

Índice de aterogenicidade plasmático (AIP) como preditor do risco cardiovascular em crianças e adolescentes

Nilton Rosini¹, Marcos José Machado¹, Edson Luiz da Silva¹,
Caroline Simões Teixeira Perrela², Hermes Toros Xavier²

¹ Universidade Federal de Santa Catarina

² Universidade Santa Cecília – Unisanta

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte e de custos na área da saúde, em todo o mundo. Detectar precocemente o risco da DCV na infância e adolescência constitui a ferramenta poderosa na prevenção da ocorrência dos eventos na vida adulta, reduzindo a carga da DCV no futuro. O índice de aterogenicidade plasmático (AIP), proposto por Dobiášová e Frohlich, como medida indireta da aterogenicidade ($\log_{10} \text{ (TG/HDL-C)}$), está associado positivamente aos fatores de risco cardiometabólicos, demonstrando ser um potencial preditor do risco da DCV.

Objetivo: Nesse estudo de coorte transversal, objetivamos avaliar a associação entre o AIP e os fatores de risco cardiometabólicos mais prevalentes em crianças e adolescentes.

Métodos: Participaram 1.011 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 14 anos, média de idade 9,89 $\pm$ 2,2 anos, de ambos os sexos – 530 meninas (52,4%) e 481 meninos (47,6%). Amostras sanguíneas foram coletadas após jejum de 12 a 14 h para as análises laboratoriais. Os participantes foram distribuídos em 2 grupos de acordo com o AIP: tipo A ($\leq 0,10$), menos aterogênico, ou tipo B ($>0,10$), mais aterogênico; as diferenças entre as variáveis cardiometabólicas de acordo com o AIP foram avaliadas pelo teste de MannWhitney, com $p < 0,05$ como significativo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e os pais ou responsáveis assinaram o TCLE.

Resultados: A análise mostrou que 871 crianças apresentavam AIP $\leq 0,10$ enquanto 140 crianças, AIP $>0,10$. O grupo AIP $>0,10$ apresentou perfil glicêmico (mediana de glicemia 92,2 mg/dL, insulina 6,93 U/mL e HOMAi 1,45) mais desfavorável do que as crianças com AIP $\leq 0,10$ (mediana de glicemia 90,0 mg/dL, insulina 4,05 e HOMAi 0,93; $p <$

0,001). Os parâmetros lipídicos também se mostraram significativamente mais desfavoráveis nas crianças com AIP $>0,10$ – níveis mais elevados de colesterol total em 6%, de LDL-C em 7%, de colesterol não-HDL-C em 19%, de triglicérides em 119%, e níveis mais reduzidos de HDL-C em 27,5% e do tamanho da LDL em 4% ($p < 0,001$) na comparação àquelas com AIP $\leq 0,10$. As concentrações de PCRs ((0,99 versus 0,36 mg/L) e de ácido úrico (3,97 versus 3,70 mg/dL) se mostraram significativamente maiores no grupo AIP $>0,10$ na comparação ao grupo AIP $\leq 0,10$ ($p < 0,0001$ e $p < 0,0169$, respectivamente).

Conclusão: Com base em nossos resultados, podemos concluir que o AIP está associado aos principais fatores de risco cardiometabólicos prevalentes na infância e adolescência, configurando um importante preditor precoce do risco da DCV.

Palavras-chave: Índice de Aterogenicidade Plasmático; Crianças e Adolescentes; Fatores de Risco Cardiometabólicos; Doença Cardiovascular.

Plasma atherogenicity index (AIP) as a predictor of cardiovascular risk in children and adolescents

Abstract

Background: Cardiovascular disease is the leading cause of death and healthcare worldwide. Early detection of cardiovascular risk in childhood is the most powerful tool to prevent cardiovascular events in adulthood and possibly reduce its consequent burden for the future. The atherogenic index of plasma (AIP), which was introduced by Dobiášová and Frohlich, is a biomarker associated with cardiovascular diseases, calculated as $\log_{10} \text{ (TG/HDL-C)}$.

Aim: To evaluate the association between AIP and cardiometabolic risk factors in a sample of children and adolescents.

Methods: Cross-sectional study of 1011 children aged 9.89 ± 2.2 years (530 women). A fasting blood sample was obtained to measure total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides, glucose, and insulin. LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, HOMA and AIP were calculated. Risk categories according to AIP for the pediatric population were also determined (low: $AIP \leq 0.10$; high: $AIP > 0.10$).

Results: 871 children had an $AIP \leq 0.10$, while 140 children had an $AIP > 0.10$. In the group with $AIP > 0.10$ the frequency of a unfavorable glycemic, lipidic and inflammatory profiles was significantly higher compared with the group $AIP \leq 0.10$. The later conditions had also higher CT/cHDL, cLDL/cHDL and AIP. All variables studied were significantly correlated with the AIP.

Conclusion: The AIP was associated with an increase of the main cardiometabolic risk factors in children and adolescents, setting up an important early predictor of the risk of cardiovascular disease.

Key words: Atherogenic index of plasma; Children and Adolescents; Cardiometabolic Risk Factors; Cardiovascular Diseases.

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte e de custos na área da saúde, em todo o mundo. Embora as suas principais manifestações ocorram na idade adulta, o processo subjacente da aterosclerose começa na primeira década de vida. Estudos epidemiológicos mostram, claramente, que a gravidade da aterosclerose depende do número de fatores de risco a que um indivíduo está exposto ao longo da vida, bem como da sua intensidade.

A detecção precoce do risco da DCV na infância e adolescência constitui a ferramenta mais poderosa para prevenir a ocorrência dos eventos CV na vida adulta e reduzir a consequente carga da DACV no futuro.¹

Uma grande quantidade de fatores de risco CV já é detectável durante a infância, incluindo fatores não-modificáveis – fatores genéticos e cardiopatias congênitas, e fatores modificáveis – dependentes do ambiente e

estilo de vida. Independentemente da possibilidade de se intervir sobre esses fatores, o seu diagnóstico precoce é fundamental para garantir uma expectativa de vida ótima na vida adulta.

Os fatores de risco cardiometabólicos mais importantes na idade pediátrica e adolescência são o excesso de peso, a hipertensão arterial, o metabolismo da glicose e as alterações do metabolismo lipídico, dentre essas, especialmente, a elevação dos níveis de LDL-colesterol (LDL-C). Dislipidemias ou dislipoproteinemias, alterações quantitativas na concentração de colesterol total (CT), suas respectivas frações, ou dos triglicérides (TG) são altamente prevalentes e em função do seu curso assintomático, muitas vezes permanecem sem diagnóstico. Estratégias que visem identificar crianças e adolescentes com alterações lipídicas pode permitir intervenções precoces, prevenindo o desenvolvimento de DCV.²

O índice de aterogenicidade plasmático (AIP), foi proposto originalmente por Dobiášová e Frohlich, como uma medida indireta da aterogenicidade, que é calculado como $\log_{10} (TG/HDL-C)$.³ Vários estudos investigaram a capacidade preditiva do AIP, demonstrando a sua associação positiva com os fatores de risco cardiometabólicos.⁴⁻⁸

Esses trabalhos encontraram que valores de $AIP \leq 0,10$ (tipo A) estão associados com baixo risco, enquanto valores $> 0,10$ (tipo B) estão associados a um risco aumentado de DACV.⁹⁻¹⁰

Nesse estudo de coorte transversal, objetivamos avaliar a associação entre o AIP e os principais fatores de risco cardiometabólicos, mais prevalentes em crianças e adolescentes.

Metodologia

Participaram do estudo 1.011 crianças e adolescentes com idades entre 6 e 14 anos, média de idade $9,89 \pm 2,2$ anos, de ambos os sexos – 530 meninas (52,4%), média de idade $9,75 \pm 2,2$ anos e 481 meninos (47,6%), média de idade $9,93 \pm 2,2$ anos.

Os participantes foram submetidos a coleta de amostras de sangue venoso, com jejum de 10 a 12 horas, as dosagens de CT, TG, glicemia de jejum (GJ) foram quantificadas através de métodos enzimáticos rotineiros e o

colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foi medido por meio de método homogêneo em equipamento semiautomatizado BTS 370 plus (Bio Systems-EUA).

O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedwald [$\text{LDL-C} = \text{CT} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$] e o colesterol não-HDL foi obtido pela diferença entre CT e HDL-C (colesterol não-HDL = $\text{CT} - \text{HDL-C}$). Os níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) e de insulina foram quantificados em equipamento Immulite 2000 (Siemens-EUA). O Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMAi) foi calculado pela seguinte fórmula: $\text{HOMAi} = \text{insulina sérica de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose sérica de jejum } (\text{mg/dL})/405$.¹¹ A pressão arterial (PA) foi aferida de acordo com Diretrizes atuais.¹²

O AIP foi determinado pelo $\log_{10}(\text{TG}/\text{HDL-C})$ ³ e o tamanho da LDL foi obtido por meio da equação: tamanho da LDL = $26,262 - 0,776 (\text{TG mmol/L}/\text{HDL-c mmol/L})$.¹³

Os dados foram analisados com o programa MedCalc® versão 11.5.1.0 (Bélgica) e as diferenças entre as variáveis foram avaliadas pelo teste de Mann-Whithney.

O protocolo da investigação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina – certificado nº 230. Todos os participantes, através de seus representantes legais, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

A amostra total foi estratificada pelos valores de AIP calculados, individualmente. Do total de 1.011 crianças e adolescentes, 871 apresentaram $\text{AIP} \leq 0,10$ ou seja tipo A, menos aterogênico, e 140 apresentaram $\text{AIP} > 0,10$ tipo B, mais aterogênico.

As correlações entre os parâmetros cardiometabólicos – GJ, insulina, HOMAi, CT, HDL-C, LDL-C, TG, colesterol não-HDL, PCRas, tamanho da LDL, ácido úrico e pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram determinadas de acordo com o padrão de AIP (Tabela 1).

A análise revelou associações positivas entre os valores de AIP e o perfil glicêmico da amostra, onde as concentrações medianas de GJ ($p=0,0084$) e da insulina ($p<0,0001$) foram significativamente maiores

no grupo com $\text{AIP} > 0,10$ comparados ao grupo com $\text{AIP} \leq 0,10$; da mesma forma observada em relação à resistência à insulina (RI) determinada pelo HOMAi ($p<0,0001$).

Avaliando o perfil lipídico, se verificou aumentos significativos nos valores de CT (em 6%), de LDL-C (em 7%), de TG (em 119%) e de colesterol não-HDL (em 19%), além de reduções de HDL-C (em -27,5%) e no tamanho da LDL (em 4%) naqueles com $\text{AIP} > 0,10$ na comparação àqueles com $\text{AIP} \leq 0,10$ ($p<0,0001$).

As concentrações de PCRas ((0,99 versus 0,36 mg/L) e de ácido úrico (3,97 versus 3,70 mg/dL) se mostraram significativamente maiores entre aqueles com $\text{AIP} > 0,10$ na comparação àqueles com $\text{AIP} \leq 0,10$ ($p<0,0001$ e $p<0,0169$, respectivamente).

Os níveis de PAS e PAD não apresentaram diferenças significativas em relação aos valores de AIP.

Parâmetros cardiometabólicos versus AIP	AIP $\leq 0,10$ (n=871)	AIP $> 0,10$ (n=140)	p (MannWhitney)
Glicemia (mg/dL)	90,0	92,2	0.0084
Insulina (μ U/mL)	4,05	6,93	$<0,0001$
HOMAi	0,93	1,45	$<0,0001$
CT (mg/dL)	166,3	175,4	0.0005
HDL-C (mg/dL)	49,6	38,2	$<0,0001$
LDL-C (mg/dL)	101,6	108,0	0.0061
TG (mg/dL)	72,6	147,6	$<0,0001$
colesterol não-HDL (mg/dL)	116,6	139,8	$<0,0001$
PCRas (mg/L)	0,36	0,99	$<0,0001$
tamanho da LDL (nm)	25,74	24,75	$<0,0001$
Ácido Úrico (mg/dL)	3,70	3,97	0.0169
PAS (mmHg)	100	100	0.241
PAD (mmHg)	60	60	0.279

Tabela 1 – Correlação entre os parâmetros cardiometabólicos e os valores de AIP, em crianças e adolescentes.

Discussão

Do total da amostra (n=1.011), 871 crianças (86,1%) apresentaram AIP $\leq 0,10$ (tipo A), menos aterogênico, enquanto 140 crianças (13,9%), apresentaram AIP $> 0,10$ (tipo B), mais aterogênico, associado de forma significativa com perfil de risco cardiometabólico menos favorável. A literatura nos mostra que essa capacidade do AIP em estimar o risco se deve, provavelmente à sua forte correlação com o tamanho das lipoproteínas ricas em TG e com o aumento na concentração da LDL pequenas e densas.¹⁴

Sapunar et al,¹⁵ avaliando escolares chilenos, demonstraram incremento nos valores de AIP em 54,3% das crianças estudadas, o que contrasta com os resultados do nosso estudo e com os dados de Vrablik et al,¹⁶ que reportaram 9,5% em escolares da República Tcheca.

Observamos perfil glicêmico mais desfavorável no grupo AIP $> 0,10$, com medianas de GJ 92,2 mg/dL, de insulina 6,93 U/mL e HOMAi 1,45 em comparação com o grupo AIP $\leq 0,10$ com GJ 90,0 mg/dL, insulina 4,05 e HOMAi 0,93 ($p < 0,001$). Se reconhece que perfis glicêmicos desfavoráveis são aterogênicos, pois exercem efeitos tóxicos sobre o endotélio vascular, contribuindo para a disfunção endotelial e a inflamação.¹⁷

Quanto aos parâmetros lipídicos, observamos no grupo AIP $> 0,10$ perfil lipídico significativamente menos favorável, com níveis aumentados de CT em 6%, de LDL-C em 7%, de colesterol não-HDL-C em 19% e de TG em 119%, e níveis mais reduzidos de HDLC em 27,5% e no tamanho da LDL em 4% ($p < 0,001$) comparados ao grupo AIP $\leq 0,10$.

Vários estudos, como o Bogalusa Heart Study e o Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study demonstraram que a aterosclerose se inicia na infância, na forma de lesões denominadas estrias gordurosas, caracterizadas por macrófagos repletos de lipídios no interior da íntima arterial, precursoras da placa ateromatosa.¹⁸⁻¹⁹

Quanto ao tamanho da partícula de LDL, onde valores inferiores a 25,50 nm são considerados pró-aterogênicos, se observou no grupo AIP >0,10 uma mediana de tamanho da LDL de 24,75 nm, significativamente superior à mediana do grupo com AIP ≤ 0,10, que apresentou 25,74 nm ($p < 0,0001$), o que se considera uma partícula de LDL padrão não-aterogênico.¹⁴

Avaliando o padrão inflamatório, observamos que as concentrações de PCRas ((0,99 versus 0,36 mg/L) e de ácido úrico (3,97 versus 3,70 mg/dL) se mostraram significativamente maiores no grupo AIP >0,10 na comparação ao grupo AIP ≤ 0,10 ($p < 0,0001$ e $p < 0,0169$, respectivamente), demonstrando maior potencial aterogênico.²⁰

Recentemente, em revisão sistemática, incluindo 40.902 participantes, de 7 países e 14 estudos, Ulloque-Badaracco et

al,²¹ sintetizaram as evidências da associação entre os valores de AIP e a DACV, especificamente, a doença arterial coronária (DAC). A análise quantitativa revelou que o aumento de 1 unidade no AIP se associou a maiores chances de desenvolver DAC (OR 2,11 IC 95%:1,65–2,69; $p < 0,001$), concluindo que valores mais altos de AIP estão associados a maior risco de desenvolver DAC.

Conclusão

Com base na consistência dos nossos resultados, que encontram relevância na literatura atual, podemos concluir que o AIP está fortemente associado aos principais fatores de risco cardiometabólicos prevalentes na infância e adolescência, e se configura como um importante preditor precoce do risco da DCV.

Referências bibliográficas

1. Candelino M et al. Cardiovascular risk in children: a burden for future generations. *Italian Journal Pediatrics*. 2022; DOI: 10.1186/s13052-02201250-5.
2. Lioy B, Webb RJ, Amirabdollahian F. The Association between the Atherogenic Index of Plasma and Cardiometabolic Risk Factors: A Review. *Healthcare*. 2023; DOI: 10.3390/healthcare11070966.
3. 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. *Vnitr. Lek.* 2000; 46:152–156.
4. Barua L, Faruque M, Banik PC, Ali L. Atherogenic Index of Plasma and its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors among Postmenopausal Rural Women of Bangladesh. *Indian Heart J.* 2019; 71:155–160.
5. Kammar-García A, López-Moreno P, Hernández-Hernández ME, Ortiz-Bueno AM, Martínez-Montañó M. Atherogenic Index of Plasma as a Marker of Cardiovascular Risk Factors in Mexicans Aged 18 to 22 years. *Bayl. Univ. Med. Cent. Proc.* 2020; 34:22–27.
6. Won KB, Jang MH, Park EJ, Park HB, Heo R, Han D, Chang HJ. Atherogenic Index of Plasma and the Risk of Advanced Subclinical Coronary Artery Disease Beyond Traditional Risk Factors: An Observational Cohort Study. *Clin Cardiol.* 2020; 43:1398–1404.
7. Sein MT, Latt TS, Ohnmar D. Association of Waist Circumference with Atherogenic Cardiovascular Risks in Centrally Obese Myanmar Male Subjects. *Int. J. Clin. Exp. Physiol.* 2015; 2:46–50.
8. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic Index of Plasma as Predictors for Metabolic Syndrome, Hypertension and Diabetes Mellitus in Taiwan Citizens: A 9-year Longitudinal Study. *Sci. Rep.* 2021; 11: 9900.
9. Dobiášová M, Frohlich J, Šedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol Esterification and Atherogenic Index of Plasma Correlate with Lipoprotein Size and Findings on Coronary Angiography. *J. Lipid Res.* 2011; 52:566–571.

10. Shin HR, Song S, Cho JA, Ly SY. Atherogenic Index of Plasma and Its Association with Risk Factors of Coronary Artery Disease and Nutrient Intake in Korean Adult Men: The 2013–2014 KNHANES. *Nutrients*. 2022; 14:1071.
11. Araújo YB, Almeida ABR, Viana MFM, Meneguz-Moreno RA. Uso de índices aterogênicos como métodos de avaliação das doenças ateroscleróticas clínicas. *Arq Bras Cardiol*. 2023; 120(12).
12. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavinik FL et al. 7 Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Revista Brasileira Hipertensão*. 2017; 24(1):61-71.
13. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL particle size by triglycerides / HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003; 10:186-191.
14. Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/ HDLC) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apo B-lipoprotein-depleted plasma (FERDHL). *Clin Biochem* 2001; 34: 583-8.
15. Sapunar J et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev Med Chile* 2018; 146: 1112-1122.
16. Vrablik M et al. Biomarkers of cardiometabolic risk in obese/ overweight children: Effect of lifestyle intervention. *Physiol Res*. 2014; 63: 743-52.
17. Song HS. Early-onset type 2 diabetes mellitus: a condition with elevated cardiovascular risk? *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, v. 8, p. 61 -65, 2008.
18. Berenson GS. Bogalusa heart study: a long-term community study of a rural biracial (black/white) population. *Am J Med Sci*. 2001;322(5):293–300.
19. McGill HC, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. *Am J Cardiol*. 1998; 82(10 B):30T–36T.
20. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340 (2):115-126.
21. Ulloque-Badaracco JR et al. Atherogenic index of plasma and coronary artery disease: A systematic review. *Open Medicine*. 2022; 17: 1915–1926.