

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

ANA MARIA GONÇALVES MILLA BRIGUEZI

**INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E
COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

MARILIA

2022

ANA MARIA GONÇALVES MILLA BRIGUEZI

**INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E
COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho
Coorientadora: Profa. Dra. Adriano Cressoni Araújo

MARÍLIA

2022

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Ana Maria Gonçalves Milla Briguezi

Data: 15 / 06 / 2022

B855i

Briguezi, Ana Maria Gonçalves Milla
Investigação da relação do produto de acumulação lipídica e componentes de risco de doenças cardiovasculares / Ana Maria Gonçalves Milla Briguezi - Marília: UNIMAR, 2022.
45f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Glicemia 2. Índice de Massa Corporal 3. Lipídeos 4. Produto de Acumulação lipídica (LAP) I. Briguezi, Ana Maria Gonçalves Milla

CDD

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA MARIA GONÇALVES MILLA BRIGUEZI

INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: ____/____/_____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado à minha inspiração que me fez chegar até aqui e por sempre falar com tanto amor da educação e de tudo que ela promove, a minha amiga, Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, nesse momento Fer, a amiga mais doce que poderia ter.

Dedico também a quem com maestria, paciência e muita humildade, me ensinou a caminhar, pois aqui estava eu engatinhando e muitas vezes me levou no colo, e hoje de mãos dadas, de coração, sou grata por toda vida, pelo mestrado, pelo carinho e laço que criamos, Sandra Maria Barbalho é a pessoa mais incrível que une ciência, amor e Deus.

E, também, à minha irmã, a menina mais madura, aquela que desde pequena me inspira a ser uma pessoa melhor, e que segue os passos da Ciência e da Saúde e me guiou, ajudou e perdeu noites de sono junto comigo para que eu conseguisse finalizar esse ciclo o qual sem ela não seria possível, Mariana.

AGRADECIMENTOS

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós” (Saint-Exupéry, Antoine de –“O Pequeno Príncipe”).

Como é bom ser eternamente uma criança e poder ver nessas obras atemporais, como a de Exupéry, a grandiosidade dos valores que elas carregam para a vida adulta.

Quão privilegiada sou, de encontrar durante minha jornada, pessoas que deixaram valores, acolhimento, suporte e lições imprescindíveis para a conclusão dessa jornada.

À você minha orientadora Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho toda minha admiração, gratidão e minha inspiração como acadêmica e pessoa sempre disposta a me mostrar, com paciência e dedicação, os caminhos para meu crescimento individual tanto na vida, como no âmbito científico.

Ao meu coorientador professor Adriano Cressoni Araújo pelas valiosas correções.

Ao Dr. Eduardo F. B. Chagas, conhecimento ímpar em estatística pela atenção no ensino e na elaboração da análise estatística.

Aos acadêmicos Bárbara de Oliveira Zanuso, Ana Rita de Oliveira dos Santos e Vitor Fernando Bordin Miola, da turma XXIX de Medicina UNIMAR que também contribuíram para a finalização desse trabalho.

À família Serva que me acompanhou de perto e me incentivou nessa caminhada.

À minha equipe que sempre me apoiou e deu respaldo em meu ambiente profissional.

À minha irmã que sempre acreditou no meu potencial e me deu incentivo para concluir este projeto.

Às minhas filhas, Maria Clara e Maria Fernanda, que são minha motivação e razão de viver.

Ao meu marido Fernando, gratidão pela paciência em tantos momentos difíceis durante essa jornada.

À minha mãe, Luciana, que me ensinou a ser forte e independente e ao meu pai, vivo na memória, que me deu todo seu amor em vida.

Aos meus avós, Renato e Irene, que me ensinaram o caminho da humildade e me deram valores.

Minha família, como é bom sentir vocês vibrando comigo a cada conquista.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

a todos meus sinceros agradecimentos!

INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO DO PRODUTO DE ACUMULAÇÃO LIPÍDICA E COMPONENTES DE RISCO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

RESUMO: O Produto de Acumulação Lipídica (LAP - *Lipid Accumulation Product*) é um marcador clínico de obesidade visceral e foi proposto como uma ferramenta simples, barata e precisa para estimar o risco cardiovascular e mortalidade. O objetivo deste estudo foi verificar a associação do LAP com índices antropométricos, bioquímicos e exames de imagem em adultos atendidos em uma unidade de Cardiologia da cidade de Marília - SP. Este foi um estudo com desenho exploratório, analítico, primário e observacional, incluindo 221 participantes. Foram colhidas medidas para determinar o perfil antropométrico (Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC) e Circunferência do Pescoço (CP), LAP, Índice de Adiposidade Visceral (VAI), parâmetros bioquímicos (glicemia de jejum, insulinemia (para calcular o índice Homa-IR), colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos) e exames de imagem, como ultrassons de carótida e hepático. As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%). As diferenças na distribuição de proporção para as variáveis qualitativas e a relação entre as variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. A homogeneidade das variâncias foi analisada pelo teste de Levene. A comparação de médias entre os grupos (IMC/CC) foi analisada pelo teste de Anova-one-way ou pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível de significância considerado foi de 5% e os dados foram analisados no software SPSS (versão 24.0). Foi observada a associação do risco cardiovascular alto pelo Escore de *Framingham* com pessoas do sexo feminino, de ensino básico incompleto, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia, DM2, tabagismo, sedentarismo e circunferência de cintura elevada. Também foram observados resultados significativos para o sexo feminino, para quem possui o ensino básico incompleto e é sedentário. Os maiores valores de glicemia, colesterol total, LDL-c, hemoglobina glicada (HbA1c), pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, LAP e HOMA-IR (não significativo) foram observados em pacientes com alto risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*. Em virtude dos resultados obtidos pode-se dizer que LAP é um biomarcador emergente de acúmulo de gordura visceral, preditor de risco de doenças metabólicas e cardiovasculares. Sendo assim, alterações dos parâmetros bioquímicos e antropométricos analisados se correlacionam com o LAP, tornando-o um instrumento capaz de identificar risco cardiovascular e mortalidade.

Palavras-chave: Produto de Acumulação lipídica (LAP); glicemia; lipídeos; Índice de Massa Corporal.

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP OF LIPID ACCUMULATION PRODUCT AND RISK COMPONENTS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT: The Lipid Accumulation Product (LAP) is a clinical marker of visceral obesity and was proposed as a simple, inexpensive and accurate tool to estimate cardiovascular risk and mortality. The objective of this study will be to verify the association of LAP with anthropometric, biochemical and imaging exams in adults treated at a Cardiology unit in the city of Marília - SP. This clinical study, with an exploratory, analytical, primary and observational design, works in a single-center manner, including 221 participants. Measurements were performed to determine the anthropometric profile (Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC) and Neck Circumference (NC), LAP, Visceral Adiposity Index (VAI), biochemical parameters (fasting glucose, insulinemia (to calculate the Homa-IR index), total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides) and imaging tests, such as carotid and liver ultrasound. Qualitative variables were described by the absolute (N) and relative frequency distribution (%). The differences in the proportion distribution for the qualitative variables and the relationship between the quantitative variables were analyzed by the chi-square test. The quantitative variables were described by the mean and standard deviation (SD). The homogeneity of the variances were analyzed by the Levene test. The comparison of means between the groups (BMI/WC) were analyzed by the Anova-one-way test or by the non-parametric Kruskal-Wallis test. The significance level is 5% and the data will be analyzed in SPSS software (version 24.0). The association of high cardiovascular risk by the Framingham Score was observed with females, with incomplete primary education, Systemic Arterial Hypertension, dyslipidemia, DM2, smoking, sedentary lifestyle and high waist circumference. Significant results were also observed for females, for those who have incomplete basic education and are sedentary. The highest values of blood glucose, total cholesterol, LDL-c, glycated hemoglobin (HbA1c), diastolic blood pressure, systolic blood pressure, LAP and HOMA-IR (not significant) were observed in patients with high cardiovascular risk by the Framingham Score. Due to the results obtained, it can be said that LAP is an emerging biomarker of visceral fat accumulation, a risk predictor of metabolic and cardiovascular diseases. Thus, changes in the analyzed biochemical and anthropometric parameters are correlated with the LAP, making it an instrument capable of identifying cardiovascular risk and mortality.

Keywords: Lipid Accumulation Product (LAP); blood glucose; lipids; Body mass index.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Análise da associação da distribuição de frequência das variáveis qualitativas por estrato de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham* 21
- Tabela 2** - Comparação da média e desvio-padrão (DP) das variáveis quantitativas entre os estratos de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*. 23
- Tabela 3** - Análise da correlação do LAP, VAL e HOMA com variáveis quantitativas. 24
- Tabela 4** - Análise de regressão linear múltipla de variáveis independentes sobre o Escore de *Framingham* para estratificação do risco cardiovascular. 25
-

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO	16
3. MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41



1. INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um fator de risco significativo para muitas condições, como a síndrome metabólica (SM) e as doenças cardiovasculares (DCV) que são a principal causa de morte evitável no mundo (LAI et al., 2020; IRAKOZE et al., 2021).

O excesso de gordura intra-abdominal ou visceral está diretamente associado à patogênese da resistência à insulina (denominada como RI) e ao desenvolvimento de DCV, relacionando-se mais fortemente com anormalidades metabólicas do que a adiposidade corporal total e subcutânea (EZEH et al., 2013; HUANG et al., 2020).

O Produto de Acumulação Lipídica (Lipid Accumulation Product - LAP) é um marcador clínico de obesidade visceral e foi proposto como uma ferramenta simples, barata e precisa para estimar o risco cardiovascular e mortalidade. Ele combina parâmetros antropométricos e variáveis metabólicas como marcadores eficazes e confiáveis também para prever a SM, uma vez que os métodos padrão-ouro para avaliar a gordura visceral são caros, e a medição da circunferência da cintura (CC) por si só não distingue entre gordura subcutânea e visceral (GLINTBORG et al., 2016; ZHANG et al., 2017; LONG et al., 2019).

Portanto, LAP foi sugerido como um marcador confiável também para medição (XIA et al., 2012; ER et al., 2016), uma vez que o teste de clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico é demorado e caro, e o marcador validado usado com mais frequência Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index (HOMA-IR) pode apresentar dificuldades, já que os níveis de insulina plasmática são difíceis de medir (KANG et al., 2017).

Em virtude do que foi exposto acima, este estudo teve como objetivo verificar a associação do LAP com índices antropométricos, bioquímicos, de adiposidade visceral e RI em pacientes adultos atendidos em uma Unidade de Cardiologia da cidade de Marília - SP.



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

Verificar a associação do LAP com índices antropométricos, bioquímicos, de adiposidade visceral e RI em pacientes adultos atendidos em uma Unidade de Cardiologia da cidade de Marília - SP.



3. MÉTODO



3. MÉTODOS

Delineamento do estudo

Este estudo analítico, primário e observacional, do tipo corte transversal e de centro único incluiu 221 participantes. O estudo foi realizado com prontuários provenientes de uma Unidade de Cardiologia do Hospital Beneficente da UNIMAR (HBU), na cidade de Marília/SP, cujos dados foram coletados no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2020. A coleta de dados foi realizada a partir de registros em prontuários de pacientes com idades acima de 20 anos, de ambos os sexos.

Este estudo teve início somente após a aprovação do Comitê de Ética, em Pesquisa da Universidade de Marília, em São Paulo, conforme estabelecido pelo Conselho Nacional de Saúde. Além disso, este estudo foi realizado de acordo com o Código de Ética da Associação Médica Mundial (pela Declaração de Helsink, revisada em 2013).

Foram incluídos todos os prontuários de pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, que contém todas as variáveis necessárias para o estudo. O médico responsável pelos pacientes designou uma funcionária para fazer a tabulação dos dados de forma anônima ao pesquisador. Nesta tabulação, não houve qualquer informação de nome do paciente. Sendo assim, o pesquisador não teve qualquer informação sobre a identidade dos sujeitos da pesquisa, garantindo o anonimato.

Para as variáveis antropométricas, foram coletados peso, estatura e cálculo do índice de massa corpórea (IMC), acrescidos com a medida da circunferência da cintura (CC) e de pescoço (CP). A circunferência da cintura foi avaliada com base nos pontos de corte preconizados pelo World Health Organization (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995), sendo elas: normal ou sem risco (< 80 cm para mulheres; e < 94 cm para homens), risco elevado ($80 \geq CC < 88$ cm para mulheres; $94 \geq CC < 102$ cm para homens), risco muito elevado (≥ 88 cm para mulheres; e ≥ 102 cm para homens) e o IMC: baixo peso ($< 18,5$ kg/m²), peso adequado ($\geq 18,5$ kg/m² e < 25 kg/m²), Sobrepeso (≥ 25 kg/m² e < 30 kg/m²) ou obesa (≥ 30 kg/m²).

Foram coletados os valores dos seguintes exames bioquímicos: glicemia de jejum, insulinemia (para cálculo do índice de Homa-IR), colesterol total lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos.

Para avaliação da resistência insulínica, foi calculado o índice *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index* (HOMA-IR).

O cálculo do LAP foi realizado por meio da fórmula para mulheres (a circunferência da cintura [cm]-58) multiplicada pelos triglicerídeos [mmol/L]) e homens (circunferência da

cintura [cm]-65) multiplicada pelos triglicerídeos [mmol/L]) (Cartolano *et al*, 2018), sendo que para conversão dessa unidade de medida do triglicerídeos em miligramas por decilitro (mg/dl), visa-se toda a adequação à fórmula do cálculo do índice LAP, sendo necessário dividir o resultado obtido com os exames individuais de cada participante por 88,5 (Chen *et al*, 2015).

Análise estatística

As variáveis qualitativas foram descritas pela distribuição de frequência absoluta (N) e relativa (%). As diferenças na distribuição de proporção para as variáveis foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado, assim como a relação entre as variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram descritas pela média e desvio-padrão (DP). A homogeneidade das variâncias foi analisada pelo teste de Levene. A comparação de médias entre os grupos (IMC/CC), foi prevista pelo teste de Anova-one-way ou pelo não paramétrico de Kruskal-Wallis. O nível de significância considerado foi de 5% e os dados foram analisados no software SPSS (versão 24.0).



4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

Foi observada a associação do risco cardiovascular alto pelo Escore de *Framingham* com pessoas do sexo feminino, de ensino básico incompleto, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), dislipidemia (DIS), DM2, tabagismo, sedentarismo e risco cardiovascular alto para CC (tabela 1). Também foram observados resultados significativos para o sexo feminino, para quem possui o ensino básico incompleto e é sedentário, como mostra na Tabela 1.

Tabela 1 - Análise da associação da distribuição de frequência das variáveis qualitativas por estrato de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*.

		Risco Escore de <i>Framingham</i>			Total	p-valor
		Baixo	Intermediário	Alto		
Sexo	Feminino	N 28	22	47	97	0,007*
		% 51,9%	21,4%	73,4%	43,9%	
	Masculino	N 26	81	17	124	
		% 48,1%	78,6%	26,6%	56,1%	
Escolaridade	Básico incompleto	N 25	66	54	145	<0,001*
		% 46,3%	64,1%	84,4%	65,6%	
	Básico completo	N 29	37	10	76	
		% 53,7%	35,9%	15,6%	34,4%	
HAS	Presente	N 31	73	55	159	0,001*
		% 57,4%	70,9%	85,9%	71,9%	
	Ausente	N 23	30	9	62	
		% 42,6%	29,1%	14,1%	28,1%	
DCV	Presente	N 4	19	8	31	0,491
		% 7,4%	18,4%	12,5%	14,0%	
	Ausente	N 50	84	56	190	
		% 92,6%	81,6%	87,5%	86,0%	
Apneia	Presente	N 1	17	9	27	0,057
		% 1,9%	16,5%	14,1%	12,2%	
	Ausente	N 53	86	55	194	
		% 98,1%	83,5%	85,9%	87,8%	
DIS	Presente	N 23	53	45	121	0,002*
		% 42,6%	51,5%	70,3%	54,8%	
	Ausente	N 31	50	19	100	
		% 57,4%	48,5%	29,7%	45,2%	
DM2	Presente	N 2	21	27	50	<0,001*
		% 3,7%	20,4%	42,2%	22,6%	
	Ausente	N 52	82	37	171	
		% 96,3%	79,6%	57,8%	77,4%	
Tabagismo	Tabagista	N 0	10	11	21	0,002*
		% 0,0%	9,7%	17,2%	9,5%	
	Ex-tabagista	N 3	19	6	28	
		% 5,6%	18,4%	9,4%	12,7%	
	Não-tabagista	N 51	74	47	172	
		% 94,4%	71,8%	73,4%	77,8%	
	Etilista	N 21	46	16	83	
Etilismo		% 39,6%	45,1%	26,2%	38,4%	0,120
	Não-etilista	N 32	56	45	133	
		% 60,4%	54,9%	73,8%	61,6%	
	Sedentário	N 23	63	49	135	
NAF		% 42,6%	61,2%	76,6%	61,1%	0,001*
	Pouco ativo	N 21	24	10	55	
		% 38,9%	23,3%	15,6%	24,9%	
	Ativo	N 10	16	5	31	
		% 18,5%	15,5%	7,8%	14,0%	
Estado Nutricional	Eutrófico	N 12	14	11	37	0,183
		% 22,2%	13,6%	17,2%	16,7%	
	Sobrepeso	N 21	50	20	91	

	%	38,9%	48,5%	31,3%	41,2%		
	N	21	39	33	93		
	%	38,9%	37,9%	51,6%	42,1%		
	N	18	18	10	46		
	%	33,3%	17,5%	15,6%	20,8%		
CC risco	Aumentado	N	10	24	4	38	0,002*
		%	18,5%	23,3%	6,3%	17,2%	
		N	26	61	50	137	
		%	48,1%	59,2%	78,1%	62,0%	

Fonte: autoria própria. **Nota:** *indica associação significativa com a estratificação de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham* pelo teste do Qui-quadrado para associação para $p\text{-valor} \leq 0,05$. CC: Circunferência de Cintura; DCV: Doença Cardiovascular; DIS: Dislipidemia; DM2: Diabetes Mellitus do tipo 2; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; NAF: Nível de Atividade Física.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 2, também foi observado um aumento da idade em relação aos estratos de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*. Os indivíduos com menores níveis de atividade física estão incluídos no estrato de alto risco cardiovascular. Todos estes possuem maiores valores de CP e Índice de Adiposidade Visceral (VAI), estes sendo aqueles que são observados em pacientes com risco intermediário. Desta maneira, pode-se concluir que os maiores valores de glicemia, colesterol total (CT), LDL-c, hemoglobina glicada (HbA1c), pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial sistólica (PAS), LAP e HOMA-IR (não significativo) foram observados em pacientes com alto risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*. Não foram observadas diferenças significativas quanto ao IMC, CC, HDL-c, LDL-c, Triacilglicerídeos (TG), insulina, vitamina D, ferro e transferrina, hormônio tireoestimulante (TSH) e HOMA-IR, dentre as classificações de risco baixo, intermediário e alto.

Tabela 2 - Comparação da média e desvio-padrão (DP) das variáveis quantitativas entre os estratos de risco cardiovascular pelo Escore de Framingham.

	Risco Escore de <i>Framingham</i>									p-valor
	Baixo			Intermediário			Alto			
	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	
Idade	54	43,1 ^a	10,8	103	58,1 ^b	11,9	64	65,9 ^c	8,2	<0,001†
AF (mi./sem)	54	87,9 ^a	93,1	103	67,3 ^a	106,7	64	30,3 ^b	57,5	0,001†
IMC	54	29,1	6,0	103	29,8	5,6	64	30,2	6,3	0,592
Circ. Cintura (cm)	54	96,1	14,9	103	103,6	14,0	64	102,0	16,5	0,012
Circ. Pescoço (cm)	54	37,2 ^a	4,3	103	40,2 ^b	4,2	64	38,0 ^a	4,3	<0,001*
Glicemia	54	97,3 ^a	17,4	103	103,3 ^a	21,8	64	112,9 ^b	33,9	0,002†
CT	54	180,3 ^a	38,4	103	184,5 ^a	48,3	64	204,5 ^b	49,7	0,008*
HDL	54	50,7	19,3	103	45,2	12,7	64	45,2	9,4	0,118
LDL	54	103,4 ^a	34,0	103	110,2 ^a	41,6	64	130,9 ^b	41,1	<0,001*
TG	54	134,8 ^a	78,9	103	150,1	79,2	64	156,9 ^b	54,8	0,041†
PCR	54	4,0	3,4	103	6,9	30,1	64	9,0	17,8	0,506
HbA1C	54	5,5 ^a	0,8	103	5,7 ^a	0,8	64	6,2 ^b	1,2	<0,001†
Insulina	54	12,2	8,3	103	12,1	7,9	64	14,2	9,1	0,237
Vitamina D	54	29,8	10,0	103	30,0	9,1	64	29,2	12,3	0,871
FERRO	7	97,4	26,0	25	106,2	45,0	10	83,3	27,4	0,299
TRANSFERRINA	9	288,1	44,2	27	289,8	59,1	12	254,0	55,2	0,175
Ferritina	54	236,0	220,6	103	300,1 ^a	268,8	63	211,9 ^b	184,7	0,029†
% Sat Transf.	53	32,1	11,7	103	36,4	31,2	64	39,2	48,1	0,536
TSH	3	1,8	2,2	7	2,0	0,4	2	1,6	0,8	0,566
PAD	54	79,4 ^a	9,4	103	81,5	10,9	64	84,5 ^b	10,3	0,029*
PAS	54	122,4 ^a	15,8	103	126,3 ^a	15,8	64	136,8 ^b	18,0	<0,001*
LAP	54	55,6 ^a	48,4	103	69,9 ^b	44,7	64	74,4 ^b	37,9	0,003†
HOMA-IR	54	3,0 ^a	2,3	103	3,1 ^a	2,2	64	4,2 ^b	3,8	0,066
VAI	54	345,6 ^a	305,4	103	402,8	275,1	64	398,3 ^b	188,2	0,048†

Fonte: autoria própria. Nota: *indica diferença significativa entre os grupos pelo teste Anova-one-wat para p-valor $\leq 0,05$; † indica diferença significativa entre os grupos pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para p-valor $\leq 0,05$; Letras diferentes indicam diferença significativa entre os grupos pelo teste Post-hoc de Bonferroni para p-valor $\leq 0,05$. AF: Atividade Física; CT: Colesterol Total; HbA1C: Hemoglobina Glicada; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index; IMC: Índice de Massa Corporal; LAP: Produto de Acumulação Lipídica; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PCR: proteína C reativa; TG: Triacilglicerídeos; TSH: hormônio tireostimulante; VAI: Índice de Adiposidade Visceral.

LAP, HOMA-IR e do VAI apresentaram uma correlação significativa e negativa com o HDL. O LAP apresentou uma correlação positiva com o aumento do IMC, CC, CP, glicemia, CT, TG, proteína C reativa (PCR), HbA1c, insulina, PAD, PAS e escore de *Framingham*. O HOMA-IR apresentou uma correlação significativa e positiva com o IMC, CC, CP, glicemia, TG, PCR, HbA1c, insulina, TGP e escore de *Framingham*. O VAI apresentou uma correlação

significativa, como com o aumento da idade, IMC, CC, CP, glicemia, CT, TG, PCR, HbA1c, insulina, PAD, PAS e escore de Framingham (tabela 3).

Tabela 3 - Análise da correlação do LAP, VAL e HOMA com variáveis quantitativas.

	LAP		HOMA-IR		VAI	
	R	p-valor	r	p-valor	r	p-valor
Idade	-0,076	0,261	-0,057	0,400	-,143*	0,033
IMC	,631**	<0,001	,471**	<0,001	,511**	<0,001
Circ. Cintura (cm)	,699**	<0,001	,486**	<0,001	,486**	<0,001
Circ. Pescoço (cm)	,503**	<0,001	,338**	<0,001	,442**	<0,001
Glicemia	,334**	<0,001	,559**	<0,001	,298**	<0,001
CT	,174**	0,010	0,063	0,353	,152*	<0,001
HDL	-,409**	<0,001	-,321**	<0,001	-,670**	<0,001
LDL	0,089	0,190	0,093	0,168	0,111	0,099
TG	,812**	<0,001	,265**	<0,001	,875**	<0,001
PCR	,144*	0,032	,197**	0,003	0,121	0,073
HbA1C	,289**	<0,001	,369**	<0,001	,237**	<0,001
Insulina	,441**	<0,001	,958**	<0,001	,405**	<0,001
FERRO	0,229	0,145	-0,087	0,582	0,170	0,281
TRANSFERRINA	0,087	0,556	0,238	0,103	0,222	0,130
Ferritina	0,132	0,050	0,131	0,052	,174**	0,010
% Sat Transf.	-0,112	0,097	-0,082	0,224	-0,120	0,076
TSH	-0,343	0,276	-0,231	0,471	-0,385	0,217
PAD	,157*	0,019	0,127	0,060	,138*	0,040
PAS	,183**	0,006	0,13	0,055	,146*	0,030
Escore de <i>Framingham</i>	,263**	<0,001	,174**	0,009	,224**	0,001
% Escore de <i>Framingham</i>	,259**	<0,001	,170*	0,011	,220**	0,001

Fonte: autoria própria. **Nota:** coeficiente de correlação (r) *indica correlação significativa para p-valor <0,05. **indica correlação significativa para p-valor <0,01. P-valor calculado pelo teste de correlação de Spearman. CT: Colesterol Total; HbA1C: Hemoglobina Glicada; HDL: Lipoproteína de Alta Densidade; IMC: Índice de Massa Corporal; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PCR: proteína C reativa; TG: Triacilglicerídeos; TSH: hormônio tireoestimulante.

Para análise de regressão linear múltipla foram consideradas as variáveis (qualitativas e quantitativas) que apresentaram efeito significativo para a estratificação de risco cardiovascular pelo Escore de *Framingham*, mas que não fazem parte o cálculo do Escore de *Framingham* (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise de regressão linear múltipla de variáveis independentes sobre o Escore de Framingham para estratificação do risco cardiovascular.

Dependente	Variáveis Independente	B	95% CI		p-value	Model			
			Lower	Upper		p-value	R2		
Escore de Framingham (Model 1)	(Constante)	-8,71	-14,70	-2,72	0,005				
	NAF	-0,48	-1,08	0,11	0,113				
	Circ. Pescoço (cm)	0,12	0,01	0,24	0,035*				
	Escolaridade	-1,29	-2,22	-0,36	0,006*				
	DIS	-1,30	-2,14	-0,46	0,002*				
	LDL	0,03	0,02	0,04	<0,001*	<0,001†	0,352		
	HbA1C	0,93	0,42	1,43	<0,001*				
	Ferritina	0,00	0,00	0,00	0,317				
	PAD	0,06	0,02	0,10	0,003*				
	LAP	0,01	-0,01	0,03	0,426				
HOMA-IR	0,01	-0,17	0,18	0,939					
VAI	0,00	0,00	0,00	0,307					
Escore de Framingham (model 2)	(Constante)	-9,19	-14,64	-3,74	0,001				
	Circ. Pescoço (cm)	0,11	0,01	0,20	0,032*				
	Escolaridade	-1,59	-2,45	-0,72	<0,001*			<0,001†	0,338
	DIS	-1,33	-2,15	-0,51	0,001*				
	LDL	0,03	0,02	0,04	<0,001*				
	HbA1C	0,99	0,56	1,43	<0,001*				
PAD	0,06	0,02	0,10	0,002*					
Escore de Framingham (model 3)	(Constante)	3,46	2,52	4,39	0,00	0,001†	0,069		
	LAP	0,02	0,00	0,04	0,037*				
	HOMA-IR	0,20	0,02	0,38	0,028*				
	VAI	0,00	0,00	0,00	0,32				
Escore de Framingham (model 4)	(Constante)	3,38	2,46	4,30	0,00	0,001†	0,065		
	LAP	0,01	0,00	0,02	0,027*				
	HOMA-IR	0,20	0,02	0,38	0,030*				

Fonte: autoria própria. **Nota** (em inglês): B regression coefficient; 95% CI 95% confidence interval for B. * p-value ≤ 0.05 significant effect of the independent variable; † p-value ≤ 0.05 model is significant to predict. DIS: Dislipidemia; HbA1C: Hemoglobina Glicada; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance Index; IMC: Índice de Massa Corporal; LAP: Produto de Acumulação Lipídica; LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; VAI: Índice de Adiposidade Visceral.

No modelo 1, foram incluídas as variáveis: Nível de Atividade Física (NAF), CP, Escolaridade, DIS, LDL, HbA1c, ferretina, PAD, LAP, HOMA-IR e VAI. Este modelo foi significativo, e o valor de R^2 indica que estas variáveis, em conjunto, são responsáveis por 35,2% da variação do escore de risco cardiovascular de Framingham. Porém, somente a CP, Escolaridade, DIS, LDL, HbA1c e PAD apresentaram efeito significativo. Após a aplicação do método *Backward* no modelo 1, foi construído o modelo 2, que incluiu somente as variáveis que mostraram tal efeito (CP, Escolaridade, DIS, LDL, HbA1c e PAD). O modelo 2 apresentou efeito significativo e o valor de R^2 indica que estas variáveis determinam 33,8% da variação do

risco cardiovascular, pelo Escore de *Framingham*. Nos modelos 1 e 2, o aumento da CP, LDL, HbA1c e PAD, assim como a menor escolaridade e presença de DIS estão relacionados com o aumento do escore de *Framingham* (tabela 4).

No modelo 3 de regressão linear múltipla, foram incluídas somente as variáveis LAP, HOMA-IR e VAI. Neste modelo (3), foi observado um efeito significativo e as variáveis em conjunto que explicam 6,9% (R^2) da variação do risco cardiovascular, pelo Escore de *Framingham*. A partir da aplicação do método *Backward* (no modelo 3), foi construído o Modelo 4. O modelo 4 apresentou efeito significativo, e as variáveis LAP e HOMA-IR, em conjunto, explicam 6,5% (R^2) da variação do risco cardiovascular, também pelo Escore de *Framingham*. Para os Modelos 3 e 4, o aumento dos valores de LAP, HOMA-IR e VAI estão relacionados com o aumento do risco cardiovascular do Escore de *Framingham* (Tabela 4).



5. DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

O LAP pode ser um preditor de mortalidade por risco cardiovascular e assim foi observado por Ioachimescu et al. (IOACHIMESCU et al., 2010) que indicou que o LAP se mostra como um fator independente, tanto de risco de mortalidade quanto da forte relação com pacientes com diabetes mellitus, homens com menos de 50 anos e de mulheres. No entanto, o IMC não foi considerado um preditor de mortalidade nesse estudo.

De acordo com Nunes et al. (NUNES et al., 2021), o LAP foi a principal medida antropométrica a ser associada com o HOMA-IR, dentro de uma população mais idosa. Os autores mostraram ainda que o LAP apresentou maior área sobre a curva (AUC) do que IMC, CP, razão de cintura e quadril e o diâmetro sagital abdominal, significando que o LAP obteve melhores valores para detectar indivíduos cuja RI apresentou sensibilidade e especificidade maiores que 68% cada.

Em um estudo realizado nos Estados Unidos, verificou-se também que o LAP apresentou AUC maior do que índice de triglicérides e VAI, ou seja, o LAP foi considerado positivo ao mostrar influência no índice de RI (LEE et al., 2021). Por último, em estudo feito no Japão, procurou-se por um substituto do marcador de RI e assim mostrou que tanto o LAP, assim como o VAI mostraram capacidade de substituir o HOMA-IR ao se investigar RI principalmente em homens (NAKAGOMI et al., 2020).

Ainda, em um estudo britânico de corte de dez anos, o LAP mostrou relação positiva com a incidência de doença cardiovascular, tomando-se como base uma extensa comunidade caucasiana adulta livre de doença cardiovascular no início do estudo. Além disso, mostrou-se novamente que o LAP foi um melhor preditor de DCV quando comparado a outros índices antropométricos (KYROU et al., 2018).

Entretanto, um outro estudo de coorte feito na população de Tehranian, considerou que o LAP era um preditor independente de DCV em pessoas com peso normal, todavia, não foi mostrada sua superioridade de avaliação de DCV quanto aos outros medidores antropométricos (HOSSEINPANAHI et al., 2016).

Em um estudo transversal realizado no Brasil, a pontuação de risco de *Framingham* mostrou similaridade entre homens e mulheres, indicando moderado risco cardiovascular em ambos os grupos. O LAP também mostrou associação positiva com CT, Apo B (apolipoproteína B), Ácidos graxos não-esterificados, glicose, insulina e HOMA-IR, que fatores influenciam no aumento do Escore de *Framingham*, e negativa associação com HDL-c, da mesma maneira como observado em nosso estudo. (CARTOLANO et al., 2018).

Na avaliação de uma população de meia-idade e idosa, o estudo de Shin et al (SHIN e KIM, 2019) mostrou que o LAP e o VAI estavam ambos significativamente relacionados à SM, um fator de risco para DCV, tanto em homens quanto em mulheres. Assim, o LAP possuiu um elevado AUC, sugerindo uma melhor eficácia desse indicador do que outros marcadores para diagnóstico de SM. Nessa perspectiva, um estudo de coorte mostrou que a piora do estado glicêmico de indivíduos estava associado fortemente com o LAP e VAI. O LAP também mostrou associação significativa, tanto quanto ao diagnóstico de pré-diabetes quanto no de Diabetes melitus do tipo 2 em mulheres, assim como se mostrou com associação positiva para o risco cardiovascular (NUSRIANTO et al., 2019).

O estudo transversal de Pires et al (2021) avaliou a relação de medidas antropométricas e parâmetros bioquímicos com o LAP e HOMA-IR. Observaram que o aumento da CC e do IMC estavam acompanhados do aumento proporcional do LAP, VAI e HOMA-IR (PIRES et al., 2021). Esses dados são semelhantes aos que se observa em nossa pesquisa, uma vez que esses três parâmetros apresentaram uma correlação positiva e significativa, com aumento de CC e IMC. Além disso, nossos dados ainda apontaram que a CC elevada e o diagnóstico de obesidade estiveram associados a alto risco cardiovascular pelo escore de *Framingham*. Em outro estudo transversal, os autores verificaram relação significativa e positiva de VAI e LAP com CC, IMC, gordura corporal e gordura visceral. O risco cardiometabólico foi mensurado por meio the *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD), assim como o cálculo foi realizado pelo *Risk Calculator from the American Heart Association*. A pontuação obtida foi maior entre os indivíduos com alto CC, IMC, gordura corporal, gordura visceral, VAI, LAP e sexo masculino (DEMIRBAS e KUTLU, 2021). Estes resultados são similares aos nossos, exceto pelo fato de que, em nosso estudo, o risco cardiovascular foi estimado pelo escore de *Framingham* e foi maior para o sexo feminino.

O estudo de coorte de Kouli et al (2017) analisou as pontuações do VAI com a incidência de DCV. Após 10 anos, os autores observaram que os indivíduos que desenvolveram DCV apresentaram pontuações 29% maiores de VAI em relação àqueles que não desenvolveram. O grupo de participantes que desenvolveu DCV era composto, principalmente, por homens mais velhos, fumantes, com valores altos de IMC, CC, maiores níveis de glicose em jejum e pressão arterial elevada. Além disso, a VAI esteve positivamente correlacionado com o IMC, CC, PCR, IL-6, TNF- α , TG, colesterol total e glicemia (KOULI et al., 2017). Em nossa pesquisa, os valores mais altos de VAI estiveram mais associados ao risco intermediário de DCV, pelo escore de *Framingham*. Do mesmo modo, os valores mais baixos, como esperado, foram associados ao risco mais baixo. Nosso estudo também mostrou correlação

positiva do VAI com o aumento da idade, IMC, CC, colesterol total, TG, e glicemia, mas também pela CP, HbA1c, insulina, PAD, PAS e escore de *Framingham*.

Mohammadreza et al (2012), no entanto, observaram que o VAI isoladamente não mostrou capacidade de prever nenhum risco cardiovascular na coorte estudada. Embora o aumento do VAI tenha sido associado ao aumento da incidência de DCV em mulheres, isso não se repetiu na população masculina. Além disso, os autores mostraram que a capacidade preditiva de risco cardiovascular pelo escore de *Framingham* do VAI foi inferior, principalmente, quando comparada à de outras medidas antropométricas mais simples, como relação cintura-altura ou relação cintura-quadril (MOHAMMADREZA et al., 2012). De forma inversa, em nossa análise, o VAI apresentou correlação significativa e positiva com o escore de *Framingham*.

Em outra perspectiva, Salazar et al (2014) buscaram verificar se o uso do VAI apresenta vantagens clínicas para prever DCV em comparação à razão TG/HDL. Os autores concluíram que os dois índices estiveram altamente correlacionados, embora a taxa de risco de um indivíduo de desenvolver um evento cardiovascular foi um pouco maior do que daqueles identificados pela razão TG/HDL, mostrando que não houve benefício em utilizar o VAI (SALAZAR et al., 2014). Nossa pesquisa não comparou a razão TG/HDL com o risco cardiovascular pelo escore de *Framingham*, mas utilizou essas variáveis isoladamente. Tanto o aumento de TG, quanto a diminuição de HDL foram associados com o aumento de risco cardiovascular, ainda que sem diferença estatística significativa para o HDL-c. Logo, ambos apresentaram correlação significativa positiva com o VAI.

Em um estudo realizado na Tailândia, buscou-se avaliar a associação entre o índice HOMA-IR e o escore de *Framingham*. Os resultados mostraram um risco alto maior nos grupos que apresentaram níveis mais elevados de HOMA-IR. Além disso, a análise apresentou correlações positivas significativas, como com PAS, IMC, CC, TG, glicemia, escore de *Framingham*, além de correlações negativas significativas com HDL-c e LDL-c (LU et al., 2020). Em nosso estudo também observamos um risco alto nos grupos com maior índice HOMA-IR, apesar de não ter sido apresentada uma diferença significativa entre as classificações. Ademais, o índice HOMA-IR apresentou correlações positivas significativas com IMC, CC, TG, CP, PCR, TGP, HbA1c, glicemia, insulina e correlações negativas significativas com HDL-c.

Guo et al (GUO et al., 2021) observaram que a glicemia e HbA1C foram significativamente correlacionadas com o escore de *Framingham*, que, por sua vez, foi positivamente correlacionado com o HOMA-IR. Em nossos resultados, valores elevados de

glicemia e HbA1c foram observados em pacientes com alto risco cardiovascular. Apesar de não ser significativo, níveis elevados de insulina, IMC, CC e CP também foram associados ao risco intermediário e alto (GURKA et al., 2018).

Vladu et al (VLADU et al., 2022) também mostraram que a RI está associada ao risco cardiovascular em indivíduos com DM2, através da correlação do índice HOMA-IR. Estes autores observaram que o risco cardiovascular aumentava à medida que a RI aumentava. De modo semelhante, em nossa análise de regressão linear múltipla sobre o escore de *Framingham*, as variáveis LAP e HOMA-IR, em conjunto, explicam 6,5% (R^2) da variação de risco cardiovascular, assim como o aumento de seus valores se relacionam com o aumento do escore. O mesmo ocorreu com as variáveis LAP, HOMA-IR e VAI em conjunto, explicando 6,9% (R^2) da variação de risco cardiovascular. Em outra perspectiva, a regressão logística multivariada performada por Nedogoda et al (NEDOGODA et al., 2021) mostrou que o risco de envelhecimento vascular precoce em pacientes com SM foi capaz de aumentar em 76%, junto com o aumento de uma unidade no índice HOMA-IR indicando que a RI é um ponto chave no dano vascular e no desenvolvimento de DCV.

Nossos dados de regressão linear múltipla para estratificação do risco cardiovascular também foram capazes de correlacionar, de maneira significativa, as variáveis dislipidemia, níveis de LDL, CP, PAD, HbA1C e escolaridade, indicando serem responsáveis por 35,2% (R^2) da variação de risco. Em um estudo de base populacional, Zanuncio et al (ZANUNCIO et al., 2017), mostraram relação positiva da CP com as variáveis de risco cardiometabólico, como TG, HOMA-IR, PAS, PAD, PCR, CC e IMC.

Em nosso estudo, houve correlação positivada CP na estratificação de risco cardiovascular. Alguns autores mostram que indivíduos com CP elevada podem apresentar maior escore de *Framingham*, assim como a probabilidade de DCV em 10 anos, relacionada à vários outros fatores de risco metabólico (SANEEI et al., 2019).



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

Em virtude dos resultados obtidos pode-se dizer que LAP é um biomarcador emergente de acúmulo de gordura visceral e preditor de risco de doenças metabólicas e cardiovasculares. Sendo assim, as alterações dos parâmetros bioquímicos e antropométricos analisados se correlacionam com o LAP, tornando-o um instrumento capaz de identificar risco cardiovascular e mortalidade.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARTOLANO, F. D. C. et al. Is Lipid Accumulation Product Associated with an Atherogenic Lipoprotein Profile in Brazilian Subjects? **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 110, n. 4, p. 339-347, 2018. ISSN 1678-41700066-782X.

DEMIRBAS, N.; KUTLU, R. Importance of Measured Body Fat, Visceral Adiposity Index, and Lipid Accumulation Product Index in Predicting Cardiometabolic Risk Factors. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 19, n. 3, p. 174-179, Apr 2021. ISSN 1540-4196.

ER, L.-K. et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. v. 11, n. 3, p. e0149731, 2016. ISSN 1932-6203.

EZEH, U. et al. Effects of endogenous androgens and abdominal fat distribution on the interrelationship between insulin and non-insulin-mediated glucose uptake in females. **J Clin**

GLINTBORG, D. et al. Comparison of regional fat mass measurement by whole body DXA scans and anthropometric measures to predict insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and controls. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 95, n. 11, p. 1235-1243, Nov 2016. ISSN 0001-6349.

GUO, W. et al. Triglyceride Glucose Index Is Associated With Arterial Stiffness and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in a Chinese Population. **Front Cardiovasc Med**, v. 8, p. 585776, 2021. ISSN 2297-055X (Print).

GURKA, M. J. et al. Assessing Baseline and Temporal Changes in Cardiometabolic Risk Using Metabolic Syndrome Severity and Common Risk Scores. **J Am Heart Assoc**, v. 7, n. 16, p. e009754, Aug 21 2018. ISSN 2047-9980.

HOSSEINPANAH, F. et al. Lipid accumulation product and incident cardiovascular events in a normal weight population: Tehran Lipid and Glucose Study. **Eur J Prev Cardiol**, v. 23, n. 2, p. 187-93, Jan 2016. ISSN 2047-4873.

HUANG, W. et al. Association of the Triglyceride to High-Density Lipoprotein Ratio and the Visceral Adiposity Index with Metabolic Syndrome in Diabetic Susceptible Population. **Horm Metab Res**, v. 52, n. 2, p. 95-103, Feb 2020. ISSN 0018-5043.

IOACHIMESCU, A. G. et al. The Lipid Accumulation Product and All-cause Mortality in Patients at High Cardiovascular Risk: A PreCIS Database Study. v. 18, n. 9, p. 1836-1844, 2010. ISSN 1930-7381.

IRAKOZE, L. et al. Metabolic Syndrome in Offspring of Parents with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. **Obes Facts**, p. 1-15, Jan 28 2021. ISSN 1662-4025.

KANG, B. et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. v. 41, n. 5, p. 789-792, 2017. ISSN 1476-5497.

KOULI, G. M. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 27, n. 10, p. 881-889, Oct 2017. ISSN 0939-4753.

KYROU, I. et al. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. **Atherosclerosis**, v. 279, p. 10-16, Dec 2018. ISSN 0021-9150.

LAI, C. Q. et al. Carbohydrate and fat intake associated with risk of metabolic diseases through epigenetics of CPT1A. **Am J Clin Nutr**, v. 112, n. 5, p. 1200-1211, Nov 11 2020. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165.

LEE, J. et al. Lipid indices as simple and clinically useful surrogate markers for insulin resistance in the U.S. population. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 2366-2366, 2021. ISSN 2045-2322.

LONG, J. et al. Screening for a Simple and Effective Indicator of Insulin Resistance in Chinese Reproductive-Aged Women, with the Insulin Clamp Technique as a Reference. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 17, n. 8, p. 423-429, Oct 2019. ISSN 1540-4196.

LU, M. C. et al. The Association between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk: A Community-Based Cross-Sectional Study among Taiwanese People Aged over 50 Years. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 19, Oct 1 2020. ISSN 1661-7827 (Print) 1660-4601.

MOHAMMADREZA, B. et al. Prognostic significance of the complex "Visceral Adiposity Index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. **Cardiovasc Diabetol**, v. 11, p. 20, Mar 7 2012. ISSN 1475-2840.

NAKAGOMI, A. et al. Sex difference in the association between surrogate markers of insulin resistance and arterial stiffness. **J Diabetes Complications**, v. 34, n. 6, p. 107442, Jun 2020. ISSN 1056-8727.

NEDOGODA, S. V. et al. Identifying Early Vascular Ageing in Patients With Metabolic Syndrome: Unresolved Issues and a Proposed Novel VAmets Score. **Heart Lung Circ**, v. 30, n. 11, p. 1752-1761, Nov 2021. ISSN 1443-9506.

NUNES, S. H. et al. Is lipid accumulation product a better cardiovascular risk predictor in elderly individuals than anthropometric measures? **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 40, n. 8, p. 539-544, 2021/08/01/ 2021. ISSN 2174-2049.

NUSRIANTO, R. et al. Visceral adiposity index and lipid accumulation product as a predictor of type 2 diabetes mellitus: The Bogor cohort study of non-communicable diseases risk factors. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 155, p. 107798, Sep 2019. ISSN 0168-8227.

PIRES, L. A. V. et al. Lipid Accumulation Product: Reliable Marker for Cardiovascular Risk Detection?, v. 11, n. 3, p. 267-277, 2021.

SALAZAR, M. R. et al. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. **Am J Med**, v. 127, n. 2, p. 152-7, Feb 2014. ISSN 0002-9343.

SANEEI, P. et al. Neck circumference in relation to glycemic parameters: a systematic review and meta-analysis of observational studies. v. 11, n. 1, p. 1-16, 2019. ISSN 1758-5996.

SHIN, K.-A.; KIM, Y.-J. Usefulness Of Surrogate Markers Of Body Fat Distribution For Predicting Metabolic Syndrome In Middle-Aged And Older Korean Populations. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy**, v. 12, p. 2251-2259, 2019. ISSN 1178-7007.

VLADU, I. M. et al. Insulin resistance quantified by the value of HOMA-IR and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. v. 23, n. 1, p. 1-6, 2022. ISSN 1792-0981.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. H. O. **Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee**. Geneva: World Health Organization 1995.

XIA, C. et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals. v. 66, n. 9, p. 1035-1038, 2012. ISSN 1476-5640.

ZANUNCIO, V. V. et al. Neck circumference, cardiometabolic risk, and Framingham risk score: Population-based study. v. 30, p. 771-781, 2017. ISSN 1415-5273.

ZHANG, K. et al. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China. **Lipids Health Dis**, v. 16, n. 1, p. 205, Oct 27 2017. ISSN 1476-511x.