

Paulo Henrique Nascimento Harada

**Avaliação da associação da gordura pericárdica medida pela
tomografia computadorizada com o escore de cálcio coronário em
pacientes renais crônicos não dialíticos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Raul Dias dos Santos Filho

São Paulo 2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Harada, Paulo Henrique Nascimento

Avaliação da associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com o escore de cálcio coronário em pacientes renais crônicos não dialíticos / Paulo Henrique Nascimento Harada. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Raul Dias dos Santos Filho.

Descritores: 1.Insuficiência renal crônica 2.Tecido adiposo 3.Calcificação vascular 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Obesidade 6.Aterosclerose

USP/FM/DBD-304/15

“É sempre sensato olhar em frente, mas é difícil olhar para além do que se pode enxergar”

Winston Churchill

Dedicatória

Aos meus pais, Jorge e Maria do Socorro, pela incansável dedicação e amor recebidos.
Carrego vocês em minha essência, e minhas conquistas também são tuas.

Aos meus irmãos, Carlos André e Luiz Gustavo, pela alegria do convívio e aprendizado dos conflitos. Devo parte de minha força interior a vocês.

À minha filha por nascer, Cecília, pela ainda sutil, mas inspiradora presença em minha vida. Que possamos cultivar um futuro repleto de sentido.

À minha querida esposa, Fernanda, pelo profundo amor e companheirismo. Seu apoio foi vital, e que nosso futuro seja tão desafiador e pleno quanto o passado.

Agradecimentos

Ao meu orientador, professor Raul Dias dos Santos Filho, pela oportunidade de testemunhar os princípios e prazeres de uma vida dedicada à busca do conhecimento.

À Dra. Maria Eugênia Fernandes Canziani, pela generosidade e firme dedicação durante todo o processo.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pelo indispensável suporte na análise e processamento das imagens.

Ao Dr. Marcelo M. Lemos, pela generosidade e confiança no compartilhamento dos dados.

Ao Dr. Leonardo Mateus Lima, pelo admirável compromisso e dedicação ao projeto.

Aos amigos do departamento de Dislipidemias; Dra. Ana Paula C. Marte, Dr. Wilson S. Filho, Dra. Viviane R. Zorzanelli, Dr. Márcio H. Miname, Dr. Leonardo C. Mangili, Dr. Renato Alves, Dr. Júlio A.C. Navarro, Sueli Stifoni; pelo suporte e aprendizado na convivência diária.

A Neusa R. Dini e Juliana Lattari S. Pagni, pelo fundamental apoio e compreensão dispensados.

Ao Dr. Sérgio F. de Oliveira, pela confiança depositada em mim e por sua inspiradora integridade.

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de figuras e tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia da doença renal crônica.....	2
1.2	Morbimortalidade cardiovascular na DRC não dialítica.....	3
1.3	Calcificação arterial coronária na DRC não dialítica.....	4
1.4	Parâmetros de obesidade, morbimortalidade cardiovascular e CAC na DRC não dialítica.....	4
1.5	Associação da gordura pericárdica e CAC na população geral.....	5
1.6	Associação de gordura pericárdica e CAC na doença renal crônica.....	7
2	JUSTIFICATIVA E OBJETIVO	8
3	MATERIAL E MÉTODOS	10
3.1	Amostra do estudo.....	11
3.2	Avaliação clínica.....	12
3.3	Avaliação laboratorial.....	12
3.4	Avaliação ecocardiográfica.....	13
3.5	Avaliação do escore de cálcio coronário.....	13
3.6	Avaliação de gordura pericárdica, gordura abdominal visceral e subcutânea.....	14
3.7	Análise estatística.....	19
3.8	Questões éticas.....	20
4	RESULTADOS	22
4.1	Análise descritiva geral da amostra.....	23

4.2	Descrição da gordura pericárdica e suas associações.....	26
4.3	Análise descritiva da calcificação arterial coronária e distribuição de GP em seus estratos.....	30
4.4	Análise descritiva estratificada pela presença de cálcio coronário.....	33
4.5	Associação das gorduras visceral abdominal e pericárdica com presença de cálcio coronário.....	33
4.6	Limiares de gordura pericárdica e associação com presença de cálcio coronário.....	37
5	DISCUSSÃO	41
5.1	Associação independente da gordura pericárdica com presença de cálcio coronário.....	42
5.2	Potenciais mecanismos fisiopatológicos.....	42
5.3	Evidências prévias de associação de gordura pericárdica com calcificação coronária em pacientes com doença renal crônica.....	43
5.4	Limiares de gordura pericárdica e associação com presença de cálcio coronário.....	44
5.5	Implicações clínicas e perspectivas futuras.....	45
6	LIMITAÇÕES	46
7	CONCLUSÕES	48
8	REFERÊNCIAS	50

Lista de abreviaturas

CA	Circunferência abdominal
CAC	Calcificação arterial coronária
DAC	Doença arterial coronária
DRC	Doença renal crônica
GE	Gordura epicárdica
GP	Gordura pericárdica
GSA	Gordura subcutânea abdominal
GVA	Gordura visceral abdominal
MCP	<i>monocyte chemotactic protein</i>
RFGe	Ritmo de filtração glomerular estimado
ROC	<i>receiver operating characteristic curve</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Lista de símbolos

< menor que

> maior que

= igual

± mais ou menos

mmHg milímetros de mercúrio

ml/min mililitros por minuto

cm² centímetros quadrados

cm³ centímetros cúbicos

kg/m² quilogramas por metro quadrado

n número da amostra

p nível descritivo de probabilidade do teste

r coeficiente de correlação

Lista de figuras

Figura 1 - Área seccional (axial) da gordura pericárdica.....	15
Figura 2 - Volume da gordura pericárdica.....	16
Figura 3 - Superfície interna da gordura pericárdica.....	17
Figura 4 - Área seccional (axial) da gordura subcutânea e visceral abdominal.....	18
Figura 5 - Histograma de índice de massa corpórea.....	24
Figura 6 – Histograma de circunferência abdominal sexo específico.....	25
Figura 7 – Histograma de ritmo de filtração glomerular.....	26
Figura 8A – Histograma de gordura pericárdica.....	27
Figura 8B – Histograma de gordura pericárdica sexo específico.....	28
Figura 9A – Histograma de escore de cálcio coronário.....	31
Figura 9B – Histograma de escore de cálcio coronário sexo específico.....	32
Figura 10 – Curva ROC de gordura pericárdica e gordura visceral abdominal para a presença de cálcio coronário.....	36
Figura 11A – Sensibilidade e especificidade de valores de gordura pericárdica para presença de cálcio coronário em homens.....	39
Figura 11B – Sensibilidade e especificidade de valores de gordura pericárdica para presença de cálcio coronário em mulheres.....	40

Lista de tabelas

Tabela 1 - Análise descritiva da toda amostra e estratificada por presença de cálculo coronário.....	23
Tabela 2 - Análise descritiva de parâmetros de obesidade estratificados por sexo.....	28
Tabela 3 – Correlações da gordura pericárdica e comparação entre categorias.....	29
Tabela 4 - Tabela de correlação entre os parâmetros de adiposidade.....	30
Tabela 5 - Categorias de escore de cálcio e respectivos volumes de gordura pericárdica.....	32
Tabela 6 - Variáveis associadas à presença de cálculo coronário por regressão logística univariada.....	34
Tabela 7 – Associação de gordura pericárdica com presença de cálculo coronário por regressão logística ajustada.....	34
Tabela 8 - Associação de gordura epicárdica com presença de cálculo coronário por regressão logística ajustada.....	35
Tabela 9A - Tabela de classificação para presença de cálculo coronário segundo limiares de gordura pericárdica em homens.....	37
Tabela 9B - Tabela de Classificação para presença de cálculo coronário segundo limiares de gordura pericárdica em Mulheres.....	38

Resumo

Harada PHN. *Avaliação da associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com o escore de cálcio coronário em pacientes renais crônicos não dialíticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

A gordura pericárdica (GP), um componente do tecido adiposo visceral, tem sido consistentemente relacionada com aterosclerose coronária na população geral. Este estudo avaliou a associação entre GP e a calcificação arterial coronária (CAC) em pacientes com doença renal crônica (DRC) não dialítica. Este é um estudo transversal post-hoc da linha de base de coorte prospectiva de 117 pacientes com DRC em seguimento ambulatorial sem doença coronária manifesta (idade, $56,8 \pm 11$ anos; 64% do sexo masculino; 95,1% hipertensos; 25,2% diabéticos; 15,5% com história prévia de tabagismo; e estágios 2 a 5 da DRC e ritmo de filtração glomerular estimado de $36,8 \pm 18,1$ ml/min). O escore de CAC, volume de GP e gordura visceral abdominal (GVA) foram medidos por tomografia computadorizada. A associação da GP, como variável contínua, com a presença de CAC foi analisada por regressão logística multivariada. CAC (escore de cálcio >0) esteve presente em 59,2% dos pacientes. Na comparação com os pacientes sem CAC, aqueles com CAC eram 10 anos mais velhos, apresentaram maior proporção de homens (78,7% versus 42,9%, $p < 0,001$), tiveram maior circunferência de abdominal ($95,9 \pm 10,7$ versus $90,2 \pm 13,2$ centímetros, $p = 0,02$), maior volume de GP ($224,8 \pm 107,6$ versus $139,1 \pm 85,0$ cm³, $p < 0,01$), e maior área de GVA ($109,2 \pm 81,5$ versus $70,2 \pm 62,9$ cm², $p = 0,01$). Em análise multivariada ajustada para idade, sexo, diabetes, história de tabagismo, história de tabagismo, e hipertrofia ventricular concêntrica; GP esteve significativamente associada com a presença de CAC (OR: 1,88 95% IC: 1,03–3,43 por desvio padrão, $p = 0,04$). GP permaneceu associada com CAC mesmo após ajuste adicional para ritmo de filtração glomerular e fósforo sérico (OR: 1,85 95% IC: 1,00 – 3,42, $p = 0,05$). A GP está independentemente associada com CAC em pacientes com DRC não dialítica.

Descritores: 1. Insuficiência renal crônica 2. Tecido adiposo 3. Calcificação vascular 4. Tomografia computadorizada por raios X 5. Obesidade 6. Aterosclerose

Summary

Harada PHN. *Assessment of the association of pericardial fat measured by computed tomography and the coronary artery calcium score in not on dialysis chronic renal disease patients*. [thesis].

São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Pericardial fat (PF), a component of visceral adipose tissue has been consistently related to coronary atherosclerosis in the general population. This study evaluated the association between PF and coronary artery calcification (CAC) in non-dialysis dependent chronic kidney disease (CKD) patients. This is a post-hoc cross sectional analysis of the baseline of a prospective cohort of 117 outward CKD patients without manifest coronary artery disease (age, 56.9 ± 11.0 years, 64,1% males, 95.1% hypertensive, 25.2% diabetics, 15.5% ever smokers, CKD stage 2 to 5 with estimated glomerular filtration rate 36.8 ± 18.1 ml/min). CAC scores, PF volume and abdominal visceral fat (AVF) areas were measured by computed tomography. The association of PF as a continuous variable with the presence of CAC was analyzed by multivariate logistic regression. CAC (calcium score >0) was present in 59.2% patients. On the comparison with patients with no CAC, those with CAC were 10 years older on average, had a higher proportion of male gender (78.7% vs. 42.9%, $p < 0.001$), and had higher values of waist circumference (95.9 ± 10.7 versus 90.2 ± 13.2 cm, $p = 0.02$), PF volumes (224.8 ± 107.6 versus 139.1 ± 85.0 cm³, $p < 0.01$) and AVF areas (109.2 ± 81.5 versus 70.2 ± 62.9 cm², $p = 0.01$). In the multivariate analysis, adjusting for age, gender, diabetes, smoking and, left ventricular concentric hypertrophy, PF was significantly associated with the presence of CAC (OR: 1.88 95% CI: 1.03–3.43 per standard deviation, $p = 0.04$). PF remained associated with CAC even after additional adjustments for estimated glomerular filtration rate or serum phosphorus (OR: 1.85 95% CI: 1.00–3.42, $p = 0.05$). PF is independently associated with CAC in non-dialysis dependent CKD patients.

Descriptors: 1.Renal insufficiency, chronic 2.Adipose tissue 3.Vascular calcification 4.Tomography, X-ray computed 5.Obesity 6.Atherosclerosis.

Introdução

1.1 Epidemiologia da doença renal crônica

A doença renal crônica (DRC) representa importante e crescente impacto em escala global, independentemente do status socioeconômico do país em questão. A prevalência de DRC em avaliação conjunta de coortes populacionais em diversos países foi de 7,2% na população com menos de 30 anos, enquanto acima de 65 anos varia de 23,4% a 35,8%¹. No Brasil não há dados representativos da prevalência de DRC em todos seus estágios, mas a estimativa de pacientes em terapia de substituição renal passou de 354 pacientes por milhão de habitantes em 2000 para 431 em 2004²; e 449 em 2013³. No entanto, a maior parcela dos pacientes com DRC encontram-se em estágios mais precoces da doença, 80 a 90%⁴. Portanto, a DRC não terminal representa enorme impacto populacional, provavelmente subestimado na população geral⁵.

As estimativas de morbimortalidade relacionada à DRC sugerem crescente impacto populacional e são fundamentadas por alguns fatores. Hipertensão e diabetes mellitus, as principais causas de DRC em países desenvolvidos e subdesenvolvidos⁶, são cada vez mais prevalentes. No Brasil a prevalência de diabetes parte de 1,1% da população na faixa de 18 a 24 anos e chega a 17,6% na faixa etária acima de 75 anos; enquanto que a de hipertensão vai de 5,3% a 52,0% nas respectivas faixas etárias⁷. Além disto, como idade e excesso de peso estão intimamente relacionadas com estes fatores de risco, espera-se crescente incidência de DRC no Brasil devido à rápida trajetória de envelhecimento e aumento da obesidade nesta população⁸.

1.2 Morbimortalidade cardiovascular na DRC não dialítica

A DRC tem alta morbimortalidade desde seus estágios mais precoces, mesmo em coortes modernas. Em coorte comunitária de adultos com função renal de normal a estágio IV da doença (ritmo de filtração glomerular estimado - RFG_e > 15 ml/min/1,73m²) o declínio de função renal esteve associado ao risco de eventos cardiovasculares⁹. Neste estudo, a queda de 10 ml/min/1,73 m² no RFG associou-se a incremento de 1,05 (IC 95%: 1,02; 1,09) no risco de eventos cardiovasculares, ajustado para fatores de risco clássicos. De fato, a alta morbimortalidade cardiovascular e geral já foi consistentemente demonstrada na literatura. Em registro da história natural da DRC em 1.120.295 de adultos com seguimento de 2,84 anos, 3.171 indivíduos (0,28%) evoluíram para diálise e 329 indivíduos (0,03%) foram transplantados, enquanto houve 51.424 (4,6%) mortes e 138.291 (12,3%) eventos cardiovasculares acumulados¹⁰. Neste mesmo estudo, indivíduos com RFG_e entre 60-45, 45-30, 30-15 e <15 ml/min/m² tiveram, respectivamente, risco ajustado de mortalidade de 1,2; 1,8; 3,2 e 5,9 vezes o daqueles com RFG_e > 60 ml/min/m²; e para eventos cardiovasculares os respectivos riscos foram 1,4; 2,0; 2,8 e 3,4 vezes. Especificamente em relação a eventos coronários, indivíduos com RFG_e < 60 ml/min/m² tem risco 41% maior quando comparado com indivíduos > 60 ml/min/m²(¹¹). Portanto, nos pacientes com DRC não dialítica o risco de eventos cardiovasculares e coronários suplanta o risco de evolução para DRC terminal por larga margem. Assim sendo, o entendimento da dinâmica da doença arterial coronária na DRC não dialítica é fundamental para orientar o controle da relevante fonte de morbimortalidade nesta população.

1.3 Calcificação arterial coronária na DRC não dialítica

A calcificação arterial coronária (CAC) é marcadora de doença coronária subclínica e altamente prevalente em pacientes com DRC. Assim como na população geral, a CAC quantifica de forma confiável o risco de mortalidade geral e coronária em pacientes com DRC não terminal^{12, 13}. No entanto a dinâmica da CAC pode diferir através de todo o espectro da função renal, além do fato de indivíduos com DRC terem maior prevalência de CAC em relação àqueles com função renal normal¹⁴. Em relação à população geral, o principal processo subjacente à CAC é a doença aterosclerótica coronária (DAC) e que está associada a fatores de risco como idade, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo. Apesar da DAC também ser relevante fator no acúmulo da CAC dos pacientes com DRC, outros mecanismos peculiares à DRC também contribuem de forma significativa, como uremia, desnutrição, inflamação, e desordens do metabolismo mineral ósseo¹⁵. Diferentemente do processo aterosclerótico, estes mecanismos levam à formação de CAC também na camada muscular média das artérias coronárias na DRC¹⁶, e que é indistinguível da CAC relacionada à DAC pelos atuais métodos de imagem. De fato, há grande lacuna no entendimento da dinâmica deste importante marcador de mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com DRC não dialítica.

1.4 Parâmetros de obesidade, morbimortalidade cardiovascular e CAC na DRC não dialítica

Na população geral a obesidade é importante fator de risco para incidência de DRC e doença coronária^{17, 18}. No entanto, em pacientes com DRC a relação entre índice de massa corpórea (IMC) e eventos coronários é neutra¹⁹. Além disto, maior IMC está

associado a menores taxas de mortalidade geral na DRC²⁰, o chamado “paradoxo” da obesidade. Isto se explica por processos singulares da DRC como desnutrição proteica, processos inflamatórios, retenção hídrica e alterações do metabolismo ósseo, que podem alterar a distribuição de massa muscular, tecido gorduroso, massa óssea e água corpórea quando comparados com pacientes sem disfunção renal²¹. No contexto da DRC, o IMC tem associação muito tênue com CAC²², um importante marcador de mortalidade e eventos cardiovasculares. Por outro lado, a obesidade visceral medida por razão cintura quadril e circunferência abdominal (CA) são marcadores mais robustos de mortalidade na DRC^{19, 23}. Portanto, a melhor associação de obesidade abdominal com CAC na DRC²⁴ versus IMC sugere papel diferencial de alguns parâmetros de obesidade, particularmente de medidas representativas de gordura visceral.

1.5 Associação de gordura pericárdica e CAC na população geral

A gordura pericárdica (GP) compreende todo tecido gorduroso do mediastino entre o pericárdio parietal e o miocárdio, e que se acumulam preferencialmente nos sulcos átrio ventricular e interventricular do leito coronário²⁵. Assim como outros trechos de gordura perivascular, têm se aventado papel fisiológico da GP sobre as artérias coronárias e sobre o desenvolvimento da doença arterial coronária²⁶. Aventa-se que esta influência ocorra por via parácrina, hipótese suportada pela intensa atividade inflamatória da GP manifesta por citocinas²⁷, e justaposição às artérias coronárias sem qualquer barreira física. As citocinas advindas da GP chegariam às artérias coronárias por dois mecanismos, difusão pelo intersticial²⁸ ou liberada a montante nos *vasa vasorum* das artérias coronárias²⁹.

A GP é composta de uma camada mais interna delimitada pelo pericárdio visceral e denominada gordura epicárdica (GE), enquanto a camada mais externa é mais comumente denominada gordura intra-torácica. Apesar de distinções anatômicas e funcionais atribuídas às regiões intra-torácica e epicárdica, há escassez de estudos comparando diretamente o impacto destes diferentes compartimentos sobre diferentes desfechos. Em meio à falta de padronização na literatura, não há clara distinção sobre o papel diferencial destes compartimentos.

Quanto à associação de GP com a doença coronária, Geiringer³⁰ descreveu em 1951 a ausência de aterosclerose em trechos intra-miocárdicos, as denominadas pontes miocárdicas, em 100 autópsias não selecionadas. Devido à ausência de GP adjacente ao trecho intra-miocárdico, reforça-se a hipótese de seu papel etiológico no processo aterosclerótico. Esta observação tem sido consistentemente confirmada em estudos histopatológicos³¹ e ultraestruturais³². Além disto, o remodelamento positivo de placas ateroscleróticas localiza-se prioritariamente na face voltada para a GP, em contraste com aquelas voltadas para a face miocárdica³³.

Em paralelo à íntima relação anatômica entre GP e as doença arterial coronária (DAC), estas apresentam processos fisiopatológicos em comum. Marcadores inflamatórios na circulação sistêmica estão associados a risco de eventos cardiovasculares primários e recorrentes, entre eles interleucina 6, fator de necrose tumoral α e proteína C reativa³⁴⁻³⁶. Em paralelo à circulação sistêmica, a GP produz localmente uma ampla variedade de citocinas em pacientes com doença coronária, interleucina 1 β , interleucina 6, MCP 1 e TNF α ²⁷. Além disto, níveis de adiponectina expressos na GP estão inversamente relacionadas à extensão da doença coronária, enquanto que os de interleucina 6 estão diretamente associados³⁷.

Estudos clínicos em populações sem disfunção renal reforçam as observações prévias e estudos mecanísticos, onde a GP está associada respectivamente com presença de CAC^{25, 38, 39}, morfologia de DAC com características de alto risco para eventos coronários agudos⁴⁰ e incidência de infarto do miocárdio, mesmo após ajuste para fatores de risco clássicos^{41, 42}. Estudo longitudinal demonstrou associação da progressão de gordura epicárdica medida por tomografia com a progressão de CAC⁴³, dado que fortalece a inferência causal entre a gordura paracárdica e CAC. Além disto, a GP tem sido associada à presença de DAC mesmo em indivíduos não obesos⁴⁴, e sugere que a GP possa refletir de forma mais acurada o risco cardiovascular associado à adiposidade versus outros parâmetros de obesidade.

1.6 Associação de gordura pericárdica e CAC na doença renal crônica

Em contraste com a população sem DRC, há escassez de dados sobre a associação de GP e/ou GE com CAC em pacientes com DRC. Em pacientes em terapia de substituição renal, alguns estudos demonstraram correlação moderada entre CAC e GP, porém não avaliaram a associação independente por modelos ajustados para fatores de confusão^{45, 46}. No entanto, não se sabe a trajetória da associação entre GP e CAC em todo espectro da disfunção renal, além de haver importante viés de sobrevivência na parcela sobrevivente até estágios avançados da DRC. Portanto, não é recomendável considerar achados na DRC terminal válidos para estágios mais precoces da DRC. Em pacientes com DRC não terminal, apenas um estudo avaliou a associação entre CAC e GE, compartimento da GP⁴⁷. No entanto este analisou a CAC como exposição e GE como desfecho, e que vai em direção oposta ao embasamento biológico prévio no qual a GE influencia a CAC.

Justificativa e Objetivo

Até o momento não há dados na literatura que avaliaram a associação da gordura pericárdica como determinante da CAC em portadores de DRC não dialítica.

Portanto, este estudo tem como objetivo: avaliar de forma transversal a associação da gordura pericárdica medida pela tomografia computadorizada com o escore de cálcio coronário em pacientes renais crônicos não dialíticos.

Material e Métodos

3.1 Amostra do estudo

Este é um estudo transversal *post hoc* de uma população composta pela linha de base de coorte prospectiva de 117 pacientes com doença renal crônica não dialítica (DRC ND) em estágio 2 a 5 (clearance de creatinina < 90 ml/min $1,73$ m²) seguidos no Ambulatório de Renais crônicos da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina da UNIFESP a partir de 2006. Todos os participantes foram submetidos previamente a exame de tomografia computadorizada de coração para quantificação do escore de cálcio coronário, mas apenas 103 apresentaram imagens adequadas para a leitura da GP. Para testar a confiabilidade dos dados os pacientes deste estudo foram comparados com aqueles sem imagens disponíveis, onde as características clínicas e laboratoriais não diferiram entre os grupos, exceto pelo índice de massa corpórea ($30,1 \pm 6,7$ kg/m² nos pacientes sem imagem versus $26,7 \pm 4,9$ kg/m² em nossa amostra, $p=0,023$).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com menos de 18 anos de idade, presença de doença inflamatória crônica, malignidade atual, infecção pelo HIV, hepatite viral e uso crônico de anti-inflamatórios esteróides. Grande parte dos pacientes estava em uso de inibidores da conversão de angiotensina (82,2 %), bloqueadores de receptor de angiotensina (22,9%), diuréticos (77,1%), β -bloqueadores (41,5%), estatinas (34,4%). Uma minoria utilizava eritropoietina humana recombinante (4,2%). Trinta pacientes estavam em uso de sevelamer (32,3 %), medicamento para tratamento da doença óssea renal, seis pacientes (5 %) em uso de ligadores de fosfato a base de cálcio, e seis pacientes (5%) em uso de calcitriol.

3.2 Avaliação clínica

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação da história clínica, com antecedentes pessoais e familiares e exame físico. Foram coletados dados de biometria como peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e pressão arterial. O diabetes foi definido como glicemia de jejum acima de 126mg/dL ou uso de medicação anti-diabética no período do recrutamento. A hipertensão arterial sistêmica foi definida por pressão arterial acima de 140/90 mmHg em duas medidas subsequentes após repouso de 15 minutos em posição sentada ou uso de medicação anti-hipertensiva no período do recrutamento. Tabagismo atual, foi definido como consumo de cigarro no último mês antes do recrutamento e história de tabagismo por consumo prévio de cigarro por pelo menos 6 meses. Peso corporal (quilogramas), altura (metros) e CA (centímetros) foram medidos conforme descrição prévia¹². O IMC foi calculado pela fórmula: peso/altura ao quadrado (kg/m^2).

3.3 Avaliação laboratorial

Amostras de sangue foram obtidas em jejum. Os parâmetros bioquímicos incluíram creatinina sérica, cálcio iônico, fosfato sérico, fosfatase alcalina, perfil lipídico, hemoglobina, albumina e hormônio paratireoidiano intacto (iPTH) foram medidos por imunoquimiluminescência (Immulite; DPC-Biermann, Bad Nauheim, Germany). Proteína C-reativa de alta sensibilidade foi determinada por imunoquimiluminescência (CRP Immunolite; Immunometric Assay, CA, USA). A proteinúria foi diretamente medida em amostra de urina de 24 horas e o ritmo de filtração glomerular (RFGe) estimado pela equação simplificada “Modification of Diet

in Renal Disease” (MDRD). Proteinúria anormal foi definida como excreção maior que 300mg/24h. O diagnóstico e classificação de doença renal crônica foram determinados conforme as diretrizes KDIGO⁴.

3.4 Avaliação ecocardiográfica

Ecocardiograma bidimensional com doppler foi realizado nos pacientes conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁴⁸ com o equipamento Philips HDI 5000 (Royal Philips Electronics, Netherlands). A hipertrofia ventricular concêntrica foi definida como a presença simultânea de hipertrofia do ventrículo esquerdo e remodelamento concêntrico aumentado. Os critérios usados foram respectivamente, índice de massa ventricular esquerda acima de 115 gramas por metro² para homens e 95 g/m² para mulheres; e espessura relativa de ventrículo esquerdo acima de 0,42⁴⁹. Disfunção ventricular esquerda foi definida como fração de ejeção abaixo de 55%.

3.5 Avaliação do escore de cálcio coronário

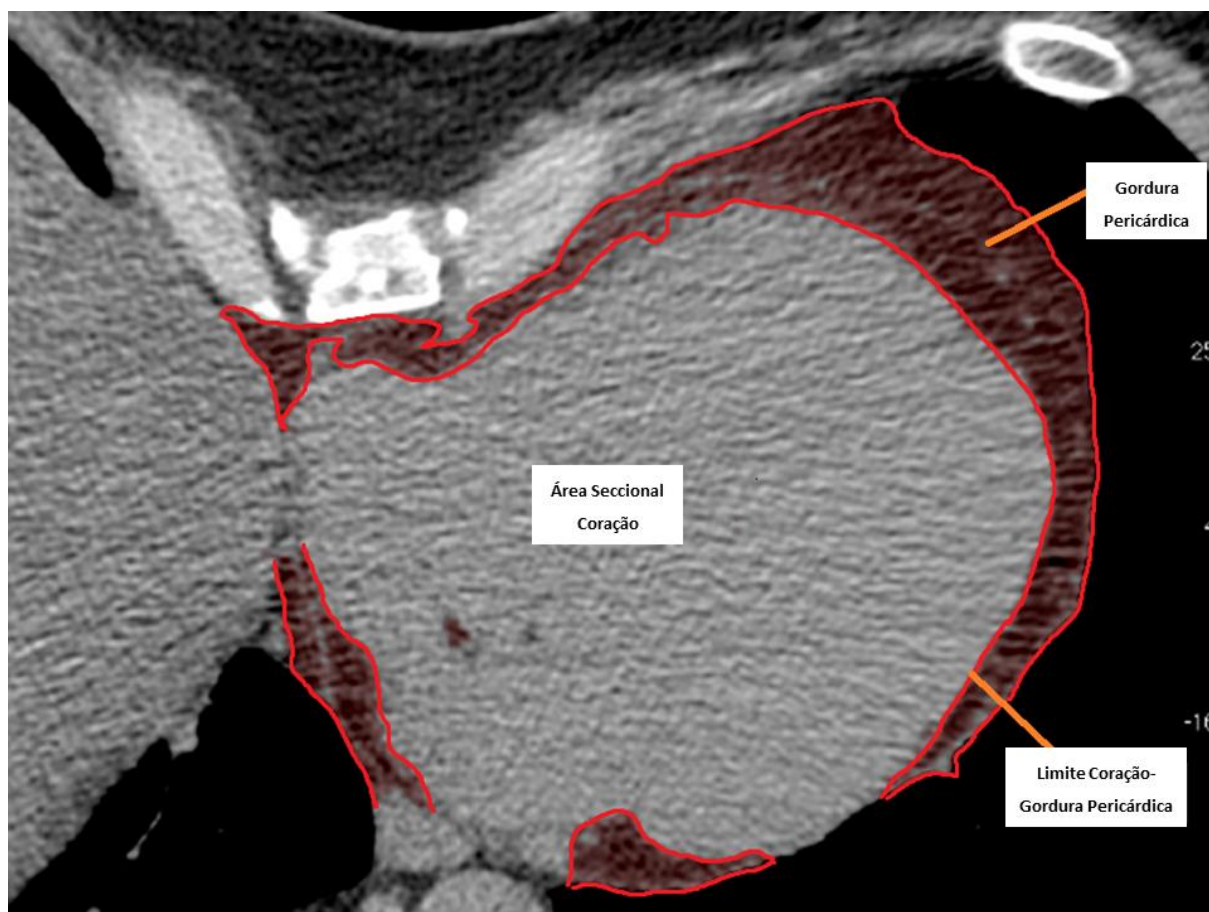
Os pacientes foram submetidos à quantificação de CAC por meio de tomógrafo “multislice” (*LightSpeed Pro 16; GE Healthcare, Milwaukee, WI*) sendo inicialmente realizadas imagens localizatórias (scouts) para a localização da imagem cardíaca. Os cortes tomográficos axiais para escore de cálcio foram adquiridos com espessura de 2,5 mm, com aquisição prospectiva e sincronizada ao ECG, rotação de 0,4s, reconstrução temporal de 6 quadros por segundo, voltagem do tubo de raios X de 120 kV, e 350mA. Foi usado limiar de cálcio de 130 ou mais Unidades Hounsfield (HU). As imagens

foram pontuadas por um radiologista cego para as características clínicas e bioquímicas dos pacientes. Como descrito por Agatston et al⁵⁰, a CAC foi determinada multiplicando-se a área da lesão calcificada por um fator correspondente a intensidade de pico de pixel para cada lesão. A soma de cada lesão de todas as coronárias foi usada para análise. Presença de calcificação foi determinada por escore de cálcio acima de 0 unidades Agatston (AU).

3.6 Avaliação de gordura pericárdica, gordura abdominal visceral e subcutânea

A análise da gordura pericárdica foi realizada na Unidade Clínica de Lípidos do InCor HCFMUSP com supervisão do Serviço de Tomografia e Ressonância cardíacas deste mesmo hospital. As imagens obtidas na mensuração do escore de cálcio foram transportadas para o computador Apple com processador Intel® Core™ i3 rodando MacOS X (10.6), utilizando-se o programa OsiriX Imaging Software (Pixmeo, Switzerland), versão *open source* 3.9⁵¹. Para a mensuração da gordura pericárdica, foi utilizado processo semiautomático desenvolvido no InCor-HCFMUSP pelo Prof. Carlos E. Rochitte. Em cada corte tomográfico (Figura 1), foi feita seleção semiautomática da gordura para janela tomográfica de -30 a -200 unidades Hounsfield por técnica de limiar (threshold). Para isto foi utilizado o instrumento de segmentação do software Osirix®, que detecta áreas dentro dos limiares definidos próximos ao ponto de seleção.

Figura 1 - Área seccional (axial) da gordura pericárdica

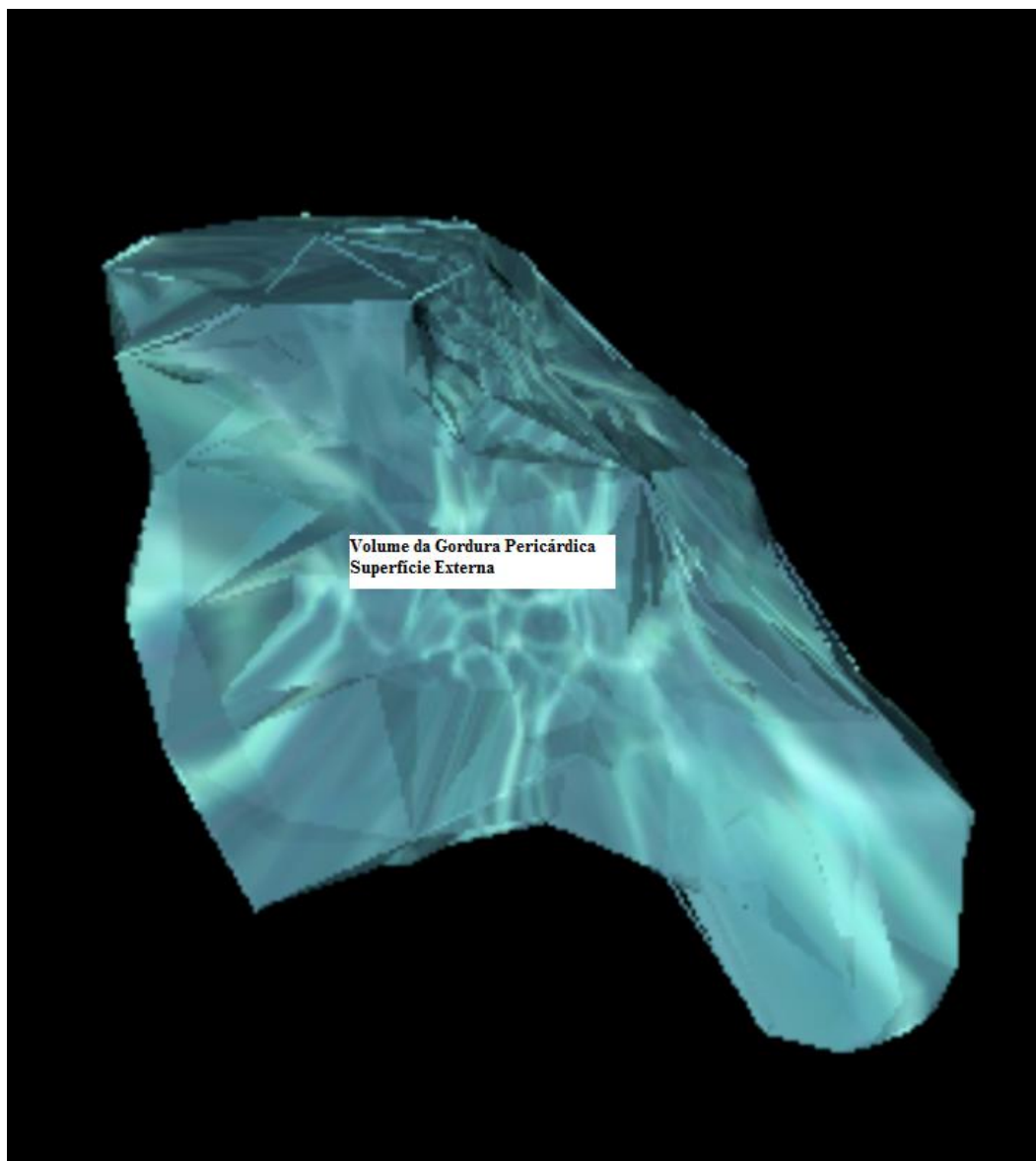


Legenda: GP delimitada por linha e área de GP ressaltada por sombreado, e que envolve a silhueta cardíaca.

O processo consiste em diversos cliques do mouse até o preenchimento de todas as áreas de gordura do corte axial em análise. Então, as áreas demarcadas que extrapolam os limites da gordura pericárdica em cada corte foram suprimidas manualmente. Os limites definidos foram: superiormente, reflexão do pericárdio próxima à artéria pulmonar e abaixo do arco aórtico; inferiormente, transição diafragmática; posteriormente, linha entre brônquios fonte direito e esquerdo, esôfago e aorta descendente; e anteriormente, limite interno da parede torácica anterior. O volume pericárdico em centímetros cúbicos foi obtido somando-se os volumes de cada corte em centímetros quadrados ponderado pela espessura do corte; da face diafragmática

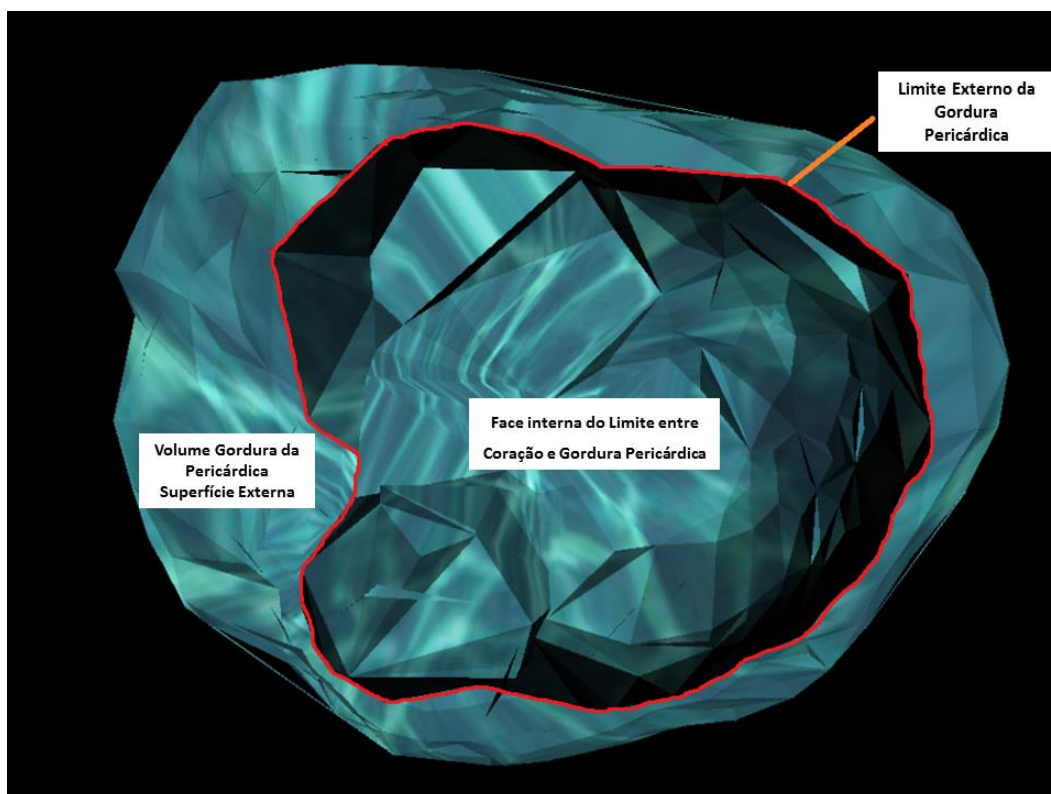
cardíaca até o último corte de visualização de gordura mediastinal, e então calculada e reconstruída automaticamente pelo *software* utilizando-se o comando “compute volume” (figuras 2 e 3).

Figura 2 - Volume da gordura pericárdica



Legenda: Visão externa antero-posterior de reconstrução volumétrica tridimensional.

Figura 3 – Superfície interna da gordura pericárdica



Legenda: Visão crânio caudal de superfície interna e externa. Exclusão de corte cranial da GP para visualização de cavidade interna da GP.

Cada paciente teve a GP medida por 2 observadores treinados. Para a avaliação de acurácia, foi realizada a correlação intra-classe, intra-observador e inter-observador, ambas com coeficiente de 0,98 ($p < 0,01$). Os valores da GP indexados por área de superfície corpórea foram altamente correlacionados com os valores absolutos da GP, 0,99 ($p < 0,01$), portanto foram utilizados os valores não indexados. O volume de GP apresentou alta correlação com o volume de GE, ρ 0,90 ($p < 0,01$).

A área da gordura visceral abdominal (GVA) e gordura subcutânea abdominal (GSA) foram medidas por tomografia computadorizada (Helical Picker PQ 5000, Cleveland, OH, USA) ao nível da 4ª e 5ª vértebras lombares (Figura 4). Os indivíduos foram examinados em posição supina com ambos os braços estirados acima da cabeça, com espessura de corte de 10 milímetros. As GVA e GSA (centímetros²) foram obtidas pelo delineamento do tecido adiposo com janela de atenuação tomográfica entre -150 e -50 unidades Hounsfield.

Figura 4 - Área seccional (axial) da gordura subcutânea e visceral abdominal



Legenda: Visualização na topografia vertebral L4 e L5. A gordura visceral abdominal está indicada pela área contígua à legenda GVA e a gordura subcutânea abdominal pela área contígua à legenda GSA.

3.7 Análise estatística

As características clínicas, laboratoriais e de imagem foram descritas para toda a amostra, e separadamente para os grupos com e sem presença de CAC. A normalidade das variáveis contínuas foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As consideradas normais foram representadas por média \pm desvio padrão, enquanto as outras foram representadas por mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentagem. Na comparação entre os grupos com e sem CAC, foi utilizado teste t de Student ou Mann-Whitney conforme a normalidade da variável contínua, e o teste de Fischer para variáveis categóricas. A correlação da GP com outros marcadores de adiposidade como CA, BMI, GVA e GSA foram avaliadas pelo método de Pearson.

Para a avaliação das variáveis associadas com a presença de CAC, foi utilizada regressão logística univariada com todas as variáveis da análise descritiva, mas apenas demonstradas aquelas com valor de p abaixo de 0,10.

Na análise de regressão logística, os valores de CA, GP e GVA foram computados em unidades de desvio padrão para comparação direta das razões de risco para a presença de cálcio.

Para análise da associação de GP com presença de CAC foi utilizada regressão logística multivariada com ajuste progressivo, primeiramente para idade, sexo, tabagismo atual, diabetes e hipertrofia ventricular concêntrica do ventrículo esquerdo; seguido pelo acréscimo de RFG_e; e finalmente fósforo sérico.

As associações foram descritas através da razão de chances (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. A comparação direta entre a GP e GVA em relação à discriminação da presença de CAC foi feita pelo cálculo da área sob a curva ROC

(*receiver operating characteristic*). Valores de p abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

A sensibilidade, especificidade, valores preditivo e negativo para presença de CAC de valores de GP foram computadas para limiares de GP múltiplos de 20 cm³ separadamente para homens e mulheres.

Para escolha dos limiares para associação com CAC, foi usado o índice de Youden. Este é calculado pela soma de sensibilidade e especificidade menos 1, e seus valores representam a percentagem de pacientes corretamente classificados. O limiar com maior valor deste índice indica o ponto de corte com melhor acurácia para detecção de desfecho binário, sob o pressuposto de que falsos positivos e negativos tem impacto similar.

As análises foram realizadas por meio do *software SPSS Macintosh* (IBM SPSS *Statistics, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp*).

3.8 Questões éticas

Este estudo consistiu de avaliação de informações previamente coletadas de 117 pacientes com doença renal crônica não dialítica em projeto de intervenção terapêutica. Este foi realizado na Universidade Federal de São Paulo mediante obtenção de consentimento informado de todos pacientes e aprovado pelo comitê de ética daquela instituição. Na fase inicial do seguimento de 2 anos do estudo original, todos pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada para mensuração de escore de cálcio. O único dado acrescentado no estudo aqui considerado foi gordura pericárdica medida nas imagens tomográficas previamente adquiridas como parte do estudo original. O

projeto atual foi aprovado pela CAPPESQ do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP sob o número 155/12.

Resultados

4.1 Análise descritiva geral da amostra

A tabela 1 mostra as características clínicas e laboratoriais da população estudada.

Tabela 1 – Análise descritiva da toda amostra e estratificada por presença de cálcio coronário

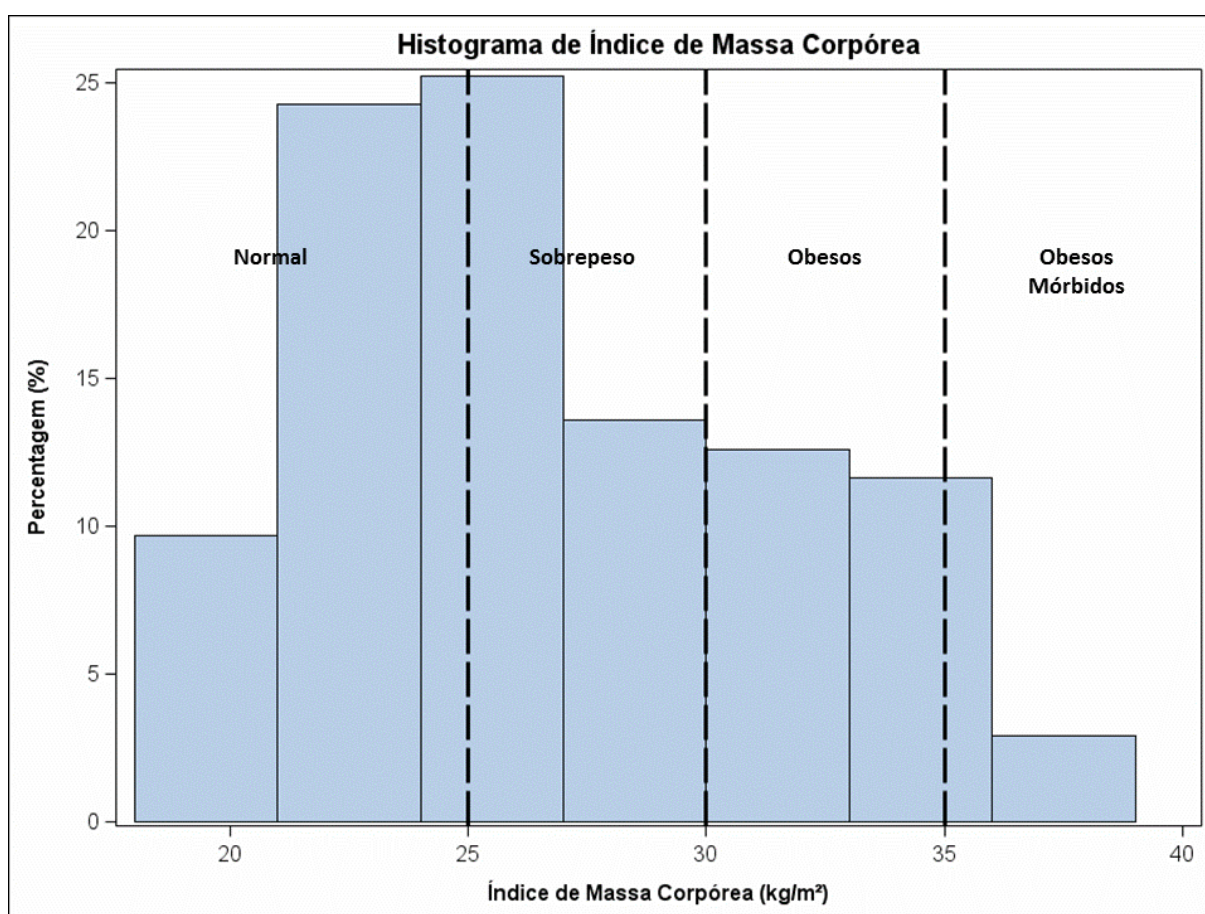
Variáveis	Amostra Completa	CAC= 0	CAC >0	Valor de p
N (%)	103 (100)	42 (40,8)	61 (59,2)	
Idade (anos)	56,9 ± 11,0	50,8 ± 11,2	61,1 ± 8,6	<0,01
Sexo (masculino)	64,1%	42,9%	78,7%	<0,01
Diabetes	25,2%	16,7%	31,1%	0,10
Hipertensão	95,1%	92,9%	96,7%	0,40
Tabagismo Atual	15,5%	19,0%	13,1%	0,41
História de Tabagismo	51,5%	40,5%	59,0%	0,07
IMC (kg/m ²)	26,7±4,9	26,1 ± 5,6	27,1 ± 4,3	0,29
CA (cm)	93,6 ± 12,1	90,2 ± 13,2	95,9 ± 10,7	0,02
PAS (mmHg)	128 ± 16	126,8 ± 16,2	128,7 ± 16,6	0,55
FEVE (>0.55)	92,2%	97,6%	88,5%	0,14
HCVE	18,4%	11,9%	23,0%	0,16
Colesterol Total (mg/dl)	184 ± 37	178 ± 32	188 ± 40	0,19
HDL Colesterol (mg/dl)	51 ± 14	52 ± 13	51 ± 15	0,61
LDL Colesterol (mg/dl)	101 ± 28	97 ± 26	104 ± 29	0,18
Triglicérides (mg/dl)	160 (97 – 208)	121 (99 - 182)	147 (95 - 215)	0,63
Creatinina (mg/dL)	2,19 ± 0,84	2,18 ± 0,83	2,20 ± 0,85	0,89
RFGe (ml/min)	36,8 ± 18,1	37,9 ± 18,2	36,0 ± 18,2	0,4
Proteinúria (mg/L)	0,24 (0,00 – 0,76)	0,20 (0,00 - 0,76)	0,24 (0,00 - 0,77)	0,69
Hemoglobina (g/L)	12,8 ± 1,8	12,8 ± 1,70	12,8 ± 1,9	0,98
PCRus (mg/dL)	0,27 (0,11 – 0,70)	0,22 (0,08 - 0,66)	0,28 (0,15 - 0,82)	0,15
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,7	3,67 ± 0,73	3,81 ± 0,72	0,32
Cálcio Iônico (mmol/L)	1,3 ± 0,1	1,28 ± 0,06	1,29 ± 0,06	0,68
Fosfatase Alcalina (U/L)	80 (66 - 101)	80 (59,5 - 104)	81 (68 - 100)	0,31
PTHi (pg/ml)	103,0 (62,0 – 189,0)	106,0 (67,5 - 197,8)	103,0 (56,5 - 160,5)	0,61
GP (cm ³)	189,9 ± 107,2	139,1 ± 85,0	224,8 ± 107,6	<0,01
GVA (cm ²)	93,3 ± 81,4	70,2 ± 62,9	109,2 ± 81,5	0,01
GSA (cm ²)	179,2 ± 94,5	180,5 ± 108,1	178,4 ± 84,8	0,91

Legenda: Valores demonstrados em média ± desvio padrão ou mediana (percentil 25% - 75%). IMC – índice de massa corpórea; CA (circunferência abdominal), PAS – pressão arterial sistólica, FEVE – fração de ejeção de ventrículo esquerdo, HCVE – hipertrofia concêntrica de ventrículo esquerdo; RFGe – ritmo de filtração glomerular; PCRus – proteína C reativa ultrasensível; PTHi – paratormônio intacto; GP- gordura pericárdica, GVA – gordura visceral abdominal e GSA – gordura subcutânea abdominal.

Os pacientes são predominantemente homens e de meia idade, 25% são diabéticos, e na grande maioria hipertensos.

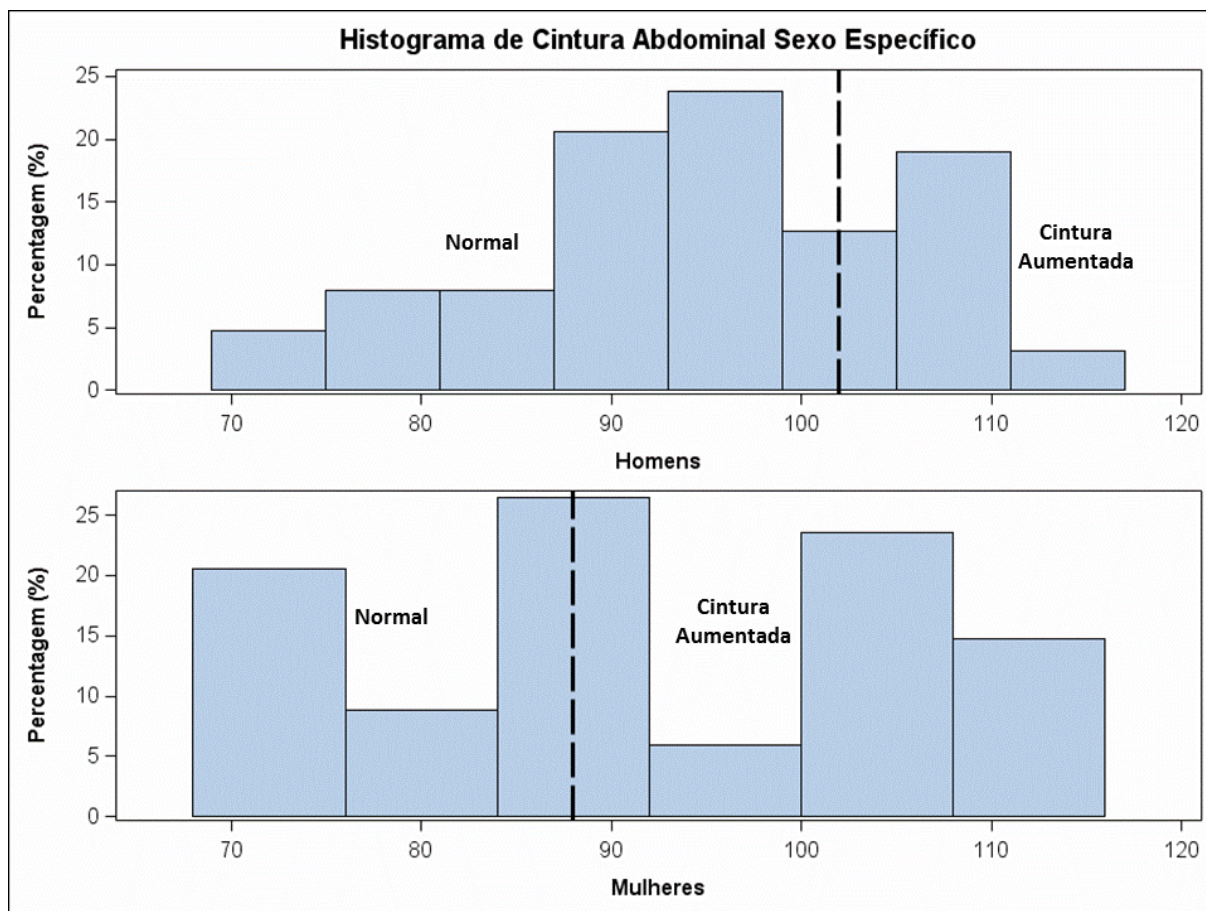
A figura 5 demonstra a distribuição dos pacientes conforme o IMC, onde obesos e pacientes com sobrepeso ($>25 \text{ kg/m}^2$) compuseram respectivamente 27,2% e 59,2% da amostra.

Figura 5



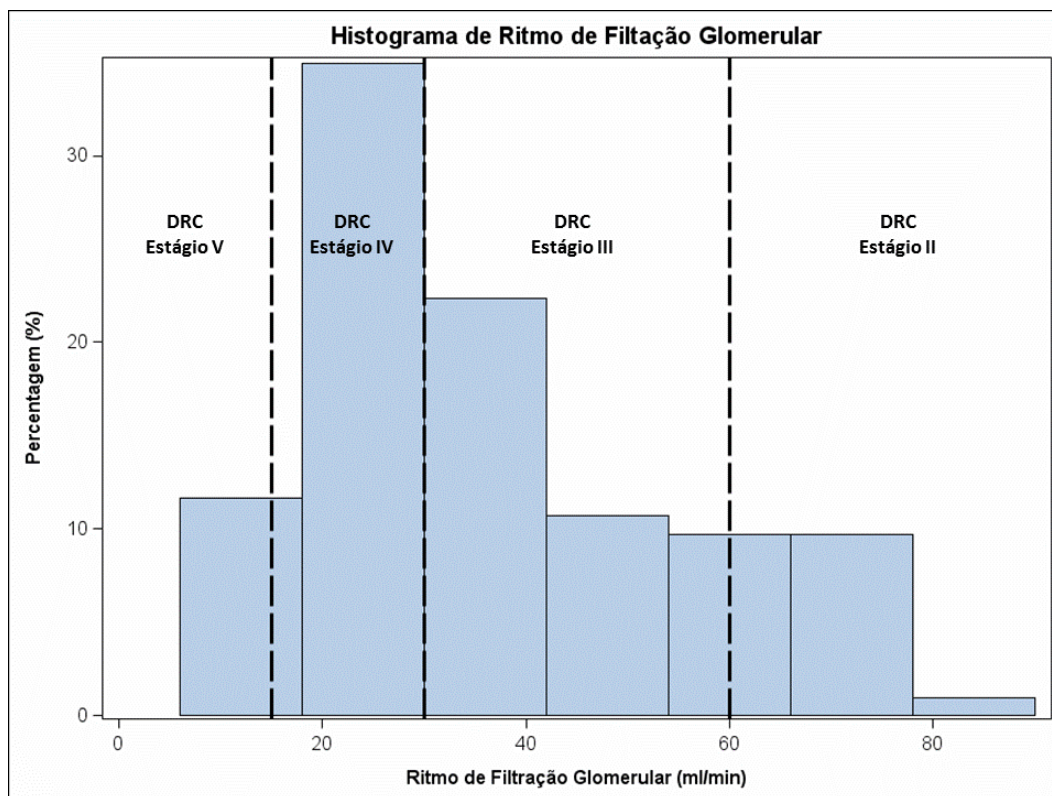
A figura 6 demonstra a distribuição da CA, onde 28,6% dos homens têm cintura igual ou maior que 102 centímetros, enquanto 52,9 % das mulheres têm cintura igual ou maior que 88 centímetros.

Figura 6



A figura 7 demonstra a distribuição de RFGe, onde 15 pacientes (14,6%) têm DRC em estágio 2, 40 (38,8%) em estágio 3, 43 (41,7%) em estágio 4, e 5 (4,9%) em estágio 5. Proteinúria foi identificada em 44 (42,7%) dos pacientes.

Figura 7



4.2 Descrição da gordura pericárdica e suas associações

A figura 8A demonstra a distribuição de gordura pericárdica em toda amostra, e a figura 8B a distribuição da mesma estratificada por sexo.

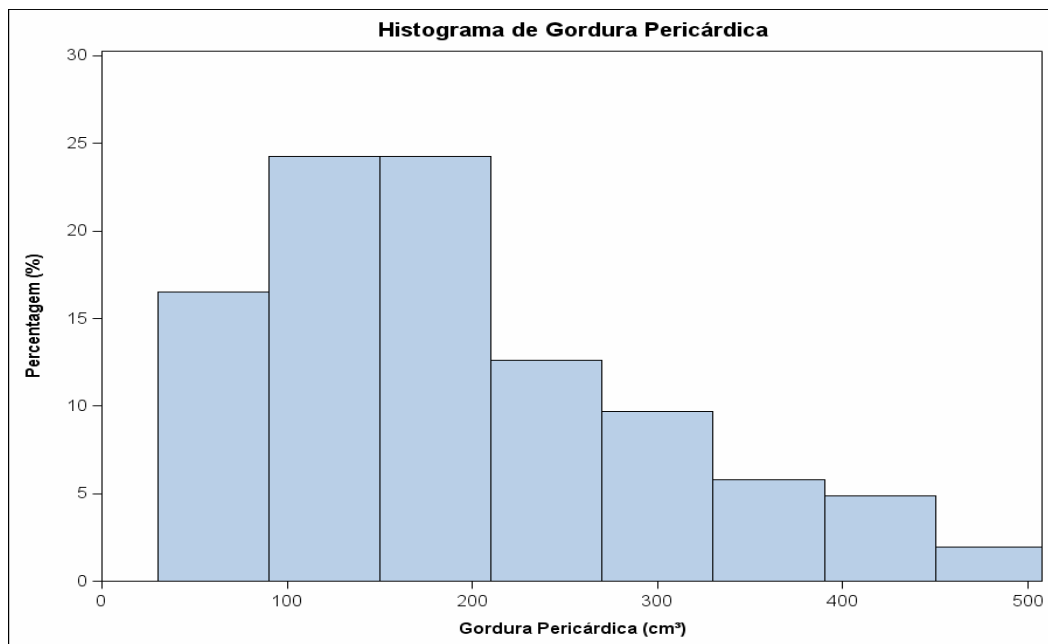
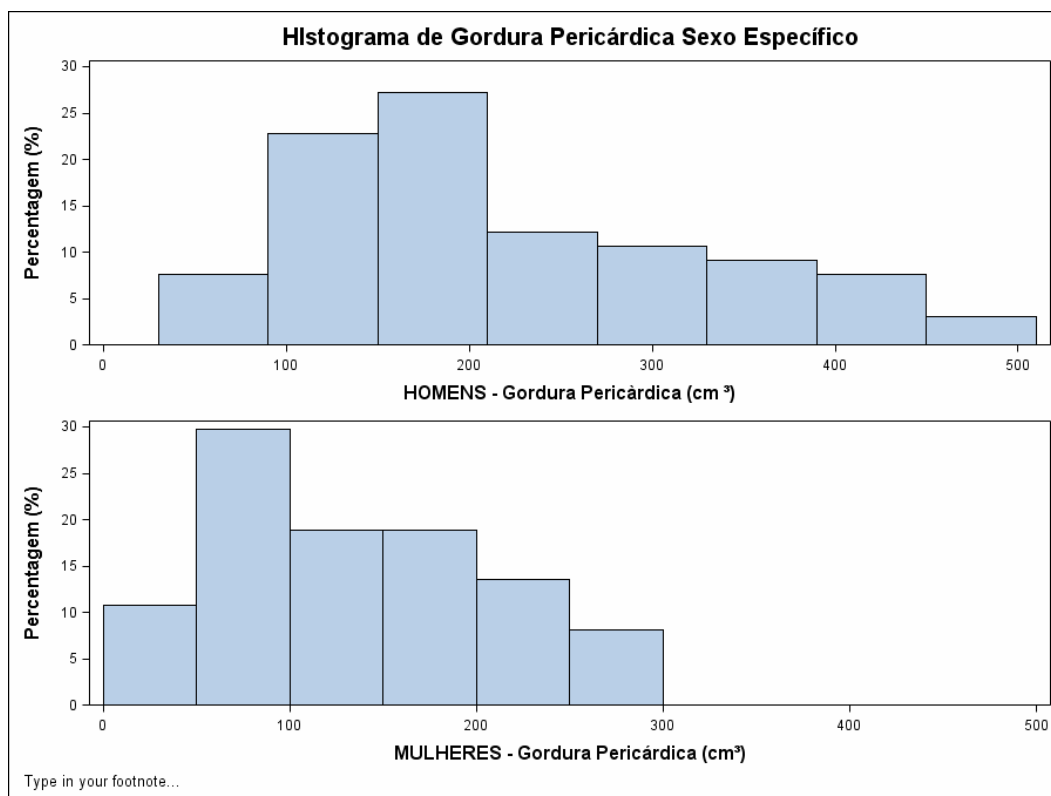
Figura 8A

Figura 8B



A tabela 2 demonstra que homens e mulheres apresentaram diferenças significativas e relevantes nas medidas tomográficas de gordura, mas não em relação a medidas antropométricas como IMC e CA. Nota-se também, que homens apresentaram praticamente o dobro do valor de gordura visceral em relação às mulheres, no entanto menor valor de gordura abdominal subcutânea.

Tabela 2 – Análise descritiva de parâmetros de obesidade estratificados por sexo

	Homens	Mulheres	Valor de p
GP	220 ± 111	135 ± 76	<0,01
CA	94,8 ± 10,6	91,3 ± 14,3	0,21
IMC	26,5 ± 4,2	27 ± 6	0,64
GVA	112 ± 80	61 ± 59	<0,01
GSA	157 ± 71	219 ± 117	<0,01

Legenda: Comparação feita por teste t de Student. GP, gordura pericárdica; CA, circunferência abdominal; IMC, índice de massa corpórea; GVA, gordura visceral abdominal; e GSA, gordura subcutânea abdominal.

Na tabela 3 nota-se que a GP têm correlação positiva moderada a fraca em ordem decrescente com idade, hemoglobina e PCRus; enquanto fraca e negativa com HDL colesterol. Em relação às categorias clínicas, há contraste significativo apenas entre os tabagistas atuais e abstêmios, estes últimos com maiores volumes de GP.

Tabela 3 – Correlações da gordura pericárdica e comparação entre categorias

Variáveis		ρ ou GP	valor de p
Idade		0,43	<0,01
Diabetes	+	200 (111)	0,58
	-	186 (106)	
Hipertensão	+	194 (107)	0,07
	-	104 (665)	
PAS (mmHg)		0,01	0,90
Tabagismo Atual	+	140 (71)	0,04
	-	199 (110)	
História de Tabagismo	+	203 (103)	0,17
	-	174 (109)	
HCVE	+	164 (72)	0,26
	-	195 (113)	
Colesterol Total		0,02	0,86
HDL Colesterol		-0,21	0,03
LDL Colesterol		0,07	0,50
Triglicérides*		0,14	0,17
RFGe		0,04	0,65
Proteinúria*		0,01	0,96
Hemoglobina*		0,36	<0,01
PCRus*		0,29	<0,01

Legenda: Correlações de Pearson com gordura pericárdica(ρ) e Spearman nas variáveis indicadas por *. Média (desvio padrão) nas categorias discriminadas nas linhas e comparação entre estratos por ANOVA.

A tabela 4 demonstra as correlações do volume de GP com outras medidas de adiposidade; sendo alta com área de GVA; moderada com CA e IMC; e finalmente baixa com área de GSA.

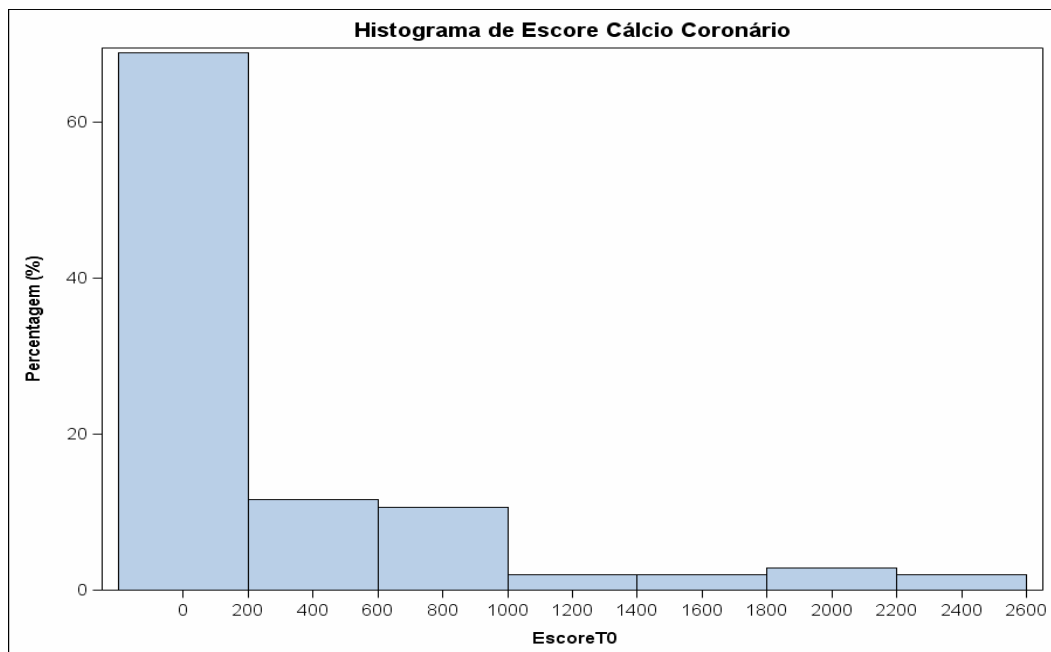
Tabela 4 – Tabela de correlação entre os parâmetros de adiposidade

	GP	CA	IMC	GVA	GSA
GP	-	-	-	-	-
CA	0,67	-	-	-	-
IMC	0,57	0,90	-	-	-
GVA	0,82	0,74	0,66	-	-
GSA	0,30	0,76	0,84	0,41	-

Legenda: Correlações de Pearson entre os parâmetros de obesidade, valor de $p < 0,01$ para todas as correlações. GP, gordura pericárdica; CA, circunferência abdominal; IMC, índice de massa corpórea; GVA, gordura visceral abdominal; e GSA, gordura subcutânea abdominal.

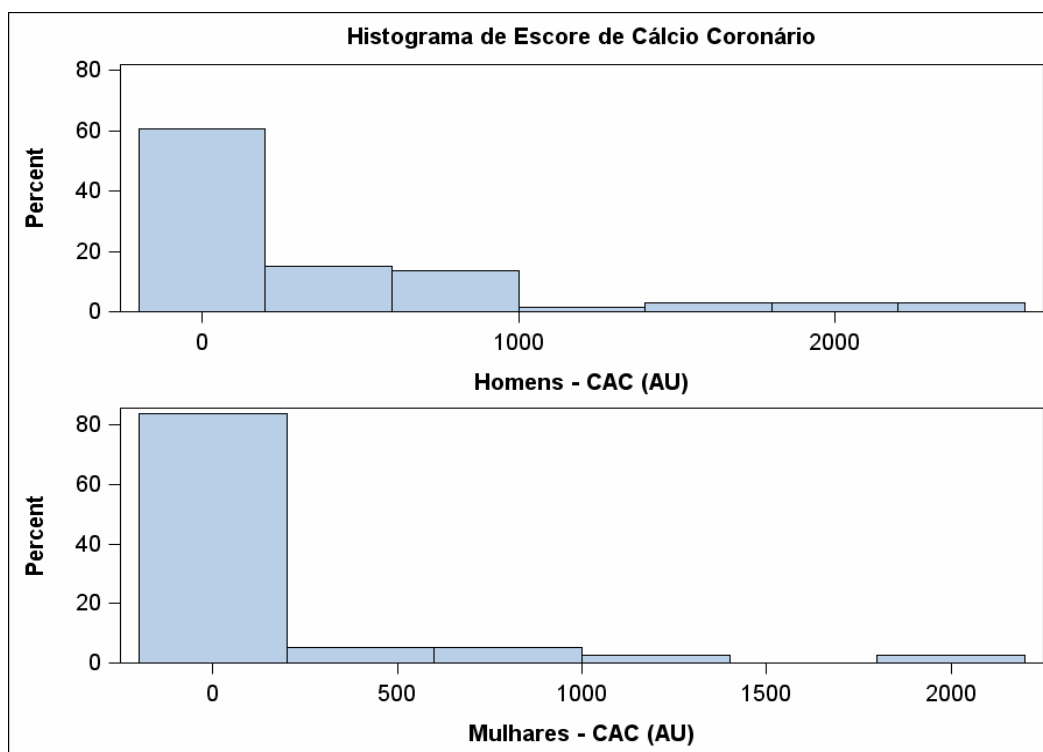
4.3 Análise descritiva da calcificação arterial coronária e distribuição de GP em seus estratos

A figura 9A demonstra a distribuição de CAC, onde 61 pacientes (59,2%) têm CAC presente, e entre estes o valor mediano de CAC foi de 219 AU com intervalo interquartil, 25,5 a 756,0 AU. Quarenta e dois pacientes (22,4%) têm valor de CAC entre 1 e 100 AU e 38 (36,9%) têm valor de CAC acima de 100 AU.

Figura 9A

A figura 9B demonstra a distribuição de CAC em homens (mediana: 64, intervalo interquartil: 0 – 503) e mulheres (mediana: 0, intervalo interquartil: 0 – 8), com diferença significativa ($p < 0.01$).

Figura 9B



A tabela 5 mostra a distribuição de GP de acordo com a CAC, nos grupos CAC igual a 0, CAC entre 0 e 100, e CAC acima de 100 onde os valores foram respectivamente, $139,1 \pm 85,0$; $221,0 \pm 119,3$; e $227,1 \pm 101,5 \text{ cm}^3$ ($p < 0,01$).

Tabela 5 – Categorias de escore de cálcio e respectivos volumes de Gordura pericárdica

	CAC 0	CAC 0 - 100	CAC >100	valor de p
N (%)	42 (40,8%)	23 (22,3%)	38 (36,9%)	
GP (cm^3)	$139,1 \pm 85,0$	$221,0 \pm 119,3^*$	$227,1 \pm 101,5^*$	<0,01

Legenda: valor de p para ANOVA entre categorias de CAC. Sinal * para valor de $P < 0,05$ na comparação pareada ajustada por Bonferroni.

4.4 Análise descritiva estratificada pela presença de cálcio coronário

A tabela 1 mostra a comparação entre pacientes com ou sem a presença de CAC. Aqueles com CAC são mais idosos, têm uma maior prevalência do sexo masculino, e têm maiores valores de CA ($p < 0,05$). Não houve diferença entre estes grupos quanto a história prévia de hipertensão e diabetes, tabagismo, IMC, valores de pressão arterial sistólica ou RFGe, assim como parâmetros bioquímicos séricos, urinários e ecocardiográficos. Pacientes com CAC têm maior volume de GP ($p < 0,01$) e área de GVA ($p = 0,01$). No entanto, não há diferença na área de GSA entre estes mesmos grupos.

4.5 Associação das gorduras visceral abdominal e pericárdica com presença de cálcio coronário

A tabela 6 demonstra as variáveis associadas à presença de CAC em análise não ajustada com significância estatística $< 0,10$. Idade, sexo masculino, tabagismo, CA, volume de GP e área de GVA estão positivamente associada com a presença de CAC.

Tabela 6 – Variáveis associadas à presença de cálcio coronário por regressão logística univariada

Variáveis	OR	95% IC	p
Idade (anos)	1,11	(1,06 - 1,17)	< 0,01
Sexo (masculino)	4,92	(2,07 - 11,70)	< 0,01
História de Tabagismo	2,12	(0,95 - 4,71)	0,07
Gordura Pericárdica (DP)	2,85	(1,63 - 4,98)	< 0,01
Gordura Visceral Abdominal (DP)	1,80	(1,13 - 2,89)	0,01
Circunferência Abdominal (DP)	1,63	(1,06 – 2,51)	0,03

Legenda: Gorduras Pericárdica, Visceral Abdominal e Circunferência Abdominal apresentadas em unidades de desvio padrão (DP)

A tabela 7 demonstra a associação de GP com a presença de CAC (OR: 1,88 IC 95%: 1,03-3,43) ajustada para idade, sexo, diabetes, tabagismo atual e hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. O ajuste adicional por RFG e fósforo sérico não mudou de forma significativa a magnitude da associação (OR: 1,85 IC 95%: 1,00 – 3,42). A GVA não permaneceu significativamente associada com a presença de CAC em nenhum modelo ajustado.

Tabela 7 – Associação de gordura pericárdica com presença de cálcio coronário por regressão logística ajustada

	HR	95% CI	Valor de p
Modelo 1	1,88	1,03 - 3,43	0,04
Gordura Pericárdica (DP)			
Modelo 2	1,89	1,05 - 3,42	0,03
Gordura Pericárdica (DP)			
Modelo 3	1,85	1,00 - 3,42	0,05
Gordura Pericárdica (DP)			

Legenda: Modelo1: ajustado por idade, sexo, história de tabagismo, diabetes e hipertrofia ventricular concêntrica. Modelo2: Modelo 1 + RFG. Modelo3: Modelo 1 + fósforo iônico.

A tabela 8 demonstra a associação significativa da camada mais interna da GP, a GE, com a CAC. A associação da gordura epicárdica com a CAC, ajustada para fatores de confusão, tem razão de risco de 1,76 (IC95% 1,00 – 3,11) semelhante à GP. Apesar do modelo ajustado com GP melhor desempenho versus o modelo com GE para predição de CAC (-2 Log Likelihood 93,04 vs. 93,38, respectivamente), não há diferença na área sob a curva entre os dois modelos ($p=0,895$).

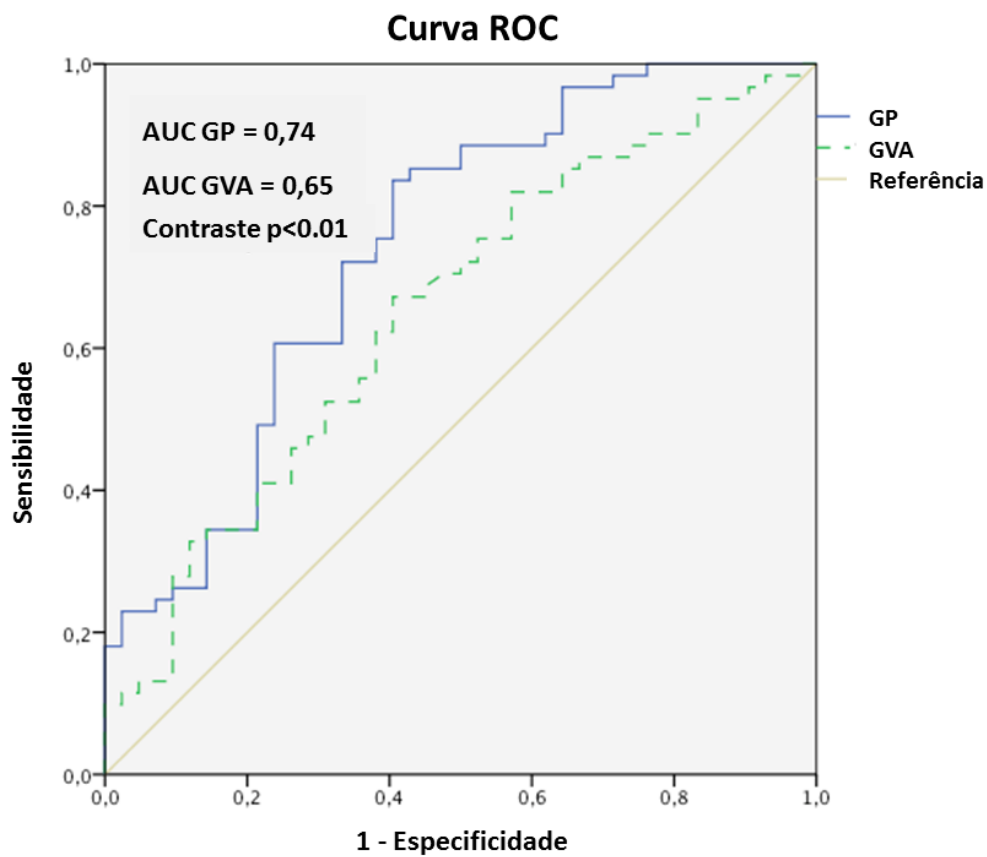
Tabela 8 – Associação de gordura epicárdica com presença de cálcio coronário por regressão logística ajustada

	HR	95% CI	Valor de p
Modelo 1	1.76	1.00 - 3.08	0.05
Gordura Epicárdica (DP)			
Modelo 2	1.73	0.99 - 3.02	0.05
Gordura Epicárdica (DP)			
Modelo 3	1.76	1.00 - 3.11	0.05
Gordura Epicárdica (DP)			

Legenda: Modelo1: ajustado por idade, sexo, história de tabagismo, diabetes e hipertrofia ventricular concêntrica. Modelo2: Modelo 1 + RFG. Modelo3: Modelo 1 + fósforo iônico

A figura 10 demonstra o melhor poder discriminatório da GP versus a GVA para a presença de CAC ($p=0,001$) com maior área sob a curva ROC.

Figura 10 - Curva ROC de gordura pericárdica e gordura visceral abdominal para a presença de cálcio coronário



Legenda: Área sob a Curva (AUC) ROC (Receiver operating characteristic curve) para volumes de gordura pericárdica (GP) e área de gordura visceral abdominal (GVA) para a detecção da presença de calcificação arterial coronária (CAC).

4.6 Limiares de gordura pericárdica e associação com presença de cálcio coronário

O limiar ideal de GP para associação com a presença de CAC pelo índice de Younden foi de 180 cm³ nos homens e de 140 cm³ nas mulheres. No entanto, no sexo masculino houve melhor valor preditivo positivo (VPP) do que negativo (VPN) (VPP 81,6% e VPN 39,3), enquanto ocorreu o inverso nas mulheres (VPP 53,3% e VPN 77,3%).

Tabela 9 A – Tabela de classificação para presença de cálcio coronário segundo limiares de gordura pericárdica em homens (n=66)

GP (cm ³)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice de Younden
80	97,9	5,6	73,4	50,0	0,04
100	91,7	22,2	75,9	50,0	0,14
120	87,5	38,9	79,2	53,8	0,26
140	79,2	44,4	79,2	44,4	0,24
160	75,0	50,0	80,0	42,9	0,25
180	64,6	61,1	81,6	39,3	0,26
200	52,1	72,2	83,3	36,1	0,24
220	45,8	77,8	84,6	35,0	0,24
240	41,7	77,8	83,3	33,3	0,20
260	37,5	77,8	81,8	31,8	0,15
280	31,3	77,8	78,9	29,8	0,09
300	29,2	83,3	82,4	30,6	0,13
320	27,1	88,9	86,7	31,4	0,16
340	20,8	94,4	90,9	30,9	0,15
360	18,8	94,4	90,0	30,4	0,13

Legenda: Performance diagnóstica de valores GP associados à presença de CAC em Homens e valor de corte sugerido conforme melhor índice de Younden (negrito).

As Figuras 11A e 11B ilustram a sensibilidade e especificidade para a presença de CAC conforme os valores de GP, onde homens apresentam variação através de espectro mais amplo de GP em contraste com as mulheres.

Tabela 9 B - Tabela de classificação para presença de cálcio coronário segundo limiares de gordura pericárdica em mulheres (n=37)

GP (cm ³)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Índice de Youden
60	92,3	16,7	37,5	80,0	0,09
80	76,9	33,3	38,5	72,7	0,10
100	69,2	45,8	40,9	73,3	0,15
120	61,5	62,5	47,1	75,0	0,24
140	61,5	70,8	53,3	77,3	0,32
160	46,2	70,8	46,2	70,8	0,17
180	23,1	70,8	30,0	63,0	-0,06
200	7,7	79,2	16,7	61,3	-0,13
220	7,7	79,2	16,7	61,3	-0,13
240	7,7	79,2	16,7	61,3	-0,13

Legenda: Performance diagnóstica de valores GP associados à presença de CAC em Mulheres e valor de corte sugerido conforme melhor índice de Youden (negrito).

Figura 11A

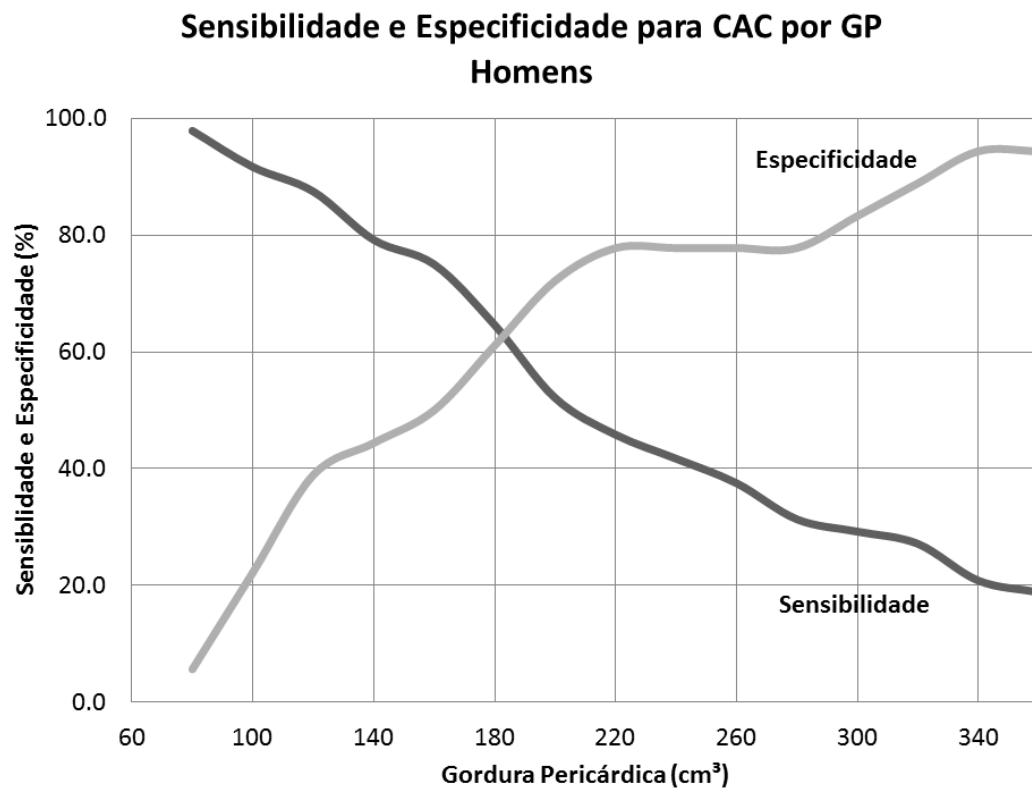
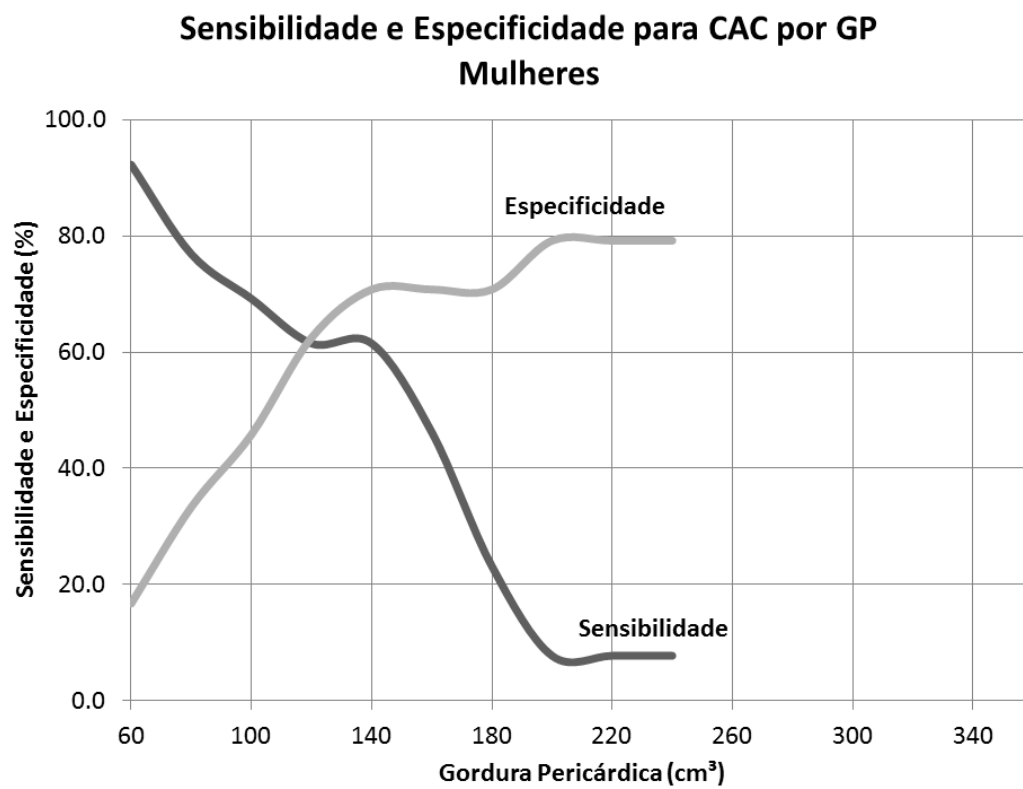


Figura 11B



Discussão

5.1 Associação independente da gordura pericárdica com presença de cálcio coronário

Este estudo avaliou a associação do volume da GP com a presença de CAC medida por tomografia computadorizada em pacientes com DRC não dialítica. A GP está independentemente associada com CAC mesmo após ajuste para parâmetros associados à CAC e a obesidade nesta população. Estes resultados sugerem um papel da GP, um componente da gordura visceral adjacente a ao coração, na fisiopatologia do desenvolvimento da calcificação coronária nos pacientes com DRC.

5.2 Potenciais mecanismos fisiopatológicos

A GP é considerada uma parte do compartimento de tecido adiposo visceral²⁷ e sua associação com CAC pode ser apenas um marcador dos efeitos deletérios causados pelo abundante componente visceral abdominal sobre as coronárias. De fato, neste estudo houve alta correlação entre o volume de GP e massa adiposa visceral, ambas mensuradas por tomografia computadorizada. Aumento da adiposidade visceral abdominal tem sido associado com aterosclerose subclínica em indivíduos com função renal normal^{25, 52} e com CAC em pacientes com DRC (53). Os adipócitos viscerais abdominais secretam adipocitocinas que induzem inflamação e simultaneamente diminuem secreção adequada de adiponectina, hormônio previamente associado com a inibição de formação de osteoblastos⁵⁴. De forma similar, tem sido demonstrado mesmo perfil fisiopatológico dos adipócitos pericárdicos^{55, 56}.

A despeito dos conhecidos efeitos endócrinos dos adipócitos viscerais abdominais nas artérias coronárias, neste estudo a GP discriminou a presença de CAC de forma mais eficaz que GVA como demonstrado pela área sob a curva ROC (*receiver*

operating curve). Isto sugere que a GP pode contribuir para o desenvolvimento da CAC por mecanismos endócrinos e parácrinos⁵⁷. O efeito parácrino significa difusão por contiguidade de citocinas liberadas pela gordura pericárdica e por irrigação através de *vasa vasorum*, mas também por meio da circulação sistêmica²⁸. Como há grande colinearidade entre GP e GVA, não foi possível produzir modelos estatísticos confiáveis com ajuste mútuo.

Apesar de distinções anatômicas e fisiológicas entre a GP e a GE apontada por Iacobellis et al.⁵⁸, em nosso estudo os coeficientes de associação com CAC da GP versus a gordura epicárdica não foram significativamente diferentes. Além disto, a correlação entre ambos os compartimentos em nossa amostra é alta. Portanto, nossos dados não corroboram diferença relevante entre GP e GE para o desfecho estudado (CAC). No entanto mais estudos são necessários para comparar diretamente o papel destes dois compartimentos sobre o acúmulo de CAC.

5.3 Evidências prévias de associação de gordura pericárdica com calcificação coronária em pacientes com doença renal crônica

Em indivíduos com DRC, Turkrmen et al demonstraram associação de GE, um subcompartimento da GP localizada abaixo do saco pericárdico visceral, com a presença de CAC em pacientes em diálise peritoneal⁴⁶. Neste estudo, a presença de CAC esteve associada com a GE independentemente do IMC. No entanto, na literatura em geral a hipótese sustentada é da GP como determinante da CAC. D'Marco et al demonstraram em análise *post hoc* de subgrupo do estudo *Renagel in New Dialysis* (RIND) uma associação positiva entre GE e mortalidade geral em pacientes em início de terapia hemodialítica, mesmo ajustado para CAC⁵⁹. Apesar da correlação presente, porém fraca, entre GE e CAC; não foi avaliada a associação independente entre estas.

Em indivíduos com DRC não terminal, apenas um estudo avaliou a relação de CAC, marcadores laboratoriais, diabetes, e função renal com a gordura epicárdica mensurada por tomografia computadorizada⁴⁷. Kerr et al avaliaram 94 pacientes com DRC não dialítica em estágio 3 a 5, idade média 63,7 anos, 56% homens, e RFGe médio de $25,1 \pm 11,9$ ml/min/1,73m². Neste estudo CAC e níveis séricos de interleucina 6 estiveram associados com volume de GE, a variável dependente. Nosso estudo avalia a associação através de duas perspectivas diferentes: primeiro, a GP compõe não apenas a GE localizada diretamente sobre as coronárias, mas toda a gordura dentro do saco pericárdico; segundo, nós avaliamos a GP como determinante da CAC (variável dependente) em vista da premissa fisiopatológica de que a GP é promotor da CAC, e não o contrário.

5.4 Limiares de gordura pericárdica e associação com presença de cálcio coronário

Não há normatização na literatura para valores de GP, inclusive em indivíduos com DRC. Apesar de não haver validação externa dos limiares sugeridos neste estudo, os valores podem ser um ponto de referência no contexto de populações semelhantes para associação de GP com CAC. Enquanto nos homens há melhor valor preditivo positivo para GP acima de 180 cm³ do que valor preditivo negativo, nas mulheres os valores preditivos são diametralmente opostos sob o limiar de 140 cm³. Este padrão se justifica em parte pela maior prevalência de CAC em homens (n=48; 72,7%) do que em mulheres (n=13; 35,1%), e que se explica pela teoria Bayesiana onde valores preditivos de um teste são dependentes da probabilidade pré-teste do desfecho em questão.

5.5 Implicações clínicas e perspectivas futuras

Estes resultados reforçam a possibilidade de papel ativo do acúmulo de gordura ectópica em meio à complexa fisiopatologia da CAC em pacientes com DRC^{15, 60}. É provável que a GP contribua para a formação da CAC independentemente da gordura visceral abdominal. Além disto, a mensuração de GP por meio de tomografia computadorizada poderia agregar informações clínicas às imagens adquiridas para mensuração de CAC, este marcador independente de morbidade cardiovascular e mortalidade na população com DRC^{12, 13, 61, 62}. No entanto, estudos maiores e prospectivos são necessários para comprovar esta hipótese. Além disto, para inferência causal mais robusta seria necessário avaliar longitudinalmente o efeito redução da GP sobre a trajetória da doença coronária e/ou CAC nesta população.

Limitações

Esta é uma análise *post hoc* e transversal da linha de base de uma coorte de pacientes com DRC e que impõe restrições à inferência causal. Devido à alta taxa de mortalidade nesta população, não se sabe em que magnitude e direção o viés de sobrevivência poderia afetar a associação estudada.

Outro aspecto é a fragmentação na literatura quanto ao estudo dos diferentes compartimentos do tecido gorduroso ectópico torácico, composto pelos compartimentos pericárdico, epicárdico e intra-torácico. Apesar da alta correlação entre a gordura pericárdica e epicárdica em nosso estudo, a comparação entre estudos deve ser feita com cautela. Apesar disto, vale ressaltar a consistência de nossa técnica de mensuração através da alta reprodutibilidade intra e interobservador.

Na análise multivariada da associação estudada, o efeito confundidor da pressão arterial é fundamental. Com mais de 95% da amostra tem o diagnóstico de hipertensão, o uso desta variável binária não distingue o espectro da carga de exposição nesta população. Além disto, a pressão arterial sistólica representa medida pontual, sendo a carga hemodinâmica confundida pelo bom controle pressórico derivado do intenso regime anti-hipertensivo. Assim sendo, a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo foi usada como marcador mais fidedigno da carga pressórica na nossa população. De fato, Ertürk et al⁶³ acharam relevante associação de hipertrofia ventricular concêntrica com a carga sistólica medida por monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes com DRC dialítica. Além disto, Ehara et al.⁶⁴ demonstraram que a ausência de hipertrofia concêntrica esteve associada com a ausência de CAC em população sem DRC selecionada por suspeita de doença coronária. Estes dados sustentam a pertinência do uso da hipertrofia concêntrica como fator confundidor em nosso estudo. Finalmente, a natureza deste estudo demonstra associação, porém não causalidade.

Conclusões

O volume da gordura pericárdica medido por tomografia computadorizada está associado de forma independente com a presença de CAC em indivíduos com DRC não dependentes de diálise. Estudos prospectivos são necessários para validar os achados deste estudo.

Referências

1. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117. PubMed PMID: 18405348. Pubmed Central PMCID: PMC2377260. eng.
2. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DA, Andrade EI, Assis Acúrcio F, Caiaffa WT, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saude Publica*. 2010 Aug;44(4):639-49. PubMed PMID: 20676555. eng|por.
3. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol*. 2014 2014 Oct-Dec;36(4):476-81. PubMed PMID: 25517276. eng|por.
4. Stevens PE, Levin A, Members KDIGO CKD GDWG. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun;158(11):825-30. PubMed PMID: 23732715. eng.
5. The global issue of kidney disease. *Lancet*. 2013 Jul;382(9887):101. PubMed PMID: 23849909. eng.
6. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul;382(9888):260-72. PubMed PMID: 23727169. eng.
7. Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009 Nov;43 Suppl 2:74-82. PubMed PMID: 19936501. eng|por.
8. Kshirsagar AV, Bang H, Bombback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008

Dec;168(22):2466-73. PubMed PMID: 19064831. Pubmed Central PMCID: PMC2849985. eng.

9. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65. PubMed PMID: 14604997. eng.

10. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004 Sep;351(13):1296-305. PubMed PMID: 15385656. eng.

11. Di Angelantonio E, Danesh J, Eiriksdottir G, Gudnason V. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. PLoS Med. 2007 Sep;4(9):e270. PubMed PMID: 17803353. Pubmed Central PMCID: PMC1961630. eng.

12. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after 24 months of follow-up. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Feb;5(2):189-94. PubMed PMID: 19965535. Pubmed Central PMCID: PMC2827590. eng.

13. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. Kidney Int. 2011 Jul;80(1):112-8. PubMed PMID: 21451461. Pubmed Central PMCID: PMC3257039. eng.

14. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. J Am Soc Nephrol. 2005 Feb;16(2):507-13. PubMed PMID: 15601745. eng.

15. Jung HH, Kim SW, Han H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jul;21(7):1915-20. PubMed PMID: 16554319. eng.
16. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*. 2011 Sep;109(6):697-711. PubMed PMID: 21885837. Pubmed Central PMCID: PMC3249146. eng.
17. Noori N, Hosseinpanah F, Nasiri AA, Azizi F. Comparison of overall obesity and abdominal adiposity in predicting chronic kidney disease incidence among adults. *J Ren Nutr*. 2009 May;19(3):228-37. PubMed PMID: 19261489. eng.
18. Flint AJ, Rexrode KM, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, et al. Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obes Res Clin Pract*. 2010 7;4(3):e171-e81. PubMed PMID: 21116472. Pubmed Central PMCID: PMC2992336. ENG.
19. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):49-57. PubMed PMID: 18514990. Pubmed Central PMCID: PMC2693892. eng.
20. Kwan BC, Murtaugh MA, Beddhu S. Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;2(5):992-8. PubMed PMID: 17702712. eng.
21. Agarwal R, Bills JE, Light RP. Diagnosing obesity by body mass index in chronic kidney disease: an explanation for the "obesity paradox?". *Hypertension*. 2010 Nov;56(5):893-900. PubMed PMID: 20876448. eng.
22. Garland JS, Holden RM, Groome PA, Lam M, Nolan RL, Morton AR, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to

5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2008 Nov;52(5):849-58. PubMed PMID: 18562059. eng.

23. Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo-Arvizu R, Howard G, Judd S, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis.* 2011 Aug;58(2):177-85. PubMed PMID: 21601327. Pubmed Central PMCID: PMC3144322. eng.

24. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, Amparo FC, Tito-Paladino-Filho A, Perini M, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28 Suppl 4:iv152-iv9. PubMed PMID: 23832273. eng.

25. Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 Feb;117(5):605-13. PubMed PMID: 18212276. eng.

26. Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep.* 2008 Feb;8(1):20-4. PubMed PMID: 18366994. eng.

27. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003 Nov;108(20):2460-6. PubMed PMID: 14581396. eng.

28. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007 Jun;153(6):907-17. PubMed PMID: 17540190. eng.

29. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet.* 2005 2005 May 21-27;365(9473):1817-20. PubMed PMID: 15910955. eng.

30. GEIRINGER E. The mural coronary. *Am Heart J.* 1951 Mar;41(3):359-68. PubMed PMID: 14818948. eng.

31. Ishii T, Hosoda Y, Osaka T, Imai T, Shimada H, Takami A, et al. The significance of myocardial bridge upon atherosclerosis in the left anterior descending coronary artery. *J Pathol.* 1986 Apr;148(4):279-91. PubMed PMID: 3701494. eng.

32. Ishii T, Asuwa N, Masuda S, Ishikawa Y, Kiguchi H, Shimada K. Atherosclerosis suppression in the left anterior descending coronary artery by the presence of a myocardial bridge: an ultrastructural study. *Mod Pathol.* 1991 Jul;4(4):424-31. PubMed PMID: 1924274. eng.

33. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J.* 2003 Feb;24(4):329-36. PubMed PMID: 12581680. eng.

34. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar;342(12):836-43. PubMed PMID: 10733371. eng.

35. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000 Apr;101(15):1767-72. PubMed PMID: 10769275. eng.

36. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000 May;101(18):2149-53. PubMed PMID: 10801754. eng.

37. Eiras S, Teijeira-Fernández E, Shamagian LG, Fernandez AL, Vazquez-Boquete A, Gonzalez-Juanatey JR. Extension of coronary artery disease is associated with increased IL-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue. *Cytokine*. 2008 Aug;43(2):174-80. PubMed PMID: 18562207. eng.
38. Dey D, Wong ND, Tamarappoo B, Nakazato R, Gransar H, Cheng VY, et al. Computer-aided non-contrast CT-based quantification of pericardial and thoracic fat and their associations with coronary calcium and Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis*. 2010 Mar;209(1):136-41. PubMed PMID: 19748623. Pubmed Central PMCID: PMC2830349. eng.
39. Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Aug;16(8):1914-9. PubMed PMID: 18535554. Pubmed Central PMCID: PMC4098129. eng.
40. Rajani R, Shmilovich H, Nakazato R, Nakanishi R, Otaki Y, Cheng VY, et al. Relationship of epicardial fat volume to coronary plaque, severe coronary stenosis, and high-risk coronary plaque features assessed by coronary CT angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2013 Mar-Apr;7(2):125-32. PubMed PMID: 23622507. Pubmed Central PMCID: PMC3729230. eng.
41. Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr;61(13):1388-95. PubMed PMID: 23433560. eng.
42. Ding J, Hsu FC, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M, et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):499-504. PubMed PMID: 19571212. Pubmed Central PMCID: PMC2728641. eng.

43. Nakanishi R, Rajani R, Cheng VY, Gransar H, Nakazato R, Shmilovich H, et al. Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: a serial study using non-contrast cardiac CT. *Atherosclerosis*. 2011 Oct;218(2):363-8. PubMed PMID: 21835407. eng.
44. Yong HS, Kim EJ, Seo HS, Kang EY, Kim YK, Woo OH, et al. Pericardial fat is more abundant in patients with coronary atherosclerosis and even in the non-obese patients: evaluation with cardiac CT angiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 Feb;26 Suppl 1:53-62. PubMed PMID: 19937122. eng.
45. Tonbul HZ, Turkmen K, Kayıkcıoğlu H, Ozbek O, Kayrak M, Biyik Z. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in diabetic and nondiabetic end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2011;33(8):770-5. PubMed PMID: 21770856. eng.
46. Turkmen K, Ozbek O, Kayıkcıoğlu H, Kayrak M, Solak Y, Nayman A, et al. The Relationship between Epicardial Adipose Tissue and Coronary Artery Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *Cardiorenal Med*. 2012 Feb;2(1):43-51. PubMed PMID: 22493602. Pubmed Central PMCID: PMC3318929. ENG.
47. Kerr JD, Holden RM, Morton AR, Nolan RL, Hopman WM, Pruss CM, et al. Associations of epicardial fat with coronary calcification, insulin resistance, inflammation, and fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013;14:26. PubMed PMID: 23351146. Pubmed Central PMCID: PMC3571879. eng.
48. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Oct;17(10):1086-119. PubMed PMID: 15452478. eng.
49. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of

Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63. PubMed PMID: 16376782. eng.

50. 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 Mar;15(4):827-32. PubMed PMID: 2407762. eng.

51. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging.* 2004 Sep;17(3):205-16. PubMed PMID: 15534753. Pubmed Central PMCID: PMC3046608. eng.

52. Marques MD, Santos RD, Parga JR, Rocha-Filho JA, Quaglia LA, Miname MH, et al. Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis.* 2010 Apr;209(2):481-6. PubMed PMID: 19922936. eng.

53. Aoqui C, Cuppari L, Kamimura MA, Canziani ME. Increased visceral adiposity is associated with coronary artery calcification in male patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jun;67(6):610-4. PubMed PMID: 23531780. eng.

54. Luo XH, Zhao LL, Yuan LQ, Wang M, Xie H, Liao EY. Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: adiponectin regulates arterial calcification. *J Bone Miner Res.* 2009 Aug;24(8):1461-8. PubMed PMID: 19257834. eng.

55. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4620-7. PubMed PMID: 16895955. eng.

56. Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, Dagvasumberel M, Sato H, Kurobe H, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to

human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 May;33(5):1077-84. PubMed PMID: 23471228. eng.

57. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res.* 2009 Mar;41(3):227-31. PubMed PMID: 19003726. eng.

58. Iacobellis G. Epicardial and pericardial fat: close, but very different. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Apr;17(4):625; author reply 6-7. PubMed PMID: 19322142. eng.

59. D'Marco LG, Bellasi A, Kim S, Chen Z, Block GA, Raggi P. Epicardial adipose tissue predicts mortality in incident hemodialysis patients: a substudy of the Renagel in New Dialysis trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul. PubMed PMID: 23904396. ENG.

60. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec;4(12):1968-73. PubMed PMID: 19965546. Pubmed Central PMCID: PMC2798869. eng.

61. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Mar;71(5):438-41. PubMed PMID: 17200680. eng.

62. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, Ghaffari A, Flores F, Gopal A, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2010;31(5):419-25. PubMed PMID: 20389057. Pubmed Central PMCID: PMC2883846. eng.

63. Ertürk S, Ertuğ AE, Ateş K, Duman N, Aslan SM, Nergisoğlu G, et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1996 Oct;11(10):2050-4. PubMed PMID: 8918721. eng.

64. Ehara S, Shirai N, Okuyama T, Matsumoto K, Matsumura Y, Yoshiyama M.
Absence of left ventricular concentric hypertrophy: a prerequisite for zero coronary
calcium score. *Heart Vessels*. 2011 Sep;26(5):487-94. PubMed PMID: 21181174. eng.