

RAFAEL CORRÊA APOLONI

**Análise do perfil da obesidade central em pacientes com
doenças obstrutiva aterosclerótica e aneurismática da aorta
abdominal infrarrenal**

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

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Eduardo Zerati

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Apoloni, Rafael Corrêa

Análise do perfil da obesidade central em
pacientes com doenças obstrutiva aterosclerótica e
aneurismática da aorta abdominal infrarrenal /
Rafael Corrêa Apoloni. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Antonio Eduardo Zerati.

Descritores: 1.Doenças da aorta 2.Aneurisma da
aorta abdominal 3.Aterosclerose 4.Obesidade central
5.Obesidade abdominal 6.Gordura intra-abdominal
7.Gordura subcutânea abdominal

USP/FM/DBD-120/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A meus pais Francisco e Rosely, pelo apoio incondicional de sempre. Pelos princípios e valores ensinados que norteiam a minha vida em todos os momentos.

À minha querida irmã Renata, tão importante para mim.

À minha esposa Fernanda, pela paciência e companheirismo. Estar a seu lado é imprescindível.

Ao meu filho Gabriel, que me ensina todos os dias o verdadeiro significado da palavra felicidade.

Ao querido Vitor, que alegra e completa nossa família.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Pedro Puech-Leão e ao Prof. Dr. Nelson de Luccia, Professores Titulares da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, minha admiração e gratidão pelos importantes ensinamentos transmitidos.

Ao Prof. Dr. Antonio Eduardo Zerati, exemplo de profissional a quem tenho profunda admiração e gratidão por me orientar não somente neste projeto, mas na minha formação como cirurgião vascular.

Ao Prof. Dr. Nelson Wolosker, pelo estímulo e importante contribuição para realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Mauro Figueiredo C. Andrade, Dr. Walter Campos Junior, Dr. Joaquim Mauricio de Mota Leal Filho pelos importantes aconselhamentos para qualificação deste projeto.

Ao Dr. Raphael Mendes Ritti Dias pela colaboração na análise dos dados.

Ao Dr. Glauco Fernandes Saes, Dr. Flavio Henrique Duarte e Dra. Luciana Ragazzo Araújo Teixeira pela amizade e pelo estímulo de sempre, possibilitando a conclusão deste projeto.

Aos Cirurgiões Vasculares Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva, Prof. Dr. Ricardo Aun, Dr. Ivan Benaducce Casella, Dr. Jose Augusto Tavares Monteiro, Dr. Walter Campos Junior, Dr. Celso Ricardo Bregalda Neves, Dr. André Echaime Estenssoro, Dr. Calógero Presti e Dr. Cid Jose Citrângulo Junior pela minha formação profissional.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por tudo que me proporcionou.

Esta 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. Serviço 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 Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Obesidade	2
1.1.1 Definições e tipos de obesidade	2
1.1.2 Obesidade, inflamação e adipocitocinas	4
1.1.3 Diagnóstico e quantificação da Obesidade	6
1.1.3.1 Índice de Massa Corpórea (IMC)	7
1.1.3.2 Relação Cintura/Quadril e Circunferência Abdominal	7
1.1.3.3 Tomografia	9
1.2 Doença Aterosclerótica Obstrutiva da Aorta	10
1.3 Doença Aneurismática da Aorta Abdominal	12
1.3.1 Obesidade <i>versus</i> AAA	13
1.4 Aterosclerose <i>versus</i> AAA	15
2 OBJETIVOS	19
3 MÉTODOS	21
3.1 Critérios de Inclusão	22
3.2 Critérios de Exclusão	23
3.3 Análise da Tomografia Computadorizada	23
3.4 Análise Estatística	24
3.5 Cálculo da Amostra	25
4 RESULTADOS	26
4.1 Análise do Grupo de AAA	30
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	44
7 REFERÊNCIAS	46
APÊNDICE	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	- Aneurisma da aorta abdominal
AGS	- Área de gordura subcutânea
AGV	- Área de gordura visceral
CA	- Circunferência abdominal
DAC	- Doença arterial coronariana
DAOA	- Doença aterosclerótica obstrutiva da aorta
DAOP	- Doença arterial obstrutiva periférica
DM	- Diabetes mellitus
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HU	- Unidades Hounsfield
IL-6	- Interleucina 6
IL-8	- Interleucina 8
IMC	- Índice de massa corpórea
L3/L4	- Entre 3 ^a e 4 ^a vértebras lombares
MCP-1	- Proteína quimiotática de monócitos-1
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAI-1	- Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
RCQ	- Relação cintura/quadril
RVS	- Relação visceral/subcutânea
TC	- Tomografia computadorizada
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Índice de massa corpórea da OMS	7
Quadro 2 - Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas para homens e mulheres	8
Quadro 3 - Aterosclerose e AAA: similaridades e diferenças	16

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tomografia mostrando gordura visceral e subcutânea em área (cm ²)	9
Figura 2 - Agrupamento anatômico da aterosclerose periférica – Padrão 1 (grupo A de Rosen e De Palma): principalmente aórtico; Padrão 2 (Grupo C de Rosen e de Palma): combinada aórtica e fêmoro-poplítea; Padrão 3 (Grupo L de Rosen e De Palma): principalmente extremidade inferior.....	11
Figura 3 - Inflamação da parede aórtica na aterosclerose e no AAA	18
Figura 4 - Pacientes selecionados e critérios de exclusão.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra	28
Tabela 2 - Características dos homens	29
Tabela 3 - Características das mulheres.....	30
Tabela 4 - Comparação do perfil de obesidade central entre tercis do diâmetro da aorta no grupo AAA em homens.....	30
Tabela 5 - Comparação do perfil de obesidade central entre tercis do diâmetro da aorta no grupo AAA em mulheres.....	31

RESUMO

Apoloni RC. *Análise do perfil da obesidade central em pacientes com doenças obstrutiva aterosclerótica e aneurismática da aorta abdominal infrarrenal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Aterosclerose e aneurisma da aorta abdominal apresentam fatores de risco semelhantes, mas diferentes patogêneses. A inflamação das artérias é comum a ambos. A obesidade central pode atuar como órgão endócrino através da secreção de citocinas inflamatórias e a gordura perivascular tem um efeito local que pode contribuir para doenças da aorta abdominal. Embora a relação entre obesidade central e doença arterial aterosclerótica tenha sido demonstrada, a correlação com a doença aneurismática tem resultados conflitantes. A aferição da obesidade por métodos antropométricos e realizados com diferentes protocolos pode contribuir para interpretações antagônicas na literatura a respeito da obesidade e doenças da aorta. Neste estudo foi analisado o perfil da obesidade central em pacientes portadores de doenças da aorta abdominal, aneurismática e aterosclerótica, utilizando a tomografia computadorizada como método de quantificação objetivo da obesidade. Foram comparados com pacientes sem doença aórtica, e os pacientes com aneurisma tiveram seu perfil avaliado em subgrupos de diâmetros da aorta. **Métodos:** Foram selecionados 867 pacientes de três ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: ambulatório de doenças aorto-iliacas, de aneurismas e do Instituto de Radiologia. Seiscentos e trinta e nove pacientes elegíveis foram divididos em três grupos: Aneurisma da Aorta Abdominal, Doença Aterosclerótica Obstrutiva da Aorta e sem doença da aorta (grupo controle). O grupo Aneurisma foi dividido em três subgrupos de tercís do diâmetro aórtico. Todos os pacientes foram submetidos à tomografia e tiveram o diâmetro da aorta, a circunferência abdominal, a área de gordura visceral, a área de gordura subcutânea e a relação entre as gorduras visceral e subcutânea medidas no nível da 3ª e 4ª vértebras lombares. Idade e sexo também foram considerados. **Resultados:** A gordura visceral não mostrou diferença entre os grupos. A gordura subcutânea foi menor no grupo Aterosclerose do que no controle ($p < 0,01$ em geral e $p < 0,04$ no masculino). No grupo Aneurisma em homens, diâmetros menores da aorta apresentavam maior gordura visceral ($p = 0,02$). **Conclusões:** não houve diferença na área de gordura visceral entre pacientes com aneurisma da aorta abdominal, aterosclerose obstrutiva da aorta abdominal e sem doença da aorta. Em homens com aneurisma, houve uma relação inversa entre a área de gordura visceral e o

diâmetro da aorta. Na doença aterosclerótica obstrutiva da aorta, em homens, a área de gordura subcutânea mostrou-se menor, levando a um aumento da relação de gordura visceral subcutânea.

Descritores: Doenças da aorta; Aneurisma da aorta abdominal; Aterosclerose; Obesidade central; Obesidade abdominal; Gordura intra-abdominal; Gordura subcutânea abdominal

ABSTRACT

Apoloni RC. *Analysis of the profile of central obesity in patients with obstructive atherosclerotic and aneurysmal diseases of the infrarenal abdominal aorta* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Backgrounds and aims: Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms have several similar risk factors but different pathogenesis. Inflammation of the arteries is common to both. Central obesity can act as an endocrine organ through the secretion of inflammatory cytokines and the perivascular fat has a local effect that could contribute to diseases of the abdominal aorta. While the relation between central obesity and atherosclerosis arterial disease has been demonstrated, the correlation with aortic aneurysm has conflicting results. The measurement of obesity by anthropometric methods and performed with different protocols may contribute to the antagonistic interpretations in the literature regarding obesity and Aorta diseases. This study analyzed the profile of central obesity in patients with abdominal aortic diseases, aneurysmal and atherosclerotic, using computed tomography as a method of quantifying obesity. They were compared with patients without aortic disease, and the patients with aneurysm had their profile evaluated in subgroups of aorta diameters. Methods: A total of 867 patients were selected from three outpatient clinics at the Hospital das Clínicas of the University of Sao Paulo: aortic iliac diseases, aneurysms and the Radiology Institute. Six hundred and thirty-nine eligible patients were divided into three groups: Abdominal Aortic Aneurysm, Aortic Atherosclerotic Occlusive Disease and without aortic disease (or control group). The Aneurysm group was divided into 3 subgroups of aortic diameter tertiles. All patients underwent tomography and had aortic diameter, abdominal circumference, visceral fat area, subcutaneous fat area and the ratio between visceral and subcutaneous fat measured at the 3rd and 4th lumbar vertebrae. Age and gender were also considered. Results: Visceral fat showed no difference between the groups. Subcutaneous fat was lower in the Atherosclerosis group than in the control group ($p < 0.01$ in general and $p < 0.04$ in the male). In the Aneurysm group in men, smaller aortic diameters presented higher visceral fat ($p = 0.02$) Conclusion: there was no difference in the area of visceral fat between patients with abdominal aortic aneurysm, aortic occlusive atherosclerotic disease and without aortic disease. In men with aneurysm, there was an inverse relationship between the area of visceral fat and the diameter of the aorta. In the aortic occlusive atherosclerotic disease of men, the area of subcutaneous fat was lower, leading to an increase in the ratio of subcutaneous visceral fat.

Descriptors: Aortic diseases; Aortic aneurysm, abdominal; Atherosclerosis; Central obesity; Visceral obesity; Intra-abdominal fat; Subcutaneous fat, abdominal

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade é hoje um problema de saúde pública no mundo. Sua prevalência aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Entre 1975 e 2014 os Estados Unidos da América passaram de 7,7 para 41,7 milhões de homens obesos, enquanto no Brasil o crescimento foi de 0,9 para 11,9 milhões ou 17% da população masculina (NCD Risk Factor Collaboration, 2016).

1.1.1 Definições e tipos de obesidade

A obesidade pode ser descrita como um acúmulo de gordura (corporal ou localizada) que aumente o risco à saúde (Purnell, 2018).

Ao longo do tempo, observou-se uma heterogeneidade de sintomas entre indivíduos com excesso de peso semelhante. Pacientes obesos sem complicações relacionadas e pacientes com discreto sobrepeso apresentando um perfil metabólico bastante alterado (Vague, 1947).

A observação de diferentes padrões de obesidade levou a tentativa de melhor diagnosticar àqueles que apresentavam maior risco a saúde. (Kissebah *et al.*, 1982), (Björntorp, 1987). Dessa maneira surgiram diversas formas de quantificar e classificar a obesidade.

Em 1983 foi descrita pela primeira vez a análise do tecido adiposo corporal por meio da tomografia, sendo possível quantificar a obesidade de maneira objetiva e avaliar a distribuição da gordura entre seus componentes: a gordura subcutânea e a gordura visceral (Tokunaga *et al.*, 1983).

Hoje entende-se que a obesidade central, acumulada na região abdominal, é a forma de obesidade mais comumente associada a um perfil de risco alterado que contribui para o aumento nas doenças cardiovasculares e para complicações metabólicas como a dislipidemia e a resistência periférica a insulina (Sahakyan *et al.*, 2015).

Conforme são elucidadas as alterações provocadas pela obesidade no organismo, outras doenças têm mostrado relação com a obesidade central. Além da hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doenças cardiovasculares, doenças renais, diabetes, alguns tipos de câncer e doenças vasculares. Como fator comum a essas doenças está o estado inflamatório crônico que a obesidade promove no indivíduo (Ghigliotti *et al.*, 2014).

Os componentes da obesidade central (gordura visceral e gordura subcutânea) e a relação entre eles (razão visceral/subcutânea – RVS), parecem ser determinantes no desenvolvimento desse processo inflamatório e na fisiopatologia de algumas doenças relacionadas a obesidade (Wajchenberg, 2000; Matsuzawa, 2010).

1.1.2 Obesidade, inflamação e adipocitocinas

O tecido adiposo age como um órgão endócrino promovendo a secreção de substâncias bioativas, as adipocitocinas, que podem gerar um processo inflamatório crônico (Wajchenberg, 2000; Bacha *et al.*, 2004; Kanaya *et al.*, 2004).

As adipocitocinas foram descobertas na tentativa de entender os mecanismos moleculares das doenças relacionadas à obesidade central, particularmente a síndrome metabólica. Diversos genes são comumente expressos no tecido adiposo, porém de forma diferente na gordura subcutânea e gordura visceral. São exemplos de adipocitocinas o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), fator de crescimento epidérmico ligado a heparina, e a adiponectina, talvez o mais estudado até hoje.

Adiponectina foi descoberta ao observar-se um gene altamente expresso no tecido adiposo, produzindo um peptídeo similar com moléculas de colágeno X, VIII e fator de complemento C1q (Maeda *et al.*, 1996), e que atinge níveis plasmáticos altos. Sua concentração plasmática apresenta correlação negativa com a gordura visceral ao contrário de outras adipocitocinas como o PAI-1 que aumentam com o acúmulo de gordura visceral (Arita *et al.*, 1999).

Observou-se que indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam menor concentração da adiponectina (Hotta *et al.*, 2000) e que altas concentrações dessa proteína poderiam funcionar como um fator protetor para a diabetes tipo 2 (Lindsay *et al.*, 2002). Estudos em ratos “knock out” para adiponectina corroboraram com essas observações (Maeda *et al.*, 2002). Assim como na

diabetes tipo 2, indivíduos com hipertensão e coronariopatia (Ouchi *et al.*, 2003) também apresentaram concentrações baixas da adiponectina, tendo inclusive um risco maior de infarto do miocárdio (Pischon *et al.*, 2004).

Mas a atividade do “órgão” gordura não se resume a secreção da adiponectina e de outras adipocitocinas. O tecido adiposo é um órgão rico em macrófagos e capaz de gerar e sustentar uma resposta inflamatória intensa onde vários mecanismos estão envolvidos e inter-relacionados: a reação do adipócito ao estresse (hipertrofia e hipóxia), a secreção alterada das adipocitocinas e a adoção de fenótipos macrófago-like. Sabe-se que a resposta imunológica do tecido adiposo funciona por gatilhos diferentes baseados em sua localização anatômica. Assim, a massa de tecido adiposo visceral é um determinante importante da disfunção endotelial, da esteatose hepática, dos níveis plasmáticos de adiponectina, da aterosclerose e da síndrome metabólica. A inflamação parece ser um denominador comum para todas essas condições metabólicas anormais (Ghigliotti *et al.*, 2014).

A inflamação da gordura visceral induzida pela obesidade promove lesões inflamatórias crônicas em diversos órgãos-alvo. As disfunções nas células adiposas desencadeiam uma migração de células efetoras inatas a adaptativas do sistema imune. A ativação do sistema imunológico e a disfunção das células adiposas promovem inflamação característica dos estados patológicos relacionados a obesidade. A produção crônica de TNF- α , interleucina 6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e aumento da razão Angiotensina II e Adiponectina mantém um ciclo patológico vicioso que culmina em danos de órgãos (Ghigliotti *et al.*, 2014).

Observou-se em modelos animais que a gordura perivascular que envolve a aorta contribui para a homeostase da parede do vaso e influencia diretamente no processo inflamatório local. A inflamação provocada pelo tecido perivascular poderia se expandir para a parede aórtica levando a uma condição que facilitaria o desenvolvimento do aneurisma da aorta abdominal (AAA) e da aterosclerose. Esse ambiente inflamatório estimularia os adipócitos na secreção de citocinas como TNF- α e IL-6, e adipocitocinas como a adiponectina e leptina (Police *et al.*, 2013; Brown *et al.*, 2014).

Todos esses efeitos poderiam contribuir para entre outras patologias, doenças na aorta abdominal (Rosito *et al.*, 2008; Chatterjee *et al.*, 2009; Yun *et al.*, 2012; Chatterjee *et al.*, 2013; Ghigliotti *et al.*, 2014).

1.1.3 Diagnóstico e quantificação da Obesidade

Existem várias maneiras de se diagnosticar e quantificar obesidade. Dispõe-se de métodos antropométricos como índice de massa corpórea, relação cintura quadril, circunferência abdominal, medição de pregas cutâneas; laboratoriais como: bioimpedância e calorimetria indireta; e métodos de imagem como: tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia.

O índice de massa corpórea, a circunferência abdominal e a relação cintura/quadril são as medidas mais utilizadas em estudos epidemiológicos. Apesar de simples e de fácil execução, são examinador-dependentes, e incapazes de diferenciar os depósitos de gordura visceral e subcutânea. O padrão ouro para quantificação de obesidade e seus componentes é a tomografia computadorizada (Chowdhury *et al.*, 1994; Wajchenberg, 2000).

1.1.3.1 Índice de Massa Corpórea (IMC)

Calculado pela divisão do peso em quilogramas pela altura em metros ao quadrado (kg/m^2). É uma medida prática, sem custos. Funciona como um bom indicador de obesidade, porém não diferencia massa gordurosa de massa magra, e também não reflete a distribuição de gordura corporal (Calle *et al.*, 1999).

Na população brasileira utiliza-se a tabela proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para a classificação de sobrepeso e obesidade (World Health Organization, 1999) (Quadro 1).

Quadro 1 - Índice de massa corpórea da OMS

IMC (Kg/m^2)	Classificação	Obesidade Classe	Risco de Doença
<18,5	Baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization, 1999

1.1.3.2 Relação Cintura/Quadril e Circunferência Abdominal

A relação cintura/quadril (RCQ) foi a medida inicialmente usada para avaliação da obesidade central. A partir da década de 1990 reconheceu-se ser menos válida como medida relativa, após perda de peso, com diminuição da medida do quadril. É considerada pela OMS como um dos critérios para síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres (Wing *et al.*, 1992).

A circunferência abdominal (CA) reflete melhor o conteúdo da gordura visceral que a RCQ (Poulliot *et al.*, 1994) e também se associa muito a gordura corporal total.

O Quadro 2 mostra pontos de corte da circunferência abdominal em caucasianos, também utilizada na população brasileira.

Quadro 2 - Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas para homens e mulheres

	Risco	
	Aumentado	Muito aumentado
Homens	≥ 94 cm	≥102 cm
Mulheres	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: Han *et al.*, 1995

Ambas as medidas, CA e RCQ, são examinador dependente e têm sugeridos alguns locais e padrões para sua aferição, que devem ser realizadas em posição supina, ao final da uma expiração.

OMS: CA – maior perímetro abdominal entre a última costela e crista ilíaca.

Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica: CA – Ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca (SBH *et al.*, 2005).

Quadril é medido, em seu maior diâmetro, com a fita métrica passando sobre os trocânteres maiores (SBH *et al.*, 2005).

1.1.3.3 Tomografia

A tomografia computadorizada (TC) abdominal quantifica a obesidade central avaliando separadamente seus componentes: a gordura visceral e a gordura subcutânea. Em que pese a exposição à radiação, confere maior exatidão e elimina o viés do examinador, presente em medidas antropométricas.

É possível diferenciar o tecido adiposo analisando-se as Unidades Hounsfield (HU) da TC e obter uma medida objetiva. A HU é uma escala de atenuação dos tecidos, onde a água corresponde ao 0, o ar a -1000 e o osso denso a +1000. Assim é possível quantificar os pixels da tomografia que são correspondentes a densidade da gordura. Utiliza-se corte único entre 3ª e 4ª vertebrae lombares (L3/L4) para obtenção da área de gordura em cm². Pode-se também realizar uma avaliação volumétrica por múltiplos cortes abdominais. (Maurovich-Horvat *et al.*, 2007; Irlbeck *et al.*, 2010) (Figura 1).

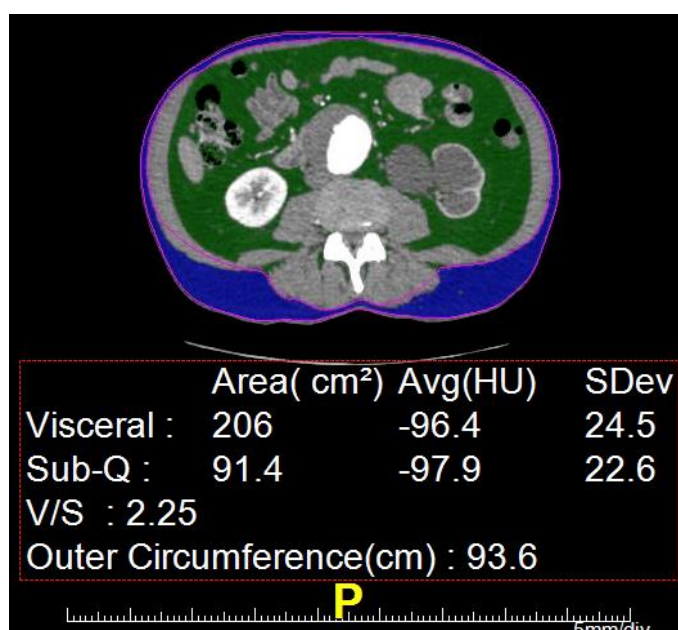


Figura 1 - Tomografia mostrando gordura visceral e subcutânea em área (cm²)

Essa quantificação da gordura por tomografia foi estudada por Irlbeck et al, quando compararam, em 200 indivíduos do Framingham Heart Study, as áreas de gordura visceral e subcutânea em cortes únicos de cinco diferentes pontos anatômicos, com o volume de gordura abdominal e com fatores de risco cardiovasculares. A área de gordura visceral e a subcutânea entre L3/L4 mostrou forte correlação com volume de gordura e com fatores de risco cardiovasculares, tanto em homens como em mulheres (Irlbeck *et al.*, 2010).

1.2 Doença Aterosclerótica Obstrutiva da Aorta

A aterosclerose é uma doença sistêmica de médias e grandes artérias. Manifesta-se clinicamente com padrões segmentares de envolvimento. As lesões ateroscleróticas se formam preferencialmente na aorta, nas artérias coronárias, carótidas e nas artérias dos membros inferiores.

Na aorta abdominal infrarrenal e membros inferiores podem ser reconhecidos três padrões anatômicos: Padrão 1 - preferencialmente aorto-ilíaco (Grupo A de Rosen e De Palma), Padrão 2 - aorto-ilíaco com envolvimento fêmoro-poplíteo (Grupo C de Rosen e De Palma), e Padrão 3 - preferencialmente fêmoro-poplíteo (Grupo L de Rosen e De Palma), conforme mostra a Figura 2. São influenciados pelos fatores de risco tabagismo, dislipidemia e diabetes. O Padrão 3 predomina em diabéticos. O fumo e a dislipidemia predis põem para padrões combinados (padrão 2). Pacientes do padrão 1 tendem a ser mais jovens e menos diabéticos (Rosen e DePalma, 1973; Menzoian *et al.*, 1989).

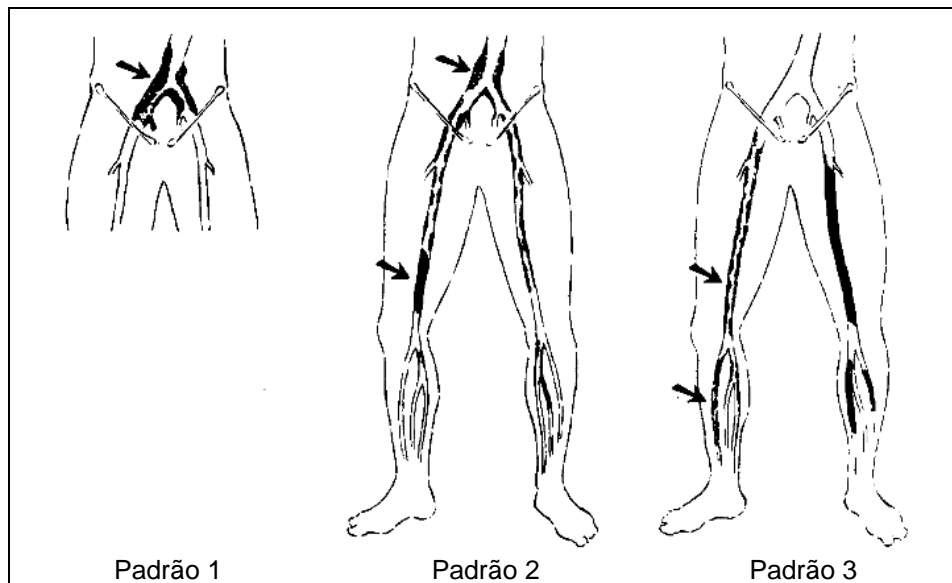


Figura 2 - Agrupamento anatômico da aterosclerose periférica – Padrão 1 (grupo A de Rosen e De Palma): principalmente aórtico; Padrão 2 (Grupo C de Rosen e de Palma): combinada aórtica e fêmoro-poplíteia; Padrão 3 (Grupo L de Rosen e De Palma): principalmente extremidade inferior [Fonte: Modificada de Rosen e DePalma, 1973]

A obesidade central também pode influenciar o desenvolvimento da aterosclerose por diversos mecanismos já discutidos, e está diretamente relacionada aos fatores de risco citados. Seu aumento poderia influenciar a presença e também a localização da aterosclerose, tanto por meio de mecanismos locais na aorta abdominal como por efeitos sistêmicos.

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) tem estreita relação com doença arterial coronariana (DAC) e cerebral. Cerca de 60% dos pacientes com DAOP apresentam DAC ou cerebrovascular (Aronow e Ahn, 1994).

Na doença arterial coronariana Marques *et al.* (2010) já demonstraram que a obesidade central, e mais especificamente o componente de gordura visceral, quando determinada por TC, pode ser considerada um marcador independente de doença arterial coronariana. É pertinente supor que a alteração da obesidade central esteja presente também na doença aterosclerótica da aorta abdominal.

1.3 Doença Aneurismática da Aorta Abdominal

Aneurisma da aorta abdominal (AAA) é definido como uma dilatação focal de 50% do diâmetro normal da aorta ou quando atinge diâmetro igual ou maior que 30 mm abaixo das artérias renais (Johnston *et al.*, 1991).

Sua incidência vem diminuindo nos últimos anos, porém segue como causa importante de óbito. É mais frequente em homens e aumenta com a idade. Estima-se que 2% dos homens acima de 65 anos tenham AAA. Muitas vezes não diagnosticado, a ruptura pode levar ao óbito em cerca de 90% dos casos (Svensjö *et al.*, 2011; Sandiford *et al.*, 2011). A prevalência do AAA em São Paulo é estimada entre 1,9 e 2,96%; em homens acima dos 60 anos entre 4,34 e 7,95% (Puech-Leao *et al.*, 2004).

Tem como fatores de risco conhecidos sexo masculino, tabagismo, hipertensão arterial e história familiar de parentes de 1º grau (Lederle *et al.*, 2000).

Sua fisiopatologia é multifatorial e complexa. Histologicamente é caracterizado pela destruição de elastina e colágeno da camada média e adventícia, infiltração de macrófagos e linfócitos, e neovascularização (López-Candales *et al.*, 1997).

Wassef *et al.* (2001) propõem quatro mecanismos relevantes para a formação do AAA: degradação proteolítica do tecido conectivo da parede da aorta, inflamação e resposta imunológica, estresse biomecânico da parede, e a genética.

Inflamação parece ter um papel importante no desenvolvimento do AAA. Porém seu mecanismo não é totalmente conhecido. Observa-se um significativo infiltrado transmural de linfócitos e macrófagos na parede do AAA.

Citocinas produzidas por macrófagos e linfócitos estão aumentadas na parede do AAA, e elas por sua vez, podem controlar a expressão e ativação de metaloproteinases. Os próprios produtos de degradação da parede aórtica poderiam agir como agentes quimiotáticos para a infiltração dos macrófagos (Ailawadi *et al.*, 2003).

1.3.1 Obesidade *versus* AAA

A obesidade, como já mencionada, pode contribuir para um processo inflamatório crônico no indivíduo.

A aorta, assim como outras artérias, é circundada por tecido adiposo perivascular, o qual pode ser uma fonte de adipocitocinas, contribuindo para inflamação da parede arterial, infiltração de macrófagos, podendo ser assim um gatilho para doenças vasculares como o AAA.

Police *et al.* (2009) demonstraram como a obesidade pode influenciar na formação dos AAA. Em ratos com dieta hipercalórica observou-se um aumento de citocinas pró-inflamatórias secretadas por macrófagos, um aumento nos receptores dessas citocinas no tecido adiposo, maiores concentrações de MCP-1 e maior migração de macrófagos. E com o aumento da dieta hipercalórica houve um aumento progressivo da incidência do AAA.

O mesmo grupo mostrou que esses ratos quando submetidos a dieta hipocalórica tiveram a expansão da adventícia limitada (Police *et al.*, 2010).

A correlação entre o aneurisma da aorta e obesidade tem sido estudada, porém apresenta resultados conflitantes (Golledge *et al.*, 2007; Iribarren *et al.*, 2007; Kent *et al.*, 2010; Cronin *et al.*, 2013; Stackelberg *et al.*, 2013; Ghigliotti

et al., 2014). Cronin *et al.* (2013), em revisão sistemática, analisaram 10 trabalhos envolvendo AAA *versus* obesidade. Em cinco encontraram alguma correlação entre obesidade e a presença do AAA; em três não houve associação. Dois trabalhos avaliaram obesidade e progressão do aneurisma, não encontrando relação.

Esses resultados conflitantes podem estar relacionados às diferenças metodológicas da população estudada (hospitalar *versus* comunidade) e a técnica usada para aferir a obesidade (Circunferência abdominal *versus* Relação cintura-quadril *versus* IMC). A seleção de pacientes na comunidade tende a incluir pacientes com AAA de diâmetros menores, enquanto os pacientes hospitalares, com diagnóstico clínico de AAA, tendem a ser maiores. A determinação da obesidade utilizando medidas antropométricas é de fácil aplicação, mas não diferencia gordura visceral da subcutânea, é imprecisa e observador dependente.

A tomografia computadorizada, conforme mencionado, é precisa e reprodutível, e permite analisar separadamente gordura visceral e subcutânea. Somente um estudo analisou obesidade central e AAA utilizando a TC (Cronin *et al.*, 2014). A análise não mostrou correlação entre a gordura visceral e presença de AAA. Entretanto o grupo controle do estudo foi composto por pacientes com claudicação intermitente, nos quais a incidência de AAA é maior (Iribarren *et al.*, 2007). Além disso, o tamanho do AAA não foi levado em consideração na análise, fator esse que se considera essencial visto que aneurismas de diferentes tamanhos representam espectros ou estágios diferentes da mesma doença.

Não há estudos até o momento investigando a presença e distribuição da obesidade central por meio de TC, comparando a doença aneurismática da aorta (com subgrupos de diâmetros diferentes), a doença aterosclerótica da aorta e um grupo controle sem doença aórtica.

1.4 Aterosclerose versus AAA

A relação entre aterosclerose e AAA não é clara. É comum pacientes com aneurismas apresentarem aterosclerose. E existe prevalência maior de AAA em pacientes com aterosclerose periférica e naqueles com doença arterial coronariana (Cornuz *et al.*, 2004; Golledge *et al.*, 2006).

Pode-se pensar em uma relação causal ou apenas em fatores de riscos em comum com desenvolvimento das patologias em paralelo.

Utilizava-se o termo aneurisma aterosclerótico, sugerindo o AAA como uma resposta patológica à aterosclerose. Diversos argumentos se mostram contra essa hipótese.

Apesar de fatores de risco em comum, e da inflamação e resposta imune estarem envolvidos em ambos os processos, existem diversos pontos divergentes.

Aterosclerose é encontrada primariamente nas camadas arteriais íntima e média enquanto que a doença aneurismática afeta tipicamente a média e a adventícia; nem todos pacientes com AAA apresentam aterosclerose importante; a inflamação exuberante da adventícia no aneurisma não é observada na aterosclerose; drogas para controlar a progressão da aterosclerose não se mostram importantes no controle da progressão do AAA (Golledge *et al.*, 2010) (Quadro 3).

Alternativamente pode-se pensar no desenvolvimento independente do AAA e da aterosclerose, ou que ambos podem se desenvolver primeiro, e que cada um poderia funcionar como estímulo para o outro. Evidências para suportar cada hipótese são fracas e limitadas a observações de diferenças e semelhanças entre as patologias.

Quadro 3 - Aterosclerose e AAA: similaridades e diferenças

Características	Similaridades	Diferenças
Fatores de risco clínicos	Tabagismo, HAS tem associação comprovada com ambas. Obesidade é controverso em AAA	DM é neutro ou protetor para AAA e fator de risco para aterosclerose
FR circulatórios	Biomarcadores similares como fibrinogênio, PCR e HDL (negativo)	LDL sem relação clara com AAA e importante para aterosclerose
FR genéticos	História familiar. O <i>locus</i> no cromossomo 9p21 é associado a DAC, AVC e AAA	Alguns determinantes genéticos para aterosclerose não têm associação consistente com AAA. Ex: polimorfismo de nucleotídeo único da Apolipoproteína E
Histologia	Ateroma e trombose na camada íntima	Inflamação crônica na adventícia e fragmentação da elastina são principalmente restritas ao AAA
Modelos ratos	Alguns ratos desenvolvidos para aterosclerose também são mais sensíveis a indução de AAA.	Há exemplos de efeitos diferentes na progressão do AAA e da aterosclerose como TNF e deficiência de MMP-12

AAA: Aneurisma da aorta abdominal; AVC: Acidente vascular cerebral; DAC: Doença arterial coronariana; DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HDL: Lipoproteínas de alta densidade; LDL: Lipoproteínas de baixa densidade; MMP-12: Metaloproteinase da matriz-12; PCR: Proteína C reativa; TNF: Fator de necrose tumoral.

Fonte: Golledge *et al.*, 2010

Johnsen *et al.* (2010) suportaram a hipótese de desenvolvimento em paralelo do AAA e aterosclerose após análise de dados do estudo Tromsø onde compararam a relação entre aterosclerose da íntima e dilatação aórtica.

Um ponto em comum importante é o processo inflamatório que envolve ambas as patologias. Aneurisma da aorta abdominal e aterosclerose são doenças da parede arterial caracterizadas por um infiltrado inflamatório significativo. Os mediadores inflamatórios e os locais de ativação na parede arterial são diferentes. Citocinas podem agir de maneira antagônica em cada patologia e existem gatilhos externos como diabetes para aterosclerose e o tabagismo para o AAA (Peshkova *et al.*, 2016). Em ambos, a gordura periaórtica parece agir como uma 4ª camada do vaso, contribuindo para a homeostase e influenciando no processo inflamatório na parede aórtica (Brown *et al.*, 2014). Assim poderia contribuir para o desenvolvimento do AAA e da aterosclerose, estimulando os adipócitos na secreção de citocinas como TNF- α e IL-6 e adipocitocinas como adiponectina e leptina (Peshkova *et al.*, 2016) (Figura 3).

Considerando a relevância da associação entre obesidade central e doenças da aorta abdominal, e a presença de informações escassas e antagônicas na literatura, propôs-se a realização deste estudo, que visa avaliar o perfil da obesidade central em pacientes portadores de doenças obstrutiva aterosclerótica e aneurismática da aorta abdominal infrarrenal.

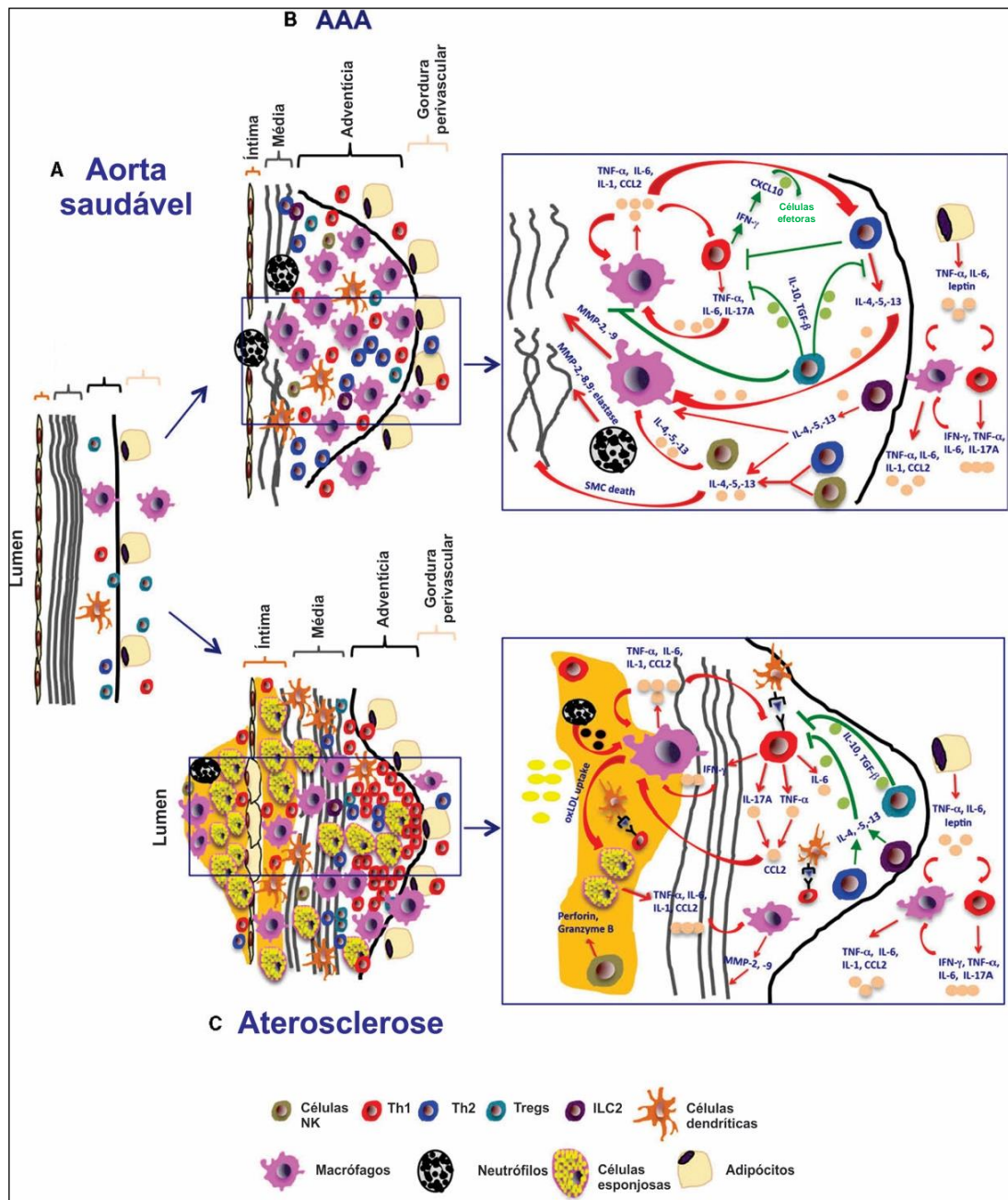


Figura 3 - Inflamação da parede aórtica na aterosclerose e no AAA [Fonte: Modificada de Peshkova *et al.*, 2016]

2 OBJETIVOS

- Primário: Avaliar e comparar o perfil de obesidade central nas populações de pacientes portadores de AAA, doença aterosclerótica obstrutiva da aorta (DAOA) e sem doença aórtica considerando: área de gordura visceral (AGV), área de gordura subcutânea (AGS) e relação visceral/subcutânea (RVS).
- Secundário: Analisar o perfil da obesidade central em pacientes portadores de AAA, considerando seus diferentes diâmetros.

3 MÉTODOS

Foram incluídos 867 pacientes consecutivos de três diferentes grupos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP): Ambulatório de Aneurismas e Ambulatório de doença aorto-iliaca que tivessem realizado consulta nos últimos 24 meses (janeiro de 2013 a dezembro de 2014) e tivessem uma tomografia de abdome por qualquer motivo, e do Instituto de Radiologia que tivessem realizado uma tomografia de abdome no período de 24/04/2014 a 28/05/2014. O estudo teve aprovação da Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa.

3.1 Critérios de Inclusão

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com sua doença:

- Grupo AAA: pacientes com diâmetro focal da aorta abdominal infrarrenal igual ou maior que 30 mm.
- Grupo DAOA: Pacientes sem AAA e que possuem doença aterosclerótica obstrutiva da aorta abdominal.
- Grupo Controle: Pacientes sem doença da aorta abdominal com idade entre 50-79 anos.

3.2 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão para todos os pacientes foram a existência de doença oncológica descrita na tomografia de abdome ou em prontuário médico. Pacientes que a tomografia apresentou problemas técnicos que impediram a avaliação da obesidade central ou da aorta também foram excluídos.

- No grupo de AAA: a presença de aneurisma sacular, aneurisma toracoabdominal, dissecação aórtica prévia, reparo endovascular ou convencional do aneurisma sem TC prévia.
- No grupo DAOA: a presença de AAA ou doença obstrutiva da aorta de origem não aterosclerótica.
- No grupo controle a presença de doenças da aorta (aneurismática, obstrutiva ou dissecação).

3.3 Análise da Tomografia Computadorizada

As tomografias abdominais foram analisadas em um momento durante o estudo. Todas as TCs foram realizadas no HCFMUSP e analisadas por único observador através da estação de trabalho Aquarius 3D (TeraRecon Inc[®], Foster City, Ca, USA). A reprodutibilidade do método foi mostrada por Maurovich-Horvat *et al.* (2007) e as medidas seguiram protocolo realizado por Irlbeck *et al.* (2010).

O diâmetro máximo da aorta infrarrenal foi obtido pela visão ortogonal e medido de adventícia a adventícia.

Para quantificar a obesidade central, as TCs foram analisadas em corte único entre a 3^a e 4^a vértebra lombar (L3/L4) a fim de determinar área de gordura visceral (AGV) e área de gordura subcutânea (AGS) em cm², a

circunferência abdominal (CA) em cm, e a relação entre gorduras visceral e subcutânea (RVS). Essas áreas foram automaticamente determinadas usando a atenuação entre -45 e -195 Unidades Hounsfield (HU) que correspondem as estruturas de gordura. A musculatura da parede abdominal foi determinada automaticamente para separar as gorduras visceral e subcutânea e ajustadas manualmente quando necessárias.

Foram analisados: idade, sexo, tamanho da aorta, CA, AGV, AGS, RVS dos grupos e estratificados por sexo. O grupo de AAA foi subdividido em tercís de diâmetro da aorta e teve os mesmos critérios avaliados.

3.4 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi testada pelo teste de Shapiro-Wilk e por inspeção visual de histogramas. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram transformadas em raiz quadrada, tendo sua normalidade confirmada após a transformação. Essas variáveis transformadas foram utilizadas para a realização das análises inferenciais. Para estatística descritiva foram utilizadas média, desvio-padrão e distribuição de frequências.

A comparação dos grupos nas variáveis contínuas foi realizada pela análise de variância de um caminho. Quando identificado efeito significativo foi utilizado o teste post hoc de Scheffé. Para a comparação dos grupos nas variáveis categóricas foi realizado o teste Qui-quadrado. Em todas as análises o nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

3.5 Cálculo da Amostra

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na comparação entre pacientes com aneurisma e controles com relação à média de gordura visceral. Segundo o estudo de Marques *et al.* (2010), a média e desvio padrão da área de gordura visceral em pacientes com tomografia normal é de $147 \pm 54,34$ cm². A partir desta estimativa, considerando um nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e que pacientes com AAA terão no mínimo uma área de gordura visceral 10% maior, serão necessários 89 pacientes em cada grupo, totalizando assim 267 pacientes. O software utilizado é GPower versão 3.1.9.2.

4 RESULTADOS

No estudo, 228 pacientes foram excluídos dos 867 inicialmente selecionados. Um total de 639 pacientes foi dividido em três grupos (Figura 4)

Critérios de exclusão	Pacientes inicialmente selecionados		
	AAA = 369	Controle = 284	DAOA = 214
Neoplasia	24	80	1
TC imprecisa	14	7	7
Dissecção da aorta	20	3	0
AAA	n/a	11	13
Aneurisma sacular e toracoabdominal	21	0	0
Pós-operatório de AAA	22	3	2
	AAA = 268	Controle = 180	DAOA = 191
Pacientes analisados	n = 639		

n/a: não se aplica.

Figura 4 - Pacientes selecionados e critérios de exclusão

A Tabela 1 mostra as características dos três grupos. Os pacientes do grupo AAA tiveram média de idade maior (69 anos) e maior prevalência do sexo masculino (79,2%) comparado aos outros grupos ($p < 0,01$). Os grupos AAA e DAOA tiveram menores CA e AGS comparada ao grupo controle. Não houve diferença estatística na área de gordura visceral entre os grupos ($p > 0,05$).

Tabela 1 - Características gerais da amostra

	AAA (n = 268)	Controle (n = 180)	DAOA (n = 191)	p
Idade (anos)	69 (8) ^{*†}	65 (7)	60 (11) [*]	< 0,01
Sexo (% homens)	79,2 ^{*†}	49,4	51,3	< 0,01
Tamanho aorta (cm)	5,9 (1,7) ^{*†}	1,8 (0,2)	1,8 (0,3)	< 0,01
CA - L3/L4 (cm)	92 (12) [*]	95 (13)	91 (11) [*]	< 0,01
AGS - L3/L4 (cm ²)	141 (82) ^{*†}	196 (127)	165 (94) [*]	< 0,01
AGV - L3/L4 (cm ²)	170 (102)	169 (98)	159 (88)	0,45
RVS - L3/L4	1,49 (1,11) [*]	1,13 (0,89)	1,35 (1,48)	< 0,01

* significativamente diferente do grupo controle; † significativamente diferente do grupo DAOA

Devido a diferença de gênero entre os três grupos, eles foram estratificados. Os resultados do sexo masculino são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos homens

	AAA (n = 212)	Controle (n = 89)	DAOA (n = 98)	p
Idade (anos)	69 (8) ^{*†}	66 (7)	62 (10) [*]	< 0,01
Tamanho aorta (cm)	6,0 (1,8) ^{*†}	1,9 (0,2)	1,9 (0,3)	< 0,01
CA - L3/L4 (cm)	93(12)	95 (13)	91 (10)	0,18
AGS - L3/L4 (cm ²)	131 (75)	151 (103)	122 (66) [*]	0,04
AGV - L3/L4 (cm ²)	182 (106)	190 (114)	183 (94)	0,86
RVS - L3/L4	1,67 (1,15)	1,57 (1,05)	1,98 (1,83)	0,07

* significativamente diferente do grupo controle; † significativamente diferente do grupo DAOA

Grupo AAA apresentou perfil de obesidade central similar ao controle e ao grupo DAOA em todos os indicadores analisados. Grupo DAOA apresentou gordura subcutânea menor que o grupo controle ($p < 0,05$).

Os resultados do sexo feminino estão apresentados na Tabela 3. Mulheres no grupo de aneurisma apresentaram média de idade maior (68 anos) que o grupo DAOA. Comparado ao grupo controle as mulheres com AAA apresentaram menores CA e AGS em L3/L4, enquanto as mulheres com DAOA apresentaram menor CA, não havendo diferença estatística no restante do perfil de obesidade central. A AGV também se mostrou diminuída, porém sem diferença estatística ($p = 0,09$). A RVS não apresentou diferença estatística ($p > 0,05$).

Tabela 3 - Características das mulheres

	AAA (n = 56)	Controle (n = 91)	DAOA (n = 93)	p
Idade (anos)	68 (9) [†]	64 (6)	58 (13)*	< 0,01
Tamanho aorta (cm)	5,3 (1,3)* [†]	1,7 (0,2)	1,8 (0,3)	< 0,01
CA - L3/L4 (cm)	88 (11)*	96 (13)	91 (11)*	< 0,01
AGS - L3/L4 (cm ²)	179 (94)*	241 (133)	211 (98)	< 0,01
AGV - L3/L4 (cm ²)	122 (63)	149 (73)	134 (44)	0,09
RVS - L3/L4	0,79 (0,49)	0,69 (0,34)	0,69 (0,40)	0,25

* significativamente diferente do grupo controle; † significativamente diferente do grupo DAOA

4.1 Análise do Grupo de AAA

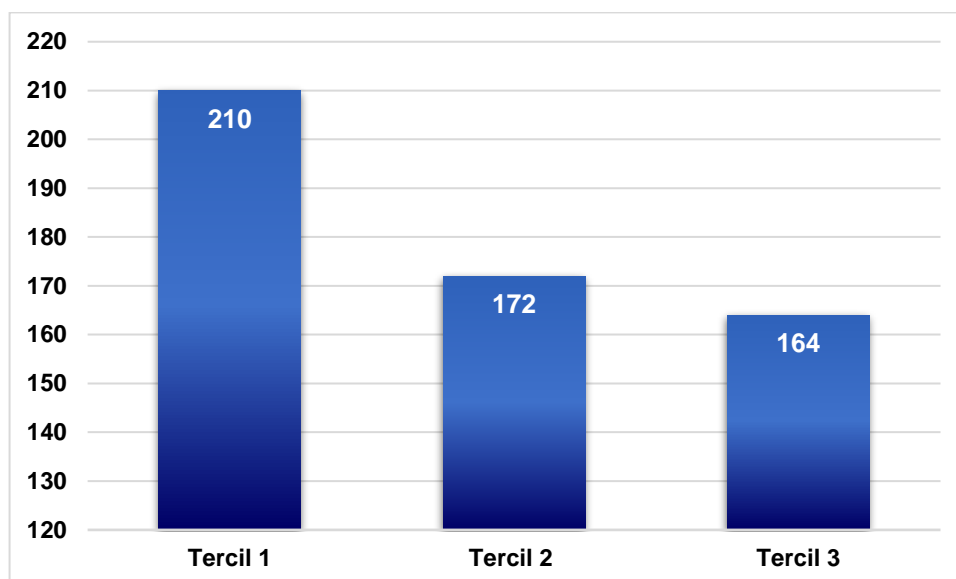
A comparação do perfil de obesidade central entre tercís de diâmetro da aorta em homens no grupo de AAA são apresentadas na Tabela 4. A idade foi semelhante entre os indivíduos do 1º e do 3º tercíl. Os indivíduos do 1º tercíl apresentaram maior área de gordura visceral que os do 3º tercíl ($p < 0,05$) (Gráfico 1).

Tabela 4 - Comparação do perfil de obesidade central entre tercís do diâmetro da aorta no grupo AAA em homens

	Tercil 1 (n = 71) (3-5,4 cm)	Tercil 2 (n = 76) (5,5-6,5 cm)	Tercil 3 (n = 65) (6,5-13 cm)	p
Idade (anos)	67,4 (7,7)	71,9 (7,6)*	68,9 (8,2)	< 0,01
CA - L3L4 (cm ²)	95,2 (11,5)	91,8 (11,7)	92,0 (13,1)	0,18
AGS - L3/L4 (cm ²)	146 (74)	128 (76)	121 (75)	0,13
AGV - L3/L4 (cm ²)	210 (107)	172 (101)	164 (107)*	0,02
RVS - L3/L4	1,6 (0,8)	1,5 (0,8)	1,8 (1,7)	0,36

* significativamente diferente do primeiro tercíl

Gráfico 1 - Área de gordura visceral em tercís de diâmetro de AAA - homens (cm²)



A comparação dos indicadores de adiposidade entre tercís de diâmetro da aorta em mulheres são apresentadas na Tabela 5. Não houve diferença entre tercís em qualquer indicador de adiposidade ($p > 0,05$).

Tabela 5 - Comparação do perfil de obesidade central entre tercís do diâmetro da aorta no grupo AAA em mulheres

	Tercil 1 (n = 18) (3-4,8 cm)	Tercil 2 (n = 20) (4,9-5,9 cm)	Tercil 3 (n = 18) (6,0-7,7 cm)	p
Idade (anos)	67,3 (8,7)	66,6 (7,4)	68,8 (10,9)	0,73
CA - L3/L4 (cm ²)	87,2 (13,5)	90,2 (9,9)	86,2 (11,1)	0,53
AGS - L3/L4 (cm ²)	178 (114)	192 (71)	166 (98)	0,71
AGV - L3/L4 (cm ²)	117 (60)	141 (72)	107 (54)	0,25
RVS - L3/L4	0,79 (0,37)	0,75 (0,40)	0,86 (0,68)	0,79

5 DISCUSSÃO

A importância da obesidade e interesse no assunto tem crescido exponencialmente. Além de aumento em sua prevalência, cada vez mais doenças parecem estar relacionadas com a obesidade central. Em 2005, 578 artigos foram publicados no PubMed relacionados a “visceral obesity” enquanto que em 2015 foram 1830. O estudo de sua relação com as patologias vasculares ainda é inicial, porém importante para entendermos um fator de risco modificável para doenças potencialmente graves.

Nesse estudo, a análise geral dos pacientes (Tabela 1) não mostrou diferença na gordura visceral entre os grupos. O grupo controle mostrou maior circunferência abdominal e gordura subcutânea comparado aos grupos AAA e DAOA, resultando em uma distribuição de gordura diferente com RVS menor. Enquanto os grupos DAOA e controle apresentam distribuição de sexo comparável, teve-se uma diferença significativa de composição de gênero do grupo AAA, onde 79,2% eram homens, característico da patologia estudada. Assim a análise estratificada por sexo mostra-se importante, pois a composição corpórea de gordura subcutânea e visceral de homens e mulheres é conhecidamente diferente, apresentando uma RVS inversa onde homens tendem a concentrar gordura visceral e as mulheres gordura subcutânea (Maurovich-Horvat P *et al.*, 2007; Karastergiou *et al.*, 2012). Para exemplificar, nesse estudo as mulheres do grupo controle tiveram uma RVS

< 0,7, enquanto os homens tiveram uma RVS > 1,5. A mesma diferença foi observada nos outros grupos.

As diferenças entre os gêneros vão além da composição de gordura corpórea. As mulheres apesar de terem menor prevalência de AAA, apresentam taxas de crescimento e rotura mais elevadas (Mofidi *et al.*, 2007). A menor expressão da elastina e o aumento das metaloproteinases de matriz 9, assim como diferenças na degradação do colágeno poderiam contribuir para a uma maior agressividade do AAA na mulher (Villard *et al.* 2014). A aterosclerose também se manifesta de maneira diferente entre os gêneros onde fatores hormonais podem influenciar na prevalência e gravidade das lesões (Michos *et al.*, 2008; Subramanya *et al.*, 2019).

Nos homens (Tabela 2) não foi encontrada diferença na circunferência abdominal e na gordura visceral entre os grupos, medidas usualmente utilizadas para avaliação da obesidade e risco a saúde. A gordura subcutânea do grupo DAOA foi significativamente menor do que no grupo controle mostrando uma tendência de aumento na RVS ($p = 0,07$). As idades dos grupos, apesar de estatisticamente diferentes, apresentam faixas comparáveis e de acordo com a idade esperada para suas patologias.

Diferenças na gordura visceral também não foram observadas nas mulheres (Tabela 3). Tanto circunferência abdominal quanto gordura subcutânea foram menores nos grupos AAA, enquanto que no grupo DAOA somente a CA foi menor em relação ao controle. A distribuição de gordura corporal – RVS manteve-se igual entre os grupos.

Esses resultados não mostram uma maior gordura visceral nos pacientes com AAA e naqueles com aterosclerose da aorta abdominal, ao contrário do que se poderia supor. Estudos recentes têm sugerido que a inflamação desencadeada pelo tecido adiposo tem um papel importante no desenvolvimento de doenças aneurismáticas da aorta e de lesões ateroscleróticas (Ghigliotti *et al.*, 2014). O tecido adiposo, mais especificamente a gordura visceral e a gordura perivascular, podem produzir citocinas pró inflamatórias locais e sistêmicas como IL-6, interleucina 8(IL-8) e MCP-1, os quais agravam a inflamação vascular, enquanto a secreção anti-inflamatória da adiponectina é muito reduzida (Chatterjee *et al.*, 2009; Chatterjee *et al.*, 2013).

Estudos experimentais em ratos mostram que a obesidade aumenta a infiltração de macrófagos e a expressão de citocinas no tecido adiposo periaórtico que envolve a aorta abdominal e assim promove a formação do AAA. Quando esses ratos tiveram perda de peso induzida pela dieta, a expansão do aneurisma foi limitada (Police *et al.*, 2010; Police *et al.*, 2013).

Em contrapartida os estudos observacionais em humanos reportam resultados conflitantes. Medidas antropométricas de obesidade central mostraram alguma associação entre aneurisma e obesidade, mas os achados foram inconsistentes. Cronin *et al.* (2013), em revisão sistemática, encontraram 10 estudos analisando a associação entre obesidade e aneurisma. Cinco mostraram uma associação positiva e três nenhuma associação significativa. Os outros dois tentaram estabelecer uma correlação entre crescimento do AAA e obesidade, sem sucesso. As maiores diferenças

entre esses estudos foram a definição de obesidade e o método de mensuração. Foram usados IMC, CA e RCQ; alguns coletaram dados por meio de questionários, enquanto outros foram aferidos pelos pesquisadores. Outra variável foi que entre os pacientes com AAA, alguns estudos recrutaram pacientes da comunidade (AAA pequenos) enquanto outros de hospitais e pacientes internados (AAA maiores) (Cronin *et al.*, 2013).

Em coorte realizada por Jahangir *et al.* (2015), onde estudaram fatores de risco para AAA, o IMC acima do normal (> 25) foi considerado fator protetor, ilustrando o quão conflitante são os resultados da literatura.

Para minimizar esses vieses e entender melhor a relação da obesidade central com as doenças da aorta abdominal (aterosclerótica e aneurismática) foi utilizada a tomografia computadorizada, método preciso e reprodutível para a quantificação de gordura. Foi analisado um único corte de TC entre L3/L4, como validado por Irlbeck *et al.* (2010), para quantificar AGV, AGS, e RVS, e comparar esses valores entre três grupos de pacientes: aqueles com AAA, aqueles com doença aterosclerótica obstrutiva da aorta sem AAA, e aqueles sem doença da aorta. Além disso, foram analisados indivíduos com diferentes tamanhos de aneurismas (de subclínicos a aqueles com indicação cirúrgica). A dificuldade em selecionar um grupo controle, visto que a exposição à radiação não se justifica em indivíduos normais, representa uma fraqueza do presente estudo. Assim foram utilizadas TCs sequenciais e aleatórias no grupo controle (restringindo apenas a idade) e foram excluídos pacientes com neoplasias, de todos os grupos, por entender que a doença maligna poderia influenciar na composição de gordura corpórea.

Cronin *et al.* (2014) mediram a gordura visceral por TC usando relação entre volume visceral e total e mostrou não haver diferença entre um grupo de indivíduos com aneurismas e um grupo de pacientes com claudicação devido a doença arterial obstrutiva periférica, utilizando um número de 377 pacientes. A dificuldade em obter um grupo controle levou a comparação com pacientes com DAOP que é fator de risco isolado para AAA (Iribarren *et al.*, 2007). Além de um número maior de pacientes no presente estudo (n = 639), e um grupo sem doença vascular significativa, a comparação com pacientes de doença aórtica aterosclerótica e pacientes sem doença de aorta foi importante para analisar um possível efeito local produzido pela diferença no perfil de obesidade central entre duas doenças que poderiam potencialmente ser influenciadas por taxas de gordura visceral maior e conseqüentemente, afetadas pelos efeitos inflamatórios locais. Além disso pode-se analisar um grande grupo de pacientes com aneurismas de diferentes diâmetros (diferentes “estágios” da doença).

Assim como Cronin *et al.* (2014), não foi encontrada diferença no padrão de gordura visceral entre os grupos. Quando analisados os subgrupos do AAA, um importante dado foi observado. Houve uma diferença significativa na AGV entre os subgrupos de aneurisma, onde menores aneurismas foram associados a maior gordura visceral, como será discutido adiante.

A atividade inflamatória local e sistêmica provocada pela gordura visceral poderia também ser considerada na fisiopatologia da doença aterosclerótica da aorta, mas os presentes resultados também não mostraram diferença na área de gordura visceral entre os grupos. Efeitos sistêmicos da

gordura visceral já foram demonstrados na sua relação com aterosclerose periférica e doença arterial coronariana. Marques *et al.* (2010) mostraram a gordura visceral como fator preditivo positivo isolado para doença arterial coronariana. No presente estudo não foi possível demonstrar essa relação na doença aterosclerótica obstrutiva da aorta (grupo DAOA).

Em homens, foi encontrada maior RVS ($p = 0,07$) no grupo DAOA, sem significância estatística. Esses pacientes tiveram AGV similar, mas uma menor AGS ($p = 0,04$), comparado ao grupo controle (Tabela 2). Esses resultados corroboram estudos que sugerem um papel protetor da gordura subcutânea na doença aterosclerótica da aorta (Narumi *et al.*, 2009) e a RVS como um marcador da distribuição de gordura no corpo, sendo inclusive considerado um risco cardiometabólico (Kaess *et al.*, 2012; Katsuyama *et al.*, 2015). Adiponectina que é secretada preferencialmente pela gordura subcutânea poderia exemplificar a importância desse achado. A queda nos níveis de adiponectina está associado a hipertensão, a progressão da aterosclerose e ao infarto do miocárdio (Lindsay *et al.*, 2002; Maeda *et al.*, 2002; Ouchi *et al.*, 2003). Assim, a distribuição da obesidade central pode ser um marcador mais importante no desenvolvimento da aterosclerose aórtica do que medidas isoladas de gordura visceral e subcutânea.

Em mulheres com DAOA essas diferenças não foram observadas (Tabela 3). A AGV e AGS apesar de menores não foram significativas, tendo somente uma CA menor que o controle. Assim reforça a importância da análise estratificada por sexo devido a particularidades já discutidas, e também à análise objetiva dos componentes da obesidade central no lugar de

medidas anteriormente usadas como CA, que poderiam levar a interpretações diferentes dos resultados.

Quando se analisa somente o grupo AAA (Tabelas 4 e 5), dividindo o diâmetro dos aneurismas em tercís, AGV mostrou diferenças entre esses subgrupos em homens (Tabela 4, Gráfico 1). Aneurismas menores mostraram maior AGV, apesar da idade similar entre os grupos. Em mulheres o número de casos foi pequeno em cada subgrupo, prejudicando a análise. Essa diferença entre aneurismas maiores e menores também pode ser observada na literatura quando estudos de coorte prévios são analisados. No estudo de Kent *et al.* (2010), que analisou fatores de risco para aneurismas em uma coorte de mais de três milhões de indivíduos, a associação individual do AAA com obesidade é reforçada. Entretanto, dos 23.446 aneurismas analisados, 17.109 (72%) eram pequenos (entre 3 cm e 4 cm) e 4093 (17,4%) entre 4 cm e 5 cm. Em coorte com 104.813 pessoas, utilizando pacientes com diagnóstico clínico de AAA (representando pacientes com aneurismas maiores) Iribarren *et al.* (2007) não mostraram a obesidade como um fator de risco. Da mesma maneira Jahangir *et al.* (2015) utilizaram os aneurismas com diagnóstico clínico em coorte com 18782 participantes e mostrou que IMC > 25 poderia ser um fator protetor ao AAA. Na presente casuística, a média de diâmetro dos AAA foi de 5,9 cm e também não houve diferença na gordura visceral comparado aos outros grupos. Porém quando analisado o tercil de aneurismas menores (3 cm - 5,4 cm), observou-se uma maior área de gordura visceral comparado ao tercil maior (6,5 cm - 16 cm) (Tabela 4; Gráfico 1). Esse aumento de gordura visceral em aneurismas menores poderia explicar a

diferença encontrada no presente estudo com as grandes coortes citadas, onde estudos com aneurismas pequenos mostraram associação com obesidade e estudos com aneurismas maiores não mostraram essa relação. Uma diferença importante neste estudo é a quantificação da gordura por TC, visto que as coortes citadas realizavam medidas antropométricas, não diferenciando gordura visceral e subcutânea.

O desenvolvimento do aneurisma é um processo contínuo e os presentes resultados demonstram a presença de maior gordura visceral em pacientes com doença aneurismática em estágio inicial. Uma interpretação possível é que aneurismas menores tiveram uma evolução mais lenta em relação aos de tercis maiores, visto que ambos os grupos apresentam médias de idades semelhantes (67,4 e 68,8 anos). Por terem gordura visceral aumentada quando comparada a aneurismas maiores pode-se pensar na gordura visceral funcionando inicialmente como estímulo ao desenvolvimento do aneurisma, e com o tempo, com o aumento da resistência periférica a insulina, passa a agir como um fator protetor, reforçando a correlação negativa da diabetes mellitus já demonstrado em outros trabalhos (Lederle, 2012; Stackelberg *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2017). Stackelberg *et al.* (2013) observaram efeito semelhante em coorte onde o aumento da CA mostrou aumento da incidência de AAA até certo ponto, e após determinado valor, a incidência diminuiu.

Wang *et al.* (2017), em coorte estudando a relação entre diabetes, obesidade e AAA, observaram um aumento inicial na incidência de AAA em pacientes obesos. Naqueles que apresentavam resistência periférica a

insulina, após dois anos de seguimento, a incidência do AAA diminuía. A glicação avançada induzida pela hiperglicemia levaria a um *cross-linking* da elastina e do colágeno da matriz extracelular da parede da aorta abdominal. Essas alterações poderiam inibir a secreção de metaloproteinases e prevenir a proteólise excessiva, processo esse essencial para formação e progressão do AAA. Assim no médio e longo prazo, a resistência periférica a insulina, funcionaria como fator protetor para o AAA.

Takagi e Umenoto (2016), em revisão sistemática estudando obesidade e crescimento de aneurismas, reforçam a ideia de a obesidade funcionar como um gatilho para a formação do AAA, mas também como um mecanismo que pode desacelerar seu crescimento. Além da obesidade, a doença arterial obstrutiva periférica foi associada a presença do AAA mas não ao seu crescimento, sugerindo que alguns mecanismos estão envolvidos na formação inicial do AAA, mas não na sua expansão.

Outra possibilidade que pode confundir a análise é que a gordura visceral não seja o driver de progressão do AAA, mas seja uma alteração fenotípica decorrente de outros hábitos de vida. Os verdadeiros gatilhos poderiam ser uma dieta pobre em frutas e vegetais e rica em gordura e carne processada, o consumo de álcool e sedentarismo, o que fenotipicamente apareceria como um acúmulo de gordura visceral (Wanhainen *et al.*, 2001; Lindblad *et al.*, 2006; Kent *et al.*, 2010) em alguns casos. Outro ponto que começa a ser estudado é o acúmulo de poluentes orgânicos persistentes na gordura, o que em estudos com animais parece influenciar a incidência e crescimento de aneurismas (Arsenescu *et al.*, 2011). Até o fato de pacientes

com mais gordura visceral estarem mais propensos a morrer de causas não relacionadas a AAA (como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, e complicações do diabetes mellitus) deve ser considerado.

Apesar de um grande número de pacientes, o presente estudo recrutou indivíduos de um hospital escola, podendo não refletir o que acontece com a população geral. A dificuldade em um grupo controle, sem doença, analisado por TC, para se obter uma amostra da população, e os diversos fatores de risco envolvidos na obesidade, na aterosclerose e no AAA podem tornar os grupos de análise heterogêneos. A análise multivariada torna-se difícil quando doenças como a aterosclerose e o AAA são estudadas. Essas doenças levam anos para se desenvolver e têm diversos mecanismos envolvidos em suas patogêneses. Tabagismo, níveis de estrogênio e de testosterona, HAS e níveis de angiotensina, diabetes mellitus, a microbiota intestinal (influenciada por sua vez pela alimentação, estresse, uso prévio de antibiótico), atividade física, alterações inflamatórias são exemplos de fatores que podem influenciar tanto AAA quanto aterosclerose e que podem estar presentes por diferentes períodos de tempo e em diferentes intensidades em cada indivíduo (Peshkova *et al.*, 2016). Assim, os dados obtidos por um período podem não corresponder a real influência desses fatores. Mesmo com essas limitações, o presente estudo mostrou o perfil de obesidade de cada grupo estudado, podendo apontar semelhanças e diferenças importantes entre eles.

Um estudo de coorte (com seguimento dos pacientes por um longo período) poderia verificar como o IMC, a gordura visceral e a gordura subcutânea variam com o passar dos anos. Marcadores inflamatórios

poderiam ser dosados, e seria possível acompanhar diversos mecanismos envolvidos na patogênese de doenças da aorta, mostrando como o aneurisma e a aterosclerose se comportam com o passar dos anos.

Parece claro que a gordura visceral não pode ser vista como um marcador ou como um fator de risco mensurável e isolado para o AAA. Pelo contrário, o presente estudo sugere que pode haver um fator protetor (relação negativa). Em relação a doença aterosclerótica da aorta abdominal, a importância da gordura subcutânea e da RVS, ao invés de medidas isoladas de gordura visceral foi sugerida. Mais estudos devem ser feitos para entender a fisiopatologia da obesidade central e sua influência na aorta abdominal de pacientes com AAA e aterosclerose, o possível papel protetor da gordura visceral no desenvolvimento de aneurismas, a importância da gordura subcutânea, e o papel de hábitos de vida modificáveis que podem fazer parte dessa complexa relação.

6 CONCLUSÕES

- 1) - Não há diferença de gordura visceral entre os pacientes com aneurisma da aorta, doença aterosclerótica obstrutiva da aorta e sem doença da aorta abdominal.
 - No aneurisma da aorta abdominal infrarrenal em homens não há diferença no perfil de obesidade central em relação a doença aterosclerótica obstrutiva da aorta e a um grupo controle.
 - Na doença aterosclerótica obstrutiva da aorta em homens a gordura subcutânea é menor em relação aos pacientes sem doença da aorta.
- 2) Em homens com aneurismas há relação inversa entre gordura visceral e diâmetro da aorta.

7 REFERÊNCIAS

Ailawadi G, Eliason JL, Upchurch GR Jr. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2003;38(3):584-8.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.

Aronow WS, Ahn C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherothrombotic brain infarction in men and women \geq 62 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;74(1):64-5.

Arsenescu V, Arsenescu R, Parulkar M, Karounos M, Zhang X, Baker N, Cassis LA. Polychlorinated biphenyl 77 augments angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms in male apolipoprotein E deficient mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;257(1):148-54.

Bacha F, Saad R, Gungor N, Arslanian SA. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care.* 2004;27(2):547-52.

Björntorp P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(5 Suppl):1120-5.

Brown NK, Zhou Z, Zhang J, Zeng R, Wu J, Eitzman DT, Chen YE, Chang L. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(8):1621-30.

Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341(15):1097-105.

Chatterjee TK, Aronow BJ, Tong WS, Manka D, Tang Y, Bogdanov VY, Unruh D, Blomkalns AL, Piegore MG Jr, Weintraub DS, Rudich SM, Kuhel DG, Hui DY, Weintraub NL. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. *Physiol Genomics.* 2013;45(16):697-709.

Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, Rothenberg FG, Neltner B, Romig-Martin SA, Dickson EW, Rudich S, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res.* 2009;104(4):541-9.

Chowdhury B, Sjöström L, Kostanti J, Löfgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes relat Metab Disord.* 1994;18:219-34.

Cornuz J, Sidoti Pinto C, Tevaearai H, Egger M. Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur J Public Health*. 2004;14(4):343-9.

Cronin O, Liu D, Bradshaw B, Iyer V, Buttner P, Cunningham M, Walker PJ, Golledge J. Visceral adiposity is not associated with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Vasc Med*. 2014;19(4):272-280.

Cronin O, Walker PJ, Golledge J. The association of obesity with abdominal aortic aneurysm presence and growth. *Atherosclerosis*. 2013;226(2):321-7.

Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, Altieri P, Rosa G, Spinella G, Palombo D, Arsenescu R, Arsenescu V. Adipose tissue immune response: novel triggers and consequences for chronic inflammatory conditions. *Inflammation*. 2014;37(4):1337-53.

Golledge J, Clancy P, Jamrozik K, Norman PE. Obesity, adipokines, and abdominal aortic aneurysm: Health in Men study. *Circulation*. 2007;116(20):2275-9.

Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2605-13.

Golledge J, Norman PE. Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm: cause, response, or common risk factors? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(6):1075-7.

Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 1995;311(7017):1401-5.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.

Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, Fireman BH, Lee CD, Grey DP. Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser multiphasic health checkup cohort study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(9):669-78.

Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(4):781-7.

Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA, Fazio S, Blot WJ, Sampson UK. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(5):481-8.

Johnsen SH, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: a causal event or a process running in parallel? The Tromsø study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Jun;30(6):1263-8.

Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standarts for reporting on arterial aneurysm. Subcommittee on Reporting Standarts for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standarts, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1991;13(3):452-8.

Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, Murabito J, Hoffmann U, Fox CS. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia.* 2012;55(10):2622-2630.

Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, Tylavsky F, Cummings SR; Health, Aging, and Body Composition (ABC) Study. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1375-80.

Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012;3(1):13.

Katsuyama H, Kawaguchi A, Yanai H. Not visceral fat area but the ratio of visceral to subcutaneous fat area is significantly correlated with the marker for atherosclerosis in obese subjects. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:112-3.

Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Greco G. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):539-48.

Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254-60.

Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1425-30.

Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(3):254-6.

Lindblad B, Börner G, Ottsäter A. Factors associated with development of large abdominal aortic aneurysm in middle-aged men. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30(4):346-52.

Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002;360(9326):57-8.

López-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 1997;150(3):993-1007.

Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286-9.

Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002 Jul;8(7):731-7.

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

Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(2):131-41.

Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. *Int J Obes (Lond).* 2007;31(3):500-6.

Menzoian JO, LaMorte WW, Paniszyn CC, McBride KJ, Sidawy AN, LoGerfo FW, Connors ME, Doyle JE. Symptomatology and anatomic patterns of peripheral vascular disease: differing impact of smoking and diabetes. *Ann Vasc Surg.* 1989;3(3):224-8.

Michos ED, Vaidya D, Gapstur S, Schreiner P, Golden SH, Wong N, Criqui M, Ouyang P. Sex hormones, sex hormone binding globulin, and abdominal aortic calcification in women and men in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2008;200(2):432-8.

Mofidi R, Goldie V J, Kelman J, Dawson A R W, Murie J A, Chalmers R T A. Influence of sex on expansion rate of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2007;94:310-4.

Narumi H, Yoshida K, Hashimoto N, Umehara I, Funabashi N, Yoshida S, Komuro I. Increased subcutaneous fat accumulation has a protective role against subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects undergoing general health screening. *Int J Cardiol.* 2009;135(2):150-5.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377-96.

Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, Kumada M, Ohashi K, Okamoto Y, Nishizawa H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Kobayashi H, Hiraoka H, Komai N, Kaibe M, Rakugi H, Ogihara T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231-4.

Peshkova IO, Schaefer G, Koltsova EK. Atherosclerosis and aortic aneurysm - is inflammation a common denominator? *FEBS J*. 2016;283(9):1636-52.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-7.

Police SB, Putnam K, Thatcher S, Batifoulier-Yiannikouris F, Daugherty A, Cassis LA. Weight loss in obese C57BL/6 mice limits adventitial expansion of established angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(6):H1932-8.

Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(10):1458-64.

Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-8.

Puech-Leao P, Molnar LJ, Oliveira IR, Cerri GG. Prevalence of abdominal aortic aneurysms – a screening program in São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2004;122(4):158-60.

Purnell JQ. Definitions, classification, and epidemiology of obesity. [Updated 2018 abr 12]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth: MDTText.com, Inc.; 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279167/>.

Rosen AJ, DePalma RG. Risk factors in peripheral atherosclerosis. *Arch Surg.* 1973;107(2):303-8.

Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS, O'Donnell CJ, Fox CS. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(5):605-13.

Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, Jensen MD, Roger VL, Singh P, Lopez-Jimenez F. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):827-35.

Sandiford P, Mosquera D, Bramley D. Trends in incidence and mortality from abdominal aortic aneurysm in New Zealand. *Br J Surg*. 2011;98(5):645-51.

Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.

Stackelberg O, Björck M, Sadr-Azodi O, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Obesity and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100(3):360-6.

Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, Ying W, Vaidya D, Ndumele CE, Heckbert SR, Budoff MJ, Post WS, Michos ED. Association of endogenous sex hormones levels with coronary artery calcium progression among post-menopausal women in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019;13(1):41-7.

Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011;124(10):1118-23.

Takagi H, Umenoto T. The association between body mass index and abdominal aortic aneurysm and growth: a systematic review. *Vasa*. 2016;45:119-24.

Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes*. 1983;7(5):437-45.

Vague J. La différenciation sexuelle; facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947;55(30):339.

Villard C, Eriksson P, Swedenborg J, Hultgren R. Differences in elastin and elastolytic enzymes between men and women with abdominal aortic aneurysm. *Aorta (Stamford)*. 2014;2(5):179-85.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.

Wang L, Djousse L, Song Y, Akinkuolie AO, Matsumoto C, Manson JE, Gaziano JM, Sesso HD. Associations of Diabetes and Obesity with Risk of Abdominal Aortic Aneurysm in Men. *J Obes*. 2017;2017:3521649.

Wanhainen A, Björck M, Boman K, Rutegård J, Bergqvist D. Influence of diagnostic criteria on the prevalence of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2001;34(2):229-35.

Wassef M, Baxter BT, Chisholm RL, Dalman RL, Fillinger MF, Heinecke J, Humphrey JD, Kuivaniemi H, Parks WC, Pearce WH, Platsoucas CD, Sukhova GK, Thompson RW, Tilson MD, Zarins CK. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: a multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Vasc Surg*. 2001;34(4):730-8.

Wing RR, Jeffery RW, Burton LR, Thorson C, Kuller LH, Folsom AR. Change in waist-hip ratio with weight loss and its association with change in cardiovascular risk factors. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(6):1086-92.

World Health Organization - Consultation on Obesity. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation.* Geneva: WHO, 1999. WHO technical report series, 894.

Yun CH, Lin TY, Wu YJ, Liu CC, Kuo JY, Yeh HI, Yang FS, Chen SC, Hou CJ, Bezerra HG, Hung CL, Cury RC. Pericardial and thoracic peri-aortic adipose tissues contribute to systemic inflammation and calcified coronary atherosclerosis independent of body fat composition, anthropometric measures and traditional cardiovascular risks. *Eur J Radiol.* 2012;81(4):749-56.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo publicado

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Search

Create RSS Create alert Advanced Help

Format Abstract ▾ Send to ▾

Ann Vasc Surg, 2019 Jan;54:176-184. doi: 10.1016/j.avsg.2018.06.016. Epub 2018 Aug 10.

Analysis of the Correlation Between Central Obesity and Abdominal Aortic Diseases.

Anoloni RC¹, Zerati AE², Wolosker N², Saes GF², Wolosker M², Curado T², Puech-Leão P², De Luccia N².

Author information

Abstract

BACKGROUND: Atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms (AAAs) have several similar risk factors but different pathogenesis. Inflammation of the arteries is common to both. Central obesity can act as an endocrine organ through the secretion of inflammatory cytokines, and the perivascular fat has a local effect that could contribute to diseases of the abdominal aorta. Although the relation between central obesity and atherosclerosis occlusive arterial disease has been demonstrated, the correlation with AAA has conflicting results. The aim of this study was to analyze the correlation between central obesity and the presence of abdominal aortic diseases using computed tomography.

METHODS: Six hundred thirty-nine consecutive patients classified into 3 groups (AAA, aortic atherosclerotic occlusive disease (AAOD), and without aortic disease (control group)) who underwent computed tomography had the aorta diameter, the visceral fat area (VFA), and the subcutaneous fat area (SFA) measured at the level of third and fourth lumbar vertebrae.

RESULTS: VFA showed no difference between the groups. SFA was lower in atherosclerotic group (AAOD) than control ($P < 0.01$ in general and $P < 0.04$ in male). In AAA group, we found in men that the first tertile of aorta diameter had higher VFA than third tertile ($P = 0.02$).

CONCLUSIONS: There was no difference in VFA between patients in AAA, AAOD, and without aortic disease groups. In men with aneurysm, there was an inverse relationship between VFA and aortic diameter. In AAOD, visceral to subcutaneous ratio is higher due to lower SFA.

Copyright © 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.

PMID: 30103051 DOI: 10.1016/j.avsg.2018.06.016
[Indexed for MEDLINE]

Full text links
ELSEVIER
FULL-TEXT ARTICLE

Save items
Add to Favorites

Similar articles
The relationship between insulin resistance and vascular calcification in cc [Atherosclerosis. 2014]
Reduction of visceral fat correlates with the decrease in the nun [J Atheroscler Thromb. 2012]
Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: an [Ont Health Technol Assess Ser...]
Review The association of obesity with abdominal aortic aneurysm [Atherosclerosis. 2013]
Review Pathogenesis of thoracic and abdominal aortic aneurysms. [Ann N Y Acad Sci. 2006]

See reviews...
See all...

Related information
MedGen

Disponível em: <[https://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096\(18\)30597-1/fulltext](https://www.annalsofvascularsurgery.com/article/S0890-5096(18)30597-1/fulltext)>.