



INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# Prevalencia y extensión de la calcificación arterial coronaria en población mexicana asintomática cardiovascular: estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa



Carlos Posadas-Romero<sup>a,\*</sup>, Fabiola López-Bautista<sup>a</sup>, Marco A. Rodas-Díaz<sup>b</sup>, Rosalinda Posadas-Sánchez<sup>a</sup>, Eric Kimura-Hayama<sup>c</sup>, Juan G. Juárez-Rojas<sup>a</sup>, Aida X. Medina-Urrutia<sup>a</sup>, Guillermo C. Cardoso-Saldaña<sup>a</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>d</sup> y Esteban Jorge-Galarza<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Cardiología, Hospital General San Juan de Dios, Ciudad de Guatemala, Guatemala

<sup>c</sup> Departamento de Tomografía, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

<sup>d</sup> Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Recibido el 31 de mayo de 2016; aceptado el 9 de diciembre de 2016

## PALABRAS CLAVE

Prevalencia;  
Calcificación arterial  
coronaria;  
Estudio GEA;  
México

## Resumen

**Objetivo:** La prevalencia de calcificación arterial coronaria (CAC), marcador específico de aterosclerosis, no es conocida en México. Nuestro objetivo fue investigar la prevalencia y extensión de CAC y su asociación con factores de riesgo cardiovascular en población mexicana.

**Métodos:** La CAC fue medida por tomografía computarizada multidetector en individuos asintomáticos que participaron en el estudio Genética de la Enfermedad Aterosclerosa. Los factores de riesgo cardiovascular y los medicamentos fueron registrados.

**Resultados:** La muestra incluyó 1,423 individuos (49.5% hombres), con una edad de  $53.7 \pm 8.4$  años. Los portadores de CAC mostraron prevalencias más altas de dislipidemia, diabetes, hipertensión y otros factores de riesgo. La prevalencia de CAC > 0 unidades Agatston fue de 27%, significativamente más alta en hombres (40%) que en mujeres (13%). Los valores medios del puntaje de CAC aumentaron consistentemente con la edad y fueron más altos en hombres que en mujeres en todos los grupos etarios. La edad y el c-LDL elevado se asociaron de manera independiente con la prevalencia de CAC > 0 en hombres y mujeres, mientras que la presión arterial sistólica en las mujeres, y el incremento de la edad en ambos géneros mostró una asociación independiente con la severidad de CAC.

\* Autor para correspondencia. Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, C. P. 14800, Tlalpan, México D. F., México.  
Teléfono: 55732911, ext. 1272. Fax: 55734687.

Correo electrónico: [cposadas@yahoo.com](mailto:cposadas@yahoo.com) (C. Posadas-Romero).

**Conclusiones:** En población mexicana la prevalencia y la extensión de CAC fueron mucho más altas que en mujeres y aumentaron consistentemente con la edad. Los predictores independientes de la prevalencia de CAC fueron la edad y el c-LDL.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Prevalence;  
Coronary artery  
calcification;  
GEA study;  
Mexico

## Prevalence and extent of coronary artery calcification in an asymptomatic cardiovascular Mexican population: Genetics of Atherosclerotic Disease study

### Abstract

**Objective:** The prevalence of coronary artery calcification (CAC), a specific marker of atherosclerosis, is unknown in Mexico. Our aim was to investigate the prevalence and quantity of CAC and their association with cardiovascular risk factors in a Mexican population.

**Methods:** CAC was measured by multidetector computed tomography in asymptomatic subjects who participated in the Genetics of Atherosclerotic Disease study. Cardiovascular risk factors and medication were recorded.

**Results:** The sample included 1,423 individuals (49.5% men), aged  $53.7 \pm 8.4$  years. Those with CAC showed a higher prevalence of dyslipidaemia, diabetes, hypertension, and other risk factors. The prevalence of CAC > 0 Agatston units was significantly higher among men (40%) than among women (13%). Mean values of CAC score increased consistently with increasing age and were higher in men than women in each age group. Age and high low density lipoprotein cholesterol were independently associated with prevalence of CAC > 0 in men and women, while increasing systolic blood pressure in women and age in both genders showed an independent association with CAC extension.

**Conclusions:** In the Mexican population the prevalence and extent of CAC were much higher in men than in women, and strongly increased with age. Independent predictors of CAC prevalence were age and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad aterosclerosa coronaria (EAC) es la causa principal de muerte en los países industrializados de occidente y en muchos países con economías emergentes<sup>1</sup>. En México fue poco frecuente hasta el final de la primera mitad del siglo pasado. De esa fecha hasta la actualidad, su prevalencia ha aumentado hasta alcanzar el primer lugar como causa de mortalidad en la población<sup>2,3</sup>. Su prevalencia se incrementa de forma importante con la edad y es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres<sup>4</sup>.

La aterosclerosis es un proceso extraordinariamente complejo, en cuyo inicio y progresión intervienen la inflamación y la proliferación celular en la pared arterial, mediada por citocinas, factores de crecimiento, tromboticos, hemostáticos e inmunológicos<sup>5</sup>. También participan la resistencia a la insulina y los trastornos del metabolismo lipoproteico<sup>6</sup>. El resultado de este proceso es la formación de placas ateromatosas que pueden calcificarse, y los estudios de autopsia indican que el calcio coronario siempre significa la presencia de aterosclerosis<sup>7</sup>.

La calcificación arterial coronaria (CAC) es un marcador específico de la presencia y la magnitud de la aterosclerosis<sup>4</sup>, que correlaciona de forma importante con

el área de placa histológica<sup>8</sup>. Es un factor predictor de eventos coronarios futuros en sujetos asintomáticos<sup>9</sup> y puede ser identificada y cuantificada de forma simple, rápida y no invasiva mediante tomografía computarizada<sup>7</sup>. Se han informado diferencias raciales tanto en la prevalencia como en la extensión de la CAC<sup>10-13</sup>. La evidencia disponible indica que la población latina, a pesar de tener prevalencias mayores de factores de riesgo coronario, tiene menor prevalencia de CAC en comparación con caucásicos norteamericanos<sup>11</sup>. Schmermund et al.<sup>13</sup> informaron índices menores en una población alemana en comparación con los obtenidos en sujetos blancos estadounidenses, y concluyen que el índice de calcio puede subestimar el verdadero riesgo en sujetos alemanes si se utilizan como referencia los valores norteamericanos. En México no existe información sobre la prevalencia de la calcificación coronaria, por lo que actualmente la interpretación de los resultados de tomografía se realiza utilizando valores derivados de otras poblaciones, lo que puede conducir a conclusiones no válidas. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue investigar la prevalencia y la extensión de la CAC en mestizos mexicanos adultos, sin antecedentes familiares ni personales de EAC. Además, se analizó la asociación de los factores de riesgo cardiovascular con la CAC.

## Métodos

### Población de estudio

El estudio incluyó participantes del proyecto Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), diseñado para estudiar las bases genéticas de la enfermedad arterial coronaria, y las relaciones de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes con la aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos<sup>14</sup>. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y realizado de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

De los 1,500 participantes en el grupo control del estudio GEA, se excluyeron los sujetos sin cuantificación de calcio arterial coronario ( $n = 25$ ) y aquellos con edad  $< 34$  años o  $> 74$  años ( $n = 52$ ). La muestra final analizada incluyó 1,423 individuos, con una edad de 35 a 74 años, sin historia familiar de enfermedad coronaria prematura y sin manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular (ECV). Los participantes fueron seleccionados de la población que acude al banco de sangre del Instituto, o tomados de centros de convivencia social y deportiva. Se excluyeron los individuos con historia o evidencia de enfermedad renal, hepática, tiroidea u oncológica y aquellos con tratamiento corticosteroide. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, historia familiar y personal de factores de riesgo cardiovascular, patrones de alimentación<sup>15</sup>, actividad física<sup>16</sup>, uso de medicamentos y consumo de tabaco y de alcohol.

### Mediciones clínicas y antropométricas

Después de un período de reposo de 10 min, la presión arterial se midió en posición sedente, con un esfigmógrafo digital Welch Allyn Series 5200 (Skaneateles Falls, N.Y., EE. UU.), y el promedio de las 2 últimas de 3 mediciones consecutivas fue utilizado para el análisis. La hipertensión arterial se definió con cifras de presión arterial sistólica y diastólica  $\geq 140/90$  mmHg y/o uso de medicamentos antihipertensivos. Se midieron el peso y la talla utilizando una báscula calibrada y un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania), y se calculó el índice de masa corporal dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la talla en metros. Se consideró la presencia de sobrepeso cuando el índice de masa corporal fue de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>, y de obesidad, cuando fue  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. La circunferencia de la cintura se midió con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca. La obesidad central fue considerada como cintura  $> 90$  cm en hombres y  $> 80$  cm en mujeres<sup>17</sup>.

### Mediciones bioquímicas

Se obtuvieron muestras de sangre venosa después de un período de 12 h de ayuno. La glucosa plasmática, el colesterol total (CT), los triglicéridos (Tg), el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), la apolipoproteína

B (ApoB) y la apolipoproteína A-1 se cuantificaron utilizando procedimientos enzimáticos-colorimétricos (Roche/Hitachi, Alemania) en un autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi LTD, Tokio, Japón). La precisión y la reproducibilidad de las mediciones de lípidos en el Laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología son evaluadas de forma periódica por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, GA (EE. UU.). El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) fue estimado de acuerdo con la ecuación de DeLong et al.<sup>18</sup>. El colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-no HDL) fue obtenido restando el colesterol de HDL al colesterol total. La proteína C reactiva de alta sensibilidad se determinó por medio de inmunonefelometría (BN ProSpec Nefelometer, Dade Behring, Marburgo, Alemania). El coeficiente de variación fue  $< 6\%$  en todos los ensayos. La interleucina 15 se midió por LUMINEX (Bio-Rad Inc., Hercules, California, EE. UU.). La insulina, por radioinmunoanálisis (Millipore RIA Kit ST, St. Charles, Mo, EE. UU.), con coeficientes de variación intra e interensayo de 2.1 y 6.8%, respectivamente. La hiperinsulinemia se definió como un valor  $\geq 16.97$   $\mu\text{U/mL}$  en mujeres y  $\geq 15.20$   $\mu\text{U/mL}$  en hombres. La resistencia a la insulina fue estimada por medio del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-RI), y se consideró presente cuando los valores se encontraron por arriba del percentil 75 (3.66 en mujeres y 3.38 en hombres). La concentración de adiponectina se determinó por inmunoanálisis (Quantikine ELISA, R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, EE. UU.) Para la adiponectina baja, se tomaron como referencia los valores por debajo del percentil 25 (8.67  $\mu\text{g/mL}$  en mujeres y 5.3  $\mu\text{g/mL}$  en hombres). Estos valores fueron obtenidos de una submuestra del estudio GEA que incluyó 131 hombres y 185 mujeres sin obesidad, y con valores normales de presión arterial, glucosa y lípidos. La diabetes mellitus fue definida de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes<sup>19</sup>, cuando los participantes manifestaron utilizar medicamentos para el control de la glucosa y en aquellos con diagnóstico previo de diabetes realizado por un médico. Las dislipidemias se definieron de acuerdo con los siguientes puntos de corte: hipercolesterolemia si  $\text{CT} > 200$  mg/dL o  $\text{c-LDL} > 130$  mg/dL; hipertrigliceridemia si  $\text{Tg} > 150$  mg/dL; c-HDL bajo si  $\text{c-HDL} < 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$  mg/dL en mujeres; índice aterogénico si relación  $\text{CT}/\text{c-HDL} > 4.5$ .

### Mediciones tomográficas

En todos los participantes se evaluó la CAC y se cuantificó la grasa abdominal visceral (GAV). Las mediciones se realizaron utilizando un tomógrafo multidetector de 64 (Somatom Sensation, Siemens, Malvern, PA, EE. UU.) o 256 cortes (Somatom Definition Flash, Siemens, Erlangen, Alemania) antes y después de febrero del 2009, respectivamente. El estudio se obtuvo con sincronización cardiaca mediante protocolo prospectivo con los siguientes parámetros: 120 kV, 120 mAs y grosor de corte de 3 mm. La CAC se cuantificó de acuerdo con el método de Agatston<sup>20</sup>. Para la medición de la GAV se realizó un solo corte tomográfico a nivel del espacio intervertebral L4-L5. El área transversal total del tejido adiposo abdominal fue medida utilizando el rango de atenuación entre  $-190$  y  $-30$  unidades Hounsfield. El área de GAV fue separada mediante un trazo manual siguiendo

la pared muscular abdominal y se cuantificó en centímetros cuadrados. Las imágenes fueron interpretadas por un radiólogo experto, en una estación de trabajo (Leonardo Workstation, Siemens, Forchheim, Alemania) provista de un programa dedicado para el análisis del índice de calcio (CaScoring, Siemens, Forchheim, Alemania). El test-retest para el puntaje de Agatston, utilizado para evaluar la fiabilidad intraobservador, mostró un coeficiente de correlación intra-clase muy alto (0.99).

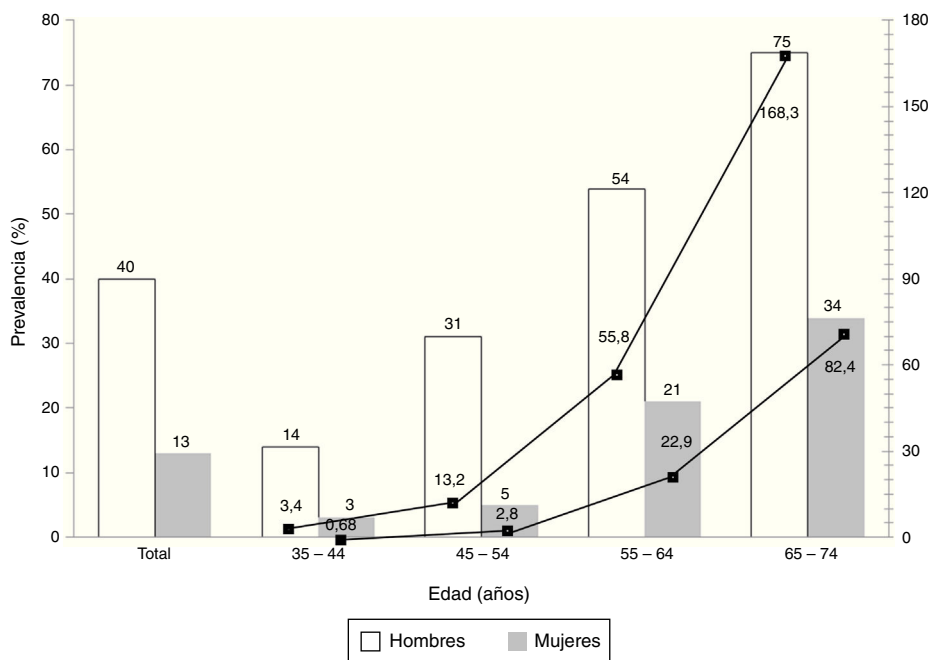
### Análisis estadístico

La población se estratificó por género. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar, mediana (rango intercuartil) o porcentajes. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba *t-Student* o *U de Mann-Whitney* para variables numéricas y  $\chi^2$  para las variables categóricas. La variable CAC se usó como variable categórica (CAC > 0 o CAC = 0) y como variable continua utilizando el puntaje de Agatston. El análisis de *correlación de Spearman* se utilizó para conocer la asociación de los diferentes factores de riesgo coronario con el logaritmo  $-\log_{10}$  del puntaje de Agatston. Mediante modelos de regresión logística binaria se evaluó la independencia de la asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la presencia de CAC. Para evaluar la independencia de la asociación de los factores de riesgo con la magnitud de la calcificación coronaria se construyó un modelo de regresión lineal múltiple en el que se incluyeron las variables que mostraron significado estadístico en el análisis univariado. Las variables incluidas en este modelo fueron tipificadas por el cambio en una desviación estándar para cada género. El valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

### Resultados

En este estudio se analizaron 1,423 individuos sin historia familiar de EAC prematura y sin datos clínicos de enfermedad cardiovascular, con una edad promedio de  $53.7 \pm 8.4$  años. La prevalencia de CAC > 0 en toda la población estudiada fue de un 27%, y se encontró significativamente más alta en los hombres (40%) que en las mujeres (13%). En comparación con los individuos con CAC = 0, los hombres y mujeres con CAC > 0 fueron de mayor edad y tuvieron valores significativamente más altos de presión arterial sistólica y diastólica, CT, c-LDL, apolipoproteína A-1, glucosa, HOMA-RI y GAV. Las mujeres con CAC > 0 mostraron, además, valores más altos de c-no HDL, Tg, índice aterogénico, ApoB e interleucina 15 que sus contrapartes con CAC = 0 (tabla 1). La mayor parte de los factores de riesgo coronario analizados tuvieron prevalencias más altas en los sujetos con CAC > 0 (tabla 2). Es de notar que se encontró que más de cuatro quintas partes de la población era portadora de obesidad abdominal, la cual alcanzó una prevalencia del 88% en el grupo de mujeres con CAC > 0. El antecedente positivo del hábito de fumar fue, como era de esperar, más frecuente en hombres y mujeres con calcificación coronaria, pero el tabaquismo actual fue menor en las mujeres con CAC > 0 y similar en los hombres de ambos grupos. El uso de medicación reguladora de lípidos y antihipertensiva se observó con más frecuencia en los sujetos portadores de CAC.

La prevalencia de CAC > 0 se analizó también en 4 grupo etarios (fig. 1). Los resultados revelaron la importante influencia de la edad, con un aumento gradual y progresivo de la prevalencia desde el 14% en hombres y el 3% en mujeres en el grupo más joven, hasta alcanzar frecuencias de 75 y 34%, respectivamente, en el grupo de mayor edad ( $p < 0.0001$ ). En la misma figura se ilustra que la extensión



**Figura 1** Prevalencia de calcificación coronaria mayor de 0 y magnitud de la calcificación vascular por edad y género. Los números en la parte superior de las columnas indican la prevalencia de la calcificación coronaria en porcentaje. Los números en el interior de las columnas indican la magnitud de la calcificación vascular en unidades Agatston.

**Tabla 1** Características clínicas de los participantes por género y calcificación arterial coronaria

	Hombres, n = 705		Mujeres, n = 718	
	CAC = 0, n = 416	CAC > 0, n = 289	CAC = 0, n = 623	CAC > 0, n = 95
Edad (años)	51 ± 8	58 ± 8**	53 ± 8	61 ± 7**
Escolaridad < prepa	225 (54.1)	146 (50.5)	467 (75)	79 (83.2)
Ingreso familiar ≤ 2 salarios	111 (26.7)	82 (28.4)	230 (36.9)	41 (43.2)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.8 [25.6-30.5]	28.1 [26.0-30.9]	27.9 [25.2-31.0]	28.4 [25.6-31.7]
Circunferencia de cintura (cm)	97.9 ± 10.1	98.9 ± 10.3	90.9 ± 11.0	92.2 ± 10.2
PAS (mmHg)	116 [108-124]	122 [112-133]**	110 [101-121]	116 [106-128]**
PAD (mmHg)	72 [68-78]	76 [70-82]**	69 [64-74]	71 [66-78]**
Historia familiar de EAC	8 (1.9)	4 (1.4)	7 (1.1)	0
ECV	84 (20.2)	66 (22.8)	145 (23.3)	21 (22.1)
EVP	30 (7.2)	22 (7.6)	59 (9.5)	7 (7.4)
Colesterol total (mg/dL)	187 [163-207]	193 [167-215]*	192 [170-214]	209 [186-234]**
c-LDL (mg/dL)	117 ± 31	122 ± 33*	118 ± 32	130 ± 32**
c-HDL (mg/dL)	39 [33-46]	42 [36-47]*	50 [41-59]	48 [42-56]
c-no HDL (mg/dL)	146 [125-169]	153 [128-172]	140 [120-162]	156 [132-183]**
Triglicéridos (mg/dL)	168 [115-241]	159 [119-208]	137 [104-186]	154 [123-203]**
ApoB (mg/dL)	97 [80-117]	98 [81-122]	91 [75-109]	98 [85-124]**
ApoA-I (mg/dL)	123 [107-141]	127 [110-147]*	142 [123-163]	150 [128-170]*
Índice CT/c-HDL	4.7 [3.8-5.7]	4.7 [3.8-5.5]	3.8 [3.1-4.6]	4.3 [3.5-5.1]**
Índice c-LDL/c-HDL	2.9 [2.3-3.5]	2.9 [2.4-3.6]	2.3 [1.7-3.0]	2.6 [2.1-3.3]*
Glucosa en ayuno (mg/dL)	91 [85-98]	94 [87-104]**	89 [83-96]	91 [83-118]*
Insulina (μUI/mL)	17 [12-24]	18 [13-24]	17 [13-23]	18 [14-27]*
HOMA-RI	3.9 [2.6-5.7]	4.3 [2.8-6.4]*	3.7 [2.6-5.4]	4.8 [2.9-7.7]*
PCR (mg/L)	1.14 [0.66-2.20]	1.53 [0.81-2.97]**	1.85 [0.94-3.95]	2.32 [1.14-4.08]
Adiponectina (μg/mL)	6.0 [3.8-9.3]	6.0 [3.9-9.2]	9.9 [6.5-15.3]	9.4 [5.0-14.8]
IL-15 (pg/mL)	1.66 [0.40-3.27]	1.60 [0.70-2.87]	1.34 [0.39-2.60]	1.61 [0.83-3.19]*
GAV (cm <sup>2</sup> )	162 [126-210]	185 [146-235]**	124 [93-165]	154 [117-188]**
CAC (unidades Agatston)	0	22.4 [4.1-85.5]	0	36.1 [7.0-82.0]

ApoA-I: apolipoproteína A-I; ApoB: apolipoproteína B-100; CAC: calcificación arterial coronaria; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECV: enfermedad cerebrovascular; EVP: enfermedad vascular periférica; GAV: grasa abdominal visceral; HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; IL-15: interleucina 15; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

Datos presentados como media ± desviación estándar, mediana [rango intercuartil] o n (%).

\* p < 0.05 comparando CAC > 0 vs. CAC = 0.

\*\* p < 0.001 comparando CAC > 0 vs. CAC = 0.

del proceso ateroscleroso, expresada en unidades Agatston (UA), se incrementó de forma paralela a la prevalencia con el aumento de la edad en ambos géneros, pero con valores significativamente ( $p < 0.001$ ) más altos en los hombres comparados con las mujeres en cada uno de los diferentes grupos de edad.

En el presente estudio también se analizaron las prevalencias de CAC utilizando varios puntos de corte (fig. 2). En ambos géneros las prevalencias más altas correspondieron a las categorías de 0.1 a 9.9 UA y de 10 a 99.9 UA. Los puntajes de CAC moderadamente altos de 100 a 399.9 UA se observaron en un 6.4% de hombres y un 1.9% de mujeres, mientras que únicamente un 2.8 y un 1% de hombres y mujeres, respectivamente, presentaron calcificación coronaria grave > 400 UA.

En la muestra total el análisis de correlación simple de Spearman mostró una asociación positiva y significativa de la presencia de CAC con la edad ( $r = 0.36$ ), la presión sistólica

( $r = 0.26$ ), la presión diastólica ( $r = 0.20$ ), la circunferencia de la cintura ( $r = 0.14$ ), el CT ( $r = 0.06$ ), el c-LDL ( $r = 0.10$ ), el c-no HDL ( $r = 0.10$ ), los Tg ( $r = 0.06$ ), la relación CT/c-HDL ( $r = 0.11$ ), la ApoB ( $r = 0.08$ ), la glucosa ( $r = 0.15$ ), la insulina ( $r = 0.05$ ), el HOMA-RI ( $r = 0.11$ ) y la GAV ( $r = 0.24$ ), e inversa con el c-HDL ( $r = -0.08$ ) y la actividad física en el trabajo ( $r = -0.10$ ) ( $p < 0.05$  para todas las variables). Con excepción de la circunferencia de cintura, el c-HDL y la actividad física en el trabajo, las asociaciones fueron similares en las mujeres, mientras que en los hombres se perdió el significado estadístico de la asociación con la circunferencia de cintura, el CT, el c-no HDL, los Tg, la relación CT/c-HDL, la ApoB y la actividad física en el trabajo. La independencia de estas asociaciones se determinó en cada género mediante análisis de regresión logística multivariado. En las mujeres el CAC > 0 se asoció con la edad, un c-LDL alto, el tabaquismo previo y con la diabetes. En los hombres, las variables con asociación independiente fueron edad, c-HDL bajo, c-LDL alto, hábito



**Tabla 2** Prevalencia de factores de riesgo coronario de acuerdo con la presencia de calcio coronario

	Hombres, n = 705		Mujeres, n = 718	
	CAC = 0, n = 416	CAC > 0, n = 289	CAC = 0, n = 623	CAC > 0, n = 95
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	29	30	32	39
Obesidad abdominal <sup>a</sup>	77	82	85	88
Hipertensión <sup>b</sup>	23	47**	26	45**
Glucosa en ayuno alterada <sup>c</sup>	7	14**	6	20**
Diabetes <sup>d</sup>	10	21**	10	28**
CT > 200 mg/dL	35	45**	39	57**
c-LDL > 130 mg/dL	30	42**	30	51**
c-HDL bajo <sup>e</sup>	54	44**	50	54
Triglicéridos > 150 mg/dL	58	55	41	52
c-no HDL > 160 mg/dL	32	41**	27	48**
Índice aterogénico <sup>f</sup> (> 4.5)	59	59	31	42*
Síndrome metabólico	45	55*	35	53**
Hábito de fumar				
Nunca	30	25*	55	51
Pasado	45	51*	25	38*
Actual	24	25	20	12*
Uso de medicamentos				
Hipolipidemiantes	13	20*	15	26*
Antihipertensivos	13	30**	18	38**

CAC: calcificación arterial coronaria; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; c-no HDL: colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; IMC: índice de masa corporal.

Los datos se presentan como porcentajes.

<sup>a</sup> Circunferencia de cintura  $\geq 80$  cm para mujeres y  $\geq 90$  cm en hombres.

<sup>b</sup> Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg o tratamiento antihipertensivo.

<sup>c</sup> Glucosa 100-125 mg/dL.

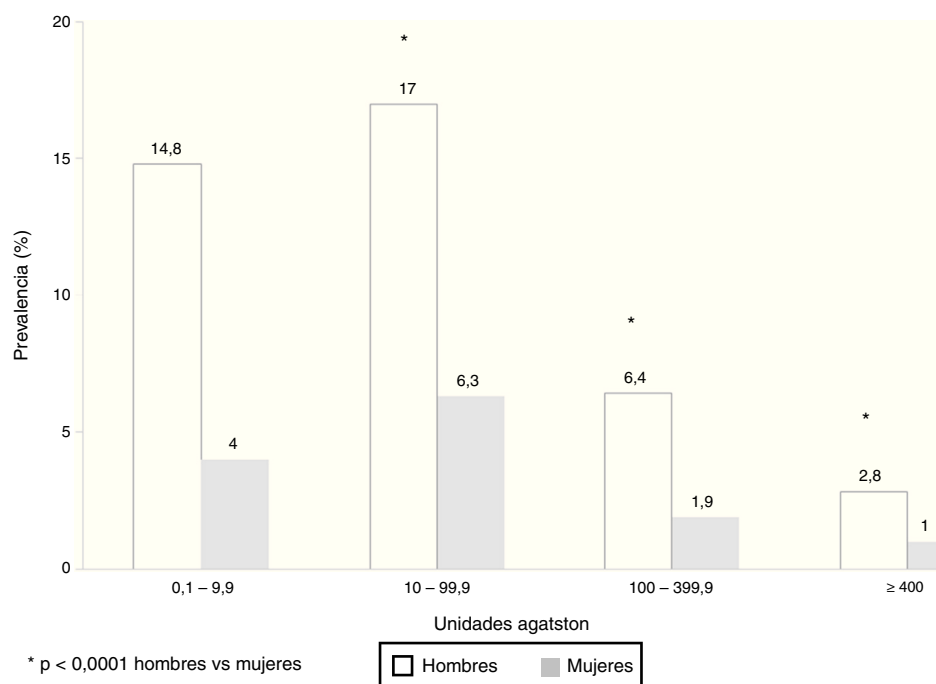
<sup>d</sup> Glucosa de ayuno  $\geq 126$  mg/dL o tratamiento hipoglucemiante/insulina.

<sup>e</sup> c-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

<sup>f</sup> Relación CT/c-HDL.

\*  $p < 0.05$  comparando CAC > 0 vs. CAC = 0.

\*\*  $p < 0.001$  comparando CAC > 0 vs. CAC = 0.

**Figura 2** Prevalencia por género de diferentes grados de calcificación coronaria.

**Tabla 3** Asociación de la presencia de calcificación arterial coronaria con factores de riesgo analizada con un modelo multivariado de regresión logística

	Hombres			Mujeres		
	RM (IC 95%)	p	R <sup>2</sup> , %	RM (IC 95%)	p	R <sup>2</sup> , %
<i>Edad</i>	1.10 [1.07-1.12]	< 0.0001		<i>Edad</i>	1.12 [1.08-1.16]	< 0.0001
<i>c-HDL bajo<sup>a</sup></i>	0.69 [0.48-1.00]	0.05		<i>c-HDL bajo<sup>a</sup></i>	1.23 [0.72-2.09]	0.44
<i>c-LDL &gt; 130 mg/dL</i>	2.25 [1.44-3.51]	< 0.0001		<i>c-LDL &gt; 130 mg/dL</i>	2.60 [1.37-4.95]	0.003
<i>ApoB</i>	0.99 [0.98-1.001]	0.10		<i>ApoB</i>	1.00 [0.99-1.01]	0.86
<i>Hábito de fumar</i>				<i>Hábito de fumar</i>		
<i>Pasado</i>	1.35 [0.88-2.05]	0.16		<i>Pasado</i>	2.08 [1.21-3.57]	0.008
<i>Actual</i>	1.65 [1.01-2.69]	0.04	29	<i>Actual</i>	0.81 [0.37-1.80]	0.62
<i>Hipertensión<sup>b</sup></i>	2.33 [1.60-3.39]	< 0.0001		<i>Hipertensión<sup>b</sup></i>	1.33 [0.79-2.23]	0.27
<i>Diabetes<sup>c</sup></i>	1.56 [0.93-2.24]	0.08		<i>Diabetes<sup>c</sup></i>	2.55 [1.37-4.73]	0.003
<i>PCR &gt; 3 mg/L</i>	1.45 [0.93-2.24]	0.09		<i>PCR &gt; 3 mg/L</i>	0.89 [0.53-1.51]	0.68
<i>HOMA-RI elevado<sup>d</sup></i>	1.11 [0.75-1.63]	0.57		<i>HOMA-RI elevado<sup>d</sup></i>	1.22 [0.69-2.15]	0.48
<i>Adiponectina baja<sup>e</sup></i>	1.09 [0.76-1.64]	0.61		<i>Adiponectina baja<sup>e</sup></i>	1.24 [0.74-2.08]	0.4
				<i>Menopausia</i>	1.33 [0.61-2.88]	0.46

ApoB: apolipoproteína B-100; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; RM: razón de momios ajustada por todas las variables enlistadas.

<sup>a</sup> c-HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.

<sup>b</sup> Presión arterial  $\geq$  140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo.

<sup>c</sup> Glucosa en ayuno  $\geq$  126 mg/dL o tratamiento hipoglucemiante.

<sup>d</sup>  $\geq$  3.66 en mujeres y  $\geq$  3.38 en hombres.

<sup>e</sup>  $\leq$  8.67  $\mu$ g/mL en mujeres y  $\leq$  5.3  $\mu$ g/mL en hombres.

de fumar actual y la hipertensión arterial. Los valores de R<sup>2</sup> indicaron que el 27 y el 29% de la variabilidad en mujeres y hombres, respectivamente, fue explicada por los factores de riesgo coronario (tabla 3). Para conocer los factores asociados con la extensión de la calcificación coronaria se utilizó un análisis de regresión lineal multivariado. En las mujeres, el incremento de una desviación estándar en la edad (8.1 años) y en la presión sistólica (17.5 mmHg) se asoció

independientemente con aumentos de 26 y 15 UA transformadas logarítmicamente, respectivamente. En los hombres, el aumento de una desviación estándar en la edad (8.7 años) se asoció de manera independiente con el aumento de 43 Ln transformadas logarítmicamente en la calcificación coronaria. Los factores de riesgo incluidos en estos modelos explicaron únicamente el 16% de la variabilidad de CAC en las mujeres y el 21% en los hombres (tabla 4).

**Tabla 4** Análisis de regresión lineal multivariado de la asociación de la extensión de la calcificación arterial coronaria con el incremento de una desviación estándar en cada factor de riesgo

	Hombres				Mujeres			
	DE	$\beta$	p	R <sup>2</sup> , %	DE	$\beta$	p	R <sup>2</sup> , %
<i>Edad (años)</i>	8.7	0.43	< 0.0001		8.1	0.26	< 0.0001	
<i>PAS (mmHg)</i>	16.3	0.03	0.55		17.5	0.15	0.01	
<i>PAD (mmHg)</i>	9.5	0.06	0.26		8.5	-0.02	0.61	
<i>c-LDL (mg/dL)</i>	32.1	0.97	0.07		32	0.07	0.20	
<i>c-HDL (mg/dL)</i>	10.5	-0.02	0.47		14	-0.03	0.39	
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	99.3	-0.04	0.31		74.4	0.001	0.99	
<i>ApoB (mg/dL)</i>	27.8	-0.06	0.24	21	27.5	-0.02	0.73	16
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	32.9	0.10	0.20		34	0.06	0.42	
<i>Insulina (mg/dL)</i>	11.4	0.05	0.72		10.3	0.01	0.90	
<i>HOMA-RI</i>	3.4	-0.05	0.73		3.2	0.11	0.44	
<i>PCR (mg/L)</i>	5.1	0.004	0.89		3.6	-0.01	0.61	
<i>GAV (cm<sup>2</sup>)</i>	66.7	0.02	0.57		52.5	0.01	0.74	
<i>Adiponectina (<math>\mu</math>g/mL)</i>	5	-0.0008	0.82		8.4	0.01	0.75	

ApoB: apolipoproteína B-100; c-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; GAV: grasa abdominal visceral; HOMA-RI: modelo homeostático de resistencia a la insulina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

Coefficiente  $\beta$  ajustado por todas las variables anotadas en la tabla.

**Tabla 5** Comparación de percentiles de calcificación coronaria por grupo de edad y género entre el Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (caucásicos e hispanos) y el presente estudio

	Hombres			Mujeres		
	Edad (años)			Edad (años)		
	45-54	55-64	65-74	45-54	55-64	65-74
<i>Caucásicos, n</i>	321	325	375	379	356	379
p50	0	28	145	0	0	13
p75	22	155	540	0	16	119
p90	110	452	1,345	8	102	391
<i>Hispanos, n</i>	205	177	149	218	196	169
p50	0	3	56	0	0	1
p75	9	75	247	0	2	51
p90	88	291	666	2	50	203
<i>Este estudio, n</i>	242	191	59	274	195	65
p50	0	0.6	22.4	0	0	0
p75	1.72	26.3	108.6	0	0	7.2
p90	24.4	139.8	522.6	0	11.9	90.9

Fuente: McClelland et al.<sup>26</sup>.

## Discusión

La EAC se asocia con factores de riesgo cardiometabólico, aparece más tempranamente y se observa con mucha mayor frecuencia en el hombre que en la mujer, y en ambos géneros su prevalencia aumenta consistentemente con la edad<sup>4</sup>. Este y otros reportes<sup>11,13</sup> muestran que la aterosclerosis subclínica, definida por la presencia de calcificación coronaria, en ausencia de síntomas cardiovasculares, tiene un patrón similar. Los resultados del presente estudio realizado en hombres y mujeres adultos, sin historia familiar de EAC prematura y sin manifestaciones clínicas de ECV, mostraron una prevalencia significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. La cantidad de CAC, evaluada mediante el puntaje de Agatston, también fue más alta en los participantes del sexo masculino. En ambos géneros, tanto la prevalencia como la magnitud de CAC se incrementaron de forma paralela con el aumento de la edad y en todos los grupos etarios fueron más altas en hombres que en mujeres.

Son pocos los estudios recientes que han investigado la prevalencia de CAC en individuos asintomáticos sin historia personal de enfermedad cardiovascular. En un estudio coreano de 5,239 individuos asintomáticos (64.8% hombres) con una edad promedio de 53 años, que por iniciativa propia acudieron al estudio tomográfico, la presencia de CAC > 0 se observó en el 40% de los hombres y en el 19.3% de las mujeres<sup>21</sup>. En una muestra poblacional de 1,647 sujetos chinos (49.7% hombres), con una edad media de 53.3 años (rango 40 a 77 años), residentes en el norte de ese país asiático, Cao et al. reportaron prevalencia de CAC en el 42% de los hombres y el 26% de las mujeres<sup>22</sup>. Otro estudio realizado en Dinamarca en 1,220 individuos de 49 a 61 años, sin enfermedad cardiovascular conocida, la presencia de CAC > 0 se encontró en el 45% de la muestra total; no se informaron resultados por género<sup>23</sup>. En sujetos de varios países del sur de Asia que viven en el Reino Unido, la calcificación coronaria estuvo presente en el 54.5% de la población total estudiada y los autores tampoco informaron

prevalencias por género<sup>24</sup>. Más recientemente, el estudio Mediadores de Aterosclerosis en Sudasiáticos viviendo en América –MASALA, por sus siglas en inglés–<sup>25</sup> comparó sus resultados con los obtenidos en el Estudio Multiétnico de Aterosclerosis –MESA, por sus siglas en inglés–<sup>11,26</sup>, que incluyó sujetos de raza blanca, afroamericana, hispana y china. En hombres, la prevalencia de CAC en sudasiáticos (67.9%) fue similar a la de los blancos (68.8%), pero más alta que las prevalencias observadas en afroamericanos (51.2%), hispanos (57.9%) y chinos (57.8%) del estudio MESA, mientras que en mujeres de las mismas razas, la prevalencias respectivas fueron 36.8, 42.6, 35.6, 35 y 40.3%. Los datos reportados por los autores del estudio MESA señalan que las prevalencias en todas las razas, incluida la hispana, son mayores a las de los hombres (40%) y mujeres (13%) del presente estudio. Para confirmar esta observación se procedió al análisis de los percentiles de calcificación coronaria específicos para edad y género. Los valores de los percentiles 50, 75 y 90 estimados en el estudio GEA (tabla 5) fueron menores en hombres y particularmente en las mujeres en el rango de edad de 45 a 74 años, comparados con los informados por el estudio MESA<sup>26</sup>.

Los mecanismos responsables de las diferencias en calcificación coronaria entre las distintas etnias no han sido aclarados. Sin embargo, algunas evidencias muestran que cambios en el metabolismo de la vitamina D<sup>27</sup> y en otras condiciones como la inflamación, hemostasia, fibrinólisis, así como factores genéticos relacionados con la calcificación<sup>28</sup>, pudieran ser la causa de esas diferencias. Considerando la muy probable semejanza genética entre los participantes latinoamericanos del estudio MESA y la de los participantes en el GEA, el hallazgo de menor prevalencia y magnitud de CAC en nuestro estudio evidencia que el entorno habitual, más adverso en los hispanos que habitan en los EE. UU., puede tener una influencia importante en las diferencias observadas. Independientemente de los mecanismos involucrados en las diferencias raciales, los hallazgos del presente estudio tienen como importante implicación clínica que el índice de calcio en la población mexicana



no puede ser interpretado utilizando como referencia los valores reportados en poblaciones de otros países.

Estudios previos en poblaciones asintomáticas han reportado que la presión sistólica, los lípidos y la obesidad se asocian consistentemente con el calcio coronario, mientras que la relación con otros factores como diabetes y tabaquismo ha sido variable<sup>29,30</sup>. En la población de GEA muchos factores de riesgo tradicionales se asociaron con la presencia de CAC > 0. Sin embargo, después de ajustar por edad, c-HDL bajo, c-LDL > 130 mg/dL, ApoB, tabaquismo pasado y actual, hipertensión, diabetes, proteína C reactiva y HOMA-RI elevados, adiponectina baja y menopausia (solo en mujeres), el análisis multivariado mostró que solamente la edad y el c-LDL elevado fueron predictores independientes de la calcificación en hombres y mujeres; en el análisis por género, la historia de tabaquismo previo y la diabetes en las mujeres, y los valores bajos del c-HDL, el hábito actual de fumar y la hipertensión arterial en los hombres, mostraron independencia en su asociación con la prevalencia de CAC > 0. Por otra parte, el aumento de la presión arterial sistólica en las mujeres y el incremento de la edad en los 2 géneros fueron los únicos factores asociados en forma independiente con la magnitud de CAC. Los factores de riesgo explicaron menos de la tercera parte de la variabilidad en la prevalencia de CAC, y aproximadamente solo una quinta parte de la variabilidad en la magnitud de la calcificación. Estos hallazgos evidencian que factores no identificados o no evaluados en el presente estudio pueden participar en el desarrollo de la calcificación coronaria.

Además de marcador específico de la carga global de aterosclerosis, el calcio coronario es un predictor independiente de eventos coronarios futuros<sup>9,31</sup>. Aunque su identificación y cuantificación han sido planteadas para mejorar la evaluación de pacientes con riesgo cardiovascular intermedio<sup>32</sup>, el método a seguir en el uso de los puntajes de CAC ha sido motivo de controversia. Unos estudios<sup>33</sup> han propuesto utilizar los percentiles, mientras que otros<sup>34</sup> recomiendan el uso de los valores absolutos. La comparación de los 2 métodos realizada por Budoff et al. demostró que el valor absoluto de CAC es mejor predictor del riesgo que los percentiles específicos de edad, género y raza<sup>35</sup>. En un análisis del estudio MESA, con una mediana de seguimiento de 3.8 años, se observó que, en comparación con individuos sin CAC, el riesgo ajustado de un evento coronario aumentó 3.6, 7.73 y 9.67 veces en los participantes con calcio coronario de 1-100, 101-300 y > 300 UA, respectivamente<sup>9</sup>. En esa investigación no se encontraron diferencias significativas entre los 4 grupos étnicos estudiados. Con estos datos como referencia, la mayor parte de los participantes en el estudio GEA con CAC > 0 (tabla 2) se encuentran en riesgo ligero, una proporción menor en riesgo moderado y menos del 3% en riesgo alto de presentar un evento coronario futuro.

## Limitaciones

El estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los resultados. Primero, al igual que en todos los estudios de tipo transversal, no es posible establecer relaciones de causalidad, sino solamente hacer inferencias. Segundo, la población incluida en el estudio GEA no es una muestra aleatoria, puesto que se formó

con personas invitadas a participar; además, la muestra estuvo limitada a un área geográfica específica, la Ciudad de México, por lo que puede no ser completamente representativa de la población general. Sin embargo, las prevalencias de sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial fueron similares a las informadas recientemente en una muestra de adultos mexicanos con representatividad nacional<sup>36</sup>. Tercero, se excluyeron las personas con historia familiar de EAC prematura, aquellas con enfermedad cardiovascular conocida o con manifestaciones clínicas cardiovasculares, lo que podría significar alguna reducción en el riesgo de aterosclerosis de los participantes.

## Dirección futura

Los resultados del seguimiento del estudio GEA permitirán determinar si la CAC se asocia a eventos cardiovasculares incidentes en población mestiza mexicana, y si esta asociación es diferente a la observada en otras poblaciones.

## Conclusiones

En resumen, este estudio muestra por primera vez que en población mestiza mexicana la CAC, identificada mediante tomografía computarizada, es más prevalente y de mayor magnitud en hombres que en mujeres y en los participantes de los 2 sexos aumenta en forma importante con la edad. Los factores de riesgo asociados de forma independiente con la presencia de CAC fueron la edad y el c-LDL elevado en ambos géneros, mientras que la extensión de CAC se asoció con la presión arterial sistólica en las mujeres y el incremento de la edad en ambos géneros.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

El estudio GEA ha sido apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Número de proyecto: SALUD-2014-1-233727).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del personal del Departamento de Endocrinología del INCICH, y a los participantes en el estudio GEA su valiosa contribución.

## Bibliografía

- López AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–57.
- Lozano R, Escamilla JA, Escobedo J, et al. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985. *Salud Publica Mex*. 1990;32:405–15.
- INEGI. Estadística de mortalidad 2011 [consultado 9 Ene 2016]. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107>
- Blankenhorn D. Coronary arterial calcification: A review. *Am J Med Sci*. 1961;242:1–9.
- Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295:180–9.
- Rifkin RD, Parisi AF, Folland E. Coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1979;44:141–7.
- Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157–62.
- Detrano R, Guerci AD, Carr J, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336–45.
- Budoff MJ, Yang TP, Shavelle RM, et al. Ethnic differences in coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:408–12.
- Bild DE, Detrano R, Peterson D, et al. Ethnic differences in coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2005;111:1313–20.
- Budoff MJ, Nasir K, Mao S, et al. Ethnic differences of the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;187:343–50.
- Schmermund A, Möhlenkamp S, Berenbein S, et al. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. *Atherosclerosis*. 2006;185:177–82.
- Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, et al. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: The genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. *PLoS One*. 2012;7:e49285.
- Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, et al. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex*. 1998;40:133–40.
- Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr*. 1982;36:936–42.
- Sánchez-Castillo CP, Velázquez-Monroy O, Berber A, et al. Anthropometric cutoff points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000. *Obes Res*. 2003;11:442–51.
- DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, et al. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *J Am Med Assoc*. 1986;256:2372–7.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13–61.
- Mautner GC, Mautner SL, Feuerstein IM, et al. Coronary artery calcification: Assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation. *Radiology*. 1994;192:619–23.
- Park HE, Kim MK, Choi SY, et al. The prevalence and distribution of coronary artery calcium in asymptomatic Korean population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28:1227–35.
- Cao HL, Chen XB, Lu JG, et al. Metabolic syndrome and coronary artery calcification: A community-based natural population study. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126:4618–23.
- Øvrehus KA, Jasinskiene J, Sand NP, et al. Coronary calcification among 3477 asymptomatic and symptomatic individuals. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:154–9.
- Koulaouzidis G, Nicoll R, Charisopoulou D, et al. Aggressive and diffuse coronary calcification in South Asian angina patients compared to Caucasians with similar risk factors. *Int J Cardiol*. 2013;167:2472–6.
- Kanaya AM, Kandula NR, Ewing SK, et al. Comparing coronary artery calcium among U. S. South Asians with four racial/ethnic groups: The MASALA and MESA studies. *Atherosclerosis*. 2014;234:102–7.
- McClelland RL, Chung H, Detrano R, et al. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113:30–7.
- Doherty TM, Tang W, Dascalos S, et al. Ethnic origin and serum levels of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 are independent predictors of coronary calcium mass measured by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 1997;96:1477–81.
- Tintut Y, Demer LL. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:555–60.
- Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: Relation to age and risk factors. *Am Heart J*. 1994;127:422–30.
- Mahoney LT, Burns TL, Stanford W, et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: The Muscatine Study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:277–84.
- 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.
- 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;49:378–82.
- Raggi P, Callister TQ, Coil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101:850–5.
- Wong ND, Budoff MJ, Pio J, et al. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J*. 2002;143:456–9.
- 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.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.