

Artigo Original

Preditores independentes de doença arterial coronária multiarterial: resultados do Registro Angiocardio

Marcelo José de Carvalho Cantarelli^{a,*}, Hélio José Castello Jr.^b, Rosaly Gonçalves^c, Silvio Gioppato^d, João Batista de Freitas Guimarães^a, Evandro Karlo Pracchia Ribeiro^b, Julio Cesar Francisco Vardi^a, Danilo Maksud^c, Ednelson Cunha Navarro^e

^a Hospital Bandeirantes, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Leforte, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Rede D'Or São Luiz Anália Franco, São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital Vera Cruz, Campinas, SP, Brasil

^e Hospital Regional do Vale do Paraíba, Taubaté, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 21 de julho de 2015

Aceito em 18 de outubro de 2015

Palavras-chave:

Fatores de risco

Doença da artéria coronariana

Cateterismo cardíaco

RESUMO

Introdução: O Registro Angiocardio, que agrega dados de cinco diferentes centros do Estado de São Paulo, oferece a oportunidade de estudar a associação de fatores de risco cardiovasculares com a extensão da doença arterial coronária (DAC), avaliada pela cinecoronariografia. Este estudo buscou analisar preditores independentes de DAC multiarterial em nosso meio.

Métodos: De agosto de 2006 a janeiro de 2014, 16.320 pacientes com DAC foram incluídos e divididos nos grupos uni e multiarterial.

Resultados: Pacientes multiarteriais (n = 9.512, 58,3%) apresentaram-se, em média, 3 anos mais idosos, com maior prevalência do sexo masculino (69,4% vs. 65,4%; p < 0,01), hipertensão arterial (80,0% vs. 73,5%; p < 0,01), diabetes (40,7% vs. 28,8%; p < 0,01), dislipidemia (39,6% vs. 34,9%; p < 0,01), antecedentes familiares de DAC precoce (23,0% vs. 21,3%; p < 0,01), insuficiência renal crônica (4,1% vs. 2,6%; p < 0,01), acidente vascular cerebral prévio (3,8% vs. 2,8%; p < 0,01), doença vascular periférica (4,0% vs. 3,3%; p = 0,02) e infarto do miocárdio prévio (18,4% vs. 13,9%; p < 0,01), além de menor prevalência de tabagismo (20,0% vs. 24,5%; p < 0,01). À análise multivariada, foram preditores independentes de lesão multiarterial idade > 40 anos (odds ratio - OR = 1,996; IC 95% 1,52-2,63; p < 0,01), sexo masculino (OR = 1,202; IC 95% 1,12-1,28; p < 0,01), hipertensão arterial (OR = 1,439; IC 95% 1,34-1,55; p < 0,01), diabetes (OR = 1,697; IC 95% 1,59-1,81; p < 0,01), dislipidemia (OR = 1,223; IC 95% 1,15-1,30; p < 0,01), infarto agudo do miocárdio prévio (OR = 1,393; IC 95% 1,28-1,52; p < 0,01) e insuficiência renal crônica (OR = 1,597; IC 95% 1,33-1,91; p < 0,01).

Conclusões: A DAC multiarterial em nosso meio é associada aos fatores de risco tradicionais para aterosclerose, com exceção do tabagismo. A idade, o diabetes e a insuficiência renal crônica foram os fatores preditores mais fortes para a DAC multiarterial avaliada pela cinecoronariografia.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Independent predictors of multivessel coronary artery disease: results from Angiocardio Registry

ABSTRACT

Background: The Angiocardio Registry, which comprises data from five different centers in the state of São Paulo, offers the opportunity to study the association between cardiovascular risk factors and coronary artery disease (CAD) extent, as assessed by coronary angiography. This study aimed to evaluate independent predictors of multivessel CAD in Brazil.

Methods: From August 2006 to January 2014, 16,320 patients with CAD were included and divided into the single- and multivessel groups.

Results: Patients with multivessel disease (n = 9,512, 58.3%) were on average 3 years older, with a higher prevalence of males (69.4% vs. 65.4%; p < 0.01), arterial hypertension (80.0% vs. 73.5%; p < 0.01), diabetes (40.7% vs. 28.8%; p < 0.01), dyslipidemia (39.6% vs. 34.9%; p < 0.01), family history of CAD (23.0% vs. 21.3%;

Keywords:

Risk factors

Coronary artery disease

Cardiac catheterization

* Autor para correspondência: Rua Itapeva, 518, cj. 1.510, Bela Vista, CEP: 01332-000, São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: marcelojccantarelli@gmail.com (M.J.C. Cantarelli).

A revisão por pares é de responsabilidade da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

$p < 0.01$), chronic renal failure (4.1% vs. 2.6%; $p < 0.01$), previous stroke (3.8% vs. 2.8%; $p < 0.01$), peripheral vascular disease (4.0% vs. 3.3%; $p = 0.02$) and previous myocardial infarction (18.4% vs. 13.9%; $p < 0.01$), as well as a lower prevalence of smoking (20.0% vs. 24.5%; $p < 0.01$). At the multivariate analysis, the following were independent predictors of multivessel lesion: age > 40 years (odds ratio - OR = 1.996; 95% CI: 1.52-2.63; $p < 0.01$), male gender (OR = 1.202; 95% CI: 1.12-1.28; $p < 0.01$), arterial hypertension (OR = 1.439; 95% CI: 1.34-1.55; $p < 0.01$), diabetes (OR = 1.697; 95% CI: 1.59-1.81; $p < 0.01$), dyslipidemia (OR = 1.223; 95% CI: 1.15-1.30; $p < 0.01$), previous acute myocardial infarction (OR = 1.393; 95% CI: 1.28-1.52; $p < 0.01$), and chronic renal failure (OR = 1.597; 95% CI: 1.33-1.91; $p < 0.01$).

Conclusions: Multivessel CAD in Brazil is associated with traditional risk factors for atherosclerosis, except for smoking. Age, diabetes, and chronic renal failure were the strongest predictors for multivessel CAD assessed by coronary angiography.

© 2015 Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte nos países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Na perspectiva epidemiológica, o fator de risco é uma característica individual ou populacional, que está presente precocemente e é associada com o aumento do risco para desenvolver uma doença no futuro.

São já bem definidos como fatores de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC) a hipertensão arterial, o diabetes, a dislipidemia, a obesidade, o sedentarismo, a herança genética e o tabagismo. Novos fatores têm sido constantemente pesquisados na busca por um maior entendimento da gravidade e da extensão da DAC, entre eles a proteína C-reativa, o peptídeo natriurético do tipo B, a osteoprotegerina, a infecção por *Chlamydia pneumoniae* e o polimorfismo genético, entre outros.¹⁻⁴

A extensão da DAC é crucial para a decisão do tratamento e o prognóstico do paciente.⁵ Alguns estudos não randomizados têm sugerido maior influência de determinados fatores de risco, a despeito de outros sobre a gravidade da doença coronária.⁶⁻⁸ Entretanto, a relação entre os fatores de risco tradicionais e a extensão do acometimento aterosclerótico coronário, em um ou mais vasos, ainda não está clara na literatura, e são escassos os estudos em nosso meio.^{9,10}

O presente estudo buscou avaliar a relação entre os fatores de risco tradicionais e a extensão da DAC, detectada pela cinecoronariografia, buscando os preditores para a doença multiarterial.

Métodos

População e definições

Pacientes com suspeita de DAC, que foram submetidos à cineangiogramiografia em um dos cinco centros que compõem o Registro Angiocardiográfico (Hospital Bandeirantes, Hospital Rede D'Or São Luiz Anália Franco e Hospital Leforte, em São Paulo; Hospital Vera Cruz, em Campinas e Hospital Regional do Vale do Paraíba, em Taubaté – todos no Estado de São Paulo), e que tiveram confirmação angiográfica de DAC, foram incluídos neste estudo. Os dados foram coletados de forma prospectiva e armazenados em um banco de dados informatizado disponível via internet para todos os centros que participam do registro.

A população foi dividida nos grupos uniarterial, no qual havia a presença de obstrução coronária $\geq 50\%$ em apenas um ramo epicárdico maior ou seus ramos, ou multiarterial, com a presença de obstrução coronária $\geq 50\%$ em mais de um ramo epicárdico maior ou seus ramos.

Procedimento

As cineangiogramiografias foram realizadas em sua maioria por via femoral, sendo utilizada a via radial como opção em alguns

casos. A técnica e a escolha do material, durante o procedimento, ficaram a cargo dos operadores.

Os introdutores femorais foram retirados imediatamente após o término do procedimento, exceto nos casos em que houve a realização de intervenção coronária percutânea (ICP) primária de resgate ou *ad hoc*, quando eram retirados 4 horas após o início da heparinização. Os introdutores radiais foram retirados imediatamente após o término do procedimento.

As análises angiográficas foram realizadas por operadores experientes com uso de angiografia quantitativa digital.

Análise estatística

Os dados armazenados em banco de dados com base Oracle foram plotados em planilhas Excel e analisados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 15.0. As variáveis contínuas foram expressas em média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas, em números absolutos e percentis. As associações entre as variáveis contínuas foram avaliadas utilizando-se a Análise de Variância (ANOVA). As associações entre as variáveis categóricas foram avaliadas pelos testes qui quadrado, exato de Fischer ou razão de verossimilhança, quando apropriado. Foi adotado nível de significância de $p < 0,05$. Modelos de regressão logística simples e múltipla foram aplicados para identificar preditores de doença multiarterial. Nesses modelos de regressão, a idade, devido à sua importância como variável, foi estratificada em faixas etárias.

Resultados

No período de agosto de 2006 a janeiro de 2014, 29.538 pacientes com suspeita de DAC foram submetidos à cineangiogramiografia, dos quais 16.320 (55,3%) foram confirmados e divididos nos grupos multiarterial ($n = 9.512$; 58,3%) e uniarterial ($n = 6.808$). O grupo multiarterial mostrou ser, em média, 3 anos mais idoso, com maior predominância do sexo masculino (69,4% vs. 65,4%; $p < 0,01$). Nesse grupo, hipertensão arterial (80,0% vs. 73,5%; $p < 0,01$), diabetes (40,7% vs. 28,8%; $p < 0,01$), dislipidemia (39,6% vs. 34,9%; $p < 0,01$) e antecedentes familiares para DAC (23,0% vs. 21,3%; $p < 0,01$) foram mais frequentes que nos uniarteriais, assim como a presença de insuficiência renal crônica (4,1% vs. 2,6%; $p < 0,01$), acidente vascular cerebral prévio (3,8% vs. 2,8%; $p < 0,01$), doença vascular periférica (4,0% vs. 3,3%; $p = 0,02$) e infarto agudo do miocárdio prévio (18,4% vs. 13,9%; $p < 0,01$). No grupo com acometimento uniarterial, prevaleceu o tabagismo (24,5% vs. 20%; $p < 0,01$). A taxa de obesidade não diferiu entre os dois grupos (tabela 1).

À análise multivariada, a idade acima dos 40 anos (odds ratio - OR = 1,996; IC 95% 1,52-2,63; $p < 0,01$), sexo masculino (OR = 1,381; IC 95% 1,28-1,48; $p < 0,01$), hipertensão (OR = 1,234; IC 95% 1,14-1,33;

Tabela 1

Características clínicas

Característica	Multiarterial (n = 9.512)	Uniarterial (n = 6.808)	Valor de p
Sexo masculino, n (%)	6.603 (69,4)	4.451 (65,4)	< 0,01
Idade, anos	64,0 ± 10,7	61,0 ± 11,9	< 0,01
Faixa etária (anos), n (%)			< 0,01
< 40	82 (0,9)	212 (3,1)	
40-49	771 (8,1)	941 (13,8)	
50-59	2.452 (25,8)	1.986 (29,2)	
60-69	3.084 (32,4)	1.917 (28,2)	
70-79	2.370 (24,9)	1.353 (19,9)	
> 80	753 (7,9)	399 (5,9)	
Hipertensão arterial, n (%)	7.607 (80,0)	5.005 (73,5)	< 0,01
Diabetes, n (%)	3.872 (40,7)	1.961 (28,8)	< 0,01
Em uso de insulina	900 (23,7)	407 (21,3)	0,04
Dislipidemia, n (%)	3.766 (39,6)	2.376 (34,9)	< 0,01
Tabagismo, n (%)	1.906 (20,0)	1.668 (24,5)	< 0,01
Infarto do miocárdio prévio, n (%)	1.748 (18,4)	947 (13,9)	< 0,01
Antecedentes familiares de DAC, n (%)	2.193 (23,0)	1.449 (21,3)	< 0,01
Insuficiência renal crônica, n (%)	389 (4,1)	177 (2,6)	< 0,01
Acidente vascular cerebral prévio, n (%)	366 (3,8)	194 (2,8)	< 0,01
Doença vascular periférica, n (%)	384 (4,0)	227 (3,3)	0,02
Obesidade, n (%)	2.125 (22,3)	1.565 (23,0)	0,33

DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2

Preditores independentes de doença coronária multiarterial

Característica	OR	IC 95%	Valor de p
Sexo masculino	1,381	1,28-1,48	< 0,01
40 anos ou mais	1,996	1,52-2,63	< 0,01
50 anos ou mais	1,423	1,27-1,59	< 0,01
60 anos ou mais	1,265	1,16-1,38	< 0,01
70 anos ou mais	1,175	1,08-1,28	< 0,01
Hipertensão arterial	1,234	1,14-1,33	< 0,01
Diabetes melito	1,556	1,45-1,67	< 0,01
Dislipidemia	1,086	1,01-1,16	0,02
Infarto agudo do miocárdio prévio	1,299	1,19-1,42	< 0,01
Insuficiência renal crônica	1,259	1,05-1,51	< 0,01

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

$p < 0,01$), diabetes (OR = 1,556; IC 95% 1,45-1,67; $p < 0,01$), dislipidemia (OR = 1,086; IC 95% 1,01-1,16; $p < 0,02$), infarto agudo do miocárdio prévio (OR = 1,299; IC 95% 1,19-1,42; $p < 0,01$) e insuficiência renal crônica (OR = 1,259; IC 95% 1,05-1,51; $p < 0,01$) foram as variáveis mais importantes para discriminar pacientes uniarteriais dos multiarteriais (tabela 2).

Discussão

Já é bem conhecido o papel dos fatores de risco tradicionais no desenvolvimento da DAC, desde os primeiros registros de Framingham, e novos fatores têm sido constantemente pesquisados. Apesar de um entendimento fisiopatológico cada vez melhor, as razões pelas quais a DAC apresenta grande variedade na apresentação angiográfica ainda suscitam questionamentos. Um deles é se um ou mais fatores de risco estariam diretamente relacionados com o acometimento uni ou multiarterial da doença, evidenciado pela angiografia. O presente estudo foi o primeiro realizado em nosso meio que relacionou os fatores de risco tradicionais com a extensão angiográfica da DAC em uma grande coorte de pacientes.

Em nossa observação, entre os fatores de risco avaliados, o diabetes, a dislipidemia, a hipertensão arterial, a história familiar de DAC, além do sexo masculino, idade, insuficiência renal crônica e evidências clínicas de aterosclerose manifesta previamente foram mais fre-

quentes entre os multiarteriais, e apenas o tabagismo entre os uniarteriais. Os preditores independentes de envolvimento multiarterial foram idade acima de 40 anos, sexo masculino, diabetes, hipertensão, dislipidemia, insuficiência renal crônica e infarto agudo do miocárdio prévio.

Vários estudos têm mostrado maior ou menor influência destes fatores sobre a gravidade da doença, sendo que alguns têm identificado a presença do diabetes como condição fundamental para a progressão da doença aterosclerótica em território multiarterial coronariano. Zand Parsa et al.,⁶ em pequena série, mostraram que apenas o diabetes melito guardava íntima relação com a presença de doença multiarterial. No relato de Veeranna et al.,¹¹ apenas o diabetes se apresentou como preditor independente de DAC multiarterial.

A presença do diabetes tipo 1 marcadamente mostra relação com doença multiarterial, de maior gravidade e com comprometimento de leitos distais, especialmente entre as mulheres (perda da diferença dos sexos).¹² No diabetes tipo 2, a prevalência de comprometimento multiarterial em ambos os sexos também ocorre, como mostrado em estudo com angiotomografia de coronárias, no qual há também uma maior ocorrência de placa calcificadas entre eles.¹³ No entanto, maiores gravidade e extensão da DAC parecem já acontecer entre os pacientes que são intolerantes à glicose. Estes apresentaram maior estreitamento do lúmen e obstruções coronárias mais longas em relação aos não diabéticos.¹⁴ O diabetes guarda, ainda, importante relação com a progressão da DAC. No estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of*

Atherosclerosis), no qual 5.756 pacientes foram avaliados por angiogramografia, o diabetes foi o mais forte preditor de progressão de calcificação coronária (importante marcador de DAC) em um período médio de 2,4 anos.¹⁵

A idade e o sexo masculino têm sido elencados como preditores independentes de DAC mais extensa, juntamente do diabetes, da hipertensão arterial e das alterações do colesterol.¹⁶ Em estudo com angiotomografia com 1.015 pacientes assintomáticos, a idade e o sexo masculino foram os mais fortes preditores da presença de placas coronárias (calcificada, não calcificada ou mista).¹⁷ O tabagismo foi um forte preditor de placas não calcificadas e mais vulneráveis. A relação do tabagismo com placas não calcificadas e com DAC uniarterial, como no nosso estudo, poderia trazer a interpretação errônea de que é um fator de risco menos expressivo. Entretanto, sua presença mais frequente entre os mais jovens⁷ contribui para essa característica angiográfica, já que a idade é um fator preditor de doença mais extensa e traz consigo outros fatores, como hipertensão, diabetes e dislipidemia. Em análise recente do estudo ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*),¹⁸ Robertson et al. descreveram que o padrão angiográfico de tabagistas era comparável ao de não tabagistas, mas estes eram aproximadamente 10 anos mais jovens.

Entre os jovens, a história familiar de DAC prematura, ao lado do tabagismo, é fator de risco frequentemente encontrado.⁷ Embora pouco relacionada com a extensão, é fortemente ligada à presença de DAC, independente de haver ou não outros fatores de risco concomitantes.¹⁹ Fischer et al.²⁰ encontraram correlação da hereditariedade – não com o número de vasos acometidos, mas com a presença de lesões em porções proximais das coronárias ou em tronco de coronária esquerda.

A dislipidemia, um dos preditores de acometimento aterosclerótico multiarterial em nosso estudo, tem sido relacionada quantitativamente com a gravidade e a extensão da DAC. Valores mais elevados de triglicérides, Lp(a)¹⁰ colesterol não lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c),²¹ e LDL oxidado²² têm se correlacionado positivamente com a apresentação multiarterial da DAC, enquanto o HDL-c e ApoA apresentam relação inversa.⁷

A obesidade esteve presente em mais de 20% da população estudada e reflete a estatística de sua prevalência em nosso país. Apesar de não se apresentar como fator preditor independente de DAC, sua associação com a hipertensão, dislipidemia e diabetes merece atenção. Pelo fato de pacientes obesos serem referidos para cinecoronariografia em uma idade mais jovem, a ocorrência de DAC menos severa e menos extensa é justificada – trata-se do “paradoxo da obesidade”.²³

O aumento da adiposidade visceral, avaliada por tomografia computadorizada, independente do índice de massa corporal, correlacionou-se positivamente com a extensão da DAC no estudo de Lee et al.,²⁴ no qual os pacientes no tercil mais elevado apresentaram quatro a cinco vezes mais chance de ter DAC multiarterial comparados com os de tercil mais baixo.

A partir de nossos resultados, poderemos criar uma linha de cuidado diferenciada para os pacientes com preditores de maior gravidade e extensão de DAC, inclusive no momento que precede a investigação diagnóstica invasiva com a cineangiocoronariografia, melhorando a prevenção, a assistência e os resultados clínicos.

Limitações do estudo

Foram limitações do presente estudo a avaliação retrospectiva dos dados em uma população com DAC selecionada pela cinecoronariografia e uma análise confinada aos fatores de risco comumente medidos em um ambiente clínico, sendo que há outros que poderiam ter sido relevantes.

Conclusões

A doença arterial coronária multiarterial, em nosso meio, esteve associada a fatores de risco tradicionais para aterosclerose, com exceção do tabagismo. A idade, o diabetes e a insuficiência renal crônica foram os fatores preditores mais fortes para a doença arterial coronária multiarterial avaliada pela cinecoronariografia.

Fonte de financiamento

Não há.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Palazzuoli A, Maisel A, Caputo M, Fineschi M, Quatrini I, Calabrò A, et al. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary disease in non-ST elevation coronary syndromes and normal left ventricular systolic function. *Regul Pept.* 2011;167(1):129-33.
- Gioli-Pereira L, Santos PC, Ferreira NE, Hueb WA, Krieger JE, Pereira AC. Higher incidence of death in multi-vessel coronary artery disease patients associated with polymorphisms in chromosome 9p21. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:61.
- Palazzuoli A, Ascione R, Gallotta M, Calabrò A, Gonnelli S, Quatrini I, et al. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes with preserved systolic function: relation to coronary artery disease extension. *Int J Cardiol.* 2009;137(3):295-8.
- Wang SS, Tondella ML, Bajpai A, Mathew AG, Mehranpour P, Li W, et al. Circulating Chlamydia pneumoniae DNA and advanced coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):215-9.
- Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, et al. Long-term incidence and prognostic factors of the progression of new coronary lesions in Japanese coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 2014;29(4):437-42.
- Zand Parsa AF, Ziai H, Haghghi L. The impact of cardiovascular risk factors on the site and extent of coronary artery disease. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(4):197-9.
- Zhang WP, Yuan ZY, Liu Y, Jia L, Cheng H, Qi J, et al. [Risk factors and coronary angiographic findings in young and elderly patients with acute myocardial infarction: a comparative analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008;28(5):718-21. Chinese.
- Wilson SH, Celermajer DS, Nakagomi A, Wyndham RN, Janu MR, Ben Freedman S. Vascular risk factors correlate to the extent as well as the severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 1999;10(7):449-53.
- Sousa JM, Herrman JL, Teodoro M, Diogo S, Terceiro BB, Paola AA, et al. [Comparison of coronary angiography findings in diabetic and non-diabetic women with non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome]. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(2):150-5. Portuguese.
- Sposito AC, Mansur AP, Maranhão RC, Martinez TR, Aldrighi JM, Ramires JA. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas.* 2001;39(3):203-8.
- Veeranna V, Pradhan J, Niraj A, Fakhry H, Kawamura A, Miyazaki S. Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2217-22.
- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007;115(21):2722-30.
- Wilson SH, Celermajer DS, Nakagomi A, Wyndham RN, Janu MR, Ben Freedman S. Vascular risk factors correlate to the extent as well as the severity of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis.* 1999;10(7):449-53.
- Rivera JJ, Nasir K, Cox PR, Choi EK, Yoon Y, Cho I, et al. Association of traditional cardiovascular risk factors with coronary plaque sub-types assessed by 64-slice computed tomography angiography in a large cohort of asymptomatic subjects. *Atherosclerosis.* 2009;206(2):451-7.
- Robertson JO, Ebrahimi R, Lansky AJ, Mehran R, Stone GW, Lincoff AM. Impact of cigarette smoking on extent of coronary artery disease and prognosis of patients

- with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an analysis from the ACUTY Trial (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):372-9.
19. Nasir K, Budoff MJ, Wong ND, Scheuner M, Herrington D, Arnett DK, et al. Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2007;116(6):619-26.
 20. Fischer M, Broeckel U, Holmer S, Baessler A, Hengstenberg C, Mayer B, et al. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction. *Circulation*. 2005;111(7):855-62.
 21. Jin Z, Zhang Y, Chen J, Zhu J, Zhang F, Qiu Y, et al. Study of the correlation between blood lipid levels and the severity of coronary atherosclerosis in a Chinese population sample. *Acta Cardiol*. 2006;61(6):603-6.
 22. He XM, Xiang DC, He JX, Hong CJ, Qiu J, Ma J, et al. Comparison of plasma low-density lipoprotein and oxidized low-density lipoprotein levels with coronary lesion severities in patients with coronary artery disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2007;35(5):451-6.
 23. Niraj A, Pradhan J, Fakhry H, Veeranna V, Afonso L. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: "obesity paradox" revisited. *Clin Cardiol*. 2007;30(8):391-6.
 24. Lee YH, Lee SH, Jung ES, Kim JS, Shim CY, Ko YG, et al. Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):592-7.