



**UNIRIO - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS)**

**Escola de Medicina e Cirurgia (EMC)**

**FERNANDO GOMES DE JESUS**

**OBESIDADE DE PESO NORMAL: PARADOXO ASSOCIADO A MAIOR RISCO  
CARDIOMETABÓLICO?**

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**FERNANDO GOMES DE JESUS**

**OBESIDADE DE PESO NORMAL: PARADOXO ASSOCIADO A MAIOR RISCO  
CARDIOMETABÓLICO?**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO.

Orientador: Luiz Fernando Rodrigues Junior  
Coorientadora: Alice Pereira Duque

**RIO DE JANEIRO  
2024**

**FERNANDO GOMES DE JESUS**

**OBESIDADE DE PESO NORMAL: PARADOXO ASSOCIADO A MAIOR RISCO  
CARDIOMETABÓLICO**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO e aprovado pela banca examinadora

Rio de Janeiro, 27 de fevereiro de 2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Julio Cesar Tolentino Junior – UNIRIO/EMC

---

Prof. Dr. Max Kopti Fakoury – UNIRIO/EMC

---

Dr. Carlos Bruno Nogueira – HUGG  
(SUPLENTE)



Dedico esse trabalho de conclusão de curso as minhas avós Helena e Conceição e aos meus avôs Manoel e João.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter me abençoado, me protegido e me guiado até aqui. Acredito que tenho muito mais do que mereço e tenho certeza que, em grande parte, eu devo isso a Ele.

A minha família, em destaque minha mãe Inês, a mulher mais forte que eu conheço e meu pai Sergio, o meu exemplo de herói da vida real. Obrigado por sempre proverem, me incentivarem e apoiarem as minhas escolhas, além de me possibilitarem condições para que sempre pudesse me dedicar exclusivamente ao estudo. Se estou aqui hoje é por conta de vocês.

As minhas avós Conceição e Helena e avôs João e Manoel, que não estão aqui presentes em carne, mas que se mostram presentes em espírito. Obrigado por todo amor e cuidado que sempre me deram, eu amo vocês.

A minha família do 17, muito mais que meus vizinhos, fizeram parte de toda minha trajetória, do nascimento até o presente momento. Sou muito grato por todo o apoio e acolhimento que recebo.

A minha amada Rafaela que me acompanha desde o primeiro período da faculdade. Não sei o que seria de mim sem você. Esteve do meu lado em todas as etapas da faculdade e em muitas outras da vida. Obrigado por me amar, obrigado por sempre estar ao meu lado e obrigado por ser quem você é. Eu te amo.

Aos meus amigos do Ossagrupo e do Univengers que sempre rendiam boas risadas e histórias, além de ajudarem a levar a faculdade com mais leveza, sem vocês não teria suportado toda a parte chata dessa trajetória.

Agradeço também ao Prof Dr. Julio Tolentino por ter me despertado a curiosidade da Clínica Médica lá no 5º período da faculdade, durante as aulas de Semiologia I. Obrigado pelos ensinamentos, conselhos e por todas as aulas de POCUS que recebi.

Ao plantão da noite de segunda-feira do HUGG, composto pelos grandes Prof. Dr. Max Kopti Fakoury e Dr. Carlos Bruno Nogueira que me ensinaram quase tudo que sei de medicina, indo de como realizar um exame físico até como acolher um paciente para amenizar seu sofrimento e ouvir suas angústias. Me ajudaram a moldar o meu conceito do que é a medicina e qual deve ser o meu papel enquanto médico.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues Junior que me acolheu enquanto eu era apenas um calouro cabeludo e sem rumo. Abriu as portas do INC e me demonstrou na prática o que era a Metodologia Científica e como se fazem pesquisas científicas sérias e com ética. Sou grato por ter você como meu orientador. Obrigado pelas conversas e conselhos sobre carreira e como conciliar com a qualidade de vida.

À Alice Duque, coorientadora desse trabalho, que tive o prazer de ajudar enquanto acadêmico de Iniciação Científica durante o projeto ESAT. Obrigado pela parceria e pelo aprendizado durante todo esse período.

Agradeço também a toda equipe do ESAT, orientadores, mestrandos, alunos de Iniciação Científica e voluntários do projeto. Obrigado por me mostrarem o quão complexa é a pesquisa clínica e me permitirem trabalhar ao lado de cada um de vocês.

Por fim, obrigado a todos os demais familiares, professores, amigos e colegas que não foram citados aqui, mas que contribuíram para minha caminhada até aqui, vocês também têm um lugar especial no meu peito.

“Se pude enxergar mais longe, foi por estar apoiado sobre ombros de gigantes”

-Isaac Newton



## RESUMO

**Introdução:** Obesos de peso normal (OBPN) são indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal, porém, com alto percentual de gordura corporal (%GC). Estima-se que o acúmulo lipídico excessivo possa aumentar a predisposição de indivíduos, mesmo que considerados eutróficos, a desenvolver eventos cardiovasculares, de modo que identificar alterações metabólicas nos OBPN poderia prever maior risco cardiovascular. Entretanto, não há na literatura estudos que demonstrem a alteração de índices de Risco Cardiovascular nos OBPN. **Objetivo:** Demonstrar que o fenótipo OBPN está associado a maior risco cardiovascular. **Métodos:** Estudo transversal com recrutamento aleatório de funcionários de um hospital público (RJ). Critérios de inclusão:  $\geq 18$  anos, IMC: 18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>. Categorização pelo %GC conforme sexo e idade em eutróficos com %GC normal (EPGN): mulheres com %GC  $\leq 32,9$  (20-39a),  $\leq 33,9$  (40-59a),  $\leq 35,9$  (60-79a) e homens com %GC  $\leq 19,9$  (20-39a),  $\leq 21,9$  (40-59a) e  $\leq 24,9$  (60-79a); e OBPN: eutróficos com valores acima destes. Avaliou-se glicemia de jejum, triglicerídeos (TG), Colesterol total (CT), HDL, LDL, proteína c-reativa, pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD), antropometria (circunferência de cintura, circunferência de quadril e circunferência de pescoço), área de gordura visceral (AGV) e %GC (InBody720), teste de hipotensão ortostática, razão 30:15 e variabilidade da frequência cardíaca (VFC): índice simpato-vagal (LF/HF), componentes de alta (HF) e baixa frequência (LF). Risco cardiometabólico: coeficiente aterogênico (CA), índice aterogênico do plasma (IAP), body shape index (ABSI) e Framingham Risk (FR). Estatística: Mann-Whitney e Qui-quadrado;  $P < 0,05$ . CAAE: 96222718.7.0000.5272. **Resultados:** Dos 228 recrutados, 52 apresentavam IMC eutrófico, sendo divididos em EPGN (29) e OBPN (23). Comparado ao EPGN, os OBPN apresentam, respectivamente, maiores médias e medianas de CT, LDL, TG, circunferência de cintura, circunferência de quadril e circunferência de pescoço, maior PAS e PAD; como também menor HDL. Comparado aos EPGN, os OBPN possuem menores médias de HF (53,2 $\pm$ 16,2 vs 39,1 $\pm$ 18,2nu e  $P < 0,01$ ), maiores médias de LF (46,6 $\pm$ 16,2 vs 60,7 $\pm$ 18,2nu;  $P < 0,01$ ). Na avaliação do Risco Cardiometabólico, os OBPN apresentaram maiores medianas e médias de AGV (66,1 [51,0 - 59,9] vs 83,1 [63,5 - 100,0]<sup>2</sup>;  $P = 0,006$ ), CA (1,9 [1,3 - 2,7] vs 3,2 [2,4 - 3,8];  $P = 0,0007$ ), IAP (0,1 $\pm$ 0,5 vs 0,9 $\pm$ 0,5;  $P = 0,0001$ ), ABSI (7,5 [7,2 - 7,8] vs 7,9 [7,3 - 8,3];  $P = 0,02$ ) e Escore de Framingham (1,8 [1,0 - 5,3] vs 5,2 [2,0 - 10,9];  $P = 0,002$ ) comparado aos EPGN. Em adição, a Razão de Chances para alteração do IAP, CA e AGV no grupo OBPN foi significativo. **Conclusão:** Os OBPN possuem alterações antropométrico-metabólicas e autonômicas que, associadas aos novos índices relacionados à aterogênese, sugerem maior risco cardiometabólico desses indivíduos comparados aos EPGN.

Palavras-chave: Obesidade de Peso Normal; Função Autonômica; Cardiometabolismo; Risco Cardiovascular

## ABSTRACT

**Introduction:** Normal weight obese (NWO) individuals are those with a normal body mass index (BMI) but a high percentage of body fat (%BF). It is estimated that excessive lipid accumulation may increase the predisposition of individuals, even those considered eutrophic, to develop cardiovascular events. Therefore, identifying metabolic changes in NWO individuals could predict a higher cardiovascular risk. However, there are no studies in the literature demonstrating alterations in Cardiovascular Risk Indices in NWO individuals. **Objective:** To demonstrate that the NWO phenotype is associated with a higher cardiovascular risk. **Methods:** Cross-sectional study with random recruitment of employees from a public hospital (RJ). Inclusion criteria:  $\geq 18$  years old, BMI: 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>. Categorization by %BF according to gender and age in eutrophic individuals with normal %BF (ENBF): women with %BF  $\leq 32.9$  (20-39 years),  $\leq 33.9$  (40-59 years),  $\leq 35.9$  (60-79 years), and men with %BF  $\leq 19.9$  (20-39 years),  $\leq 21.9$  (40-59 years), and  $\leq 24.9$  (60-79 years); and NWO: eutrophic individuals with values above these. Fasting blood glucose, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), HDL, LDL, C-reactive protein, systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), anthropometry (waist circumference, hip circumference, and neck circumference), visceral fat area (VFA), and %BF (InBody720) were assessed, as well as orthostatic hypotension test, 30:15 ratio, and heart rate variability (HRV): sympathovagal index (LF/HF), high-frequency (HF), and low-frequency (LF) components. Cardiometabolic risk: atherogenic coefficient (AC), atherogenic index of plasma (AIP), body shape index (ABSI), and Framingham Risk (FR). **Statistical analysis:** Mann-Whitney and Chi-square tests;  $P < 0.05$ . CAAE: 96222718.7.0000.5272. **Results:** Out of 228 recruits, 52 had a eutrophic BMI, separated into ENBF (29) and NWO (23). Compared to ENBF, NWO individuals presented higher means and medians of TC, LDL, TG, waist circumference, hip circumference, and neck circumference, higher SBP and DBP, as well as lower HDL. Compared to ENBF, NWO individuals had lower means of HF ( $53.2 \pm 16.2$  vs  $39.1 \pm 18.2$ ;  $P < 0.01$ ) and higher means of LF ( $46.6 \pm 16.2$  vs  $60.7 \pm 18.2$ ;  $P < 0.01$ ). In the evaluation of Cardiometabolic Risk, NWO individuals showed higher medians and means of VFA ( $66.1$  [51.0 - 59.9] vs  $83.1$  [63.5 - 100.0]<sup>2</sup>;  $P = 0.006$ ), AC ( $1.9$  [1.3 - 2.7] vs  $3.2$  [2.4 - 3.8];  $P = 0.0007$ ), AIP ( $0.1 \pm 0.5$  vs  $0.9 \pm 0.5$ ;  $P = 0.0001$ ), ABSI ( $7.5$  [7.2 - 7.8] vs  $7.9$  [7.3 - 8.3];  $P = 0.02$ ), and Framingham Score ( $1.8$  [1.0 - 5.3] vs  $5.2$  [2.0 - 10.9];  $P = 0.002$ ) compared to ENBF. Additionally, the Odds Ratio for alterations in AIP, AC, and VFA in the NWO group was significant. **Conclusion:** NWO individuals exhibit anthropometric, metabolic, and autonomic alterations that, combined with new indices related to atherogenesis, suggest a higher cardiometabolic risk compared to ENBF individuals.

Keywords: Normal Weight Obesity; Autonomic Function; Cardiometabolism; Cardiovascular Risk

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. CLASSIFICAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC) ASSOCIADO AO RISCO CARDIOMETABÓLICO. ....	19
FIGURA 2: FLUXOGRAMA DOS PARTICIPANTES DO ESTUDO .....	29

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DADOS DESCRITIVOS DA AMOSTRA, ALTERAÇÕES METABÓLICAS, ANTROPOMÉTRICAS, HEMODINÂMICAS, AUTONÔMICAS E RISCO CARDIOMETABÓLICO.....30

TABELA 2: ASSOCIAÇÃO DO PERFIL OBPN COM RISCO CARDIOVASCULAR ..... **ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.**31

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. INTERPRETAÇÃO DOS ÍNDICES DO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA MAIS COMUMENTE UTILIZADOS NA ANÁLISE DA VFC.....	21
QUADRO 2: FÓRMULAS POR EXTENSO DO ÍNDICE ATEROGÊNICO DO PLASMA (IAP), ÍNDICE ATEROGÊNICO (CA) E A <i>BODY SHAPE INDEX</i> (ABSI) ..	23
QUADRO 3. PERCENTUAL DE GORDURA CORPORAL ESPERADO DE ACORDO COM SEXO E FAIXA ETÁRIA, BASEADO NO ESTUDO DE KOSMALA ET AL, 2012. ....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABSI	A body Shape Index
AGV	Área de Gordura Visceral
CA	Coefficiente Aterogênico
CC	Circunferência de Cintura
CP	Circunferência de Pescoço
CT	Colesterol Total
DCNT	Doenças Crônicas não-transmissíveis
DCVs	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EPGN	Eutrófico de percentual de gordura normal
ESAT	Estudo da Saúde do Trabalhador
FR	Escore de Risco de Framingham
HDL	Colesterol de Alta Densidade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HF	Componente de alta frequência
IAP	Índice Aterogênico do Plasma
IC	Índice de Massa Corporal
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
LF	Componente de baixa frequência
LF/HF	Índice simpatovagal
NASH	Esteatohepatite não alcoólica
OBPN	Obesidade de peso normal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C-Reativa
RCQ	Relação Cintura Quadril
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
THO	Teste de Hipotensão Ortostática

TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
TO	Teste Ortostático
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1. O sistema nervoso autônomo.....	19
1.2. Índices de risco cardiometabólico.....	22
<b>2. OBJETIVOS:.....</b>	<b>23</b>
2.1. Objetivo geral:.....	23
2.2. Objetivos específicos: .....	23
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>24</b>
3.1. Estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos .....	24
3.2. Avaliação da composição corporal.....	24
3.3. Variáveis de risco cardiovascular .....	25
3.3.1. Hemodinâmica .....	25
3.3.2. Função Autonômica .....	26
3.3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca .....	26
3.3.4. Teste ortostático .....	27
3.3.5. Teste de Hipotensão Ortostática .....	27
3.3.6. Escores específicos de risco cardiovascular.....	27
3.4. Aspectos éticos.....	28
3.5. Análise Estatística.....	28
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>6. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>40</b>



## SUMÁRIO

### 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, complexa, de caráter multifatorial, prevenível, que impacta cada vez mais intensamente a morbimortalidade da população mundial(1). A obesidade está associada ao risco aumentado para desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), esteatohepatite não alcoólica (NASH), infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e acidente vascular cerebral(2).

A prevalência mundial da obesidade dobrou desde 1980, de modo que um terço da população mundial é classificada como portadora de sobrepeso ou obesidade(3). Estima-se que em 2030, 1 bilhão de indivíduos sejam obesos no mundo, sendo os países desenvolvidos e países em desenvolvimento os mais afetados(4). No Brasil, dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2006 a 2019, demonstraram que em 2006, as prevalências de sobrepeso, obesidade e obesidade classes II e III em adultos brasileiros foram 30,9%, 8,6% e 3,2%, respectivamente. Já em 2019, as prevalências chegaram a 35,1% para sobrepeso, 14,6% para obesidade e 5,7% para obesidade classes II e III, demonstrando o caráter progressivo de indivíduos afetados pela doença(5).

O aumento da prevalência de obesidade gera impacto não apenas sobre a saúde dos indivíduos, mas também sobre a economia nacional e mundial. No Brasil, um levantamento feito em 2018, demonstrou que os custos totais para o tratamento de HAS, DM2 e obesidade no Sistema Único de Saúde (SUS) alcançaram 3,45 bilhões de reais, sendo a obesidade responsável por 11% desse montante (cerca de 380 milhões de reais). Quando a obesidade foi considerada separadamente como fator de risco para HAS e DM2, os custos atribuíveis a essa doença chegaram a R\$ 1,42 bilhão(6).

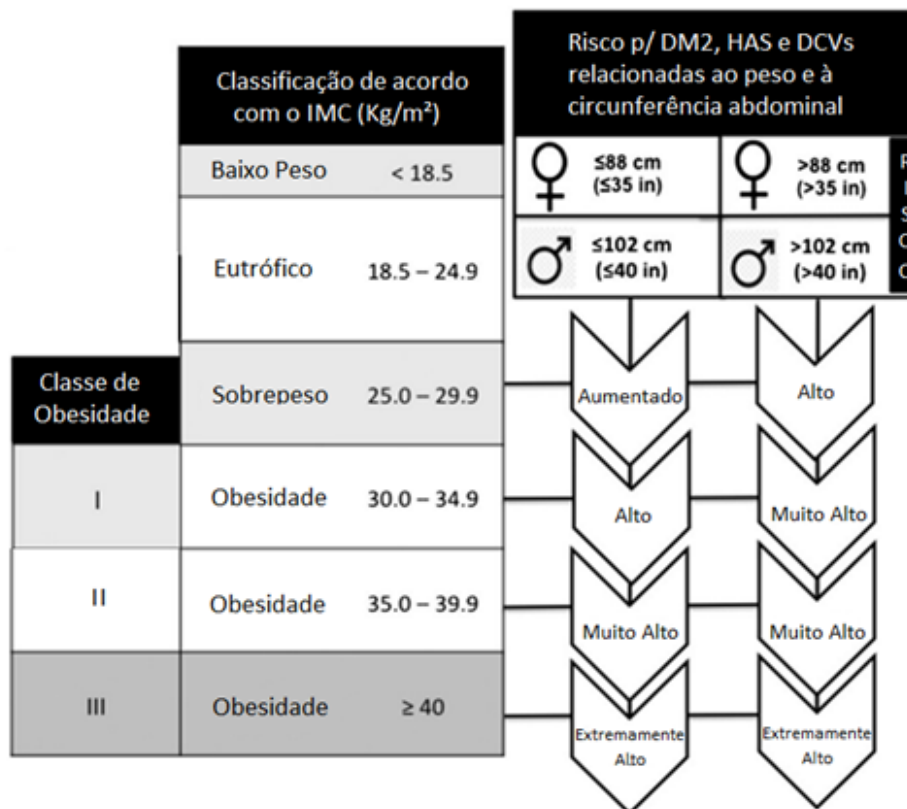
Fisiopatologicamente, o aumento do percentual de gordura corporal reflete o acúmulo de tecido adiposo que, principalmente o da região visceral, leva a um estado pró-inflamatório crônico com aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias – como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e

interleucina-6 (IL-6) – aumenta a resistência à insulina (considerada gênese da síndrome metabólica) e acelera o processo de aterogênese, resultando no aumento do risco para ocorrência de eventos cardiovasculares, principal causa de morte no mundo(7, 8). A obesidade está também associada à hiperativação do sistema nervoso simpático e ao desbalanço simpato-vagal, de modo que identificar precocemente essas alterações poderia ser uma forma para aprimorar o tratamento e acompanhamento desses indivíduos, a fim de prevenir o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e demais distúrbios metabólicos(9, 10).

Ademais, a obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que pode representar risco à saúde, cujo diagnóstico é realizado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30Kg/m<sup>2</sup>, podendo ser estratificada de acordo com sua magnitude, como representado na **Figura 1**. Contudo, apesar do IMC apresentar-se como uma ferramenta diagnóstica prática para a avaliação ambulatorial da obesidade, por utilizar apenas as variáveis altura e peso, pode levar a erros no diagnóstico da obesidade em indivíduos com alta proporção de massa muscular, e também em indivíduos com peso adequado, porém com elevada proporção de tecido adiposo(11) (12).

Nesse contexto, a Obesidade de peso normal (OBPN), representa o grupo de indivíduos que apresenta IMC considerado eutrófico (entre 18,5 e 25,0 kg.m<sup>2</sup>), mas com elevado percentual de gordura corporal. Esse conceito, proposto inicialmente em mulheres por De Lorenzo e cols em 2006(13), demonstrou associação com maior risco cardiovascular.

A OBPN já foi associada com desregulação cardiometabólica, HAS, DM2, dislipidemia, aumento de marcadores inflamatórios e disfunção cardíaca(14-16). Contudo, são escassos os estudos que avaliam diretamente marcadores e escores de risco cardiometabólico em indivíduos OBPN quando comparados com os eutróficos com percentual de gordura normal (EPGN). Portanto, esse Trabalho de Conclusão de Curso objetiva preencher essa lacuna e avaliar como a composição corporal de indivíduos com IMC normal pode influenciar os marcadores de risco cardiovascular.



**Figura 1. Classificação do Índice de Massa Corporal (IMC) associado ao Risco Cardiometabólico.**

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DCVs: Doenças Cardiovasculares; RCQ: Relação Cintura-Quadril; Kg: quilos; M<sup>2</sup>: metro quadrado; Cm: centímetros; In: polegadas, do inglês “inches”. Adaptado de Oliveros, 2014 (15).

### 1.1. O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo (SNA), composto pelos elementos simpático e parassimpático, exerce um papel central na regulação de várias funções orgânicas essenciais, destacando-se a frequência cardíaca, a contração miocárdica, a atividade vasomotora, a pressão arterial, o processo digestivo e a termorregulação corporal. No entanto, a perda desse equilíbrio fisiológico, resultante de disfunções autonômicas, pode desencadear diversas alterações, tanto em âmbito local quanto sistêmico. Disfunções no sistema simpático apresentam o potencial de induzir incrementos no inotropismo e cronotropismo cardíacos, resultando, respectivamente, no aumento da pressão arterial e na ocorrência de taquicardia(16).

A avaliação do SNA cardíaco, em concordância com a avaliação do risco cardiovascular, pode ser conduzida através de diversos métodos. Dentre eles, destacam-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), o teste de hipotensão ortostática (THO) e o teste ortostático (TO) que empregam abordagens quantitativas e não invasivas para mensurar a atividade simpática e parassimpática, componentes fundamentais do SNA(17). Estes métodos, caracterizados por sua eficiência, baixo custo e alta reprodutibilidade, possuem a capacidade de identificar alterações incipientes que podem predizer maior risco cardiovascular (18, 19).

No contexto da avaliação do SNA cardíaco, destaca-se a VFC como uma medida que reflete a variação fisiológica da frequência cardíaca batimento a batimento, sendo indicativa da influência combinada do sistema nervoso simpático e parassimpático. A elevação dos parâmetros da VFC está associada ao adequado funcionamento fisiológico do organismo e à sua capacidade de adaptação, ao passo que a redução da VFC se correlaciona com o aumento do risco cardiovascular, prognóstico clínico desfavorável e incremento da taxa de mortalidade(20). Notavelmente, valores diminuídos de VFC têm se destacado como preditores significativos de baixa sobrevida em pacientes com disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou histórico de infarto agudo do miocárdio (21).

A avaliação da VFC pode ser conduzida por meio de métodos lineares e não lineares. Os métodos não lineares englobam a análise de flutuações depuradas de tendências, a dimensão fractal, o expoente de Lyapunov e o expoente de Hurst. Apesar de estarem associados a um maior grau de morbimortalidade, esses métodos demandam um período de registro mais extenso, aproximadamente 1000 intervalos RR, para uma análise adequada (22). Por outro lado, os métodos lineares subdividem-se em dois grupos, nomeadamente os índices do domínio do tempo e da frequência.

Os índices no domínio do tempo são comumente os primeiros a serem calculados devido à sua maior facilidade de obtenção, uma vez que se baseiam

em cálculos matemáticos que analisam a variação dos intervalos RR consecutivos ao longo do tempo. Em contrapartida, os índices no domínio da frequência, conforme elucidado no **Quadro 2**, demandam uma abordagem mais complexa. Esses índices são derivados de técnicas mais sofisticadas, como a transformada rápida de Fourier, um algoritmo matemático capaz de converter a variabilidade da frequência cardíaca, oriunda do equilíbrio autonômico, em faixas específicas de frequência (23, 24). As faixas de frequência utilizadas para análise em indivíduos humanos englobam a ultrabaixa frequência (0,0001-0,003 Hz), a muito baixa frequência (0,003-0,04 Hz), a baixa frequência (LF, do inglês "*low-frequency*") (0,04-0,15 Hz) e a alta frequência (HF, do inglês "*high-frequency*") (0,15-0,4 Hz) (25, 26).

**Quadro 1. Interpretação dos índices do domínio da frequência mais comumente utilizados na análise da VFC**

<b>ÍNDICES LINEARES - DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA</b>	
<b>ULF</b> (ms <sup>2</sup> , Hz, %)	Representa a ultrabaixa frequência, variando de 0 a 0,003 Hz, geralmente não observada nos resultados da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)
<b>VLF</b> (ms <sup>2</sup> , Hz, %)	Componente de muita baixa frequência, com variação de 0,003 Hz a 0,04 Hz. Relaciona-se com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, termorregulação, tônus vasomotor periférico e atividade parassimpática.
<b>LF</b> (ms <sup>2</sup> , Hz, nu, %)	Corresponde ao componente de baixa frequência, abrangendo a faixa de 0,04 Hz a 0,15 Hz, representando a influência simpática e parassimpática, com <b>predominância da atuação simpática</b> .
<b>HF</b> (ms <sup>2</sup> , Hz, nu, %)	Refere-se à alta frequência, com variação de 0,15 Hz a 0,4 Hz, <b>representando a atividade parassimpática</b>
<b>LF/HF</b>	Índice simpatovagal ou razão LF(ms <sup>2</sup> )/HF(ms <sup>2</sup> ), comumente utilizado para

---

expressar o **equilíbrio autonômico**.

---

•  
ULF = Ultrabaixa Frequência; VLF = Muito Baixa Frequência; LF = Baixa Frequência; HF= Alta Frequência; LF/HF = Razão LF/HF ou Índice Simpatovagal.

## 1.2. ÍNDICES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO

Diversos índices já propuseram estimar o risco cardiovascular de pacientes na tentativa de identificar alterações precoces, como também estratificar indivíduos com risco já existente. O escore mais consolidado na literatura e na prática clínica é o escore de Framingham (FR), que utiliza como variáveis para seu cálculo o sexo, idade, pressão arterial sistólica (PAS), tratamento para HAS, colesterol total, colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL) e história de tabagismo. O risco é considerado baixo se o resultado for inferior a 10%, moderado se for de 10% até 19% e alto se for maior ou igual a 20%(27).

Descrito inicialmente em 2000 (28), o Índice aterogênico do Plasma (IAP), surge como um biomarcador de aterogenicidade para avaliação cardiovascular do paciente. Um estudo transversal grande, realizado na China, demonstrou uma forte associação do IAP com a obesidade, com uma Razão de Chances ajustada de 5,55(29).

De modo semelhante, o Coeficiente Aterogênico também pode ser utilizado para avaliação do risco cardiovascular, como uma relação entre os colesteróis. Esse índice demonstrou estar associado à arteriosclerose carotídea em um estudo multicêntrico, em mulheres pós menopausa(30).

Como último índice utilizado para avaliação do risco cardiovascular desse trabalho, o cálculo do *A Body Shape Index* (ABSI)(31) Esse índice está positivamente associado à mortalidade por todas as causas, como também indivíduos com ABSI alto apresentaram risco de morte aproximadamente 30% maior em comparação com indivíduos com ABSI baixo dentro de cada categoria de IMC(32).

As fórmulas matemáticas para cálculos dos índices cardiometabólicos estarão disponíveis juntas no **Quadro 3**

#### **Quadro 2: Fórmulas de índices associados ao risco cardiometabólico**

### **Índices de Risco Cardiovascular**

$IAP = \log_{10} \frac{\text{Triglicerídeos}}{\text{Colesterol HDL}}$
$CA = \frac{\text{Colesterol não-HDL}}{\text{Colesterol HDL}}$
<ul style="list-style-type: none"><li><math display="block">ABS\text{I} = \frac{\text{Circunferência de Cintura}}{\sqrt[3]{\text{IMC}^2} * \sqrt{\text{altura}}}</math></li></ul>

IAP= Índice Aterogênico do Plasma; CA= Coeficiente Aterogênico; ABSI= A *Body Shape Index*; HDL= lipoproteína de alta densidade; IMC= índice de Massa Corporal.

## **2. OBJETIVOS:**

### **2.1. OBJETIVO GERAL:**

Demonstrar que o fenótipo OBPN está associado a maior risco cardiovascular.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Estratificar os perfis antropométrico-metabólicos entre os funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Avaliar a prevalência de OBPN entre funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia.
- Avaliar alterações metabólicas, antropométricas, hemodinâmicas e autonômicas nos OBPN e comparar com os EPGN.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de uma análise secundária de dados obtidos no Estudo da Saúde do Trabalhador (ESAT), um estudo observacional transversal, realizado no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), com recrutamento aleatório de funcionários do Hospital. Durante o período de recrutamento, os voluntários foram abordados em dois momentos distintos. No primeiro dia (D1), foi realizado o recrutamento ativo em todos os andares e setores do hospital, convidando-os a participar da pesquisa, seguido do preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e em seguida preenchido um formulário socioeconômico e demográfico. Os voluntários foram orientados para se apresentarem no dia 2 (D2), em jejum de 12h, evitando (nas 24h anteriores) consumir bebidas energéticas, bebidas alcoólicas, café ou chá e evitar realização de exercícios físicos intensos. As mulheres que estivessem em seu período menstrual no D2 eram orientadas a retornar em outro momento para realização dos testes. Durante o D2, que ocorreu em até 2 meses após o D1, foram realizadas avaliações para estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos e avaliação do risco cardiovascular.

Todos os participantes do ESAT foram elegíveis para o presente estudo. Os critérios de inclusão foram idade  $\geq 18$  anos e IMC entre 18,5 e 24,9 Kg.m<sup>-2</sup>. Foram excluídos, do presente estudo, os indivíduos que por algum motivo não completaram as avaliações necessárias para cálculo do risco cardiometabólico.

#### **3.1. Estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos**

Para estratificação dos perfis antropométrico-metabólicos de interesse no estudo, os voluntários foram submetidos à avaliação da composição corporal.

#### **3.2 Avaliação da composição corporal**

A estatura dos voluntários em metros (m) foi obtida através do estadiômetro acoplado à balança. Foi utilizada a bioimpedância octapolar segmentar direta multifrequencial *InBody 720*® (Biospace, Seoul, Coreia) para



mensurar o peso em quilogramas (Kg), o percentual de gordura corporal (%GC), e a área de gordura visceral (AGV). O IMC foi calculado a partir da equação  $IMC = \text{massa (Kg)} / \text{altura(m)}^2$  e foi classificado conforme as seguintes faixas: <18,5 kg/m<sup>2</sup> (baixo peso), 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> (eutrófico), 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) e ≥30 kg/m<sup>2</sup> (obesidade). As aferições das circunferências foram feitas com auxílio de fita inelástica, de precisão milimétrica. A aferição da circunferência de cintura (CC) foi mensurada durante a expiração, entre o ponto médio da última costela e a crista ilíaca. A Circunferência do pescoço (CP) foi medida na altura da cartilagem cricotireoidea. A aferição da circunferência do quadril (CQ) foi realizada no ponto de maior perímetro aparente do quadril.

Os voluntários foram categorizados pelo %GC conforme sexo e idade conforme o **Quadro 3**. Os indivíduos que apresentaram %GC adequado para sua faixa etária e sexo foram considerados eutróficos com %GC normal (EPGN). Os que apresentaram valores de %GC acima do esperado foram classificados obesos de peso normal (OBPN).

**Quadro 3. Percentual de Gordura Corporal esperado de acordo com sexo e faixa etária**

	20 – 39 anos	40 – 59 anos	60 – 79 anos
Homem	≤19,9 %GC	≤21,9 %GC	≤24,9 %GC
Mulher	≤32,9 %GC	≤33,9 %GC	≤35,9 %GC

Adaptado de Kosmala et al, 2012.

*%GC = Percentual de gordura corporal.*

### 3.3. Variáveis de risco cardiovascular

O risco cardiovascular foi estimado por meio das seguintes variáveis: Área de gordura visceral (AGV), hemodinâmica, função autonômica e escores específicos (IAP, CA, ABSI e Escore de Risco de Framingham).

#### 3.3.1. Hemodinâmica

A hemodinâmica foi avaliada por medida da pressão arterial e duplo-produto. A pressão arterial dos voluntários foi aferida utilizando o Esfigmomanômetro Digital (MA100, G-Tech®, Onbo Electronic, China). A pressão arterial foi aferida no membro superior direito de todos os voluntários em decúbito dorsal e com pernas descruzadas. O manguito adequado para cada voluntário foi selecionado considerando a circunferência do braço no ponto médio entre o acrômio e o olecrano, e posicionado 2-3 cm acima da fossa cubital, no membro superior direito. Foram registradas a PAS, diastólica (PAD). O cálculo do Duplo Produto foi obtido através da multiplicação da PAS (em mmHg) pelo valor da frequência cardíaca (em bpm).

### **3.3.2. Função Autonômica**

A avaliação autonômica foi realizada em jejum de 12h, os voluntários foram orientados a permanecer em decúbito dorsal com cabeceira elevada a 30 graus durante 15 minutos e, posteriormente, a assumir a posição de ortostase durante 3 minutos. Durante o tempo total de execução do protocolo (18 minutos) os voluntários eram monitorados pelo eletrocardiógrafo portátil ECGV6® (HW Sistemas, HeartWare Ltda) e pelo cardiofrequencímetro Polar® (V800) e tinham sua pressão arterial sistêmica aferida (Esfigmomanômetro Digital, G-Tech®) ao início, aos 15 minutos e ao término da avaliação. A partir desse protocolo, foi possível avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), o teste ortostático e o teste de hipotensão ortostática (THO).

### **3.3.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca**

Os intervalos RR que foram obtidos pelo cardiofrequencímetro Polar V800® foram utilizados para análise da VFC através do software Kubios® (v. 2.2, UEF, Finlândia). Os índices da VFC no domínio da frequência foram analisados pelo método da Transformada Rápida de Fourier, e compreendem os seguintes índices: LF, HF e razão LF/HF (razão simpátovagal). O índice LF/HF foi calculado a partir da divisão dos componentes LF e HF, ambos em  $ms^2$ . Por fim, os índices LF e HF também passaram por correção (retirando o

componente VLF para aumentar a especificidade dos dados) – sendo expressos em n.u.

#### **3.3.4. Teste ortostático**

Para quantificação do teste ortostático a Razão 30:15 foi calculada imediatamente após o voluntário iniciar o período de ortostase, por meio da divisão entre o intervalo RR próximo ao 15º batimento (correspondente à taquicardia máxima) e o intervalo RR próximo ao 30º batimento (correspondente à bradicardia máxima), avaliados através da derivação DII do eletrocardiograma. O resultado foi considerado como alterado para valores menores que 1,04.

#### **3.3.5. Teste de Hipotensão Ortostática**

O THO foi realizado a partir da variação entre a aferição da pressão arterial ao término do período de repouso (15 minutos) e após três minutos de ortostase (18 minutos). Foram consideradas medidas alteradas: a redução da PAS  $\geq 20$  mmHg e/ou redução da PAD  $\geq 10$  mmHg.

#### **3.3.6. Escores específicos de risco cardiovascular**

Para cálculo dos escores específicos de risco cardiovascular, foi realizada análise de bioquímica sérica. Para tal, amostras de sangue foram colhidas pela manhã, após jejum de 12h. Foram avaliados a dosagem sérica de glicose, TG, CT, LDL, HDL e Proteína C-Reativa (PCR). Foi utilizado métodos de hexoquinase para avaliação da glicemia, o método colorimétrico enzimático para avaliação de TG, TC, HDL-c, método de imunensaio para avaliação de LDL-c e método de ensaio imuno-turbidimétrico para avaliação da PCR. Os seguintes escores específicos de risco cardiometabólico foram utilizados: Coeficiente Aterogênico (colesterol não-HDL / HDL), Índice Aterogênico do Plasma (log TG / HDL), que foi realizada sem categorização e categorizado em moderado risco ( $>0.11$  a  $0.21$ ) e IAP de Alto Risco ( $>0.21$ )(33). *A Body Shape*

*Index* (Circunferência de Cintura /  $IMC^{2/3} \times \sqrt{Altura}$ ), Escore de Risco de Framingham.

### **3.4. Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INC (CAAE: 78425617.6.00005272 / Parecer CEP INC: 2.934.106) e conduzido de acordo com a declaração de Helsinki, revisada em 2013. Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o TCLE antes da sua participação.

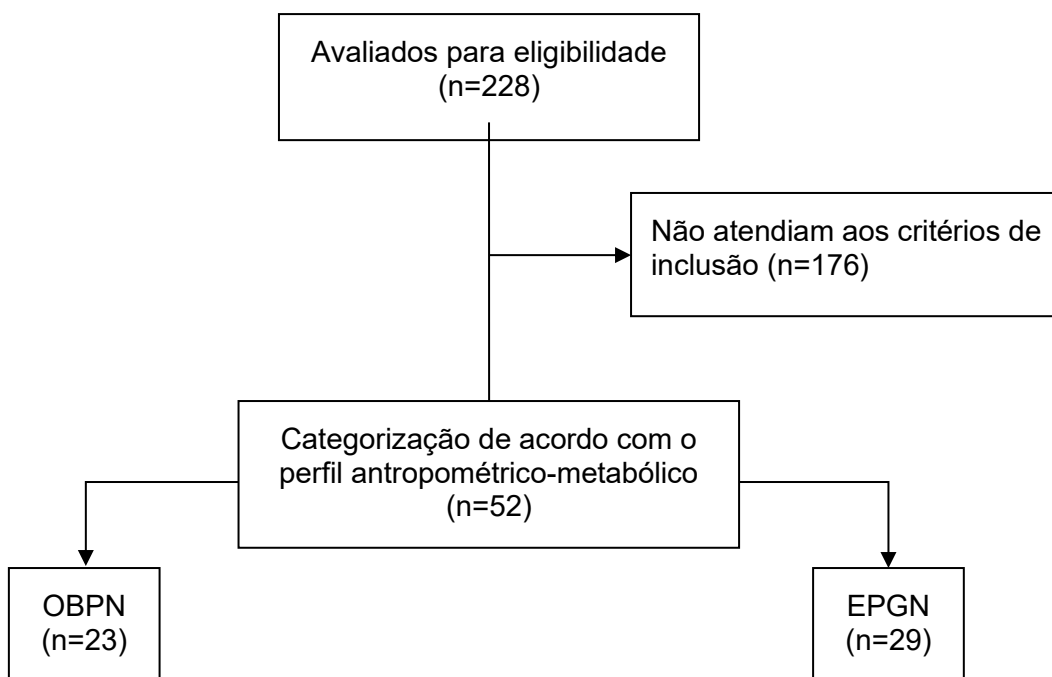
### **3.5. Análise Estatística.**

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão para as variáveis contínuas e como número (percentual) para as variáveis categóricas. O teste Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. A comparação entre médias foi realizada utilizando-se teste T de *Student* para as variáveis com distribuição normal, e a partir do Mann-Whitney para as variáveis com distribuição não-normal. A análise das variáveis categóricas foi realizada com o teste exato de Fisher. A associação entre OBPN e risco cardiovascular foi analisada por modelos de regressão logística com resultados expressos razão de chances (OR) e 95% de intervalo de confiança (IC). O nível de significância foi estabelecido em  $P < 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software de estatística e ciência de dados STATA 16 (Stata Corp USA).

## **4. RESULTADOS**

Dos 228 voluntários elegíveis, 52 apresentaram critérios de inclusão e foram analisados no estudo, sendo 29 indivíduos classificados como EPGN e 23 como OBPN, conforme disposto no fluxograma da Figura 1.

Não foi observada diferença de idade entre os perfis, contudo, o grupo OBPN foi majoritariamente composto por indivíduos do sexo masculino, enquanto os EPGN majoritariamente composto por indivíduos do sexo feminino (tabela 1).



**Figura 2: Fluxograma dos participantes do estudo**

OBPN: Obesos de peso normal; EPGN: Eutróficos de percentual de gordura normal

Obs: Não houve exclusões no estudo pois os voluntários incluídos na análise apresentavam todas as variáveis preenchidas e completas.

Em relação à bioquímica sérica, não foram observadas diferenças significativas entre as médias de glicemia e PCR, contudo, em relação ao perfil lipídico, OBPN apresentaram maiores médias de CT ( $P=0,013$ ), LDL ( $P=0,003$ ), TG ( $P=0,001$ ), maior prevalência de alteração nos TG ( $P=0,002$ ) e menor média de HDL ( $P=0,012$ ) quando comparados aos EPNG (tabela 1).

Em relação às variáveis antropométricas e hemodinâmicas, comparado aos EPGN, os OBPN apresentam maior circunferência de cintura ( $P=0,001$ ), quadril ( $P=0,012$ ) e pescoço ( $P=0,011$ ); maior PAS ( $P=0,012$ ), PAD ( $P=0,037$ ) e duplo produto ( $P=0,024$ ) (tabela 1).

Na avaliação da função autonômica, comparativamente aos EPGN, os OBPN possuem menor HF ( $P=0,005$ ), maior LF ( $P=0,005$ ) e mais elevado índice LF/HF ( $P=0,005$ ) (tabela 1). Não foram observadas diferenças significativas na Razão 30:15 e THO comparando os dois perfis estudados.

Os OBPN apresentaram, respectivamente, maiores médias de AGV (P=0,006), CA (P=0,0007), IAP (P=0,0001), ABSI (P=0,022) e FR (P=0,002) quando comparados aos EPGN.

Para avaliar a relação entre o grupo OBPN e os índices de risco cardiometabólico, foram realizadas análises do IAP sem categorização, IAP de moderado risco, IAP de alto risco e CA, após ajustes para sexo e idade (tabela 2). O OR para IAP sem categorização está altamente associado ao fenótipo OBPN  $8,86 \pm 6,65$  (IC 95%, 2,04-38,5), P=0,004. O OR para IAP de alto risco e CA também foram significativas  $10,67 \pm 12,09$  (IC 95%, 1,15-98,43); P=0,03 e  $2,12 \pm 0,81$  (IC 95%, 1,00-4,5); P=0,05, respectivamente.

**Tabela 1 – Dados descritivos da amostra, alterações metabólicas, antropométricas, hemodinâmicas, autonômicas e risco cardiometabólico.**

Variáveis	EPGN (N=29)	OBPN (N=23) Média ± DP ou Mediana [IQ 25-75] ou Percentual (N)	P-Valor
<b>Idade (anos)</b>	42,6 ± 11,9	44,2 ± 14,8	0,890
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	8 (27,6)	16 (69,6)	-
<b>Feminino</b>	21 (72,4)	7 (30,4)	<b>0,003</b>
<b>Perfil Lipídico</b>			
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	174,5 ± 33,1	195,3 ± 30,9	<b>0,013</b>
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	107,0 [90,0 - 127,4]	137 [117 - 155]	<b>0,003</b>
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	61,6 ± 17,7	49,4 ± 17,0	<b>0,012</b>
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	68 [56 - 85]	127 [90 - 155]	<b>0,001</b>
<b>Triglicerídeos (&gt;150mg/dL)</b>	0 (0)	30,4 (7)	<b>0,002</b>
<b>Glicemia (mg/ dL)</b>	87 [80 - 92]	88 [85 - 94]	0,280
<b>Proteína C reativa (mg/ dL)</b>	0,1 [0 - 0,1]	0,1 [0 - 0,3]	0,399
<b>Antropometria</b>			
<b>Circunferência de Cintura (cm)</b>	77,3 ± 6,8	84,6 ± 7,9	<b>0,001</b>
<b>Circunferência de Quadril (cm)</b>	96,5 [93 - 100]	100 [97,5 - 104,5]	<b>0,012</b>
<b>Circunferência de Pescoço (cm)</b>	33,8 ± 3,1	36,1 ± 3,2	<b>0,011</b>
<b>Hemodinâmica</b>			
<b>Pressão Arterial Sistólica (mmHg)</b>	116,4 ± 12,9	124,9 ± 11,8	<b>0,012</b>
<b>Pressão Arterial Diastólica (mmHg)</b>	75,2 ± 9,8	80,2 ± 6,8	<b>0,037</b>
<b>Pressão Arterial Média (mmHg)</b>	89,0 ± 10,4	95,1 ± 7,2	<b>0,009</b>
<b>Duplo Produto (mmHg.bpm)</b>	7140 [6292 - 7685]	8125 [6804 - 8906]	<b>0,024</b>
<b>Função Autonômica</b>			
<b>VFC: baixa frequência (nu)</b>	46,6 ± 16,2	60,7 ± 18,2	<b>0,005</b>
<b>VFC: alta frequência (nu)</b>	53,2 ± 16,2	39,1 ± 18,2	<b>0,005</b>

<b>VFC: índice simpátovagal</b>	1,0 [0,6 – 1,2]	1,7 [1 - 2,9]	<b>0,005</b>
<b>Razão 30:15</b>	0 [0 - 1]	1,2 [1,1 - 1,3]	0,165
<b>Teste de Hipotensão Ortostática</b>	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,349
<b>Risco Cardiometabólico</b>			
<b>Área de Gordura Visceral (cm<sup>2</sup>)</b>	66,1 [51,0 - 59,9]	83,1 [63,5 - 100,0]	<b>0,006</b>
<b>Body Shape Index</b>	7,5 [7,2 - 7,8]	7,9 [7,3 - 8,3]	<b>0,022</b>
<b>Índice Aterogênico do Plasma</b>	0,1 ± 0,5	0,9 ± 0,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Coefficiente Aterogênico</b>	1,9 [1,3 - 2,7]	3,2 [2,4 - 3,8]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Escore de Framingham</b>	1,8 [1,0 - 5,3]	5,2 [2,0 - 10,9]	<b>0,002</b>

Variáveis descritas como Média ± DP ou Mediana [IQ 25-75] ou Percentual (N. OBPN: obeso de peso normal; EPGN: eutrófico com percentual de gordura normal; VFC: variabilidade da frequência cardíaca. Análise estatística com teste de Mann-Whitney e teste qui-quadrado. P<0,05.

**Tabela 2: Associação do perfil OBPN com risco cardiovascular**

Risco Cardiometabólico	Razão de Chance	Intervalo de Confiança (95%)	P-Valor
<b>Área de Gordura Visceral (AGV%)</b>	1,08	1,02 - 1,13	<b>0,003</b>
<b>A Body Shape Index (ABSI)</b>	3,80	0,72 - 19,84	0,114
<b>IAP (total)</b>	8,86	2,04 - 38,57	<b>0,004</b>
<b>IAP (categorias de risco; Baixo Risco)</b>			
<b>Moderado Risco</b>	14,06	0,51 - 383,95	0,117
<b>Alto Risco</b>	10,67	1,15 - 98,43	<b>0,037</b>
<b>Coefficiente Aterogênico</b>	2,12	1,00 - 4,50	<b>0,050</b>
<b>Escore de Framingham</b>	1,04	0,88 - 1,23	0,611

IAP= Índice Aterogênico do Plasma; Categorias de risco do IAP, Moderado Risco (>0,11 – 0,21), Alto Risco (> 0,21). Análise com regressão logística ajustada por idade e sexo.

## 5. DISCUSSÃO

O principal resultado do presente estudo é a demonstração de que, dentre indivíduos com peso corporal na faixa de normalidade, aqueles com elevado percentual de gordura corporal estariam expostos a maior risco cardiometabólico quando comparados àqueles com menor percentual de gordura corporal, fato evidenciado pelo pior perfil lipídico, antropométrico, hemodinâmico, autonômico, e pelos escores específicos de risco cardiometabólico.

O uso do IMC para definir o diagnóstico da obesidade é limitado, como descrito por Barbara Błońska-Fajfrowska e cols que compararam a classificação segundo o IMC com o %GC aferido pela Bioimpedância e encontraram que, das quase 200 mulheres estudadas com IMC considerado normal, 26% apresentavam %GC alto. Além disso, 3% das mulheres com baixo peso pelo IMC também apresentavam alto %GC(34). Tal limitação fomenta a busca por outros métodos de avaliação da obesidade, baseados principalmente na composição corporal.

Com o advento de tecnologias como a Bioimpedância e a Absorciometria por Raios-X de Dupla Energia (DEXA, do inglês *Dual-energy X-ray absorptiometry*), que possibilitaram uma análise mais detalhada da composição corporal de cada indivíduo, com possibilidade de estratificação dos percentuais de massa óssea, massa magra, água e massa gorda (e sua distribuição corporal)(35), começam a ser estudados subgrupos de obesidade, baseados na quantidade e distribuição de gordura corporal, e também sua relação com alterações cardiometabólicas, na tentativa de identificar fatores de risco para eventos cardiovasculares em uma população previamente considerada saudável(13, 36).

Apesar de a obesidade ser definida como adiposidade corporal excessiva, a própria OMS não indica a variável para medir a adiposidade, como também não exibe um valor como ponto de corte para o %GC que qualifique o indivíduo como obeso. No que tange os estudos sobre OBPN, também não há consenso sobre como definir essa alta adiposidade. Apesar da ausência de pontos de corte específicos, grande parte dos trabalhos da literatura utiliza o %GC como variável norteadora para classificar os indivíduos. Alguns investigadores propuseram valores de corte, principalmente sobre o %GC: comum para ambos os sexos, sexo-específico, idade-específico, mediana dos valores da população, divisão interquartil, contudo o consenso é de que ainda é necessária a descrição de pontos de corte para populações específicas, uma vez que os pontos estabelecidos pelo consenso Europeu podem não se aplicar às realidades de outras regiões do globo.



Devido a variações do método utilizado para avaliar o %GC e seus respectivos pontos de corte, tanto a prevalência mundial dessa condição e a prevalência entre os sexos podem sofrer alterações(37, 38). Uma meta-análise de 2022<sup>(39)</sup> demonstrou que a prevalência da OBPN pode variar de 5 a 45% de acordo com idade, sexo e a definição de utilizada para OBPN. Outro ponto importante, é que grupos étnicos diferentes também apresentam prevalências diferentes, podendo indicar que ocorre um componente genotípico(40), sociodemográfico(41) para a prevalência dessa condição.

O modelo proposto por Kosmala e cols(14) classifica os indivíduos a partir de pontos de corte de acordo com sexo e faixa etária. Dessa forma, a diferença de adiposidade entre os sexos (mulheres com maior %GC) e a tendência de mudança de composição corporal (perda de massa magra e aumento de gordura) ao passar dos anos seria respeitada pelo ponto de corte. Adicionalmente, já foi demonstrado que o fenótipo OBPN tende a ocorrer em indivíduos mais velhos(42, 43), principalmente na população feminina(44). Resultados semelhantes foram descritos na literatura. Jia e cols, demonstraram um predomínio de 46,5% de mulheres em um estudo com 1147 OBPN na China(16). Esse predomínio também foi demonstrado na população Japonesa(45), Indiana (46), Coreana (47) e Colombiana(48). Porém, nossos resultados sugerem não haver influência da idade e um predomínio de indivíduos do sexo masculino para ocorrência do fenótipo OBPN. É possível que nosso resultado se deva ao fato da população estudada ser economicamente ativa e mais jovem do que a abordada nos estudos anteriormente citados.

## **5.1. Hemodinâmica**

É bem conhecido que a hipertensão arterial é um fator de risco para Insuficiência Cardíaca e ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>(49)</sup>. Em nosso estudo, demonstramos que o grupo OBPN apresentou maiores médias de PAS, PAD, pressão arterial média e duplo produto quando comparado aos EPGN, o que vai de acordo com as publicações atuais do tema. Um estudo conduzido na população chinesa evidenciou que os OBPN apresentam um

risco maior de desenvolver hipertensão do que indivíduos com sobrepeso, mas com %GC baixo(50). Resultado semelhante foi encontrado por Correa-Rodríguez e cols, que demonstrou risco aumentado de ocorrência de hipertensão no grupo OBPN(48).

## **5.2. Perfil Lipídico**

Já está consolidado na literatura que a dislipidemia é um fator de risco proeminente para eventos cardiovasculares(51). Nossos resultados demonstram que os níveis séricos médios de CT, TG e LDL foram significativamente maiores, e os níveis séricos médios de HDL foram significativamente menores entre os grupos, assemelhando-se a um padrão de aumento do risco cardiovascular dessa população. Kapoor e cols encontraram uma razão de chance de dislipidemia elevada para o grupo OBPN quando comparados aos EPGN (OR = 2.37)(16). Em adição, Kim e cols conduziram um estudo com 291 homens e 1281 mulheres do fenótipo OBPN e evidenciaram alterações significativas de LDL, HDL e TG para ambos os grupos quando comparados à EPGN(52).

## **5.3. Glicemia e PCR**

Nosso estudo não evidenciou diferença significativa de Glicemia de jejum e PCR no grupo OBPN. Contudo, a literatura é divergente a cerca das alterações desses marcadores nos OBPN. Nos estudos de Kosmala(14) e Berg(53) foram encontradas alterações significativas da PCR entre os grupos OBPN e EPGN. Já no estudo de Marques-Vidal(54) não houve diferença entre os grupos.

Quanto à glicemia de jejum, a literatura demonstra em sua maioria aumentos dessa variável (53) (55, 56). Coelho e cols encontraram um risco relativo de 1,77(IC 95% 1,12-2,79) para aumento dos níveis de glicose(56). Entretanto, em outro estudo realizado por Depace e cols, não houve diferença significativa entre os grupos ao avaliar a glicemia de jejum<sup>19</sup>.

## **5.4. Antropometria**

As medidas antropométricas possuem seu papel na identificação da obesidade, como também na avaliação do risco cardiovascular da população(57).

No que tange à OBPN, Madeira e cols descrevem em seu estudo alterações de CC(80.5 vs 87.7 em homens e 71.6 vs 77.3 em mulheres), como também da CQ (96.9 vs 101.2) comparando os OBPN com EPGN(58). O aumento dessas variáveis antropométricas também foi descrito em outros estudos(47, 48, 52).

Além disso, um estudo conduzido na população estadunidense demonstrou que indivíduos com peso normal, mas apresentando obesidade abdominal apresentavam maior risco de mortalidade que uma pessoa com IMC similar, mas sem obesidade abdominal, além de também apresentar maior risco de mortalidade que indivíduos com sobrepeso e obesos sem obesidade abdominal(59).

Não há na literatura atual estudos associando OBPN com maiores medidas de CP, entretanto, indivíduos com sobrepeso e obesidade apresentam maiores circunferências de pescoço(60).

Um estudo evidenciou uma maior incidência de eventos cardiovasculares em participantes com alto CP quando comparados a indivíduos com baixo CP, principalmente em homens(61). Nesse sentido os OBPN, por apresentarem maior %GC, apresentam alterações nas variáveis e CP, CC e CQ, apresentando assim, maior risco cardiovascular.

## **5.5. Função Autonômica**

Nossos resultados demonstram que o grupo OBPN apresentou maior média da banda de LF (nu) (referente ao sistema autonômico simpático), maior média da banda HF (nu) (referente ao sistema autonômico parassimpático) e maior mediana da razão LF/HF (índice simpato vagal), sugerindo um desbalanço do SNA cardiovascular.

A hiperatividade crônica do sistema nervoso simpático contribui para a redução da sensibilidade à insulina e está associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial e da síndrome metabólica, além de aumentar o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais(18). Valores reduzidos

de VFC tem se demonstrado como um forte preditor de baixa sobrevida em pacientes com disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca ou infarto agudo do miocárdio prévio(21), além de estar associado à hiperglicemia, hipertensão arterial, dislipidemia, presença de DM2, IMC elevado e doenças cardiovasculares(62).

Izumi e cols(63) estudaram puérperas obesas de peso normal e sua perda de peso após o parto. Embora houvesse aumento das médias de LF, HF e Total Power durante a perda de peso de um ano, não foram resultados estatisticamente significativos. Em consonância, Araujo e cols(64) não encontraram correlação entre %GC e a VFC em indivíduos de peso normal, sobrepeso e obesidade. Por outro lado, Triggian(65) encontrou uma redução nos valores do domínio da frequência, demonstrando a atividade cardíaca simpática prejudicada em mulheres com sobrepeso quando comparadas a mulheres de peso normal. Espinoza-Salinas e cols(66) demonstraram resultados semelhantes aos nossos, ao comparar indivíduos de peso normal, sobrepeso e obesidade, sendo evidenciadas aumento do componente LF e redução do componente HF nos indivíduos com sobrepeso e principalmente nos obesos.

## **5.6. Escores de risco cardiometabólico**

### **5.6.1. AGV**

Nossos resultados demonstram que o fenótipo OBPN apresenta-se com maior AGV quando comparado aos EPGN. Já foi demonstrado que mulheres, principalmente na pré-menopausa, tendem a armazenar sua gordura no tecido subcutâneo, enquanto homens e mulheres pós-menopausa tendem a armazenar na região visceral(67). No tecido adiposo visceral há produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), responsáveis pelo aumento da resistência à insulina, liberação de moléculas de adesão e a liberação hepática de fibrinogênio, promovendo o processo de aterogênese e contribuindo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares(7).

Em um estudo, foi demonstrado que os OBPN apresentavam maior %GC e maiores valores de gordura subcutânea e visceral. Ainda, a quantidade de gordura visceral foi um fator de risco independente para aterogênese coronária subclínica(43).

De modo semelhante, em um estudo maior conduzido na Colômbia, foi demonstrado que adultos jovens com OBPN apresentaram maiores valores de gordura visceral sendo associados a risco aumentado para ocorrência de obesidade abdominal(48).

### **5.6.2. A BODY SHAPE INDEX**

Em nossa análise, foi evidenciado que o grupo OBPN apresentou maior mediana quando comparado aos EPGN.

Ma e cols demonstrou que o ABSI é um preditor de aterosclerose carotídea subclínica, mesmo em pacientes sem comorbidades prévias(68).

Além disso, no artigo original do ABSI, é descrito que um valor mais elevado de ABSI está associado à maior deposição de gordura abdominal(31).

### **5.6.3. IAP**

Nossos resultados demonstram que indivíduos OBPN apresentam maior média de IAP quando comparados aos EPGN. Além disso, na análise de regressão logística, os OBPN apresentam elevada Razão de Chances para alteração desse índice quando comparados aos EPGN. Ainda, quando estratificamos o IAP em Baixo, Moderado e Alto Risco, obtivemos uma razão de chances elevada para OBPN apresentarem alterações de alto risco no IAP. Em nosso estudo não houve nenhum OBPN com IAP de baixo risco. Até o momento, não há na literatura estudos relacionando o IAP à aumento de risco cardiovascular em OBPN. Contudo, um estudo(69) correlacionou preditores de risco cardiovascular com indivíduos com sobrepeso ou obesidade central à hipercolesterolemia familiar. Os resultados demonstraram que ambos os grupos apresentaram aumento do IAP quando comparados ao grupo que não apresentava IMC elevado ou aumento da CC.

Em um estudo(33), foi demonstrado que valores elevados de IAP foram observados em pessoas com obesidade abdominal em comparação a indivíduos sem essa condição, associando o aumento da CC ao aumento do IAP.

Em indivíduos de IMC normal, sobrepeso e obesidade, aqueles com maior IMC apresentavam alteração no IAP (0.053 (0.091–0.120); 0.281 (0.038–0.476) 0.331 (0.167–0.448) respectivamente)(70). Ainda, um estudo conduzido em Taiwan, com o ponto de corte para obesidade definido como IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, demonstrou que indivíduos com níveis altos de IAP tendem a maior risco de obesidade (71).

#### **5.6.4. COEFICIENTE ATEROGÊNICO**

Em nossa análise, o grupo OPBN apresentou maior mediana de CA em comparação ao grupo EPGN. Além disso, na análise de regressão logística, os OBPN apresentam elevada Razão de Chance para alteração desse índice quando comparados aos EPGN.

Estudos anteriores demonstraram que a relação não-HDL-C/HDL-C estava associada à formação de placa aterosclerótica, mas também relacionada a sua estabilidade(72). Em uma coorte conduzida na Grécia foi demonstrado que indivíduos sem comorbidades que apresentaram eventos cardiovasculares ao longo de 10 anos, possuíam a relação colesterol não-HDL/HDL elevada em comparação aos que não apresentaram o evento(73). De modo semelhante, foi também demonstrado pela literatura que indivíduos com aterosclerose coronária que passaram por Revascularização miocárdica cirúrgica apresentavam IAP e CA significativamente mais elevados em comparação com o grupo de controle(74).

#### **5.6.5. ESCORE DE FRAMINGHAM**

Nossos resultados demonstraram que os OBPN apresentaram maior mediana no Escore de Framingham quando comparados aos EPGN, entretanto, ambos os grupos ainda são considerados de baixo risco

cardiovascular (<10%). Achados semelhantes foram encontrados por de Park Y (75) em um estudo com 640 indivíduos com IMC eutrófico, mas com alta circunferência de cintura , no qual este grupo apresentou Escore de Framingham de 7%, enquanto o grupo de IMC e circunferência de cintura adequada apresentou apenas 5,4%.

O mesmo autor, Park Y(76), também demonstrou que indivíduos com IMC eutrófico mas com sarcopenia também apresentavam Escores de Risco de Framingham aumentados quando comparados aos indivíduos de IMC normal, mas sem sarcopenia.

## **6. CONCLUSÃO**

Indivíduos com OBPN apresentam piores perfil lipídico, antropométrico, hemodinâmico, autonômico, e escores específicos de risco cardiometabólico quando comparados aos EPGN, fato que nos leva a acreditar que estariam então expostos a maior risco cardiometabólico.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(5):288-98.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10.
4. Lobstein, T BH, Neveux M. *World Obesity Atlas 2022*. 2022.
5. Estivaleti JM, Guzman-Habinger J, Lobos J, Azeredo CM, Claro R, Ferrari G, et al. Time trends and projected obesity epidemic in Brazilian adults between 2006 and 2030. *Scientific Reports*. 2022;12(1):12699.
6. Nilson EAF, Andrade R, de Brito DA, de Oliveira ML. [Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018] Costos atribuibles a la obesidad, la hipertensión y la diabetes en el Sistema Único de Salud de Brasil, 2018]. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e32.
7. Soufi M, Sattler AM, Herzum M, Maisch B, Schaefer JR. Molecular basis of obesity and the risk for cardiovascular disease. *Herz*. 2006;31(3):200-6.
8. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, Lőrincz I, Paragh G, Harangi M, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3407306.
9. Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The Role of the Autonomic Nervous System in the Pathophysiology of Obesity. *Frontiers in physiology*. 2017;8:665-.
10. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:865965.
11. WHO WHO. *Obesity and Overweight. Fact Sheets*. 2021.
12. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(6):959-66.
13. De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2006;16(8):513-23.
14. Kosmala W, Jedrzejuk D, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Bednarek-Tupikowska G. Left ventricular function impairment in patients with normal-weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity, and proinflammatory activation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):349-56.
15. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(4):426-33.
16. Kapoor N, Lottfaliany M, Sathish T, Thankappan KR, Thomas N, Furler J, et al. Prevalence of normal weight obesity and its associated cardio-metabolic risk factors – Results from the baseline data of the Kerala Diabetes Prevention Program (KDPP). *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0237974.
17. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Archives of medical science : AMS*. 2010;6(1):11-8.



18. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sodomotor Autonomic Nervous System—A Review. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:53.
19. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and diagnosing heart disease. "A clinical perspective". *Heart international*. 2014;9(2):37-44.
20. Billman GE. Heart rate variability - a historical perspective. *Frontiers in physiology*. 2011;2:86-.
21. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020;24(2):91-102.
22. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDd, Godoy MFd. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2009;24:205-17.
23. Rolim LCdSP, Sá JRd, Chacra AR, Dib SA. Neuropatia autonômica cardiovascular diabética: fatores de risco, impacto clínico e diagnóstico precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90:e24-e32.
24. Francesco B, Maria Grazia B, Emanuele G, Valentina F, Sara C, Chiara F, et al. Linear and Nonlinear Heart Rate Variability Indexes in Clinical Practice. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2012;2012:219080.
25. Silva GJJ, Ushizima MR, Lessa PS, Cardoso L, Drager LF, Atala MM, et al. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009;42:386-96.
26. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in public health*. 2017;5:258-.
27. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
28. Dobiášová M, Frohlich J. [The new atherogenic plasma index reflects the triglyceride and HDL-cholesterol ratio, the lipoprotein particle size and the cholesterol esterification rate: changes during lipanor therapy]. (0042-773X (Print)).
29. Zhu X, Yu L, Zhou H, Ma Q, Zhou X, Lei T, et al. Atherogenic index of plasma is a novel and better biomarker associated with obesity: a population-based cross-sectional study in China. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):37.
30. Masson W, Epstein T, Huerín M, Lobo M, Molinero G, Siniawski D. Association between non-HDL-C/HDL-C ratio and carotid atherosclerosis in postmenopausal middle-aged women. *Climacteric*. 2019;22(5):518-22.
31. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One*. 2012;7(7):e39504.
32. Christakoudi S, Tsilidis KK, Muller DC, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, et al. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: results from a large European cohort. *Scientific Reports*. 2020;10(1):14541.
33. Shen S-W, Lu Y, Li F, Yang C-J, Feng Y-B, Li H-W, et al. Atherogenic index of plasma is an effective index for estimating abdominal obesity. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):11.
34. Lebedowska A, Hartman-Petrycka M, Błońska-Fajfrowska B. How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight,

normal weight, overweight, and obese women. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -). 2021;190(3):993-8.

35. Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med*. 2009;114(2):286-300.

36. Jung CH, Lee WJ, Song KH. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):611-21.

37. Wijayatunga NN, Dhurandhar EJ. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk—a narrative review.

38. Marques-Vidal P, Chioloro A, Paccaud F. Large differences in the prevalence of normal weight obesity using various cut-offs for excess body fat. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. 2008;3(4):e159-e62.

39. Mohammadian Khonsari N, Khashayar P, Shahrestanaki E, Kelishadi R, Mohammadpoor Nami S, Heidari-Beni M, et al. Normal Weight Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.

40. Franco LP, Gonçalves Zardini Silveira A, Sobral de Assis Vasconcelos Lima R, Horst MA, Cominetti C. *APOE* genotype associates with food consumption and body composition to predict dyslipidaemia in Brazilian adults with normal-weight obesity syndrome. *Clinical Nutrition*. 2018;37(5):1722-7.

41. Ohlsson B, Manjer J. Sociodemographic and Lifestyle Factors in relation to Overweight Defined by BMI and “Normal-Weight Obesity”. *Journal of Obesity*. 2020;2020:2070297.

42. Männistö S, Harald K, Kontto J, Lahti-Koski M, Kaartinen NE, Saarni SE, et al. Dietary and lifestyle characteristics associated with normal-weight obesity: the National FINRISK 2007 Study. *Br J Nutr*. 2014;111(5):887-94.

43. Kim S, Kyung C, Park JS, Lee SP, Kim HK, Ahn CW, et al. Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:58.

44. Batsis JA, Sahakyan KR, Rodriguez-Escudero JP, Bartels SJ, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity and functional outcomes in older adults. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(6):517-22.

45. Shirasawa T, Ochiai H, Yoshimoto T, Nagahama S, Kobayashi M, Ohtsu I, et al. Associations between normal weight central obesity and cardiovascular disease risk factors in Japanese middle-aged adults: a cross-sectional study. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2019;38(1):46.

46. Jia A, Xu S, Xing Y, Zhang W, Yu X, Zhao Y, et al. Prevalence and cardiometabolic risks of normal weight obesity in Chinese population: A nationwide study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018;28(10):1045-53.

47. Kim MK, Han K, Kwon HS, Song KH, Yim HW, Lee WC, et al. Normal weight obesity in Korean adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(2):214-20.

48. Correa-Rodríguez M, González-Ruiz K, Rincón-Pabón D, Izquierdo M, García-Hermoso A, Agostinis-Sobrinho C, et al. Normal-Weight Obesity Is Associated with Increased Cardiometabolic Risk in Young Adults. *Nutrients*. 2020;12(4).

49. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
50. He H Fau - Pan L, Pan L Fau - Liu F, Liu F Fau - Ma J, Ma J Fau - Hu Z, Hu Z Fau - Wang L, Wang L Fau - Li Y, et al. Expanded normal weight obesity and blood pressure in Chinese adults: a community-based cross-sectional study. LID - 10.1071/PY18166 [doi]. (1836-7399 (Electronic)).
51. Miller M. Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009;102(9):657-67.
52. Kim JY, Han Sh Fau - Yang B-M, Yang BM. Implication of high-body-fat percentage on cardiometabolic risk in middle-aged, healthy, normal-weight adults. (1930-739X (Electronic)).
53. Berg C, Strandhagen E, Mehlig K, Subramoney S, Lissner L, Björck L. Normal weight adiposity in a Swedish population: how well is cardiovascular risk associated with excess body fat captured by BMI? (2055-2238 (Print)).
54. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, Paccaud F, Mooser V, Waeber G, et al. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(9):669-75.
55. Mehrabian S, Taheri E, Karkhaneh M, Qorbani M, Hosseini S. Association of circulating irisin levels with normal weight obesity, glycemic and lipid profile. (2251-6581 (Print)).
56. Coelho CCNdS, Bragança MLBM, de Oliveira BR, Bettiol H, Barbieri MA, Cardoso VC, et al. Incidence of metabolic syndrome in adults with healthy weight, normal weight obesity, and overweight/obesity. *Nutrition*. 2021;85:111134.
57. World Health O. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
58. Madeira FB, Silva Aa Fau - Veloso HF, Veloso Hf Fau - Goldani MZ, Goldani Mz Fau - Kac G, Kac G Fau - Cardoso VC, Cardoso Vc Fau - Bettiol H, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. (1932-6203 (Electronic)).
59. Sahakyan Kr Fau - Somers VK, Somers Vk Fau - Rodriguez-Escudero JP, Rodriguez-Escudero Jp Fau - Hodge DO, Hodge Do Fau - Carter RE, Carter Re Fau - Sochor O, Sochor O Fau - Coutinho T, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality. (1539-3704 (Electronic)).
60. Kroll C, Mastroeni SSBS, Czarnobay SA, Ekwaru JP, Veugelers PJ, Mastroeni MF. The accuracy of neck circumference for assessing overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Human Biology*. 2017;44(8):667-77.
61. Hu T, Shen Y, Cao W, Xu Y, Wang Y, Ma X, et al. Neck circumference for predicting the occurrence of future cardiovascular events: A 7.6-year longitudinal study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2022;32(12):2830-8.
62. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Biol Res Nurs*. 2020;22(1):45-56.
63. Izumi M, Manabe E, Uematsu S, Watanabe A, Moritani T. Changes in autonomic nervous system activity, body weight, and percentage fat mass in the

first year postpartum and factors regulating the return to pre-pregnancy weight. (1880-6805 (Electronic)).

64. Araújo JA, Queiroz MG, Dias ARL, Sousa LCJL, Arsa G, Cambri LT. Isolated Obesity Is Not Enough to Impair Cardiac Autonomic Modulation in Metabolically Healthy Men. *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2019;90(1):14-23.

65. Triggiani AI, Valenzano A, Ciliberti MA, Moscatelli F, Villani S, Monda M, et al. Heart rate variability is reduced in underweight and overweight healthy adult women. (1475-097X (Electronic)).

66. Espinoza-Salinas A, Brito C, Arenas Sánchez G, Peiret Villacura L, Molina Sotomayor E, Cigarroa Cuevas I, et al. Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults. *Nutr Hosp*. 2022;39(2):320-8.

67. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. (1522-1210 (Electronic)).

68. Ma X, Chen L, Hu W, He L. Association Between a Body Shape Index and Subclinical Carotid Atherosclerosis in Population Free of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2022;29(8):1140-52.

69. Wang Y, He J. Correlation of cardiovascular risk predictors with overweight and obesity in patients with familial hypercholesterolemia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9.

70. Chhezom K, Arslan MI, Hoque MM, Biswas SK. Biomarkers of cardiovascular and metabolic diseases in otherwise healthy overweight subjects in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S381-S4.

71. Zhang JS, Yeh WC, Tsai YA-O, Chen JA-O. The Relationship between Atherogenic Index of Plasma and Obesity among Adults in Taiwan. LID - 10.3390/ijerph192214864 [doi] LID - 14864. (1660-4601 (Electronic)).

72. Wang A, Li Y, Zhou L, Liu K, Li S, Zong C, et al. Non-HDL-C/HDL-C ratio is associated with carotid plaque stability in general population: A cross-sectional study. *Front Neurol*. 2022;13:875134.

73. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Tousoulis D, Pitsavos C. Sex-Related Differences of the Effect of Lipoproteins and Apolipoproteins on 10-Year Cardiovascular Disease Risk; Insights from the ATTICA Study (2002–2012). *Molecules [Internet]*. 2020; 25(7).

74. Çelik E, Çora AR, Karadem KB. The Effect of Untraditional Lipid Parameters in the Development of Coronary Artery Disease: Atherogenic Index of Plasma, Atherogenic Coefficient and Lipoprotein Combined Index. *J Saudi Heart Assoc*. 2021;33(3):244-50.

75. Park YS, Kim J-S. Obesity Phenotype and Coronary Heart Disease Risk as Estimated by the Framingham Risk Score. *J Korean Med Sci*. 2012;27(3):243-9.

76. Kim J-H, Cho JJ, Park YS. Relationship between Sarcopenic Obesity and Cardiovascular Disease Risk as Estimated by the Framingham Risk Score. *J Korean Med Sci*. 2015;30(3):264-71.