

ARTIKEL PENELITIAN

DISTRIBUSI SKOR KALSIUM ARTERI KORONER BERDASARKAN USIA DAN JENIS KELAMIN PADA POPULASI SEHAT

DISTRIBUTION OF CORONARY ARTERY CALCIUM SCORE BASED ON AGE AND GENDER IN HEALTHY POPULATION

**Andreas Hartanto Santoso¹, Caesar Rio Julyanto Putra², Josephine Rasidi²,
Hoo Felicia Davina Hadi Gunawan¹, Joshua Henrina Sundjaja¹, Irvan Cahyadi¹,
Leonardo Paskah Suciadi³**

¹ Research associates, Siloam Hospital Kebon Jeruk, Jl. Raya Pejuangan Kav. 8, Kebon Jeruk, Jakarta, 11530

² General physician, Siloam Hospital Kebon Jeruk, Jl. Raya Pejuangan Kav. 8, Kebon Jeruk, Jakarta, 11530

³ Cardiologist, Siloam Hospital Kebon Jeruk, Jl. Raya Pejuangan Kav. 8, Kebon Jeruk, Jakarta, 11530

* Korespondensi: hartanto_santoso@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Coronary Artery Calcification (CAC) score may give information in cardiovascular risk stratification asymptomatic individuals. Profiles and distribution of CAC scores are still scarce in Indonesia. This study aimed to evaluate the distribution of CAC based on age and gender in asymptomatic patients.

Methods: Subjects were asymptomatic Asian above 40 years-old undergoing cardiovascular check-up, including Computed Tomography (CT) CAC at Siloam Heart Institute, from April 2018 to August 2019. Data were obtained retrospectively and analyzed statistically with IBM SPSS version 22.

Results: A total of 1640 patients were enrolled, with males slightly more than half. The mean age was $55,6 \pm 9,6$ years, with age group of 50-59 years as the majority (35,9%). Almost half of the subjects had zero CAC score. Around two-thirds of females, particularly below 50 years old, had zero CAC scores. CAC scores >400 were more prevalent in males across all age groups. The majority of healthy males had a CAC score between 0-99. There was a positive correlation between age and CAC scores in both genders. Females with CAC score >400 were found mostly after 70 years old, ten years older than males. CAC score >1000 was more prevalent in older males compared to females.

Conclusion: The distribution of CAC score is remarkably affected by age and gender. Zero CAC score is found predominant in our subjects. CAC scores of ≥ 400 are common in males across all age groups. CAC score >1000 is more exclusively found in the elderly male.

Key Words: coronary artery calcium score, age, gender, healthy Asian, coronary artery calcification

ABSTRAK

Pendahuluan: Skor kalsifikasi arteri koroner (KAK) dapat memberikan informasi dalam stratifikasi risiko kardiovaskular pada individu tanpa gejala. Profil dan distribusi dari skor KAK masih sangat jarang di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi distribusi KAK berdasarkan usia dan jenis kelamin pada pasien tanpa gejala.

Metode: Subjek meliputi individu sehat dengan usia 40 tahun ke atas yang menjalani pemindai *Computed Tomography* (CT) kalsifikasi arteri koroner pada pemeriksaan rutin kardiovaskular di *Siloam Heart Institute* pada April 2018 hingga Agustus 2019. Pemindaian *computerized tomography* (CT) untuk menilai KAK dilakukan dengan menggunakan multi-detektor 64-slice dari mesin *SOMATOM Definition Flash Siemens Dual-source*. Data diperoleh secara retrospektif dan dianalisis secara statistik dengan IBM SPSS versi 22.

Hasil: Sebanyak 1640 pasien diikutsertakan pada penelitian ini, dengan jumlah laki-laki sedikit lebih banyak. Usia rata-rata $55,6 \pm 9,6$ tahun dengan kelompok usia terbanyak 50-59 tahun (35,9%). Hampir setengah dari total subjek memiliki skor KAK nol. Sekitar dua pertiga kelompok perempuan terutama di bawah usia 50 tahun memiliki skor KAK nol. Pada skor KAK >400 lebih sering pada laki-laki di semua kelompok umur. Sebagian besar laki-laki sehat memiliki skor KAK antara 0-99. Terdapat korelasi positif antara usia dan skor KAK pada kedua jenis kelamin. Perempuan dengan skor KAK >400 ditemukan pada kelompok usia di atas 70 tahun, 10 tahun lebih tua dibanding dengan laki-laki. Skor KAK >1000 lebih umum pada kelompok laki-laki yang lebih tua dibanding dengan perempuan.

Simpulan: Distribusi skor KAK sangat dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin. Skor KAK nol mendominasi pada subjek penelitian kami. Skor KAK ≥ 400 lebih sering pada laki-laki pada setiap kelompok usia. Skor KAK > 1000 khususnya ditemukan pada laki-laki usia tua

Kata Kunci: skor kalsium arteri koroner, usia, jenis kelamin, Asia sehat, klasifikasi arteri koroner

PENDAHULUAN

Skor klasifikasi arteri koroner (KAK) dapat memberikan informasi dalam stratifikasi risiko kardiovaskular pada individu tanpa gejala.¹ Bukti epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi dan tingkat keparahan Penyakit Jantung Koroner (PJK) bervariasi terhadap jenis etnis.^{2,3} Populasi Asia memiliki beban PJK yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan populasi Barat meskipun memiliki faktor risiko konvensional yang serupa.⁴ Hingga saat ini mekanisme yang bertanggung jawab atas perbedaan etnis dalam risiko PJK masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.^{5,6} Pada masa lalu, Klasifikasi Arteri Koroner (KAK) telah diidentifikasi sebagai penanda baru yang bermakna dalam perkembangan menjadi atherosklerotik dan terbukti berkorelasi baik dengan beban total plak koroner.^{7,8}

Meskipun terdapat beberapa penelitian yang mengevaluasi prevalensi KAK di antara kelompok etnis yang berbeda seperti pada *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), penelitian saat ini menunjukkan bahwa di luar faktor etnik, faktor lain seperti geografi dan budaya dapat mempengaruhi skor kalsium.⁹ Sebagian besar studi KAK telah dilakukan di negara Barat, sedangkan data prevalensi dan distribusi KAK pada penduduk Asia khususnya di Indonesia masih sangat kurang. Oleh sebab itu, kami melakukan penelitian mengenai distribusi KAK berdasarkan usia dan jenis kelamin pada populasi sehat di tempat kami untuk mendapatkan profil skor

KAK di daerah perkotaan, karena pusat jantung kami terletak di daerah padat penduduk di wilayah Jakarta Barat.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif pada populasi Asia sehat berusia di atas 40 tahun yang menjalani pemeriksaan rutin kardiovaskular di *Siloam Heart Institute* Kebon Jeruk, dari periode April 2018 hingga Agustus 2019. Subjek yang diikutkan pada penelitian harus tidak memiliki keluhan. Sedangkan subjek dengan riwayat intervensi perkutaneus atau bedah koroner tidak diikutkan pada penelitian. Komisi etik rumah sakit telah menyetujui penelitian ini. Data demografis subjek dikumpulkan dengan meninjau rekam medis dan melakukan panggilan telepon jika diperlukan lebih lanjut. Data tentang perhitungan skor KAK diperoleh dari *database* online pada komputer kami di rumah sakit Siloam.

Pemindaian *computerized tomography* (CT) untuk menilai KAK dilakukan dengan menggunakan multi-detektor 64-slice dari mesin SOMATOM *Definition Flash Siemens Dual-source*. Skor KAK kuantitatif dihitung seperti yang dijelaskan oleh Agatston, *et al.*¹⁰ Jumlah kalsium koroner dapat dihitung secara non-invasif menggunakan CT dan perhitungannya dapat menggunakan skor Agatston, skor volume, atau massa kalsium.¹⁰⁻¹² Kami memilih skor Agatston dibandingkan teknik lainnya, karena beberapa penelitian yang me-

neliti tentang stratifikasi risiko didasarkan pada skor ini.¹³ Kalsifikasi didefinisikan sebagai lesi hiperatenuasi di atas ambang batas 130 unit Hounsfield dengan luas tiga piksel atau lebih (1mm^2).¹⁰ Skor dihitung berdasarkan luas kalsifikasi per penampang koroner, dikalikan dengan faktor yang bergantung pada jumlah maksimum kalsium dalam suatu penampang (sistem nilai berdasarkan *Hounsfield Units of dense* kalsifikasi di setiap arteri koroner mayor).¹⁰ Jumlah kalsium di koroner kanan, anterior kiri, dan arteri sirkumfleksa kiri menghasilkan skor Agatston total.¹⁰

Variabel data kontinu dinyatakan sebagai mean \pm SD, sedangkan untuk data variabel kategorik dinyatakan sebagai frekuensi dan persentase. Kami menggunakan uji Mann Whitney U untuk membandingkan data antar kelompok dan nilai $p < 0,05$ bermakna secara statistik. Data dimasukkan ke dalam Microsoft

Excel (2010), disunting dan dipindahkan ke IBM SPSS versi 22 untuk analisis statistik. Nilai skor kalsium dibulatkan ke bilangan bulat terdekat dan data yang dihasilkan dikelompokkan menjadi empat kategori klasifikasi arteri koroner, yaitu 0 (tidak ada), 1-99 (ringan), 100-399 (sedang) dan ≥ 400 (berat).¹⁴

HASIL

Sebanyak 1640 subjek menjalani CT non-kontras arteri koroner dari April 2018 hingga Agustus 2019 di rumah sakit kami. Usia rata-rata subjek adalah $55,6 \pm 9,6$ tahun, dengan jumlah laki-laki sedikit lebih banyak dalam penelitian ini ($n=862$, 52,6%). Subjek penelitian sebagian besar berada pada kelompok umur 50-59 tahun ($n=590$, 35,9%), sedangkan subjek usia lanjut pada kelompok umur ≥ 70 tahun sebanyak 8,4% ($n=138$). Profil subjek penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Profil Demografis

Karakteristik	Frekuensi, n (%)
Usia (mean \pm SD)	$55,6 \pm 9,6$
Usia (tahun)	
40 – 49	497 (30,3)
50 – 59	590 (35,9)
60 – 69	415 (25,3)
≥ 70	138 (8,4)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	862 (52,6)
Perempuan	778 (47,4)
Skor KAK	
Tidak ada (0)	811 (49,5)
Ringan (1-99)	459 (28)
Sedang (100-399)	201 (12,3)
Berat (≥ 400)	169 (10,3)

Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas subjek pada penelitian kami memiliki nilai nol ($n=811$, 49,5%), sedangkan jumlah subjek

yang memiliki KAK ≥ 400 paling sedikit ($n=169$, 10,3%). Skor KAK selain nol ditemukan di sebagian besar kelompok laki-laki ($n=527$,

61,2%), sedangkan skor KAK nol didominasi oleh dua pertiga kelompok perempuan. Jumlah subjek laki-laki dengan KAK ≥ 400 hampir tiga kali lebih tinggi dari perempuan di semua kelompok usia (nilai $p < 0,001$) (Tabel 2).

Peningkatan usia memiliki korelasi paralel dengan peningkatan skor KAK pada kedua kelompok jenis kelamin (Tabel 3). Pada populasi perempuan, skor KAK ≥ 400 lebih umum diidentifikasi setelah usia 70 tahun. Sedangkan pada laki-laki, skor ini terlihat pada kelompok usia muda di atas 60 tahun, yaitu

sekitar sepertiga pada kelompok usia ini. Skor KAK yang sangat tinggi > 1000 secara eksklusif lebih sering ditemukan pada laki-laki usia lanjut dibandingkan dengan subjek perempuan (Gambar 1). Skor KAK nol pada perempuan umum ditemukan pada kelompok usia di bawah 60 tahun, sedangkan pada laki-laki ditemukan pada usia di bawah 50 tahun. Lebih lanjut, skor KAK yang lebih tinggi dari 400 secara signifikan lebih umum pada subjek laki-laki di setiap kelompok umur dibandingkan dengan kelompok perempuan (Tabel 4 dan 5).

Tabel 2. Distribusi Skor Kalsium Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Klasifikasi Arteri Koroner, n (%)				Jumlah, n(%)
	0	1 – 99	100 – 399	≥ 400	
Laki-laki	335 (38,8)	274 (31,8)	127 (14,7)	126 (14,6)	862 (100)
Perempuan	476 (61,2)	185 (23,8)	74 (9,5)	43 (5,5)	778 (100)
Jumlah, n (%)	811 (49,5)	459 (28)	201 (12,3)	169 (10,3)	1640 (100)

Tabel 3. Distribusi Skor Kalsium Berdasarkan Kelompok Usia

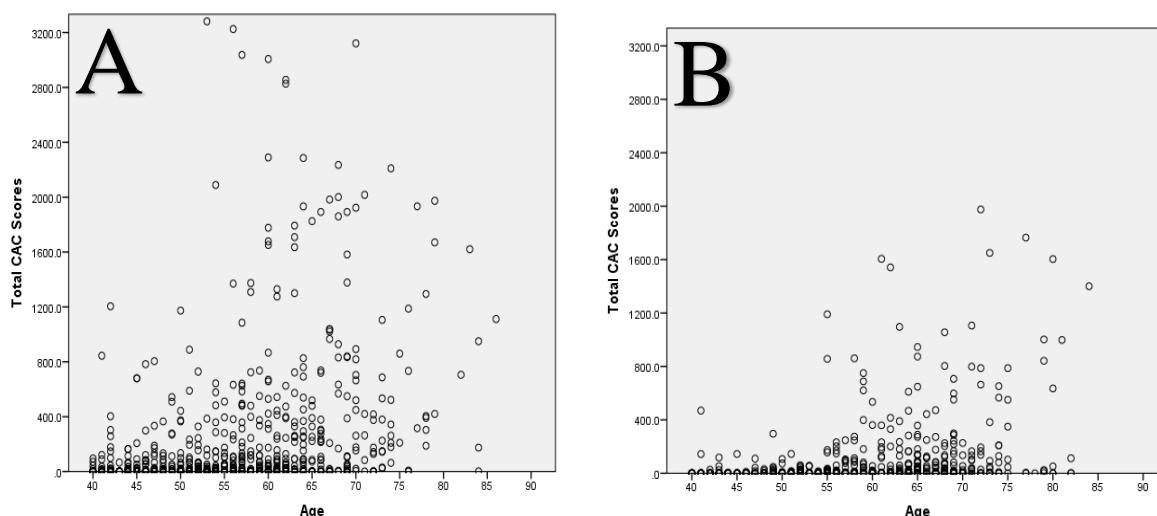
Usia (Tahun)	Klasifikasi Arteri Koroner, n (%)				Jumlah, n(%)
	0	1 – 99	100 – 399	≥ 400	
40 – 49	350(70,4)	110(22,1)	27(5,4)	10(2)	497(100)
50 – 59	320(54,2)	173(29,3)	60(10,1)	37(6,3)	590(100)
60 – 69	123(29,6)	140(33,7)	77(18,5)	75(18)	415(100)
≥ 70	18(13)	36(26,1)	37(26,8)	47(34)	138(100)
Jumlah, n (%)	811(49,5)	459(28)	201(12,3)	169(10,3)	1640(100)

Tabel 4. Distribusi Skor Kalsium Berdasarkan Kelompok Usia pada Kelompok Laki-laki

Usia (Tahun)	Klasifikasi Arteri Koroner, n (%)				Jumlah, n(%)
	0	1 – 99	100 – 399	≥ 400	
40 – 49	189(60,8)	91(29,3)	22(7)	9(2,9)	311(100)
50 – 59	110(37,7)	107(36,6)	45(15,4)	30(10,3)	292(100)
60 – 69	34(17,5)	65(33,5)	38(19,6)	57(29,4)	194(100)
≥ 70	2(3,1)	11(16,9)	22(33,8)	30(46,2)	65(100)
Jumlah, n (%)	335(38,9)	274(31,8)	127(14,7)	126(14,6)	862(100)

Tabel 5. Distribusi Skor Kalsium Berdasarkan Kelompok Usia pada Kelompok Perempuan

Usia (Tahun)	Klasifikasi Arteri Koroner, n (%)				Jumlah, n(%)
	0	1 – 99	100 – 399	≥400	
40 – 49	161(86,6)	19(10,2)	5(2,7)	1(0,5)	186
50 – 59	210(70,5)	66(22,1)	15(5)	7(2,3)	298
60 – 69	89(40,3)	75(33,9)	39(17,6)	18(8,1)	221
≥ 70	16(21,9)	25(34,2)	15(20,5)	17(23,3)	73
Jumlah, n (%)	476(61,2)	185(23,8)	74(9,5)	43(5,5)	778

**Gambar 1.** Diagram plot skor KAK berdasarkan usia pada kelompok laki-laki dan perempuan; Laki-laki (A); Perempuan (B)

DISKUSI

Penelitian ini menggambarkan skor KAK berdasarkan usia dan jenis kelamin pada individu sehat yang melakukan pemeriksaan rutin kardiovaskular di rumah sakit kami. Sejauh yang kami ketahui, penelitian ini merupakan penelitian dengan jumlah subjek terbesar mengenai distribusi skor KAK yang dilakukan pada populasi sehat di Indonesia. Skor KAK nol mendominasi temuan pada kedua kelompok jenis kelamin. Pada penelitian ini, jumlah KAK nol yang ditemukan pada perempuan sebanyak 61,1%, sedangkan pada laki-laki ditemukan sebanyak 38,6%, hal ini serupa dengan hasil dalam penelitian *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) yang menunjukkan skor KAK nol pada 62% perem-

puan dan 40% laki-laki.¹⁵

Seperti yang kita ketahui, skor KAK akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, baik pada kelompok laki-laki maupun perempuan. Namun, keparahan KAK lebih signifikan pada kelompok laki-laki dibandingkan dengan kelompok perempuan pada usia yang sama.^{16,17} Pada perempuan, awal proses klasifikasi di arteri koroner seperti yang ditunjukkan pada skor KAK bukan nol, memiliki jeda waktu sekitar 10 tahun lebih lambat dibanding kelompok laki-laki.¹⁸ Hal ini menjadi perhatian pada hasil penelitian kami, bahwa yaitu skor KAK nol diharapkan ditemukan pada perempuan berusia di bawah 60 tahun dan pada laki-laki berusia di bawah 50 tahun. Pengaruh hormonal antara laki-laki dan perempuan,

terutama estrogen, yang muncul sebagai faktor pelindung yang signifikan selalu menjadi akar perbandingan dalam tingkat penyakit kardiovaskular antara perempuan dibanding laki-laki.¹⁹ Batas usia kami untuk skor KAK nol pada kedua jenis kelamin sama dengan hasil penelitian Yuki Ohmoto-Sekine, *et al.* di Jepang.²⁰ Namun, dalam sebuah penelitian pada populasi di Amerika Serikat, terdapat perbedaan batas usia untuk skor KAK nol yaitu pada untuk laki-laki <40 tahun dan untuk perempuan <50 tahun.²⁰ Alasan perbedaan skor KAK di antara etnis belum jelas, meskipun Sekikawa, *et al.* telah mengusulkan penjelasan untuk perbedaan ini tidak hanya berdasarkan faktor genetik tetapi juga karena faktor lingkungan, termasuk asupan makanan dan perilaku.²¹ Terdapat hubungan yang jelas antara skor KAK dan penyakit kardiovaskular di masa mendatang pada individu sehat tanpa gejala. Skor KAK yang lebih rendah pada populasi Jepang secara umum dapat menjelaskan kejadian kardiovaskular mayor yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi Amerika Serikat dan Eropa.²⁰ Menurut pedoman ACC/AHA, individu dengan risiko prediksi menengah ($\geq 7,5\%$ hingga $<20\%$ risiko ASCVD 10 tahun) direkomendasikan untuk melakukan pengukuran skor kalsium arteri koroner untuk tujuan pengambilan keputusan untuk terapi pengobatan.²²

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, data yang kami peroleh hanya dari satu tempat, secara retrospektif, dan penampang lintang dari database komputer kami. Karena subjek yang dilibatkan dalam pene-

litian ini merupakan hasil dari pemeriksaan kesehatan tertentu (pemeriksaan kardiologi), latar belakang medis yang lengkap, termasuk diabetes yang sudah ada sebelumnya, dislipidemia, obesitas, dan status merokok tidak dicatat. Selain itu, tindak lanjut untuk subjek tidak dapat dilakukan, jadi tidak terdapat data mengenai efek jangka panjang berdasarkan skor KAK.

SIMPULAN

Distribusi KAK sangat dipengaruhi oleh usia dan jenis kelamin, peningkatan skor KAK terjadi seiring dengan pertambahan usia dan peningkatannya terjadi lebih dini pada jenis kelamin laki-laki. Skor KAK nol adalah temuan dominan pada subjek tanpa gejala pada penelitian kami, terutama pada perempuan dan kelompok usia yang lebih muda. Sebaliknya, pada kelompok laki-laki lebih sering memiliki skor KAK ≥ 400 di setiap kelompok umur, sedangkan hal ini lebih sering terjadi pada kelompok perempuan di atas 70 tahun. Temuan Skor KAK yang sangat tinggi >1000 ditemukan hampir selalu pada kelompok laki-laki usia lanjut dibandingkan dengan kelompok perempuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: Past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):579–96.
2. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Clinical cardiology: New frontiers global burden of cardiovascular diseases. *Circulation*. 2001;104(C):2746–53.
3. Han D, Ó Hartaigh B, Gransar H, Lee JH, Choi SY, Chun EJ, *et al.* Prevalence and distribution of coronary artery calcification in asymptomatic United States and Korean adults – Cross-sectional

- propensity-matched analysis. *Circ J.* 2016;80(11):2349–55.
4. Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadowaki T, Kadowaki S, Zaid M, et al. Cross-sectional comparison of coronary artery calcium scores between Caucasian men in the United States and Japanese men in Japan: The multi-ethnic study of atherosclerosis and the Shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(6):590–8.
 5. Meadows TA, Bhatt DL, Cannon CP, Gersh BJ, Röther J, Goto S, et al. Ethnic differences in cardiovascular risks and mortality in atherothrombotic disease: Insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(10):960–7.
 6. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, Whincup P, Sattar N, Forouhi NG, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) - A prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2013;61(17):1777–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.046>
 7. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336–45.
 8. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J, Fitzpatrick LA, et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: A histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):126–33.
 9. Pereira AC, Gomez LM, Bittencourt MS, Staniak HL, Sharovsky R, Foppa M, et al. Age, gender, and race-based coronary artery calcium score percentiles in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Clin Cardiol.* 2016;39(6):352–9.
 10. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827–32.
 11. Callister TQ, Cool B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: Improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology.* 1998;208(3):807–14.
 12. Hoffmann U, Siebert U, Bull-Stewart A, Achenbach S, Ferencik M, Moselewski F, et al. Evidence for lower variability of coronary artery calcium mineral mass measurements by multi-detector computed tomography in a community-based cohort - Consequences for progression studies. *Eur J Radiol.* 2006;57(3):396–402.
 13. Bodenheimer MM. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron beam computed tomography in patients undergoing coronary arteriography. *Circulation.* 2002;105(17).
 14. Parikh P, Shah N, Ahmed H, Schoenhagen P, Fares M. Coronary artery calcium scoring: Its practicality and clinical utility in primary care. *Cleve Clin J Med.* 2018;85(9):707–16.
 15. Neves PO, Andrade J, Monçao H. Coronary artery calcium score: current status. *Radiol Bras.* 2017;50(3):182–9.
 16. Asafu Adjaye Frimpong G, Owusu IK, Anyitey-Kokor IC, Wiafe-Kwakye CSNS, Aboagye E, Coleman NE, et al. Age–gender distribution of coronary artery calcium score in a black African population in Ghana. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:75–80.
 17. Budoff MJ, Nasir K, Mao S, Tseng PH, Chau A, Liu ST, et al. Ethnic differences of the presence and severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;187(2):343–50.
 18. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2006;113(1):30–7.
 19. Makaryus AN, Sison C, Kohansieh M, Makaryus JN. Implications of gender difference in coronary calcification as assessed by ct coronary angiography. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(Suppl. 4):51–5.
 20. Ohmoto-Sekine Y, Yanagibori R, Amakawa K, Ishihara M, Tsuji H, Ogawa K, et al. Prevalence and distribution of coronary calcium in asymptomatic

- Japanese subjects in lung cancer screening computed tomography. *J Cardiol* [Internet]. 2016;67(5):449–54.
21. Sekikawa A, Curb JD, Ueshima H, El-Saed A, Kadokawa T, Abbott RD, et al. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men: A cross-sectional study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(6):417–24.
22. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Vol. 140, *Circulation*. 2019. 596–646 p.