

ALICE DIVINA MELO DE BRITO

RESISTÊNCIA À INSULINA NA INFÂNCIA: ESTIMATIVA DE PONTOS DE CORTE PARA OS ÍNDICES TYG E HOMA-AD E ASSOCIAÇÃO COM O RISCO CARDIOMETABÓLICO (ESTUDO PASE)

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS- BRASIL
2019

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

B862r
2019 Brito, Alice Divina Melo de, 1992-
Resistência à insulina na infância : estimativa de pontos de corte para os índices TyG e HOMA-AD e associação com o risco cardiometabólico (Estudo PASE) / Alice Divina Melo de Brito. – Viçosa, MG, 2019.
xv, 119 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Juliana Farias de Novaes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Crianças - Nutrição. 2. Obesidade. 3. Resistência à insulina. 4. Doenças cardiovasculares. 5. Síndrome metabólica.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição.
II. Título.

CDD 22. ed. 616.2083

ALICE DIVINA MELO DE BRITO

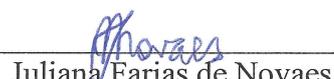
RESISTÊNCIA À INSULINA NA INFÂNCIA: ESTIMATIVA DE PONTOS DE CORTE PARA OS ÍNDICES TYG E HOMA-AD E ASSOCIAÇÃO COM O RISCO CARDIOMETABÓLICO (ESTUDO PASE)

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 26 de fevereiro de 2019


Luana Cupertino Milagres


Sarah Aparecida Vieira Ribeiro
(Coorientadora)


Juliana Farias de Novaes
(Orientadora)

*Dedico este trabalho principalmente a
Deus, à minha mãe Felícia, aos meus
familiares, irmãos em Cristo, amigos e
professores que não me faltaram durante
todo o caminho.*

“Tudo o que fizerem, façam de todo o coração, como para o Senhor, e não para os homens, sabendo que receberão do Senhor a recompensa da herança. É a Cristo, o Senhor, que vocês estão servindo.”
(Colossenses 3:23-24)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus em primeiro lugar. Sem Ele as portas não teriam sido abertas e a caminhada seria bem mais pesada. Agradeço por direcionar as minhas escolhas e por nunca me faltar quando eu achava que não daria conta. Agradeço por cada pessoa que Ele colocou no meu caminho e que foram fundamentais para a conclusão dessa etapa. À Ele toda honra e toda a glória.

Agradeço à minha mãe Felícia. É ela quem sempre me apoia, me escuta e torce por mim em tudo. Sua dedicação e seus conselhos fizeram o que eu sou hoje! Aprendi e aprendo com ela, todos os dias, como ser uma pessoa e profissional melhor. Ao meu pai, Geraldo, por torcer por mim e se alegrar com minhas conquistas.

Aos meus tios, primos, avós e outros familiares, eu agradeço por torcerem por mim sempre, por me estimularem na corrida atrás dos meus sonhos.

Aos amigos que sempre estiveram comigo. Agradeço pelos ouvidos atentos e cuidadosos para as minhas angústias e reclamações. Pelos momentos de descontração. Por acreditarem no meu potencial e sempre me lembrarem disso. Aos amigos-irmãos em Cristo, por me lembrarem do alvo, pelos puxões de orelha e por não me deixarem esquecer d'Aquele que esteve comigo em todas as dificuldades.

Agradeço ao grupo PASE por me acolher bem na metade do caminho. Me senti “em casa” desde o começo e só Deus sabe como isso foi importante pra mim, em um momento em que eu duvidava se tinha feito a escolha certa de cursar o mestrado. Tenho orgulho de fazer parte desse grupo reconhecido pela excelência e compromisso. Estou certa de que a união e dedicação de cada uma, irão gerar ainda mais frutos. Agradeço a cada uma que me ajudou lendo meus trabalhos, me ajudando com as análises estatísticas e ensinando coisas novas. Eu aprendi tanto! Em especial, agradeço à Mari De Santis, por não perder a paciência com todos os áudios com as mais variadas dúvidas no WhatsApp, mesmo aos finais de semana, e sempre explicar tudo com doçura e boa vontade. À Lara, que também escutou longos áudios e sempre esteve disposta a me ajudar. Sem as “pasetes” eu não teria feito metade do que eu consegui.

Outras amigas do departamento foram fundamentais: minha afilhada querida, Alinne e a Silvia por compartilharem momentos, planos, conhecimento, dificuldades e até revoltas. Ter com quem conversar é sempre muito importante.

Aos demais colegas do PPGCN, que sempre torceram por mim e estimularam a realização do meu trabalho.

À professora e orientadora Juliana Farias de Novaes por me acolher, mesmo quando ela já estava cheia de orientados, e acreditar na minha capacidade de realizar este trabalho. Por sempre olhar para o meu lado e tratar das situações com cautela e ética. Pela serenidade com que tratava das minhas dificuldades e pela paciência de sempre. Agradeço por todo o conhecimento que me passou e por todo estímulo.

Às minhas coorientadoras, professoras Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Sylvia do Carmo Castro Franceschini pelas contribuições valiosas neste trabalho que me trouxeram mais confiança nos resultados.

À professora Andreia Queiroz Ribeiro por me ensinar tanto na disciplina de Bioestatística e por me acolher, sempre tratando com muita calma e cuidado, durante o período de estágio de ensino. Também à professora Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, que sempre muito solícita e paciente, participou da elaboração deste trabalho com uma contribuição fundamental.

Às mães, pais, responsáveis e crianças que participaram deste estudo por disponibilizarem tempo e dedicação a este estudo. Esse sonho só foi possível porque vocês acreditaram em nosso trabalho.

À CAPES por fornecer a bolsa de mestrado, ao CNPq e à FAPEMIG por financiarem o projeto, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição (PPGCN) e à Universidade Federal de Viçosa por permitirem meu aperfeiçoamento e crescimento pessoal e profissional.

Finalmente, a todos que estiveram presentes e contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. Que Deus os abençoe e retribua ainda com mais amor. Muito obrigada.

BIOGRAFIA

ALICE DIVINA MELO DE BRITO, filha de Felícia Alves de Melo e Geraldo Vicente de Brito, nasceu em 08 de fevereiro de 1992, em Governador Valadares – Minas Gerais.

Ingressou no curso de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa em março de 2010 e graduou-se em janeiro de 2015.

Em maio de 2015 iniciou uma pós-graduação *lato sensu* em Nutrição Clínica Funcional pelo Centro de Nutrição Funcional Valéria Paschoal, concluída em maio de 2017.

Em março de 2017 iniciou o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, na Universidade Federal de Viçosa, na área de Saúde e Nutrição de Grupos Populacionais. Defendeu sua dissertação em fevereiro de 2019.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xii
ABSTRACT	xiv
1. REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1 Definição e fisiopatologia da Resistência à Insulina	5
2.2. Epidemiologia e fatores associados à Resistência à Insulina	6
2.3. Métodos de Predição da RI	10
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo Geral	20
3.2. Objetivos Específicos.....	20
4. METODOLOGIA.....	21
4.1. Características do Estudo.....	21
4.2. População, Delineamento do Estudo, Aspectos Éticos	21
4.2.1. Estudo PASE.....	21
4.2.2. Estudo PROLAC.....	24
4.3. Avaliação antropométrica e da composição corporal	25
4.4. Avaliação Bioquímica e da Pressão Arterial.....	27
4.5. Análises Estatísticas	29
5. RESULTADOS	33
5.1 Artigo 1.....	34
5.2 Artigo 2.....	57
5.3 Artigo 3.....	78
6 CONCLUSÃO FINAL	96
7 APÊNDICES	97
8 ANEXOS	115

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

METODOLOGIA

Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE (ROCHA, 2017) -----	22
Figura 2. Representação esquemática da coleta de dados do estudo PROLAC (VIEIRA, 2017) -----	25

RESULTADOS

Artigo 1: Capacidade preditiva do índice triglicéridos-glicose (TyG) para resistência à insulina, síndrome metabólica e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos. -----	38
Figura 2. Fatores de risco relacionados a maiores valores do índice TyG. -----	40
Quadro 1. Características descritivas dos estudos selecionados para a revisão sistemática. -----	48
Tabela 1. Análise do risco de vieses pela ferramenta <i>Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies</i> - NHLBI, NIH. -----	51
Quadro 2. Variáveis e principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática -----	53

Artigo 2: Índice TyG na infância: ponto de corte e sua relação com o risco cardiometabólico

Tabela 1. Distribuição dos fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 9 anos, segundo o sexo. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016). -----	73
Tabela 2. Área sob a curva (AUC), pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do índice de TyG para identificar a resistência à insulina em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016). -----	74
Tabela 3. Distribuição dos fatores de risco cardiometabólico, segundo resistência à insulina pelo Índice TyG, em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016). -----	75
Tabela 4. Associação entre o risco cardiometabólico (variáveis independentes) e o índice TyG aumentado (variável dependente) em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG,	

Brasil, 2015/2016. -----	76
Figura 1. Média do número de fatores de risco cardiometabólico conforme índice TyG normal ou aumentado em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015/2016. -----	77
Artigo 3: Índice HOMA-AD na infância: estimativa de pontos de corte e associação com a obesidade central (Estudo PASE - Brasil)	
Tabela 1. Área sob a curva (AUC), pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do HOMA-AD para identificar a resistência à insulina em crianças de 8 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015). -----	92
Tabela 2. Associação entre HOMA-AD (variável dependente) e número de fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes) em crianças. Viçosa-MG, 2015 -----	92
Tabela 3. Regressão de Poisson múltipla da associação entre HOMA-AD aumentada (variável dependente) e fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes) em crianças. Viçosa-MG, 2015 -----	93
Figura 2. Comparação de médias do HOMA-AD (IC95%) conforme número de fatores de risco cardiometabólico em crianças de 8 e 9 anos de Viçosa – MG, 2015. --	94

LISTA DE ABREVIATURAS

AdipoR1 e R2 – Receptor de adiponectina 1 e 2

AGR - Android-gynoid fat ratio;

AMPK - Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato;

ANOVA – Análise de variância;

AUC – Área sob a curva;

BMI - Body mass index;

CI 95% - 95% confidence interval;

cm – Centímetro;

CT – Colesterol total;

CT/HDL-c – Razão colesterol total/HDL-c

DAG – Diacilglicerol;

DHGNA – Doença hepática gordurosa não alcoólica;

DM – Diabetes Mellitus;

DXA – Absorciometria de Raio-x de Dupla Energia;

E – Especificidade;

FSIVGTT - Técnica do Modelo Mínimo ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test;

GLUT- 4 – Receptor de glicose;

HDL-c – Lipoproteína de alta densidade

HiperTG - Hipertrigliceridêmico

HOMA-IR – *Homeostasis Model os Assessment – Insulin Resistance*;

HOMA-AD - *Homeostasis Model os Assessment – Adiponectin*;

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%

IMC – Índice de massa corporal;

IMC/I – Índice Massa Corporal por idade;

IR – Insulin resistance;

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade;

LDL-c/HDL-c – Razão LDL-c/HDL-c;

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno;

MetS – Metabolic Syndrom;

MG – Minas Gerais;

NC – Neck circumference;
OMS - Organização Mundial da Saúde;
ON - Óxido nítrico;
P- Nível de significância Estatística
PASE - Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar;
PPAR- α - Receptores ativados por proliferador de peroxissoma;
PROLAC – Programa de Apoio à Lactação;
PC – Perímetro da cintura;
PP – Perímetro do pescoço;
PR – Prevalence ratio;
QUIKI - *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*;
RI – Resistência à insulina;
RAG – Razão gordura andróide/ginoide
RCE – Relação cintura estatura;
ROC – *Receiver Operating Characteristic*;
R24h – Recordatório alimentar de 24h
S – Sensibilidade;
SM – Síndrome Metabólica;
SPSS - Social Package Statistical Science;
SOP – Síndrome do ovário policístico;
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
TC – Total colesterol;
TG – Triglicérides;
TG/HDL-c – Razão Triglicérides-HDL-c;
TyG – Triglicérides-glicose;
UFV – Universidade Federal de Viçosa;
VPN – Valor preditivo negativo;
VPP – Valor preditivo positivo;
WC – Waist circumference;
WtHR – Waist to high ratio;
%GC – Percentual de gordura corporal.

RESUMO

BRITO, Alice Divina Melo de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2019. **Resistência à insulina na infância: estimativa de pontos de corte para os índices TyG e HOMA-AD e associação com o risco cardiometabólico (Estudo PASE)**. Orientadora: Juliana Farias de Novaes. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro e Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

A resistência à insulina (RI) possui uma forte relação com a obesidade, o que a torna um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (SM). Essas alterações cardiometabólicas na infância aumentam o risco de doenças crônicas na vida adulta, sendo muito importante diagnosticá-las precocemente, fazendo-se necessário o estabelecimento de pontos de corte para métodos preditivos que sejam adequados para crianças. Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar a capacidade preditiva do índice triglicéridos-glicose (TyG) para RI, estimar pontos de corte a partir dos índices TyG e *Homeostasis Model of Assessment – Adponectin* (HOMA-AD) para a RI, e avaliar suas associações com o risco cardiometabólico em crianças de Viçosa-MG. Trata-se de um estudo transversal de base populacional com 372 crianças de 8 e 9 anos, matriculadas em todas as escolas públicas e privadas da área urbana do município de Viçosa, Minas Gerais, provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE). Em algumas análises, também foram utilizados dados de 141 crianças de 4 a 7 anos de idade, provenientes de uma análise transversal de uma coorte retrospectiva de nascimento realizada no Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) em Viçosa. Foi realizada avaliação antropométrica (peso, estatura, perímetro da cintura (PC) e perímetro do pescoço (PP)), da composição corporal pela Absorciometria de Raio-X de Dupla Energia – DXA (gordura corporal total, andróide e ginoide) e da pressão arterial (PA). Foram avaliadas as concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum, colesterol total (CT) e frações lipídicas (HDL-c, LDL-c, TG), apolipoproteínas (Apo) A1 e B, homocisteína, adiponectina e leptina. Foram calculados o índice de massa corporal (IMC), a razão cintura estatura (RCE), a razão gordura andróide e ginoide (RAG), bem como as razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c e Apo B/A1. Os fenótipos cintura-hipertrigliceridêmica e RCE-hipertrigliceridêmica foram avaliados. A partir dos dados bioquímicos, foram calculados os métodos de predição de RI, tais como o *Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR - que utiliza glicemia e insulina de jejum), o índice TyG (que utiliza

glicemia de jejum e triglicérides) e o HOMA-AD (que utiliza glicemia, insulina de jejum e adiponectina). Realizou-se o Teste *t* de Student ou Mann-Whitney e ANOVA *one-way* para comparação de médias ou medianas entre 2 ou 3 grupos independentes, o Teste Exato de Fisher e o Teste do qui-quadrado de Pearson para avaliar associações entre as variáveis categóricas. Calculou-se a razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) pela regressão de Poisson para avaliar a relação entre o índice TyG e os fatores de risco cardiometabólico. A regressão linear foi realizada para avaliar a associação entre o HOMA-AD e os fatores de risco cardiometabólico. Pela curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), tendo o HOMA-IR como método de referência, estabeleceu-se pontos de corte para o índice TyG e o HOMA-AD estratificados por sexo. Estes pontos de corte apresentaram valores satisfatórios de sensibilidade e especificidade, além de áreas sob a curva (AUC) acima de 0,70. Os pontos de corte propostos para o índice TyG para identificação da RI foram 7,9 para meninos e 8,1 para meninas. Enquanto para o HOMA-AD, os pontos de corte propostos foram de 95,6 para meninos e 58,9 para meninas. Observou-se que 42,2% e 19,8% das crianças foram consideradas em risco de desenvolver RI, segundo os pontos de corte estimados para o TyG e HOMA-AD, respectivamente. Valores aumentados de TyG estiveram associados ao maior risco cardiometabólico, tais como excesso de peso e de adiposidade corporal total e central, hipertensão e perfil lipídico alterado. Em relação ao HOMA-AD, houve associação direta com os marcadores de adiposidade central. Também foi encontrada associação direta entre os maiores valores do TyG e HOMA-AD e o acúmulo dos fatores de risco cardiometabólico. Conclui-se que a utilização do índice TyG para predição do risco de RI parece ser vantajosa em relação a outros métodos indiretos por ser um método não invasivo e que utiliza componentes comuns à prática clínica, tornando-o acessível e de baixo custo. Os índices TyG e HOMA-AD podem se tornar importantes para a identificação do risco cardiometabólico em fases precoces, tanto na prática clínica quanto em estudo epidemiológicos, por serem métodos úteis para detectar e monitorar o risco de resistência à insulina e alterações metabólicas associadas na infância.

ABSTRACT

BRITO, Alice Divina Melo de, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2019. **Insulin resistance in children: cut-off point estimate for TyG index and HOMA-AD and cardiometabolic risk association (PASE study)**. Adviser: Juliana Farias de Novaes. Co-advisers: Helen Hermans Miranda Hermsdorff, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro and Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Insulin resistance (IR) has a strong relationship with obesity, which makes it a risk factor for the development of cardiovascular diseases and metabolic syndrome (MetS). These cardiometabolic changes in childhood increase the risk of chronic diseases in adult life and it is very important to diagnose them early, making it necessary to establish cutoff points for predictive methods that are appropriate for children. Thus, the objective of this study was to evaluate the predictive capacity of the triglyceride-glucose index (TyG) for IR, to estimate cut-off points from the TyG and Homeostasis Model of Assessment - Adiponectin (HOMA-AD) associations with cardiometabolic risk in children from Viçosa-MG. This is a cross-sectional population-based study of 372 8- and 9-year-old children enrolled in all public and private schools in the urban area of the city of Viçosa, Minas Gerais, from the School Health Assessment Survey (PASE). In some analyzes, data from 141 children aged 4 to 7 years were also used, from a cross-sectional analysis of a retrospective birth cohort performed in the Lactation Support Program (PROLAC) also in Viçosa. Anthropometric evaluation (weight, height, waist circumference (WC) and neck circumference (NC)), body composition by Dual Energy X-ray Absorciometry - DXA (total body fat, androids and gyneus) and pressure arterial (PA). Serum concentrations of glycemia and fasting insulin, total cholesterol (TC) and lipid fractions (HDL-c, LDL-c, TG), apolipoproteins (Apo) A1 and B, homocysteine, adiponectin and leptin were evaluated. Body mass index (BMI), waist height ratio (WtHR), and android gynoid ratio (AGR), as well as the ratios CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c and Apo B/A1. The waist-hypertriglyceridemic and AGR-hypertriglyceridemic phenotypes were evaluated. From the biochemical data, the IR prediction methods, such as the Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance (HOMA-IR - which uses glycemia and fasting insulin), the TyG index (which uses fasting glycemia and triglycerides) and HOMA-AD (which uses glycemia, fasting insulin, and adiponectin). Student's t-Test or Mann-Whitney and one-way ANOVA were used to compare means or medians between 2 or 3 independent groups, the Fisher's Exact Test and

the Pearson's Chi-Square Test to evaluate associations between the variables categorical. The prevalence ratio (PR) with a 95% confidence interval (CI 95%) was calculated by Poisson regression to assess the relationship between TyG index and cardiometabolic risk factors. Linear regression was performed to evaluate the association between HOMA-AD and cardiometabolic risk factors. Based on the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, HOMA-IR was used as the reference method, and sex-stratified TyG and HOMA-AD cutoff points were established. These cutoff points had satisfactory sensitivity and specificity values, as well as areas under the curve (AUC) above 0,70. The proposed cut-off points for the TyG index for IR identification were 7,9 for boys and 8,1 for girls. While for HOMA-AD, the proposed cutoff points were 95,6 for boys and 58,9 for girls. It was observed that 42,2% and 19,8% of the children were considered at risk of developing IR, according to the estimated cutoff points for TyG and HOMA-AD, respectively. Increased values of TyG were associated with increased cardiometabolic risk, such as overweight and total and central body adiposity, hypertension and altered lipid profile. Regarding HOMA-AD, there was a direct association with the markers of central adiposity. It was also found a direct association between the higher values of TyG and HOMA-AD and the accumulation of cardiometabolic risk factors. It is concluded that the use of the TyG index to predict risk of IR seems to be advantageous in relation to other indirect methods because it is a non-invasive method and uses components common to clinical practice, making it accessible and inexpensive. The TyG and HOMA-AD indices may become important for early identification of cardiometabolic risk, both in clinical practice and in epidemiological studies, since they are useful methods to detect and monitor the risk of insulin resistance and associated metabolic changes in childhood.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes está aumentando. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos tinham sobrepeso ou obesidade em 2016. A grande preocupação é que as crianças com obesidade tendem a permanecer obesas na fase adulta, com o risco de desenvolver doenças crônicas não transmissíveis (WHO, 2017a, 2017b).

Dentre as principais consequências da obesidade na infância e adolescência, destacam-se a hipertensão arterial, dislipidemias, resistência à insulina (RI) ou diabetes mellitus (DM), síndrome metabólica (SM), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e complicações psicossociais (HAN; LAWLOR; KIMM, 2010; KOYUNCUOĞLU GÜNGÖR, 2014; KIM et al., 2016). Levando-se em consideração que as anormalidades metabólicas precoces aumentam o risco de doenças durante a idade adulta, é fundamental estudar marcadores como a RI nas faixas etárias mais jovens (MOON; PARK; AHN, 2017).

Avaliar a RI é de grande interesse devido ao seu papel-chave nessas doenças, principalmente no DM tipo 2 e na SM, revelando as crianças em risco (VASQUES et al., 2011). Existem métodos diretos de aferição da RI, como a técnica padrão-ouro de *clamp* de glicose euglicêmica hiperinsulinêmica que, por ter alto custo, ser invasiva e complexa, tem seu uso limitado nas faixas etárias mais jovens (KIM et al., 2016). Já o método indireto mais utilizado, em função da praticidade e larga escala de estudos demonstrando sua validade, comparado ao padrão-ouro, é o HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance*), que utiliza valores de insulina e glicemia em jejum. Entretanto, o exame de insulina ainda é caro, tornando o método pouco acessível (VASQUES et al., 2011).

Levando em consideração esta limitação do HOMA-IR, é importante a avaliação de testes alternativos, derivados de exames barato, simples e universalmente disponíveis, como uma maneira de detectar precocemente a RI em crianças de países em desenvolvimento e, assim, prevenir o desenvolvimento de outras doenças (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

Um método emergente, principalmente em adultos, é o índice triglicérideos-glicose (TyG), produto do triglicérideo (TG) e glicose de jejum (KANG et al., 2017). O índice TyG tem-se demonstrado muito útil para medir a RI em comparação ao padrão-ouro (*clamp*) e ao HOMA-IR em adultos (GUERRERO-ROMERO et al., 2010; VASQUES et al., 2011; IRACE et al., 2013; DU et al., 2014; KANG et al., 2017). Além disso, apresenta-se como marcador de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2, SM e doenças cardiovasculares, como aterosclerose (IRACE et al., 2013; DU et al., 2014; UNGER et al., 2014; NOR et al., 2015). Entretanto, a maioria dos estudos de validação do método foi realizada com adultos, necessitando-se novas pesquisas com crianças e adolescentes em várias populações (KANG et al., 2017).

Outro método que leva em consideração que a resistência à insulina acontece concomitantemente com uma série de alterações hormonais, principalmente em casos de sobrepeso e obesidade, é o HOMA-AD (*Homeostasis Model of Assessment – Adiponectin*) que é baseado no produto de insulina e glicose em jejum, pela concentração de adiponectina (MATSUHISA et al., 2007). Poucos estudos avaliaram o HOMA-AD em crianças, entretanto, é um método que apresenta predição para a RI similar ao HOMA-IR, e associação com o risco cardiometabólico em adultos, necessitando de mais investigações em faixas etárias precoces (MATSUHISA et al., 2007; MAKNI et al., 2012; VILELA et al., 2016).

Referências

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, p. 146, 2014.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A.; KIMM, S. Y. Childhood obesity. **The Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737–1748, 2010.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, jul. 2013.

KANG, B. et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 5, p. 789–792, 2017.

KIM, J. W. et al. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 143, 2016.

KOYUNCUOĞLU GÜNGÖR, N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 129–143, 2014.

MAKNI, E. et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, n. 1, p. 26–33, 2012.

MATSUHISA, M. et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 77, n. 1, p. 151–154, 2007.

MOON, S.; PARK, J. S.; AHN, Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 3, p. 427–433, 2017.

NOR, N. S. M. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. **Pediatric Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458–465, 2015.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin

Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

UNGER, G. et al. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. **Endocrinología y Nutrición (English Edition)**, v. 61, n. 10, p. 533–540, 2014.

VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, n. 3, p. 8–10, 2011.

VILELA, B. S. et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, 2016.

WHO. **Facts and figures on childhood obesity**. Disponível em: <<http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>>. Acesso em: 19 out. 2017a.

WHO. **Overweight and obesity**. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_adolescents_text/en/>. Acesso em: 20 out. 2017b.

1. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição e fisiopatologia da Resistência à Insulina

Em 1936, Himsworth chamou de “insulino-resistentes” indivíduos diabéticos obesos que requeriam maiores doses de insulina exógena para produzir uma resposta glicêmica (MUNIYAPPA et al., 2007; HIMSWORTH, 2013; SILVA, 2013). Em 1960, Yalow e Berson desenvolveram um radioimunoensaio que tornou possível quantificar a insulina e, então, observaram que os tecidos de indivíduos diabéticos não respondiam à insulina tão bem quanto os tecidos de indivíduos não-diabéticos, uma vez que a produção de insulina foi mais alta que o normal durante um teste de tolerância oral à glicose com hiperglicemia naqueles pacientes (YALOW; BERSON, 1960; ARONIS; MANTZOROS, 2012).

A ação da insulina na disposição de glicose para o corpo é saturável, dependente de sua concentração. A responsividade e/ou sensibilidade à insulina referem-se à concentração de insulina necessária para gerar essa ação (MUNIYAPPA et al., 2007). Entende-se por resistência à insulina (RI) o estado em que os tecidos (como os músculos, fígado, cérebro e tecido adiposo) têm sensibilidade e/ou responsividade reduzida às ações metabólicas da insulina, como a diminuição da capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo, prejudicando a supressão da lipólise mediada por esse hormônio (MUNIYAPPA et al., 2007; MOREIRA et al., 2008; SINAIKO; CAPRIO, 2012; VIEIRA, 2017).

Como uma maneira de compensar a diminuição dos efeitos biológicos da insulina e manter a homeostase da glicose, de modo que a tolerância à glicose permaneça normal, as células beta pancreáticas aumentam a secreção do hormônio, conduzindo, a longo prazo, a um estado de hiperinsulinemia crônica (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991; SILVA, 2013). A RI é multifatorial, ou seja, ela pode ocorrer devido a uma série de mecanismos. O principal sítio de absorção de glicose via estimulação da insulina é o músculo esquelético, onde é estocada como glicogênio muscular. Alterações no transporte de glicose e/ou na formação do glicogênio no músculo contribuem para a RI. Além disso, alguns autores têm demonstrado uma visão “lipocêntrica” da RI em que o acúmulo de ácidos graxos livres dentro das células musculares e hepáticas (como consequência de anormalidades em seu metabolismo) inibe a translocação do receptor de glicose (GLUT-4) para a membrana

plasmática, prejudicando ainda mais a função muscular no metabolismo da glicose (SESTI, 2006; MOREIRA et al., 2008; SILVA, 2013; KIM et al., 2016).

Outro mecanismo que pode explicar a ocorrência da RI são as alterações quantitativas relativas das duas isoformas do receptor do hormônio nos tecidos-alvo, visto que estas são funcionalmente distintas, bem como a observação de maior abundância da expressão de receptores híbridos de insulina (os quais tem menor afinidade pela insulina) em indivíduos insulinoresistentes. Esses indivíduos também apresentam defeitos na cascata de sinalização do hormônio. Finalmente, a sinalização de insulina também pode ser prejudicada por estados inflamatórios crônicos de baixo grau, por um aumento na expressão de proteínas e fosfatases que levam à produção de citocinas inflamatórias e metabólitos lipídicos, gerando uma diminuição da absorção de glicose (SESTI, 2006; SILVA, 2013).

2.2. Epidemiologia e fatores associados à Resistência à Insulina

Um consenso organizado em 2010 destacou uma série de fatores que podem aumentar o risco de RI na infância e adolescência, dentre eles: etnia, grau de puberdade, obesidade (principalmente visceral), ganho de peso pós-natal, presença de DHGNA, hereditariedade e diabetes gestacional (LEVY-MARCHAL et al., 2010).

Em 2016, o número de crianças com sobrepeso aumentou em 9 milhões em comparação a 1990 (WHO, 2017a). A obesidade infantil associa-se a graves complicações na saúde e representa um risco aumentado de desenvolvimento precoce de doenças na infância ou na vida adulta, como doenças cardiometabólicas, distúrbios musculoesqueléticos, alguns tipos de câncer, incapacidade e RI (WHO, 2017a). De fato, o ganho de peso na fase escolar, principalmente na forma de gordura abdominal, está associado ao desenvolvimento de RI (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANÇA, 2007; LOURENÇO; GIMENO; CARDOSO, 2014).

A obesidade é um dos principais determinantes da RI e, por isso, a sua ocorrência na infância é uma preocupação crescente. Entretanto, ela não é a única preocupação, visto que nem todas as pessoas obesas são resistentes à insulina e a RI também pode ocorrer em crianças e adultos não obesos (LEVY-MARCHAL et al., 2010; PEPLIES et al., 2016). A interação de fatores relacionados ao estilo de vida, como tempo de obesidade, fatores nutricionais e nível de atividade física também podem gerar impacto na RI, mas é pouco

definida em crianças (FERREIRA; OLIVEIRA; FRANÇA, 2007; LEVY-MARCHAL et al., 2010).

Baixos níveis de atividade e aptidão física também são fatores de risco importantes para a ocorrência de RI. Além de aumentar o gasto energético, diminuindo o peso corporal e aumentando a taxa metabólica, a atividade física aumenta a absorção de glicose por ativar o receptor GLUT-4, estimulando os receptores alfa-adrenérgicos das células, o que leva a uma diminuição das concentrações séricas de insulina (JAGO et al., 2008). Independente do estado nutricional, um aumento no nível de atividade física parece estar associado à diminuição dos níveis de adiposidade e redução no risco de doenças cardiovasculares, DM2 e SM. Ou seja, mesmo a obesidade sendo o principal determinante da RI, seu efeito pode ser atenuado por uma quantidade suficiente de atividade física, além desta fornecer benefícios para crianças não obesas, mas com risco de RI (PEPLIES et al., 2016).

Outro fator ambiental associado à ocorrência de RI são as alterações no padrão alimentar. Além do excesso de gordura saturada e carboidratos refinados, as dietas pobres em nutrientes como cálcio, magnésio, vitamina D e os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 podem contribuir para o risco de RI, uma vez que estes nutrientes influenciam nas vias metabólicas deste hormônio e possuem propriedades anti-inflamatórias, o que é importante na RI, visto que um dos mecanismos da fisiopatologia da condição é a inflamação crônica de baixo grau, comum na obesidade e em uma dieta inadequada (SESTI, 2006; LÓPEZ-ALARCÓN et al., 2014).

Silva (2013) destacou que o diagnóstico da RI em crianças e adolescentes é discutível e podem ser usados parâmetros clínicos e laboratoriais. Apesar de não haver consenso sobre o ponto de corte para essa faixa etária, a maioria dos estudos epidemiológicos utiliza o índice HOMA-IR para a avaliação da RI (SILVA, 2013).

Em relação à obesidade, principal fator de risco para desenvolvimento da RI, de acordo com dados apresentados pela OMS, de 1975 a 2016, a prevalência de sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes de 5 a 19 anos, aumentou de 4% para mais de 18% (WHO, 2017b). Um estudo longitudinal realizado em sete países da Europa, com 3348 crianças com idade entre 2 e 9 anos e utilizando o HOMA-IR > p95 como ponto de corte para definição de RI, encontrou uma prevalência de RI de 17,8%. Esta prevalência apresentou tendência crescente com o índice de massa corporal (IMC), comparando-se um

percentual de 2,2% entre as crianças com baixo peso insulinoresistentes, 10,9% entre as crianças eutróficas, 26,5% entre as crianças com sobrepeso e 66,7% das crianças obesas (PEPLIES et al., 2016).

O mesmo estudo também observou que, passados dois anos das primeiras análises, crianças que alteraram o estado nutricional de baixo peso/eutrofia para sobrepeso/obesidade, bem como as que mantiveram baixo peso/eutrofia ou sobrepeso/obesidade, tiveram um aumento no HOMA-IR sendo este mais expressivo entre as que mudaram o estado nutricional. Já as crianças que passaram de sobrepeso/obesidade para baixo peso/eutrofia, tiveram uma diminuição no HOMA-IR (PEPLIES et al., 2016).

Esta situação também pôde ser observada em outro estudo realizado com crianças amazonenses em idade escolar (4-10 anos), em que um aumento no IMC entre as duas análises realizadas na pesquisa, mostrou associação com aumento no HOMA-IR. Este estudo classificou como insulinoresistentes aquelas com HOMA-IR $>4,39$ e encontrou uma prevalência de 5,1% de RI, sendo a maioria meninas e as crianças com sobrepeso (LOURENÇO; GIMENO; CARDOSO, 2014).

A RI tem um importante papel fisiopatológico no desenvolvimento da DM2, além de estar fortemente associada a grandes problemas de saúde pública, como a obesidade, hipertensão, doença arterial coronariana, dislipidemias, DHGNA, síndrome do ovário policístico (SOP), e ser um dos principais componentes do conjunto de anormalidades metabólicas e cardiovasculares que definem a SM (CRUZ et al., 2005; MUNIYAPPA et al., 2007).

A definição da SM ainda não está bem estabelecida, principalmente na população pediátrica, tendo classificações disponíveis apenas para indivíduos maiores de 10 anos de idade. Entre os fatores incluídos na SM estão a obesidade visceral, a dislipidemia aterogênica, a hipertensão e a RI, além de outras comorbidades (PIRES et al., 2005; CHAGAS et al., 2007). Parece que a RI precede o desenvolvimento da SM na infância (CRUZ et al., 2005). Sinaiko e Caprio (2012) resumem que o *link* entre RI e SM ocorre em função: da forte relação da RI e a obesidade e DM2; a associação entre a RI e a hiperinsulinemia compensatória à hipertensão, além dos altos níveis de pressão arterial (mesmo dentro da faixa de normalidade); e a associação entre RI e hipertrigliceridemia aos ácidos graxos livres elevados (SINAIKO; CAPRIO, 2012).

Entre a sequência de eventos que desencadeiam o DM2, a RI é uma das primárias. A demanda das células beta pancreáticas é aumentada com a RI, o que leva a um aumento da secreção compensatória de insulina e hiperinsulinemia para manter a normoglicemia. Com o passar do tempo as células beta-pancreáticas não conseguem manter uma taxa de secreção de insulina suficientemente alta para compensar os efeitos da RI, prejudicando a homeostase da glicose, o que leva a hiperglicemia de jejum e ao DM (DEFRONZO; BONADONNA; FERRANNINI, 1992; CRUZ et al., 2005).

A hipertensão também é um componente da SM e tende a coexistir com o diabetes, dessa forma, sabe-se que a RI pode ser uma desordem molecular importante relacionada à hipertensão (JIAN et al., 2017). A partir da estimulação da produção de óxido nítrico (ON) no endotélio, a insulina induz ao vasorelaxamento, além de regular a homeostase do sódio por aumentar sua reabsorção renal, contribuindo para a regulação da pressão sanguínea. Na RI, a via de ON mediada por insulina é prejudicada (há diminuição da ativação do ON sintase endotelial e aumento da destruição do ON) e a hiperinsulinemia compensatória pode ativar a via de proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), resultando em aumento da vasoconstrição, pró-inflamação e retenção de sódio e água, e elevação da pressão arterial (WHALEY-CONNELL; SOWERS, 2009; ZHOU; WANG; YU, 2014).

Outras alterações associadas à RI podem ser citadas como a DHGNA, que tem sido reconhecida como a manifestação hepática da SM (LANKARANI et al., 2013). Estudos demonstram que a DHGNA em crianças ocorre mais frequentemente em conjunto com condições associadas à RI, como a obesidade e o DM (SCHWIMMER et al., 2003; CRUZ et al., 2005). Também, a RI, com consequente secreção compensatória de insulina e hiperinsulinemia, estimula a produção de andrógenos pelo ovário (hiperandrogenismo), situação comumente observada em mulheres com Síndrome do Ovário Policístico (SOP) através de inúmeros mecanismos complexos. A SOP é um dos distúrbios endócrinos mais comuns das mulheres pré-menopáusicas e cada vez mais tem sido observado em adolescentes, as quais geralmente apresentam RI, independente da composição corporal (LEWY et al., 2001; CRUZ et al., 2005).

Levando-se em consideração que a prevalência de distúrbios metabólicos em crianças e adolescentes é cada vez maior e que as anormalidades metabólicas na idade jovem aumentam o risco de doenças crônicas durante a vida adulta, é essencial diagnosticar

a RI enquanto crianças e adolescentes, antes do aparecimento dos sintomas clínicos (PEPLIES et al., 2016; MOON; PARK; AHN, 2017).

2.3. Métodos de Predição da RI

O método considerado padrão-ouro para medir a sensibilidade à insulina, inclusive em crianças, é o *Clamp* Euglicêmico-Hiperinsulinêmico, um método de aferição direto, desenvolvido por DeFronzo et. al. em 1979, que avalia a captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa (DEFRONZO; TOBIN; ANDRES, 1979; LEVY-MARCHAL et al., 2010; SILVA, 2013; GUTCH et al., 2015; PEPLIES et al., 2016). Outro método utilizado é o Teste de Tolerância à Glicose Endovenoso com Amostras Frequentes (Técnica do Modelo Mínimo ou *Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test – FSIVGTT*), que necessita de coleta de várias amostras de sangue (MUNIYAPPA et al., 2007; LEVY-MARCHAL et al., 2010; SILVA, 2013).

Apesar de muito aceitos e validados, esses métodos são demorados, laboriosos, caros e requerem um operador experiente para gerenciar as dificuldades técnicas, o que os torna pouco práticos para a clínica e pouco utilizados em estudos epidemiológicos em função do custo-benefício, de acordo com os objetivos da pesquisa (MUNIYAPPA et al., 2007; LEVY-MARCHAL et al., 2010; KIM et al., 2016).

Com o objetivo de reduzir custos assistenciais em saúde e beneficiar os profissionais ligados à saúde infantil em suas práticas profiláticas e terapêuticas, adquirir informações relacionadas à detecção da RI na infância de forma mais simples e menos onerosa reúne muitos benefícios. Levando esses fatores em consideração, faz-se necessário o desenvolvimento de abordagens mais simples de quantificação da RI (MOREIRA et al., 2008; GUTCH et al., 2015).

Gutch et al. (2015) destaca que nos últimos 20 anos, uma série de índices para quantificar a sensibilidade/resistência à insulina foram desenvolvidos, os quais são muito utilizados em estudos epidemiológicos e clínicos para prever o desenvolvimento de diabetes em uma população não diabética. Um dos índices mais utilizados e validados em várias populações é o HOMA-IR, desenvolvido por Matthews et al. (1985), principalmente por sua simplicidade e forte correlação com o padrão-ouro. Este índice estima a RI e a função das células beta por meio de fórmulas matemáticas, por combinação de valores de

concentrações plasmáticas basais de glicose e insulina (ou peptídeo-C). Quanto mais alto o HOMA-IR, menor a sensibilidade à insulina (MATTHEWS et al., 1985; MUNIYAPPA et al., 2007; SILVA, 2013; GUTCH et al., 2015).

O HOMA-IR é muito utilizado nas populações adulta e pediátrica, mas sua utilização pode ser limitada na prática clínica e pesquisa, por não haver consenso sobre seu ponto de corte, principalmente na população pediátrica. Por meio de uma análise de curva ROC, Kim et al. (2016) determinaram os valores de ponto de corte do HOMA-IR para uma população pediátrica coreana entre 2,96 e 3,54 (SILVA, 2013; KIM et al., 2016). Comumente os estudos dividem o HOMA-IR em quartis para avaliação a adequação da população estudada (PEPLIES et al., 2016). Porém, alguns estudos demonstraram que o HOMA-IR pode ser falho em identificar a RI em indivíduos com tolerância a glicose prejudicada e DM2, onde a capacidade secretora da insulina não consegue compensar a homeostase da glicose prejudicada (FERARA; GODLBERG, 2001; INOUE et al., 2005).

Muitos outros índices e métodos de avaliação de RI foram desenvolvidos e validados ao longo dos anos, como QUIKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), índices Matsuda, McAuley, Belfiore, Avignon, Stumvoll, Gutt e Cederholm. Entretanto, estudos têm demonstrado que essas medidas não oferecem vantagem em relação à avaliação pela insulina de jejum e, apesar de apresentarem uma correlação moderada com o *clamp*, esta correlação é ainda menor em crianças magras e pode mudar com o aumento da idade (SCHWARTZ et al., 2008; LEVY-MARCHAL et al., 2010; GUTCH et al., 2015).

Mudando a perspectiva “glicocêntrica” de avaliação da RI para uma perspectiva “lipocêntrica”, algumas evidências demonstram uma relação inversa entre a concentração sérica de triglicerídeos (TG) e a sensibilidade à insulina. Altas concentrações séricas de TG levam a um acúmulo de diacilglicerol (DAG) nas células dos músculos e fígado, ativando uma série de vias metabólicas que bloqueiam a translocação do GLUT-4 para a membrana celular, provocando a diminuição da captação de glicose nesses órgãos, a menor oxidação de glicose no músculo, a menor síntese de glicogênio no músculo e fígado e maior gliconeogênese no fígado, um quadro característico da RI. Além disso, cabe destacar que essas alterações são independentes do nível de adiposidade dos indivíduos (PAN et al., 1997; SESTI, 2006; WOLF, 2008; KIM et al., 2016).

Levando em consideração o papel dos TG na RI, em 2008 Simental-Mendía et al. propuseram o Índice Triglicéridos-glicose (TyG) que estima o risco para a RI pelo produto entre as concentrações de triglicéridos e glicose de jejum, comparando-o com o HOMA-IR. Nesta análise, em comparação ao HOMA-IR, o índice TyG demonstrou maior sensibilidade para o diagnóstico da RI em indivíduos saudáveis. Em 2010, o mesmo grupo de pesquisadores comparou o índice TyG com *Clamp* Euglicêmico-Hiperinsulinêmico e encontrou uma correlação mais elevada que a comparação anterior, com o HOMA-IR, concluindo que o índice TyG reflete bem a técnica do *clamp* na avaliação da RI nos indivíduos em vários graus de peso corporal e tolerância à glicose (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; GUERRERO-ROMERO et al., 2010; UNGER et al., 2014).

Entretanto, estes autores consideraram que o TyG não é superior ao HOMA-IR por apresentar uma menor especificidade. Sua utilização, por outro lado, pode ser mais vantajosa na prática clínica e em estudos epidemiológicos, visto que o exame de insulina em jejum, utilizado no cálculo do HOMA-IR, é mais caro e não está disponível suficientemente no cotidiano. Já ferramentas simples, baratas e disponíveis universalmente, como a avaliação bioquímica das concentrações de TG em jejum, pode contribuir para identificação de indivíduos em risco, ampliando os benefícios da triagem (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; GUERRERO-ROMERO et al., 2010).

Desde seu desenvolvimento, o índice TyG foi validado em várias populações, inclusive na população brasileira (VASQUES et al., 2011). Quanto à população pediátrica e jovem, apesar de ainda limitados, alguns estudos recentes têm demonstrado que o índice TyG é útil para identificar RI nesta faixa etária, apresentando boa correlação com outros métodos de avaliação, tanto em crianças saudáveis quanto nas obesas e pré-diabéticas, porém, poucos estudos foram realizados no Brasil para a faixa etária pediátrica (SILVA, 2013; KIM et al., 2016; MOHD NOR et al., 2016; MOON; PARK; AHN, 2017; KANG et al., 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017; VIEIRA, 2017; RIBEIRO et al., 2018). Além disso, alguns estudos têm demonstrado associação entre o TyG e risco cardiovascular, obesidade, SM e hipertensão, inclusive em

crianças e adolescentes (KIM et al., 2016; JIAN et al., 2017; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017).

Considerando o papel de alguns hormônios sobre a RI, em 2007 Matsuhisa et al. propuseram o HOMA-AD, uma adaptação do HOMA-IR que leva em conta os níveis de adiponectina (MATSUHISA et al., 2007). A adiponectina é uma adipocina (hormônio produzido pelo tecido adiposo), cuja expressão, juntamente com a expressão de seus receptores (AdipoR1 e R2), diminui com o aumento da adiposidade. Ela exerce um importante efeito de sinalização à insulina via ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAr- α) e outras vias de sinalização desconhecidas, quando se liga aos seus receptores (MATSUHISA et al., 2007; YADAV et al., 2013).

Ainda há poucos estudos utilizando o HOMA-AD como um método de predição de risco de RI e outras doenças cardiometabólicas, principalmente na população pediátrica (MAKNI et al., 2012; DOMINGOS et al., 2014; DA SILVEIRA CAMPOS et al., 2017), mas até o momento tem-se encontrado associação positiva do método com RI e SM. Apenas Matsuhisa et al. (2007) e Vilela et al. (2016) utilizaram o *clamp* para validar o HOMA-AD e encontraram performance superior ao HOMA-IR, mesmo em pacientes com tolerância à glicose prejudicada (MATSUHISA et al., 2007; VILELA et al., 2016).

Referências

ADAMS, L. A. et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: A longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. **Journal of Hepatology**, v. 42, n. 1, p. 132–138, 2005.

AMANAT, S. et al. Genistein supplementation improves insulin resistance and inflammatory state in non-alcoholic fatty liver patients: A randomized, controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. XXX, p. 1–6, 2017.

ARONIS, K. N.; MANTZOROS, C. S. A brief history of insulin resistance: From the first insulin radioimmunoassay to selectively targeting protein kinase C pathways. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 61, n. 4, p. 445–449, 2012.

CHAGAS, C. L. et al. Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 77, n. Suplemento 1, p. 40–44, 2007.

CRUZ, M. L. et al. Pediatric Obesity and Insulin Resistance: Chronic Disease Risk and Implications for Treatment and Prevention Beyond Body Weight Modification. **Pediatric Obesity**, v. 25, p. 435–68, 2005.

DA SILVEIRA CAMPOS, R. M. et al. Homeostasis Model Assessment-Adiponectin: the role of different types of physical exercise in obese adolescents. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 57, n. 6, p. 831–838, 2017.

DEFRONZO, R. A.; BONADONNA, R. C.; FERRANNINI, E. Pathogenesis of NIDDM. **Diabetes Care**, v. 15, n. 3, p. 318–368, 1992.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin Resistance: A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173–194, 1991.

DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism**, v. 237, n. 3, p. E214, 1 set. 1979.

DOMINGOS, A. L. G. et al. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. **Nutrición Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 66–74, 2014.

FERARA, C. M.; GODLBERG, A. P. Limited Value of the Homeostasis Model Assessment to Predict Insulin Resistance. **Diabetes care**, v. 24, n. 2, p. 245–249, 2001.

FERREIRA, A. P.; OLIVEIRA, C. E. R.; FRANÇA, N. M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 1, p. 21–26, 2007.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

GUTCH, M. et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 19, n. 1, p. 160, 2015.

HIMSWORTH, H. P. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. **International journal of epidemiology**, v. 42, n. 6, p. 1594–1598, 2013.

INOUE, M. et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 54, n. 3, p. 281–286, 2005.

JAGO, R. et al. Six-Year Change in Youth Physical Activity and Effect on Fasting Insulin and HOMA-IR. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 35, n. 6, p. 554–560, 2008.

JIAN, S. et al. Association and interaction between triglyceride–glucose index and obesity on risk of hypertension in middle-aged and elderly adults. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 00, n. 00, p. 1–8, 2017.

KANG, B. et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 5, p. 789–792, 2017.

KIM, J. W. et al. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 143, 2016.

LANKARANI, K. B. et al. Common Carotid Intima-media Thickness in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Population-based Case-control Study. **Korean J Gastroenterol**, v. 62, n. December, p. 344–351, 2013.

LEVY-MARCHAL, C. et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 12, p. 5189–5198, 2010.

LEWY, V. D. et al. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. **The Journal of pediatrics**, v. 138, n. 1, p. 38–44, 2001.

LÓPEZ-ALARCÓN, M. et al. Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, p. 7, 2014.

LOURENÇO, B. H.; GIMENO, S. G. A.; CARDOSO, M. A. BMI gain and insulin resistance among school-aged children: a population-based longitudinal study in the Brazilian Amazon. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 11, p. 1905–1910, 2014.

MAKNI, E. et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, n. 1, p. 26–33, 2012.

MATSUHISA, M. et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 77, n. 1, p. 151–154, 2007.

MOON, S.; PARK, J. S.; AHN, Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 3, p. 427–433, 2017.

MOREIRA, S. R. et al. Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 47–52, 2008.

MUNIYAPPA, R. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. **AJP: Endocrinology and Metabolism**, v. 294, n. 1, p. E15–E26, 2007.

NOR, N. S. M. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. **Pediatric Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458–465, 2015.

PAN, D. A. et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. **Diabetes**, v. 46, n. 6, p. 983–988, 1997.

PEPLIES, J. et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 97, 2016.

PIRES, A. et al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 1, p. 3–28, 2005.

RIBEIRO, S. A. V. et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. **Jornal de Pediatria**, n. xx, p. 1–7, 2018.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; SIMENTAL-MENDÍA, L.; GUERRERO-ROMERO, F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. **Acta Paediatrica**, v. 106, n. 6, p. 979–983, 2017.

SCHWARTZ, B. et al. **Measurement of Insulin Sensitivity in Children**. *Diabetes Care*, v. 31, n. 4, p. 783–788, 2008.

SCHWIMMER, J. B. et al. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. 500–505, 2003.

SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 665–679, 2006.

SILVA, C. DE C. DA. **Índice TyG (Triglicerídeos/Glicose) na avaliação da Resistência à Insulina em adolescentes: Estudo de validação frente ao Clamp Hipertriglicêmico.** [s.l.] Universidade Federal de Campinas, SP, 2013.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E. et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 00, n. June, p. 1–6, 2017.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SINAIKO, A. R.; CAPRIO, S. Insulin Resistance. *J Pediatr*, v. 161, n. 1, p. 11–15, 2012.

UNGER, G. et al. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. **Endocrinología y Nutrición (English Edition)**, v. 61, n. 10, p. 533–540, 2014.

VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, n. 3, p. 8–10, 2011.

VIEIRA, S. A. **Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade.** [s.l.] Universidade Federal de Viçosa, 2017.

VILELA, B. S. et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **PLoS ONE**, v. 11, n. 8, 2016.

WHALEY-CONNELL, A.; SOWERS, J. R. Hypertension and insulin resistance. **Hypertension**, v. 54, n. 3, p. 462–464, 2009.

WHO. **Facts and figures on childhood obesity.** Disponível em: <<http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>>. Acesso em: 19 out. 2017a.

WHO. **Overweight and obesity**. Disponível em:

<http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_adolescents_text/en/>. Acesso em: 20 out. 2017b.

WOLF, G. Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Reviews**, v. 66, n. 10, p. 597–600, 2008.

YADAV, A. et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta**, v. 417, p. 80–84, 2013.

YALOW, R. S.; BERSON, S. A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. **The Journal of clinical investigation**, v. 39, p. 1157–1175, 1960.

ZHOU, M.-S.; WANG, A.; YU, H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2014.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Estimar pontos de corte para a resistência à insulina a partir dos índices TyG e HOMA-AD, e avaliar suas associações com o risco cardiometabólico em crianças.

3.2. Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática com ênfase na avaliação da capacidade preditiva do índice TyG para RI e risco cardiometabólico em crianças (Artigo 1);
- Propor pontos de corte para o índice TyG e avaliar sua associação com o risco cardiometabólico (Artigo 2);
- Propor pontos de corte para o HOMA-AD e verificar sua relação com o acúmulo de fatores de risco cardiometabólico (Artigo 3).

4. METODOLOGIA

4.1. Características do Estudo

O presente estudo deriva do projeto “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares” proveniente da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), uma investigação transversal de base populacional com crianças matriculadas em escolas urbanas, que avaliou a saúde cardiovascular deste público infantil no município de Viçosa, MG, Brasil.

Além dos dados do PASE, algumas análises dessa dissertação, utilizadas na elaboração do segundo artigo apresentado, foram realizadas também com dados transversais derivados de uma coorte retrospectiva de nascimento de crianças no único hospital-maternidade do município de Viçosa-MG, que foram acompanhadas no primeiro ano de vida e reavaliadas entre 4 e 7 anos de idade, no Programa de Apoio à Lactação (PROLAC). O PROLAC é um Programa de Extensão da Universidade Federal de Viçosa (UFV), em parceria com o Hospital São Sebastião e o Banco de Leite Humano do município de Viçosa, e tem como principais atividades a realização de orientações para as mães no período pós-parto com vistas à promoção do aleitamento materno e atendimento nutricional à nutrizes e crianças no seu primeiro ano de vida.

4.2. População, Delineamento do Estudo, Aspectos Éticos

4.2.1. Estudo PASE

Trata-se de um estudo transversal de base populacional, realizado com crianças de 8 e 9 anos, matriculadas no ensino fundamental nas escolas públicas e privadas da zona urbana do município de Viçosa – MG, em 2015. Neste ano, o município contava com 17 escolas públicas (10 municipais e 7 estaduais) e 7 escolas privadas na zona urbana, que atendiam crianças nessa faixa etária, totalizando 1.464 crianças matriculadas (APÊNDICE A). Este projeto foi apresentado à Secretaria Municipal de Educação, à Superintendência Regional de Ensino e às direções das escolas públicas, sendo autorizada sua realização.

Para o cálculo do tamanho amostral, foi utilizado o *software OpenEpi* (Versão 3.01), considerando a prevalência de 50% para desfechos múltiplos, erro tolerado de 5%, nível de confiança de 95% e acréscimo de 10% para cobertura de perdas e 10% para fatores de confusão, totalizando 366 crianças. A seleção dos alunos por escola foi realizada por

meio de sorteio aleatório, até completar o número de alunos necessários para cada uma, mantendo na amostra a proporção da faixa etária encontrada em cada uma. Ao final, o estudo apresentou 2,5% de perdas amostrais.

Realizou-se um estudo piloto para testar a aplicação de questionários e aferição de medidas antropométricas. Este contou com a participação de 10% das crianças de 8 e 9 anos matriculadas no Centro Educacional Doutor Januário de Andrade Fontes, as quais foram selecionadas de forma aleatória e não foram incluídas na amostra final deste estudo.

Foram incluídas crianças com idade entre 8 e 9 anos, com consentimento escrito dos pais ou responsáveis para participação no estudo e que participaram de todas as etapas do estudo. Não foram incluídas nessa amostra as crianças que faziam uso de algum medicamento ou possuíam alguma alteração de saúde que pudessem interferir em seu estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial, metabolismo glicídico ou alguma deficiência física, cognitiva ou múltipla e aquelas em que não foi possível o contato com os pais ou responsáveis após três tentativas ou que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

A coleta de dados foi realizada por meio de três encontros na Universidade Federal de Viçosa. No primeiro encontro, os responsáveis pelas crianças responderam a um questionário com questões relativas aos dados socioeconômicos, demográficos, clínico, histórico familiar e o primeiro recordatório 24 horas (R24h) (APÊNDICE D). Já as crianças, responderam sobre a oferta dos alimentos nas escolas, aceitação e adesão. No segundo encontro realizou-se a aferição de medidas antropométricas, avaliação da composição corporal, aferição da pressão arterial, realização dos exames bioquímicos e aplicação do segundo R24h. No terceiro encontro, foi aplicado o último R24h e foram entregues os resultados dos exames bioquímicos com orientações para os responsáveis e para a criança. A figura 1 apresenta o esquema da coleta de dados, para melhor compreensão das etapas (ROCHA, 2017). Aqueles que tiveram alterações nas avaliações realizadas receberam orientação nutricional e foram encaminhados para os serviços públicos de saúde. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, segundo parecer nº 663.171 (ANEXO 1).

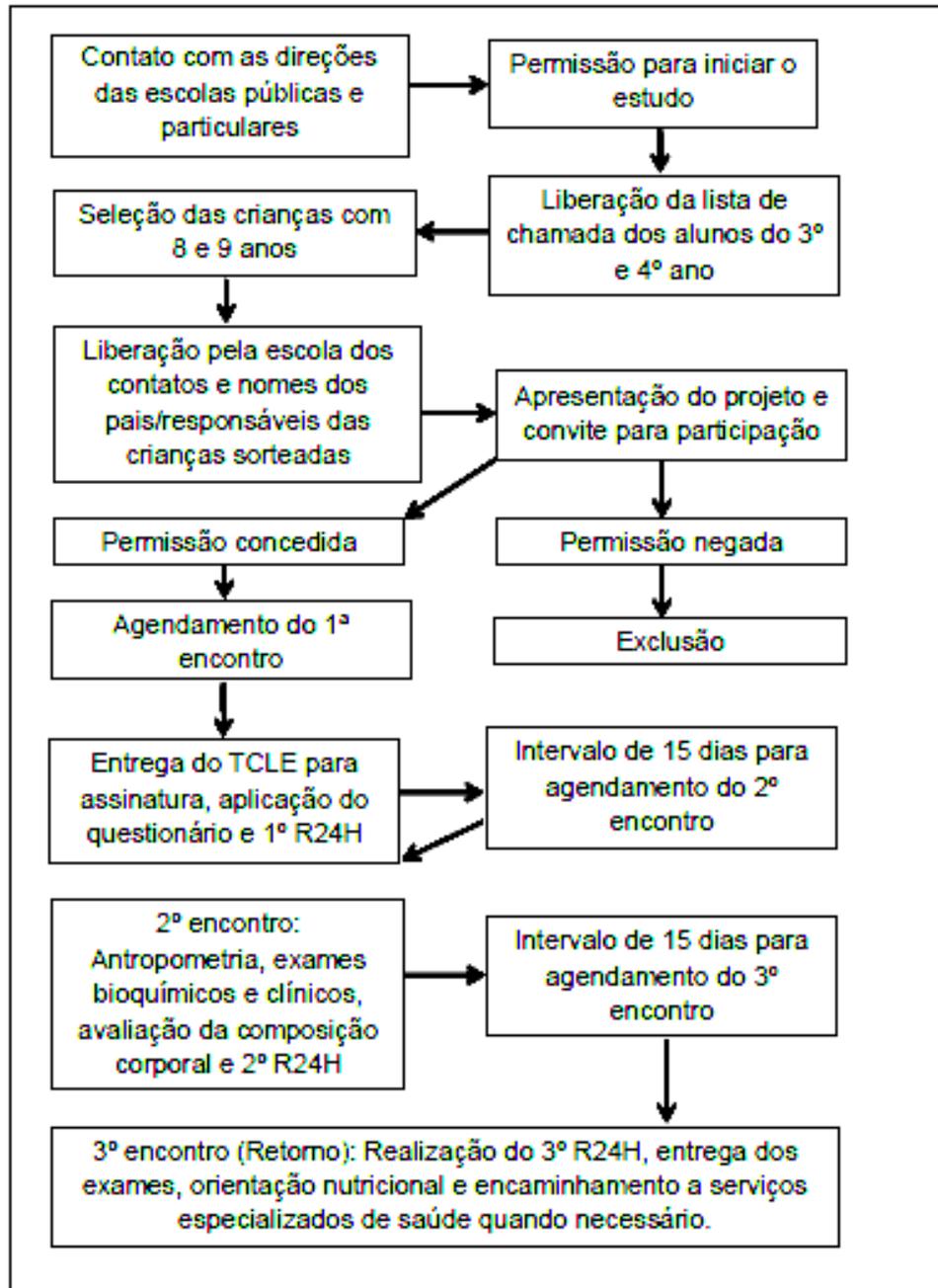


Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados dos participantes do estudo PASE (ROCHA, 2017).

4.2.2. *Estudo PROLAC*

Trata-se de uma coorte retrospectiva, conduzida com crianças nascidas na maternidade do Hospital São Sebastião, em Viçosa (MG), e que foram acompanhadas pelo PROLAC no primeiro ano de vida. Por meio de consulta a prontuários de acompanhamento nutricional realizadas no período, foram obtidos dados dos seis primeiros meses de vida das crianças que também foram avaliadas nas idades entre 4 e 7 anos. Para fins de uma análise apenas transversal para o presente estudo, considerou-se apenas informações coletadas nas idades entre 4 e 7 anos.

Foram incluídas crianças com idade entre 4 e 7 anos, que continham dados de identificação no prontuário de atendimento que permitisse a localização (três tentativas de contato com o responsável pela criança em visita domiciliar), consentimento escrito dos pais ou responsáveis para participação e realização de todas as etapas do estudo. Não participaram as crianças que faziam uso de medicamentos ou alguma alteração de saúde que pudesse interferir no seu estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial e metabolismo glicídico aos 4-7 anos.

Na primeira etapa foram selecionados prontuários de 371 crianças atendidas pelo PROLAC no período entre agosto de 2003 (início das atividades do PROLAC) a novembro de 2007 (data limite para que as crianças tivessem 4 anos até início da coleta de dados do estudo), considerando os critérios de inclusão do estudo. Essa coleta de dados ocorreu entre novembro de 2010 a dezembro de 2011, e a amostra avaliada nessa etapa foi de 257 crianças. Na segunda etapa, realizada no período de janeiro de 2015 a março de 2016, foram coletados os dados das crianças que foram acompanhadas no PROLAC entre dezembro de 2007 a janeiro de 2011 (data limite para que as crianças tivessem 4 anos até o início da coleta de dados do estudo). Assim, 298 crianças foram elegíveis para o estudo, e a amostra avaliada aos 4-7 anos foi de 146 crianças. Ao final, considerando-se as duas etapas da coleta de dados, a amostra final do estudo foi de 403 crianças.

Para este estudo, foram incluídas as crianças que apresentassem dados completos de antropometria e exames bioquímicos envolvidos nas análises (peso, estatura, perímetro da cintura, perímetro do quadril, percentual de gordura total e androide, glicemia e insulina de jejum, colesterol total e frações e triglicerídeos), desta forma, as análises foram realizadas com dados de 141 crianças.

O detalhamento da coleta de dados pode ser encontrado na figura 2 (VIEIRA, 2017). No primeiro encontro, os responsáveis preencheram três registros alimentares em dias não consecutivos sendo dois em dias de semana e um no final de semana, sendo entregues orientações sobre a forma correta de preenchimento dos registros. Também foi entregue um formulário com orientações para as escolas e creches para serem preenchidos por estas instituições em relação às crianças que as frequentavam. O segundo encontro ocorreu na Divisão de Saúde da UFV, com avaliações do estado nutricional, da composição corporal, dos parâmetros bioquímicos e da pressão arterial das crianças, com o protocolo previamente entregue aos responsáveis. No terceiro momento, foi realizado o atendimento nutricional individualizado das crianças, com a presença dos pais, sendo também aferida a pressão arterial e aplicados os questionários semiestruturados para obtenção de informações sociodemográficas e de hábitos de vida das crianças.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Nº 892476/2014) (Anexo 2). As crianças foram incluídas no estudo mediante a assinatura do TCLE pelos responsáveis. Todas as crianças receberam atendimento nutricional individualizado, com entrega dos resultados das avaliações e de orientações nutricionais e, quando necessário, encaminhamento a consulta com pediatra.

4.3. Avaliação antropométrica e da composição corporal

Em ambos os estudos, a coleta de dados foi realizada por um membro da equipe treinado, em ambiente apropriado, com os voluntários sem calçados e usando roupas leves (Estudo PASE: APÊNDICE E), segundo técnicas preconizadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Foram realizadas aferições das medidas antropométricas peso, altura e perímetro da cintura (PC). No estudo PASE, também foi aferido o perímetro do pescoço (PP). A composição corporal avaliada pela absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA).

O peso foi aferido em balança digital eletrônica, com capacidade de 150 kg e a estatura foi mensurada utilizando um estadiômetro, dividido em centímetros e subdividido em milímetros, de acordo com as normas preconizadas por Jelliffe (1968) (JELLIFFE, 1968).

Com os dados obtidos de peso e estatura, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), e para a classificação do estado nutricional das crianças foram utilizados os pontos de corte de IMC por idade (IMC/I) em escore-z, preconizados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006 e WHO, 2007). Foram consideradas crianças com excesso de peso aquelas com sobrepeso e obesidade.

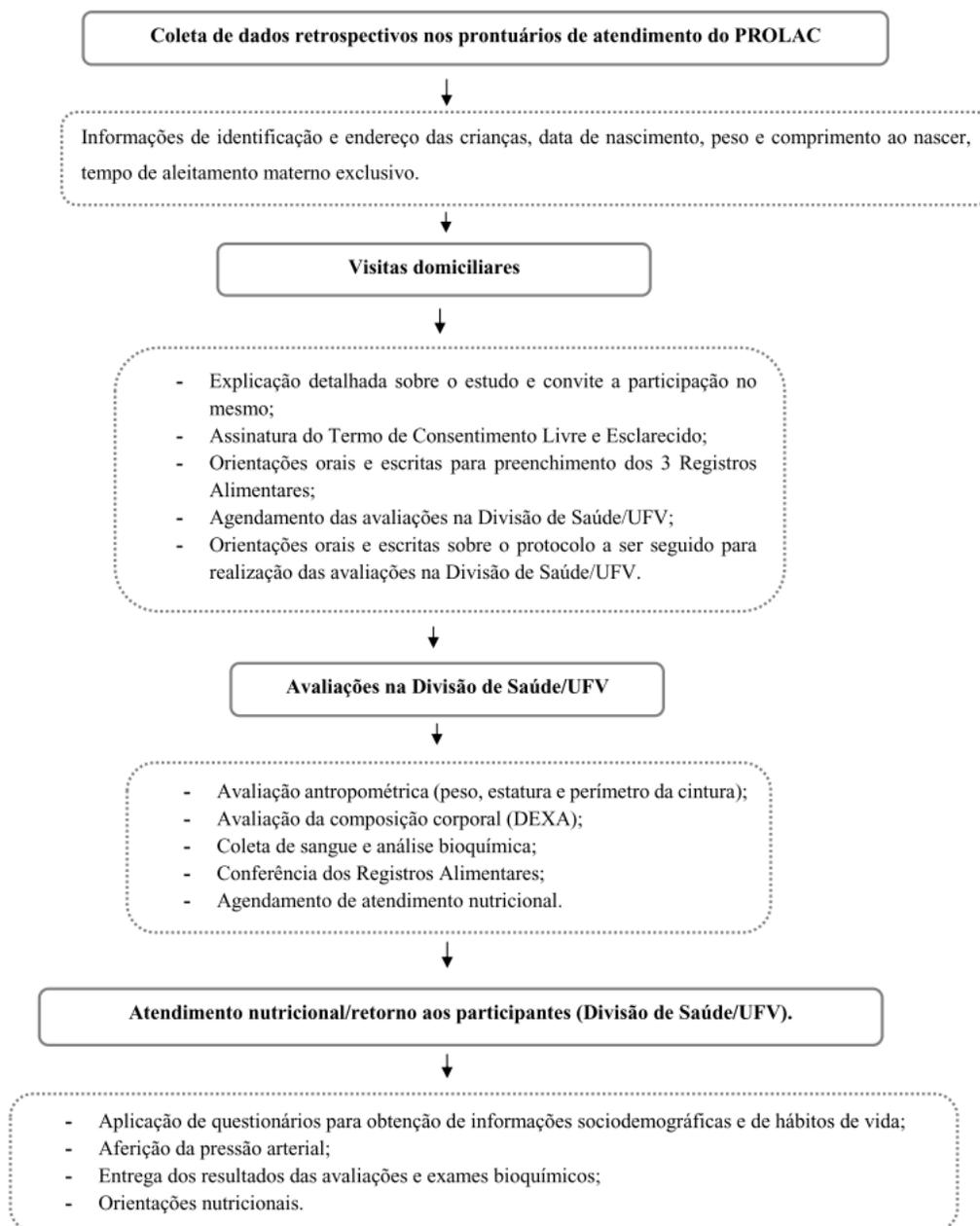


Figura 2. Representação esquemática da coleta de dados do estudo PROLAC (VIEIRA, 2017)

Para avaliar o PC foi utilizada fita métrica inelástica, inextensível, com precisão de 0,1cm. A medida foi realizada ao nível da cicatriz umbilical. As crianças permaneceram em posição ortostática, com o abdômen relaxado, braços lateralmente ao corpo, pés unidos e seu peso igualmente sustentado pelas duas pernas. A relação cintura/estatura (RCE) foi obtida pela razão entre perímetro da cintura e estatura (ASHWELL; HSIEH, 2005). Os valores de PC e RCE foram considerados alterados quando superiores aos pontos de corte propostos por Filgueiras et al. (2019) que são: 65,0 e 68,8cm para o PC e 0,49 e 0,47 para o RCE para meninos e meninas, respectivamente (FILGUEIRAS et al., 2019b).

O perímetro do pescoço (PP) foi avaliado com a criança em pé, ereta, no plano horizontal de Frankfurt, utilizando uma fita métrica inextensível, abaixo da proeminência laríngea no pescoço, perpendicularmente ao maior eixo do pescoço, sendo exercida pressão mínima, permitindo o contato completo da fita com a pele e foi considerado alterado quando superior a 28,3cm em meninas 28,6cm em meninos (LOHMAN; ROCHE e MARTORELL, 1998; FILGUEIRAS et al., 2019a). Foram coletados os dados de gordura corporal total e androide (Kg) e seus respectivos percentuais, para ambos os estudos. Para o estudo PASE, também foram coletados os dados de gordura ginoide e seu percentual. Com os valores de percentual de gordura androide e ginoide, calculou-se a razão gordura androide/ginoide (RAG). O excesso de gordura corporal foi classificado utilizando os pontos de corte referentes aos percentis 85 conforme proposto por McCarthy et al. (2006) e segundo os pontos de corte propostos por Lohman (1992) (LOHMAN, 1992; MCCARTHY; ASHWELL, 2006). Foram considerados como valores aumentados de gorduras androide e ginoide também os valores acima do percentil 85, segundo sexo.

4.4. Avaliação Bioquímica e da Pressão Arterial

Os exames bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV. Foram coletados por punção venosa com as crianças em jejum de 12 horas, sendo avaliadas as concentrações séricas de glicemia de jejum, insulina, triglicerídeos, colesterol total (CT) e frações lipídicas (LDL-c e HDL-c) (APÊNDICE E). Para o estudo PASE, também foram realizados os exames de adiponectina, leptina, homocisteína e apolipoproteínas A1 e B (ApoA1 e ApoB).

As concentrações séricas dos lipídios foram classificadas segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (CT \geq 170mg/dL; LDL-c \geq 110mg/dL; HDL-c $<$ 45mg/dL; TG \geq 75mg/dL) (FALUDI et al., 2017). Foram calculadas as razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c e ApoB/ApoA1 e, devido à ausência de pontos de corte, valores iguais ou superiores ao percentil 85 foram considerados aumentados. O mesmo se refere à classificação dos parâmetros homocisteína, leptina e ApoB. Para os parâmetros ApoA1 e adiponectina, valores menores ou iguais ao percentil 15 foram considerados baixos.

A intolerância à glicose foi diagnosticada de acordo com o American Diabetes Association. As concentrações plasmáticas de insulina $>15\mu\text{U/mL}$ foram classificadas como hiperinsulinemia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006). O risco de RI foi calculada por meio de três métodos: o HOMA-IR, o Índice TyG e o HOMA-AD. Valores de HOMA-IR maiores que 2,5 ou maiores que o percentil 75, segundo a fórmula: $\{[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}]/22,5\}$ foram considerados alterados (MATTHEWS et al., 1985; MADEIRA et al., 2008; SHASHAJ, 2015). O índice TyG foi calculado através da fórmula: $\text{Ln}[\text{triglicerídeos em jejum(mg/dL)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)}]/2$ e expresso em escala logarítmica, com pontos de corte estabelecidos por uma curva ROC neste estudo (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). O HOMA-AD foi calculado segundo a fórmula: $\{[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/l}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}]/(\text{adiponectina sérica } (\mu\text{g/ml}))\}$ e pontos de corte estabelecidos por uma curva ROC (MAKNI et al., 2012).

Em relação a pressão arterial, ambos os estudos utilizaram o protocolo estabelecido pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial e utilizaram o equipamento de insuflação automática Omron® HEM 907 (Vernon Hills, USA) no PASE e Omron® HEM-741 CINT no PROLAC. A pressão arterial sistólica ou diastólica foi considerada aumentada quando maior que o percentil 95, proposta pelas VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, segundo idade, sexo e percentil de altura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

As variáveis comportamento sedentário e número de refeições foram utilizadas como variáveis de ajuste. O comportamento sedentário foi definido pelo tempo de tela da

criança (computador, televisão, *vídeo game*) superior a 2h por dia e número de refeições estabelecido pela média dos 3 recordatórios 24h ou registros alimentares.

4.5. Análises Estatísticas

Os dados foram digitados e armazenados no *Microsoft Office Excel 2007* e as análises estatísticas foram realizadas no *software Stata* versão 13.0, adotando o nível de significância de 5% em todas as análises. O teste de *Shapiro-Wilk* foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis.

As análises descritivas dos dados foram realizadas por meio de frequências, médias e desvios-padrão, medianas e intervalo interquartil. Os testes *t* de Student, Mann-Whitney e ANOVA *one-way*, com *post-hoc* de Tukey, foram utilizados para comparação das médias e medianas. Para avaliar a associação entre o risco cardiometabólico e a RI estimada pelo índice TyG, foi utilizado o Qui-Quadrado de Pearson.

Modelos de regressão de Poisson foram utilizados para verificar associação entre a RI, definida pelo índice TyG (variável dependente), e os fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes). As variáveis que não foram categorizadas por sexo, foram ajustadas por sexo e idade. Variáveis com menor nível de significância $P \geq 0,05$ foram excluídas uma a uma do modelo até a definição do modelo final. O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi usado para verificar o ajuste do modelo final. A razão de prevalência (RP) com IC 95% foi utilizada como medida de associação. Os ajustes dos modelos de regressão logística foram avaliados pelo Teste de *Hosmer & Lemeshow* (*Goodness of fittest*).

Análises de regressão linear simples e múltipla foram utilizados para avaliar associação entre o HOMA-AD (variável dependente) e o grupo de acúmulo de fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes). Análises bivariadas foram realizadas entre HOMA-AD e as variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e clínicas. No modelo não-ajustado, variáveis com valor de $P < 0,20$ foram consideradas para inclusão no modelo ajustado. Variáveis com menor nível de significância ($P \geq 0,05$) foram tomadas uma a uma até a definição do modelo final. Os modelos finais foram avaliados de acordo com os pressupostos da linearidade, homocedasticidade, normalidade, independência, multicolinearidade e resíduos padronizados.

Baseado na literatura, foram realizados ajustes por sexo, etnia, presença de diabetes mellitus materno e paterno (autorreferido por meio de questionário semiestruturado – APÊNDICE C), tipo de escola (refletindo a renda), número de refeições por dia e comportamento sedentário.

Para propor pontos de corte para os índices TyG e HOMA-AD, o equilíbrio entre a sensibilidade (S), especificidade (E) e os valores preditivos positivo e negativo (VPP e VPN, respectivamente) foram estimados, avaliando o desempenho destes índices para identificar o risco de RI avaliada por HOMA-IR, através da *Receiver Operating Characteristic* (curva ROC) e calculadas as áreas abaixo das curvas (AUC), com IC de 95%.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2006.

Diabetes care, v. 29 Suppl 1, n. suppl 1, p. S4-42, 2006.

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303–307, 2005.

FALUDI, A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1–76, 2017.

FILGUEIRAS, M. et al. Neck circumference cutoff points to identify excess android fat in Brazilian children. **Jornal de Pediatria**, 2019a.

FILGUEIRAS, M. D. S. et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. Forthcomin, n. 21, 2019b.

JELLIFFE, D. **Evaluación del estado de nutrición de la comunidad**. WHO - Séries Monográficas n°53. Genebra: 1968 Disponível em:

<<https://apps.who.int/iris/handle/10665/41408>>

MADEIRA, I. R. et al. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com Excesso de Peso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 9, p. 1466–1473, 2008.

MAKNI, E. et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, n. 1, p. 26–33, 2012.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MCCARTHY, H. D.; ASHWELL, M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height”. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 6, p. 988–992, 2006.

ROCHA, N. P. **Fatores associados aos padrões alimentares de crianças pré- púberes – um estudo de base populacional em Viçosa-MG**. [s.l.] Universidade Federal de Viçosa, 2017.

SHASHAJ, B. et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. **Acta Diabetologica**, 2015.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7a Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, 2016.

VIEIRA, S. A. **Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade.** [s.l.] Universidade Federal de Viçosa, 2017.

T.G. LOHMAN; A.F ROCHE; R. MARTORELL. Anthropometric standardization reference manual. In: **Human Kinetics Books.** III ed. [s.l: s.n.]. p. 177.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry,** 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Growth reference data for 5-19 years,** 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO child growth standards length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development.** 2006. Disponível em: <https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf>.

5. RESULTADOS

Essa dissertação será apresentada na forma de três artigos científicos, sendo um de revisão e dois originais. São eles:

1. Capacidade preditiva do índice triglicérides-glicose (TyG) para resistência à insulina, síndrome metabólica e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática (Artigo 1);
2. Índice TyG na infância: estimativa de pontos de corte e relação com o risco cardiometabólico (Estudo PASE - Brasil) (Artigo 2);
3. Índice HOMA-AD na infância: estimativa de pontos de corte e associação com a obesidade central (Estudo PASE - Brasil) (Artigo 3).

5.1 Artigo 1

Capacidade preditiva do índice triglicéridos-glicose (TyG) para resistência à insulina e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

Autores: Alice Divina Melo de Brito, Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Mariana De Santis Filgueiras, Lara Gomes Suhett, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Sarah Vieira Ribeiro, Juliana Farias de Novaes

RESUMO

Contexto: A resistência à insulina (RI) na infância possui um papel-chave no desenvolvimento de alterações metabólicas na vida adulta, por isso, diagnosticá-la precocemente é de grande interesse. **Objetivo:** Investigar os estudos que avaliaram o índice TyG para a predição de risco de RI e outros fatores de risco cardiometabólicos, bem como os pontos de corte propostos na infância e adolescência. **Metodologia:** Revisão sistemática elaborada de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. A busca foi realizada nas bases de dados Lilacs, PubMed e Portal de Periódicos da CAPES, utilizando os seguintes termos: TyG index OR triglyceride-glucose index OR triglyceride and glucose index AND children OR adolescente*. O risco de vieses dos artigos selecionados foi avaliado pelo método do *National Heart, Lung, and Blood Institute Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*. **Resultados:** Foram incluídos 8 artigos nesta revisão sistemática. Todos foram estudos observacionais com desenho transversal e com uma população infanto-juvenil de 4 a 19 anos de idade provenientes dos Estados Unidos, Coreia, México, Brasil e Irã. **Conclusão:** O índice TyG apresentou associação forte e positiva com os outros métodos de predição de RI e parece ser vantajosa para predição do risco de RI e do risco cardiometabólico em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Resistência à insulina, Crianças, Adolescentes, Biomarcadores.

Title: Predictive capacity of the Triglyceride-Glycose (TyG) Index for insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review.

ABSTRACT

Background: Insulin resistance (IR) in childhood plays a key role in the development of metabolic changes in adult life, so early diagnosis is of great interest. **Objective:** To investigate the studies that evaluated the TyG index for the prediction of risk of IR and other cardiometabolic risk factors, as well as the proposed cutoff points in childhood and adolescence. **Methodology:** Systematic review elaborated according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes (PRISMA). The search was performed in the Lilacs, PubMed and Portal of Periodic Databases of CAPES, using the following terms: TyG index OR triglyceride-glucose index OR triglyceride and glucose index AND children OR adolescent*. The risk of biases in selected articles was assessed by the National Heart, Lung, and Blood Institute Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. **Results:** 8 articles were included in this systematic review. All were observational studies with a cross-sectional design and with an infant-juvenile population of 4 to 19 years old from the United States, Korea, Mexico, Brazil and Iran. **Conclusion:** The TyG index showed a strong and positive association with the other prediction methods and appears to be advantageous for predicting the risk of IR and cardiometabolic risk in children and adolescents.

Key words: Insulin resistance, Children, Adolescents, Biomarkers.

INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade em crianças e adolescentes vem aumentando mundialmente. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2016 mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos tinham sobrepeso ou obesidade, os quais podem causar graves consequências na infância e vida adulta, como hipertensão, dislipidemias, síndrome metabólica (SM), doença hepática gordurosa não alcoólica, complicações psicossociais, resistência à insulina (RI) e diabetes mellitus (DM) (HAN; LAWLOR; KIMM, 2010; KIM et al., 2016; KOYUNCUOĞLU GÜNGÖR, 2014; WHO, 2017).

A RI, estado que a responsividade dos tecidos-alvo às concentrações normais de insulina é reduzida, possui um papel-chave nesses desfechos, principalmente no DM tipo 2 e na SM e, por essa razão, avaliar a RI e diagnosticá-la precocemente é de grande interesse na infância (SESTI, 2006; VASQUES et al., 2011). Um método de avaliação emergente, principalmente em adultos, é o índice triglicérideos-glicose (TyG), um produto do triglicérideo (TG) e glicose de jejum (VERDUCI et al., 2015). Em comparação ao padrão-ouro (*clamp*) e ao HOMA-IR, esse método tem-se demonstrado útil para o risco de RI em adultos (GUERRERO-ROMERO et al., 2010; VASQUES et al., 2011; IRACE et al., 2013; DU et al., 2014). Além disso, apresenta-se como marcador de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2, SM e doenças cardiovasculares, como aterosclerose (IRACE et al., 2013; UNGER et al., 2014; DU et al., 2014;).

Até o momento, não foram encontradas outras revisões sistemáticas que investigaram a capacidade preditiva do índice TyG para o risco de RI e o risco cardiometabólico em crianças e adolescentes, segundo o nosso conhecimento. A fim de se conhecer os estudos existentes com esse novo marcador do risco de RI na infância e adolescência, esta revisão teve o objetivo investigar os estudos que avaliaram o índice TyG para a predição do risco de RI e de outros fatores de risco cardiometabólicos, bem como os pontos de corte propostos para essa população.

METODOLOGIA

- Identificação e seleção dos estudos

Esta revisão sistemática foi elaborada a partir da pergunta norteadora: “É vantajosa a utilização do índice TyG para predição do risco de RI e outros fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes?” Conduziu-se a revisão sistemática no período de agosto de 2018 a janeiro de 2019, de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA – APENDICE F) (MOHER et al., 2009), e foi registrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) pelo número de registro CRD42018100726.

Realizou-se a busca sistemática de artigos originais sobre a utilização do índice TyG na predição do risco de RI e outras doenças cardiometabólicas em crianças e adolescentes, nas bases de dados *Latin-American and Caribbean System on Health Sciences Information* (Lilacs), PubMed e no Portal de Periódicos da CAPES. A pesquisa foi realizada sem limitação geográfica e de data de publicação dos estudos, nos idiomas inglês, português e espanhol, seguindo a estratégia com os seguintes termos: (“TyG index” OR “triglyceride-glucose index” OR “triglyceride and glucose index”) AND (“children” OR “adolescent*”). O “*” faz com que a base de dados pesquise também todas as combinações com o prefixo “adolescent”, como “adolescents”.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram adotados:

- 1) Inclusão: estudos observacionais e de intervenção publicados, que avaliaram a utilização do índice TyG na predição do risco de RI e/ou risco cardiometabólico em crianças e adolescentes (2 a 19 anos);
- 2) Exclusão: estudos publicados com adultos, idosos, gestantes, nutrízes e lactentes; animais ou células; crianças e adolescentes hospitalizados e/ou com características especiais que pudessem interferir no funcionamento normal do organismo, como autismo, síndrome de Down, doenças renais; estudos em duplicata; literatura cinzenta; revisões e metanálises; resumos de congressos; livros e capítulos de livros; monografias, dissertações e teses.

Inicialmente, procedeu-se a leitura dos títulos e resumos dos artigos, aos quais, caso atendessem aos critérios iniciais de seleção, prosseguia-se para a leitura do texto na íntegra (Figura 1). Para a verificação da elegibilidade dos artigos, foi utilizado um formulário padrão (APÊNDICE H) (MOHER et al., 2009).

- Extração dos dados

Os dados foram extraídos independentemente por meio de planilha padrão, formulada pelo programa *Microsoft Excel*®. Foram coletadas informações de autor e ano de publicação, tipo de estudo, origem e tamanho da amostra, idade, características das amostras, grupos, exames laboratoriais, fatores de confundimento, desfecho, análises estatísticas e ajustes.

- Avaliação da qualidade dos estudos

O risco de vieses foi avaliado pelo método do *National Heart, Lung, and Blood Institute Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* (APENDICE G) (NHLBI, 2017).

A análise do risco de vieses foi apresentada na Tabela 1. Todos os estudos apresentaram um somatório satisfatório na avaliação de qualidade.

RESULTADOS

- Seleção e descrição dos estudos

Pela busca sistemática de estudos nas principais bases de dados selecionadas, foram encontrados um total de 28 artigos referentes ao tema. Após leitura de títulos, resumos e texto completo e submissão ao formulário padrão de elegibilidade (APENDICE H), foram incluídos 8 artigos para esta revisão sistemática (Figura 1).

As características descritivas dos artigos são apresentadas na Quadro 1. Todos foram estudos observacionais com desenho transversal, realizados com crianças e adolescentes, saudáveis, obesos ou com alterações metabólicas, na faixa etária de 4 a 19 anos de idade. Os estudos foram realizados com participantes americanos (NOR et al., 2015; MOON; PARK; AHN, 2017), coreanos (KIM et al., 2016; KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017), mexicanos (RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017), brasileiros (RIBEIRO et al., 2018) e iranianos (ANGOORANI et al., 2018).

O quadro 2 apresenta as metodologias e principais resultados dos estudos selecionados para esta revisão.

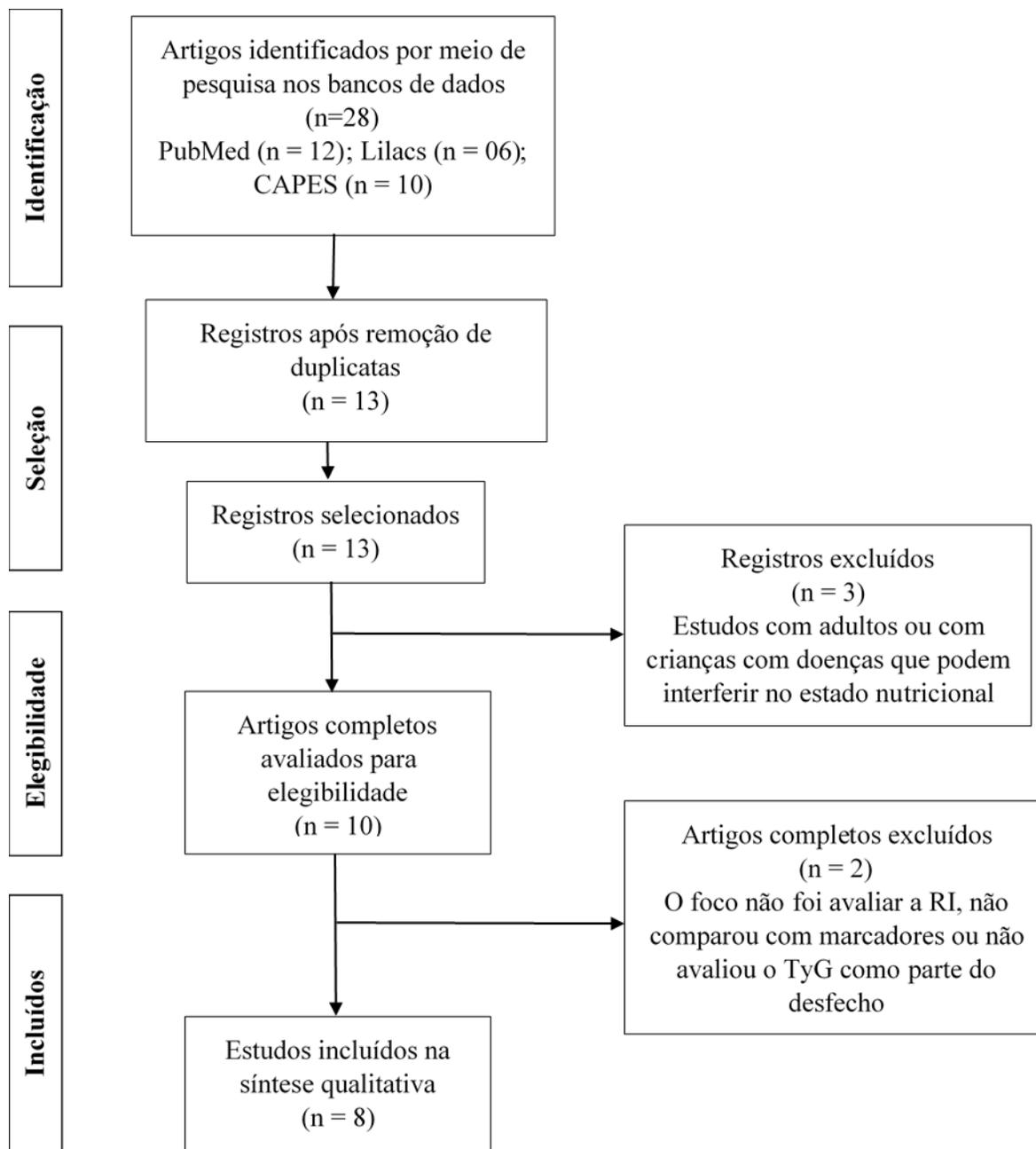


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

- Índice TyG e Resistência à insulina

Dos 8 estudos selecionados, 4 deles avaliaram a capacidade do índice TyG em prever o risco de RI. Rodríguez-Morán et al. (2017) e Nor et al. (2018), aplicaram análises de coeficientes de correlação de Pearson e Spearman para avaliar a associação do índice TyG com o método padrão-ouro (*clamp*, cuja presença de RI é determinada pelos

valores de Rd estimulada por insulina e taxas totais de metabolismo da glicose) e encontraram associação significativa inversa em crianças mexicanas púberes e pré-púberes, obesas, com pré-diabetes e com DM2, negras e brancas. Kang et al. (2017) compararam a capacidade preditiva para o risco de RI do índice TyG com o HOMA-IR e encontraram uma correlação positiva; já Ribeiro et al. (2018) encontraram uma prevalência de 42,3% de RI pelo índice TyG, concluindo ser um método útil para predição do risco de RI. Ainda, Rodrigues-Moran et al. (2017) encontraram alta concordância entre o índice TyG e o HOMA-IR em meninos e menina, púberes e pré-púberes.

Os principais fatores relacionados a valores aumentados do índice TyG de acordo com os dados analisados nos estudos foram: padrão alimentar não saudável, sedentarismo, obesidade, pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2, hiperglicemia, elevado HOMA-IR e dislipidemia (Figura 2).

- Índice TyG e outros fatores de risco cardiometabólico

Para determinação de SM nas crianças e adolescentes, foram usados os critérios Cook et al. (2003), de Ferranti et al. (2004), Federação Internacional de Diabetes (IDF) e Painel de Tratamento do Adultos III (ATP III, 2001). Independentemente do método, o índice TyG apresentou boa capacidade em predizer SM. Moon et al. (2017) avaliaram adolescentes coreanos e americanos (mexicano-americanos, brancos não-hispânicos, negros não-hispânicos) de 12 a 19 anos através dos três primeiros critérios. Os valores de TyG dos adolescentes negros não-hispânicos foram os menores comparado às outras etnias, mas não houve diferença significativa entre mexicano-americanos e brancos não-hispânicos e os dos adolescentes coreanos foram levemente menores que estes. Kim et al. (2016), ao avaliarem adolescentes coreanos de 10 a 18 anos, encontraram que o índice TyG foi melhor em predizer SM pelos critérios de Cook et al., de Ferranti et al. e IDF que o HOMA-IR. Angoorani et al. (2018), determinando SM pelo critério ATP III em crianças iranianas, concluíram que este índice foi clinicamente útil para o diagnóstico de SM nessa faixa etária.

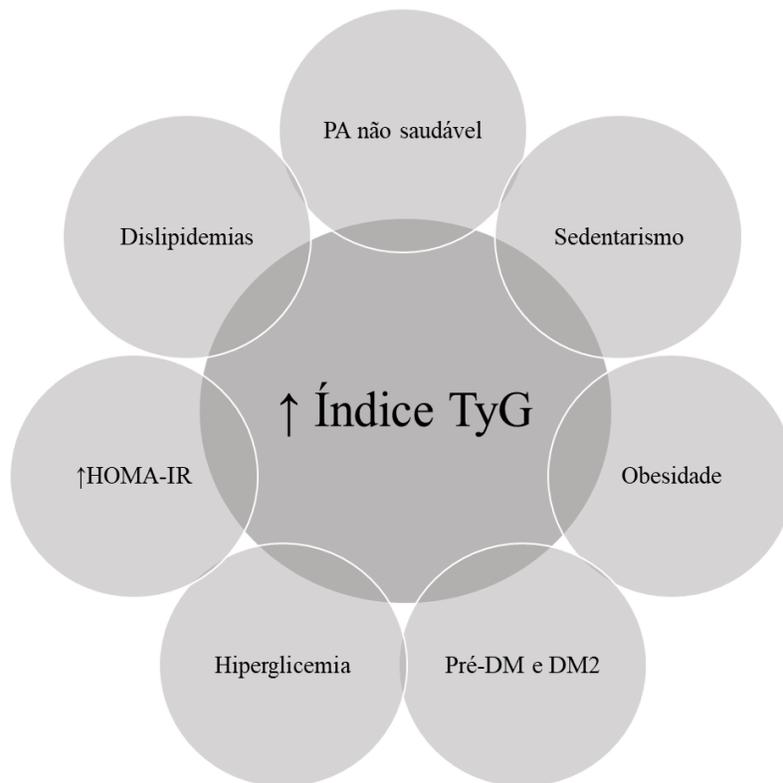


Figura 2. Fatores de risco relacionados aos maiores valores do índice TyG. Legenda: DM: Diabetes Mellitus; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment*; PA: Padrão alimentar; RCV: Risco cardiovascular; TyG: triglicerídeos-glicose.

No estudo de Simental-Mendía et al. (2017), participantes que apresentavam maior risco cardiovascular (ocorrência de pelo menos um dos seguintes: PAS e/ou PAD \geq percentil 90; TG \geq 100 mg/dl; HDL-c \leq 40 mg/dl; e glicemia de jejum \geq 100 mg/dl) tinham maior valor de TyG comparado àqueles sem risco cardiovascular. Além disso, aqueles que se encontravam nos maiores quintis de TyG, possuíam maiores concentrações de glicemia de jejum e triglicerídeos (como esperado, já que ambas as variáveis fazem parte da fórmula do índice TyG) e menores de HDL-c, comparados àqueles nos menores quintis e o índice TyG elevado foi significativamente associado com hipertrigliceridemia, baixo HDL-c e hiperglicemia. Outros estudos obtiveram associações significativas entre o índice TyG e alguns marcadores de risco cardiometabólico, tais como como adiposidade corporal total, central (RIBEIRO et al., 2018), obesidade e nível de tolerância à glicose (normal, pré-DM e DM2) (NOR et al., 2015).

Além destes fatores de risco cardiometabólico, o índice TyG teve associação positiva com a maior adesão ao padrão alimentar “não-saudável” e associação negativa com

o nível de atividade física (RIBEIRO et al. 2018).

- Pontos de Corte

Sete dos oito artigos analisados calcularam uma curva ROC para determinação ponto de corte para o índice TyG: 4 para predição do risco de RI (NOR et al., 2015; KANG et al., 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017; RIBEIRO et al., 2018) e 3 para SM (KIM et al., 2016; MOON; PARK; AHN, 2017; ANGOORANI et al., 2018). Dentre os que estratificaram o ponto de corte por sexo, os valores variaram entre 4,75 e 8,47 para meninas e 4,70 e 8,47 para meninos. Quando estratificados por critérios de determinação da SM, os valores variaram entre 8,35 e 8,55 para Cook et al., 8,15 e 8,45 para de Ferranti et al. e 8,15 e 8,66 para o IDF. Considerando todos os pontos de corte estabelecidos pelos estudos incluídos, independente de estratificação, o menor valor de corte foi 4,65 e o maior valor foi 8,66.

Cabe destacar, que o grande intervalo entre os valores de TyG encontrado entre o estudo de Rodriguez-Morán et al. (2017) e os outros estudos incluídos nesta revisão, se deu por uma diferença na execução da fórmula matemática para determinação do índice TyG. Enquanto aqueles dividem por 2 o log do produto da glicose em jejum com os triglicerídeos, estes estimam o log do produto da glicose em jejum com os triglicerídeos divididos por 2. Em ambas as formas, os valores de TyG são identificados adequadamente, entretanto, na segunda forma, os valores são maiores.

DISCUSSÃO

Respondendo à pergunta norteadora desta revisão, observou-se que é vantajosa a utilização do índice TyG para predição do risco de RI e outros fatores de risco cardiometabólico, visto que foram encontrados maiores valores do índice TyG em crianças e adolescentes obesos, pré-diabéticos ou com diabetes tipo 2 já diagnosticada, com RI avaliada pelo HOMA-IR, que apresentavam acúmulo de fatores de risco cardiovascular, aquelas com maior adesão a um padrão alimentar não saudável, sedentárias, com maiores valores de triglicerídeos e glicemia em jejum e menores valores de HDL-c.

Desconsiderando fatores de risco não modificáveis, como etnia, puberdade e condições genéticas ou adquiridas raras, caracterizadas por lipodistrofia, a obesidade é o

mais importante gatilho para o desenvolvimento de RI (MAFFEIS; MORANDI, 2018), a qual possui correlação com alterações clínicas e metabólicas, principalmente em crianças e adolescentes com excesso de peso (ROMUALDO; DE NÓBREGA; ESCRIVÃO, 2014). Assim, as crianças com RI apresentaram maior predisposição para o desenvolvimento futuro de SM, DM tipo 2 e doenças cardiovasculares (AGRAWAL; GENSURE, 2018).

Romualdo et al. (2014), utilizando o HOMA-IR para avaliar a RI de indivíduos obesos com idade entre 5 e 14 anos, observaram que os indivíduos insulinoresistentes apresentavam maiores valores de IMC, perímetro da cintura, triglicédeos e menores concentrações de HDL-c, o que corrobora com a relação existente entre obesidade, RI e dislipidemias nessa faixa etária (ROMUALDO; DE NÓBREGA; ESCRIVÃO, 2014).

Além de todos esses fatores, uma alimentação e estilo de vida não saudáveis contribuem para o desenvolvimento da obesidade, RI, DM tipo 2 e outras doenças crônicas. Padrões alimentares não saudáveis, caracterizados por menor consumo frutas, verduras, oleaginosas e peixes (*in natura* ou minimamente processados), e maior ingestão de grãos refinados, bebidas açucaradas e alimentos processados, estão entre as principais causas de obesidade e DM tipo 2, e têm sido consistentemente associados com a RI e tolerância à glicose prejudicada, as quais precedem o desenvolvimento de DM tipo 2 (PERKISON; ADEKANYE; DE OLIVEIRA OTTO, 2018).

De acordo com as análises de ponto de corte pela curva ROC para predição de RI e síndrome metabólica, os valores do índice TyG variaram entre 4,65 a 8,66 em todos os grupos (KIM et al., 2016; KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017; NOR et al., 2015; ANGOORANI et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018). É importante destacar também que a especificidade para os pontos de corte estabelecidos em sua maioria foi mais baixa em relação à sensibilidade (NOR et al., 2015; KIM et al., 2016; KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017; ANGOORANI et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018), constatando a importância da realização de outros testes mais específicos para confirmar o diagnóstico, caso o risco de RI seja determinado pelo índice TyG (RIBEIRO et al., 2018).

Outra questão importante com relação a esta variação dos pontos de corte encontrados, e destacada pelos estudos selecionados, é a influência que o valor do índice TyG sofre, principalmente, pela etnia (NOR et al., 2015; KANG et al., 2017; MOON;

PARK; AHN, 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017), grau de maturação sexual (NOR et al., 2015; KIM et al., 2016; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017) e sexo (NOR et al., 2015; ANGOORANI et al., 2018). Desse modo, os pontos de corte já estabelecidos na literatura devem ser avaliados com cuidado na prática clínica e nos estudos epidemiológicos, sendo importante considerar a raça, o sexo e o grau de puberdade no momento de escolher um valor de referência.

Poucos estudos utilizaram o método *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico como referência para as análises (NOR et al., 2015; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017), e estes encontraram uma correlação negativa entre o índice TyG e as unidades de avaliação do *clamp*. Ressalta-se que a execução deste método padrão-ouro para a determinação de RI é laboriosa, demorada, dispendiosa e invasiva, principalmente quando utilizado com crianças (CHIARELLI; MARCOVECCHIO, 2008; LEVY-MARCHAL et al., 2010). Por esse motivo, muitos estudos utilizaram o HOMA-IR como método de referência para determinação de ponto de corte (KIM et al., 2016; KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017; ANGOORANI et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018).

Quando comparado a outros preditores de RI, como a razão TG/HDL-c e o HOMA-IR, o índice TyG demonstrou forte correlação com a razão TG/HDL-c, alta concordância e correlação moderada positiva com o HOMA-IR (KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017). Apesar de não diferir significativamente em relação à razão TG/HDL-c quando correlacionados ao HOMA-IR, o índice TyG possui a vantagem de basear-se nos níveis de glicose em jejum. Já foi demonstrado que a glicemia em jejum na infância está diretamente relacionada ao desenvolvimento de RI, disfunção das células beta, pré-DM e DM tipo 2 em jovens adultos. Assim, o componente glicêmico em jejum do índice TyG pode potencializá-lo para a predição de diabetes em relação à razão lipídica (NGUYEN et al., 2010; O'MALLEY et al., 2010; KANG et al., 2017).

O índice TyG é mais simples de ser obtido que o HOMA-IR, com base nos componentes de suas fórmulas matemáticas. Cabe destacar que o índice TyG parece refletir principalmente a RI muscular, visto que um possível aumento nos triglicerídeos no plasma

pode ser capaz de interferir no metabolismo normal da glicose no músculo, causando uma sensibilidade reduzida à insulina. Já o HOMA-IR, parece refletir a RI hepática, uma vez que expressa a habilidade da insulina basal suprimir a produção de glicose hepática em situações de jejum (GOODPASTER; STORLIEN, 2002; IRACE et al., 2013; KELLEY; LEE et al., 2014).

A principal limitação desta revisão é a escassez de estudos que avaliaram o índice TyG em crianças/adolescentes com diferentes etnias e graus de puberdade. A falta de um consenso sobre a definição da SM, principalmente nas crianças com idade menor ou igual a 9 anos, também é um fator limitante. Além disso, devido a heterogeneidade dos estudos em relação à idade, etnia e métodos de investigação das variáveis, não foi possível realizar uma meta-análise dos dados. Por outro lado, esta revisão tem a vantagem de ter como base a maioria dos pontos do método PRISMA e contar com uma avaliação de qualidade dos estudos por meio do método NHLBI.

Conclui-se que a utilização do índice TyG para predição do risco de RI e de outros fatores de risco cardiometabólicos parece ser vantajosa, visto que é um método não invasivo, e que utiliza componentes comuns à prática clínica, tornando-o acessível e de baixo custo. Também, por apresentar forte associação positiva com os outros métodos, é considerado um preditor importante da RI e pode ser utilizado para triagem de crianças e adolescentes em risco visando a prevenção de doenças cardiovasculares na vida adulta.

Referências

AGRAWAL, S.; GENSURE, R. Commentary on the Impact of Obesity on Pediatric Diabetes. **Clinical Therapeutics**, p. 1–7, 2018.

ANGOORANI, P. et al. Validity of triglyceride–glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. **Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.

CHIARELLI, F.; MARCOVECCHIO, M. L. Insulin resistance and obesity in childhood. **European Journal of Endocrinology**, v. 159, n. SUPPL. 1, p. 67–74, 2008.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, p. 146, 2014.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A.; KIMM, S. Y. Childhood obesity. **The Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737–1748, 2010.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, jul. 2013.

KANG, B. et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 5, p. 789–792, 2017.

KELLEY, D. E.; GOODPASTER, B. H.; STORLIEN, L. Muscle triglyceride an insulin resistance. **Annual Review of Nutrition**, v. 22, n. 1, p. 325–346, 2002.

KIM, J. W. et al. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 143, 2016.

KOYUNCUOĞLU GÜNGÖR, N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, v. 6, n. 3, p. 129–143, 2014.

LEE, S. H. et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: The chungju metabolic disease cohort (CMC) study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 2, 2014.

LEVY-MARCHAL, C. et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 12, p. 5189–5198, 2010.

MAFFEIS, C.; MORANDI, A. Body composition and insulin resistance in children. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 9, p. 1239–1245, 2018.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : The PRISMA Statement. v. 6, n. 7, 2009.

MOON, S.; PARK, J. S.; AHN, Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 3, p. 427–433, 2017.

NGUYEN, Q. M. et al. Fasting Plasma Glucose Levels Within the Normoglycemic Range in Childhood as a Predictor of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Adulthood. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 164, n. 2, p. 124–128, 2010.

NHLBI. **Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies**. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>>.

NOR, N. S. M. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. **Pediatric Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458–465, 2015.

O'MALLEY, G. et al. High normal fasting glucose level in obese youth: A marker for insulin resistance and beta cell dysregulation. **Diabetologia**, v. 53, n. 6, p. 1199–1209, 2010.

PERKISON, W. B.; ADEKANYE, J. A.; DE OLIVEIRA OTTO, M. C. Dietary Interventions and Type 2 Diabetes in Youth: a Fresh Look at the Evidence. **Current Nutrition Reports**, 2018.

- RIBEIRO, S. A. V. et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. **Jornal de Pediatria**, n. xx, p. 1–7, 2018.
- RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; GUERRERO-ROMERO, F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 106, n. 6, p. 979–983, 2017.
- ROMUALDO, M. C. D. S.; DE NÓBREGA, F. J.; ESCRIVÃO, M. A. M. S. Insulin resistance in obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 600–607, 2014.
- SESTI, G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 20, n. 4, p. 665–679, 2006.
- SIMENTAL-MENDÍA, L. E. et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 00, n. June, p. 1–6, 2017.
- UNGER, G. et al. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. **Endocrinología y Nutrición (English Edition)**, v. 61, n. 10, p. 533–540, 2014.
- VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, n. 3, p. 8–10, 2011.
- VERDUCI, E. et al. Change in metabolic profile after 1-year nutritional-behavioral intervention in obese children. **Nutrients**, v. 7, n. 12, p. 10089–10099, 2015.
- WHO. **Overweight and obesity**. Disponível em:
<http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_adolescents_text/en/>. Acesso em: 20 out. 2017.

Quadro 1. Características descritivas dos estudos selecionados para a revisão sistemática.

Estudo	Desenho	Origem da amostra	Idade	Nº de participantes	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
Angoorani et al. (2018)	Transversal	Crianças e adolescentes do estudo CASPIAN (2015) - Iran	7-18 anos	3.843 (2.010 meninos e 1833 meninas)	Crianças e adolescentes com exames bioquímicos completos	Ausência de exames bioquímicos
Ribeiro et al. (2018)	Transversal	Crianças de uma coorte retrospectiva de nascimento de Viçosa (MG, Brasil) do PROLAC	4-7 anos	403 crianças (221 meninos e 181 meninas)	Presença de dados de identificação que permitissem localizar as crianças; data de nascimento compatível com idade entre 4 e 7 anos na época do estudo	Não localizados após três tentativas. Não autorização pelos responsáveis. Etapas do estudo incompletas. Problemas que impediram sua participação. Dados incompletos de consumo alimentar e/ou exames bioquímicos.
Simental-Mendía et al. (2017)	Transversal	Crianças e adolescente de Durango (México)	6-15 anos	2.117 (1.036 meninos e 1.081 meninas)	Crianças e adolescente aparentemente saudáveis com peso normal e idade entre 6 e 15 anos	Obesidade, tabagismo, ingestão de álcool, gravidez, diagnóstico prévio de DM, doenças renais, hepáticas, endócrinas, ingestão de drogas ou qualquer tipo de tratamento médico
Rodríguez-Morán et al. (2017)	Transversal	Crianças e adolescentes de Durango (México)	7-17 anos	2.779 (1.299 meninos e 1.480 meninas); 124 subamostra	Crianças e adolescentes saudáveis de 7 a 17 anos	Doenças crônicas ou agudas, gravidez, tabagismo e consumo de álcool e inadequação de exames clínicos/laboratoriais

Quadro 1. Continuação.

Estudo	Desenho	Origem da amostra	Idade	Nº de participantes	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão
Moon et al. (2017)	Transversal	Adolescentes norte-americanos e coreanos da NHANES (1999 a 2012) KNHANES (2005 e 2013), respectivamente	12-19 anos	8.037 (4.263 meninos e 3.774 meninas)	Adolescentes de 12 a 19 anos	Dados incompletos ou inadequados, gestantes, em uso esteroides, hormônios ou medicamentos para dislipidemia, DM, câncer ou asma.
Kang et al. (2017)	Transversal	Crianças e adolescentes da Coreia do Norte (2014)	9-13 anos	221 (168 meninos e 53 meninas)	Crianças e adolescentes não-diabéticos	Dados inadequados de exames de sangue. Diabéticos.
Kim et al. (2016)	Transversal	Crianças e adolescentes do 4 ^a 5 ^a KNHANES (2007-2010)	10-18 anos	3.313 (1.756 meninos e 1.557 meninas)	Crianças e adolescentes de 10 a 18 anos	Indivíduos com dados antropométricos faltantes ou resultados de exames de sangue incompletos
Nor et al. (2015)	Transversal	Crianças e jovens obesos Pittsburgh, Pensilvânia (EUA)	10-20 anos	225 (114 meninos, 111 meninas)	Crianças e adolescentes com IMC \geq P95 e dados completos de lipídeos em jejum, TTOG e Rd estimulada por insulina a partir do HEC. Estágio de <i>Tanner</i> de II a V	Crianças com peso adequado. Pacientes com DM2 com HbA1c > 8,5%

Legenda: DM - Diabetes *Mellitus*; CASPIAN - Vigilância e Prevenção da Infância e Adolescência de Doenças Não Transmissíveis de Adultos; HEC - *Clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico; KNHANES - Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição da Coreia; NHANES - Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição; PROLAC - Programa de Apoio à Lactação; TOTG - Teste oral de tolerância à glicose.

Tabela 1. Análise do risco de vieses pela ferramenta *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies - NHLBI, NIH*

Questões/ Estudos	Nor et al. (2015)	Kim et al. (2016)	Kang et al. (2017)	Moon et al. (2017)	Rodríguez- Morán et al. (2017)	Simental- Mendía et al. (2017)	Ribeiro et al. (2018)	Angoorani et al. (2018)
1. Pergunta da pesquisa	S	S	S	S	S	S	S	S
2. População do estudo	S	S	S	S	S	S	S	S
3. Taxa de elegibilidade da população	S	S	S	S	S	S	N	N
4. Grupos recrutados da mesma população e critérios de elegibilidade uniformes	S	S	S	S	S	S	S	S
5. Justificação do tamanho da amostra	N	N	N	N	N	N	N	N
6. Exposição avaliada antes da medição do resultado	N	N	N	N	N	N	N	N
7. Prazo suficiente para ver um efeito	N	N	N	N	N	N	N	N
8. Diferentes níveis de exposição de interesse	S	S	N	S	S	S	S	S
9. Medidas de exposição e avaliação	S	S	S	S	S	S	S	S
10. Repetição da avaliação da exposição	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11. Medidas de resultado	S	S	S	S	S	S	S	S
12. Cegamento de avaliadores de resultados	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13. Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14. Análises estatísticas	S	N	N	S	S	S	S	S

SOMATÓRIO (Total = 11)	8	7	6	8	8	8	7	7
Avaliação de Qualidade	Justo							

Legenda: S - Sim; N - Não; NA - Não se aplica

Quadro 2. Variáveis e principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ano	Grupos	Variáveis Independentes, Dependentes e Fatores de Confundimento	Principais Resultados	Ponto de Corte
Angoorani et al. (2018)	Grupos etários: 7-12 anos 13-18 anos	<p>VI: IMC, PC, PQ, PP, PC/E, PA, GJ, CT, TG, HDL-c, LDL-c, Índice TyG;</p> <p>VD: SM (ATP III - pelo menos três dos seguintes: TG\geq150mg/dL; HDL-c\leq40mg/dL; GJ\geq100mg/dL; obesidade abdominal: RCE$>$ 0,5 e PAS ou PAD$>$P90 (para idade, sexo e altura)</p>	Média do índice TyG em crianças com PN, SP, Ob foi de 8,19; 8,25; 8,21 (7 a 12 anos) e 8,20; 8,23; 8,20 (13 a 18 anos), respectivamente	<p>Total: 8,33 M: 8,47 F: 8,33</p> <p>7-12 anos: 8,47 M: 8,39 F: 8,33</p> <p>13-18 anos: 8,34 M: 8,47 F: 8,35</p>
Ribeiro et al. (2018)	4-7 anos	<p>VI: IMC, %GC, PC/E, Gordura central, PC, TG, GJ, IJ (subamostra de 141 crianças), HOMA-IR (subamostra), Padrões alimentares, idade, <i>per capita</i>, tempo de tela, nível de atividade física, Tempo de AME;</p> <p>VD: Aumento do índice TyG.</p>	<p>5 PA identificados: "Tradicional", "Não saudável", "Leite e leite com chocolate", "Snacks", "Saudável";</p> <p>> adesão ao PA "não saudável" positivamente associada ao TyG; AF foi negativamente associado ao índice;</p> <p>↑ de 1 unid. nos 4 IAC avaliados > TyG</p>	7,88

Quadro 2. Continuação

Autor/ano	Grupos	Variáveis Independentes, Dependentes e Fatores de Confundimento	Principais Resultados	Ponto de Corte
Simental-Mendía et al. (2017)	Com-RCV; Sem-RCV e 6-9 anos (crianças); 10-15 anos (adolescentes)	<p>VI: Características sociodemográfica; TyG elevado (4,65 e 4,72 em crianças e adolescentes respectivamente.); IMC, idade, PC, Sexo, PA, GJ, CT, HDL-c, TG;</p> <p>VD: Presença de RCV (ocorrência de pelo menos um dos seguintes: PAS ou PAD \geq P90 de acordo com idade, sexo e estatura; TG\geq100mg/dl; HDL-c\leq40mg/dl; e GJ\geq100mg/dl;</p> <p>FC: Idade, sexo, IMC, PC.</p>	<p>Participantes do > quintil de TyG tiveram maior GJ, TG e menor HDL vs. quintis mais baixos;</p> <p>Associação significativa entre o \uparrow índice de Tyg, \uparrowTG, \downarrowHDL-C e GJ.</p>	
Rodríguez-Morán et al. (2017)	Estágio de <i>Tanner</i> : Pré-púbere (estágio 1) ou Púbere (estágio 2-4).	<p>VI: <i>Clamp</i> euglicêmico-hiperinsulinêmico (subamostra), TyG, HOMA-IR, IMC, TG, GJ, IJ, TMGT;</p> <p>VD: RI pelo <i>Clamp</i>: TMGT\geq125mg/m².min;</p> <p>RI pelo HOMA-IR: >P95 de acordo idade e sexo.</p>	<p>Coef. correlação de Pearson entre TyG e TMGT: -0,725 (<0001) pré-púbere e -0,695 (p<0.0005) púberes</p> <p>Correlação entre TyG e TMGT foi similar entre meninas (-,726) e meninos (-0,733) e nOB (-0,785) e Ob (-0,910);</p> <p>Estatística <i>k</i> entre o TyG e o HOMA-IR: alta concordância para F e M pré-púberes (0,910 e 0,902) e púberes (0,932 e 0,925)</p>	Grupo pré-púbere: 4,65; Grupo púbere: 4,75F e 4,70M;

Quadro 2. Continuação

Autor/ano	Grupos	Variáveis Independentes, Dependentes e Fatores de Confundimento	Principais Resultados	Ponto de Corte
Moon et al. (2017)	Mexicano-americano (MA), Brancos não-hispânicos (BNH), Negros não-hispânicos (NNH), Coreanos (CO)	<p>VI: PC, PA, TG, HDL-c, GJ, índice TyG;</p> <p>VD: SM (Cook et al. (2003), de Ferranti et al. (2004) e IDF (2007);</p> <p>FC: Sexo e Etnia.</p>	<p>Índice TyG de NNH e CO foi menor vs. MA e BNH;</p> <p>Modesta correlação entre TyG e HOMA-IR;</p>	<p>Cook et al.: 8,55 (MA e BNH), 8,35 (NNH e CO);</p> <p>De Ferranti et al.: 8,45 (MA e BNH), 8,15 (NNH) e 8,35 (CO)</p> <p>IDF: 8,65 (MA e BNH), 8,15 (NNH) e 8,55 (CO).</p>
Kang et al. (2017)	Insulinorresistente (IR) e não-insulinorresistente (não-IR)	<p>VI: Idade, sexo, PC, PA, IMC, %GC e MM (Bio), GJ, IJ, CT, TG, HDL-c, LDL-c, HOMA-IR; TyG, TG/HDL-c;</p> <p>VD: Idade, sexo, PC, PA, IMC, %GC e MM (Bio), GJ, IJ, CT, TG, HDL-c, LDL-c, HOMA-IR; TyG, TG/HDL-c.</p>	<p>Índice TyG foi maior no grupo IR vs. grupo não-IR ($8,43 \pm 0,45$ vs. $8,05 \pm 0,41$);</p> <p>HOMA-IR correlacionou-se positivamente com índice TyG ($r=0,41$, $p<0,001$) e o TG/HDL-C ($r=0,40$, $p<0,001$), similarmemente TyG e TG/HDL-C tiveram forte correlação positiva ($r=0,84$, $p<0,001$);</p>	<p>TyG: 8,18 TG/HDL: 1,16</p>

Quadro 2. Continuação

Autor/ano	Grupos	Variáveis Independentes, Dependentes e Fatores de Confundimento	Principais Resultados	Ponto de Corte
Kim et al. (2016)	SM por Cook et al. (2003), de Ferranti et al. (2004) e IDF (2007)	<p>VI: Idade, PC, IMC, PA, GJ, TG, HDL-c, IJ, HOMA-IR, Índice TyG;</p> <p>VD: SM (Cook et al. (2003), de Ferranti et al. (2004) e IDF (2007).</p>	Média HOMA-IR: 2,97 total, 2,92M e 3,03F. Média TyG: 8,13 total, 8,11M e 8,15F	HOMA-IR e índice TyG, respectivamente: Cook et al. 3,29 e 8,48. Ferranti et al.: 2,96 e 8,41; IDF: 3,54 e 8,66.
Nor et al. (2015)	156 OB-NGT; 37 OB-preDM; 32 OB-T2DM	<p>VI: Escore-z IMC, PC, raça, sexo, lipídeos séricos (CT, LDL-c, HDL-c, TG), glicose e insulina de jejum. 2h TTOG. 3h <i>Clamp</i> hiperinsulinêmico-euglicêmico;</p> <p>VD: RI: Rd estimulado por insulina <4,9mg/kg/min. Marcadores de RI: Índice TyG, TG/HDL, 1/IJ</p> <p>FC: Idade, Estágio de Tanner, Sexo, IMC (<i>z-score</i>), grupo glicêmico.</p>	<p>Média do TyG: 8,5±0,5; TyG > em OB-T2DM e OB-preDM, brancos e M;</p> <p>OB-NGT < razão TG/HDL-c e >1/IJ;</p> <p>Coef. de correlação de <i>Spearman</i> entre TyG e Rd em negros foi -0,366 (p<0,0001) e em brancos -0,530 (p<0,0001);</p> <p>51,4% da variância no Rd (p<0,0001) foi explicada pelo TyG, IMC, sexo, grupo glicêmico e raça;</p>	8,52

Legenda: AF: tempo diário gasto em atividades ativas; AME: Aleitamento materno exclusivo; BNH: Brancos não-hispânicos; CO: Coreanos; CT: Colesterol total; DM: Diabetes Mellitus; F: Feminino; FC: Fatores de confundimento; GJ: Glicemia de jejum; IAC: indicadores de adiposidade corporal; IMC: Índice de Massa Corporal; IJ: Insulina de jejum; NNH: Negros não-hispânicos; M: Masculino; MA: Mexicano-americano; MM: Massa magra; Ob: Obesidade; OB-NGT: Obesos com TOG normal; OB-preDM: Obesos com pre-diabetes; OB-T2DM: Obesos com DM tipo 2; PA: Pressão Arterial; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; PC: Perímetro da cintura; PQ: Perímetro do quadril; PN: Peso normal; RI: Resistência à insulina; RCV: Risco cardiovascular; RCE: Relação cintura/estatura; SM: Síndrome metabólica; SP: Sobrepeso; TOG: Tolerância oral à glicose; TG: Triglicérides; TMGT: Taxa de metabolismo de glicose total; TTOG: Teste de Tolerância Oral à Glicose; VI: Variáveis independentes; VD: Variáveis dependentes; %GC: Percentual de gordura corporal.

5.2 Artigo 2

Índice TyG na infância: estimativa de pontos de corte e relação com o risco cardiometabólico

Autores: Alice Divina Melo de Brito, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Mariana De Santis Filqueiras, Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Juliana Farias de Novaes.

RESUMO

Contexto: Alterações metabólicas na infância, como a resistência à insulina (RI), aumentam o risco de doenças crônicas na idade adulta, sendo fundamental o seu diagnóstico precoce. **Objetivo:** Propor pontos de corte para o índice triglicérides-glicose (TyG) em crianças brasileiras e avaliar sua associação com o risco cardiometabólico. **Metodologia:** Estudo transversal com amostra representativa de 515 crianças de 4 a 9 anos, provenientes de duas pesquisas realizadas em Viçosa, Minas Gerais (Brasil). Foram realizadas avaliações antropométricas (peso, estatura, perímetro da cintura), bioquímicas (perfil lipídico e glicídico) e da pressão arterial (PA). Por meio de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), foram propostos pontos de corte para o índice TyG, de acordo com o sexo, utilizando o HOMA-IR como método de referência. **Resultados:** Os pontos de corte do índice TyG para identificar o risco de RI foram de 7,9 e 8,1 para meninos e meninas, respectivamente. Observou-se que 48,7% das crianças apresentaram índice TyG aumentado. O índice TyG aumentado associou-se com o excesso de peso, de gordura corporal e central, PA aumentada e perfil lipídico alterado. Observou-se que as crianças com TyG aumentado, apresentaram maior média de acúmulo de fatores de risco cardiometabólico. **Conclusão:** Crianças com risco de RI, estimada pelo índice TyG segundo os pontos de corte propostos por este estudo, apresentaram maior risco cardiometabólico, incluindo tanto os fatores de risco individuais, tais como excesso de peso e de adiposidade corporal total e central, hipertensão e perfil lipídico alterado, quanto ao maior acúmulo destes.

Palavras-chave: Criança, Resistência à insulina; Curva ROC, Obesidade, Hipertensão, Dislipidemias.

Title: TyG index in childhood: estimation of cut-off points and relation to cardiometabolic risk (PASE study - Brazil)

ABSTRACT

Background: Metabolic changes in childhood, such as insulin resistance (IR), increase the risk of chronic diseases in adulthood, and its early diagnosis is fundamental.

Objective: To propose cutoff points for the triglyceride-glucose index (TyG) in Brazilian children and evaluate their association with cardiometabolic risk.

Methodology: A cross-sectional study with a representative sample of 515 children aged 4 to 9 years, from two surveys conducted in Viçosa, Minas Gerais (Brazil).

Anthropometric evaluations (weight, height, waist circumference), biochemical (lipid and glucose profile) and blood pressure (BP) were performed. Using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, cutoff points for the TyG index were proposed according to sex using HOMA-IR as the reference method.

Results: The TyG index cutoff points to identify the risk of IR were 7,9 and 8,1 for boys and girls, respectively.

It was observed that 48,7% of the children had an increased TyG index. The increased TyG index was associated with overweight, body and central fat, increased BP and altered lipid profile. It was observed that children with increased TyG had a higher mean accumulation of cardiometabolic risk factors.

Conclusion: Children at risk of IR, estimated by the TyG index according to the cut-off points proposed by this study, presented a higher cardiometabolic risk, including both individual risk factors, such as overweight and total and central body adiposity, hypertension and altered lipid profile, as to the greater accumulation of these.

Palavras-chave: Child, Insulin resistance; ROC curve, Obesity, Hypertension, Dyslipidemias.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é o estado em que os tecidos têm sensibilidade reduzida às ações metabólicas da insulina, com a diminuição da captação de glicose e, conseqüentemente, a redução da sua utilização pelo músculo e pelo tecido adiposo, prejudicando a supressão da lipólise mediada por esse hormônio (MUNIYAPPA et al., 2007; MOREIRA et al., 2008; SINAIKO; CAPRIO, 2012; VIEIRA, 2017). Essas alterações metabólicas aumentam o risco de doenças crônicas durante a idade adulta, tais como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a síndrome metabólica (SM) e as doenças cardiovasculares. Assim, a identificação da RI nas faixas etárias mais precoces tem grande relevância clínico-epidemiológica (VASQUES et al., 2011; MOON; PARK; AHN, 2017).

Neste contexto, os métodos diretos de diagnóstico da RI, como a técnica padrão-ouro de *clamp* de glicose euglicêmica hiperinsulinêmica, apresentam alto custo, são invasivos e complexos, com uso limitado nas faixas etárias mais jovens (KIM et al., 2016). Em função da praticidade e da larga escala de estudos demonstrando sua validade, inclusive em crianças, o método indireto mais adotado é o *Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance* (HOMA-IR), que utiliza valores de insulina e glicemia de jejum. Entretanto, o exame de insulina ainda é dispendioso em determinados países, tornando o método pouco acessível (VASQUES et al., 2011).

Desse modo, alguns métodos alternativos, derivados de exames simples e universalmente disponíveis, têm sido propostos para detectar precocemente a RI em crianças de países em desenvolvimento, e assim, prevenir o surgimento de outras doenças crônicas (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). Um desses métodos emergentes é o índice triglicérideos-glicose (TyG), o qual é amplamente pesquisado em adultos (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008; GUERRERO-ROMERO et al., 2010; VASQUES et al., 2011; UNGER et al., 2014; LEE et al., 2015; ER et al., 2016; KANG et al., 2017; ZHENG; MAO, 2017).

O TyG tem sido útil na avaliação do risco de RI em comparação ao padrão-ouro (*clamp*) e ao HOMA-IR em adultos (VASQUES et al., 2011; GUERRERO-ROMERO et al., 2010; IRACE et al., 2013; DU et al., 2014; KANG et al., 2017). Além disso, apresenta-se como marcador de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2, síndrome metabólica e de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose (IRACE et al., 2013;

DU et al., 2014; UNGER et al., 2014; NOR et al., 2015) em adultos. Entretanto, a maioria dos estudos de validação desse método foi realizada com adultos, sendo algumas pesquisas conduzidas com crianças (NOR et al., 2015; KIM et al., 2016; KANG et al., 2017; MOON; PARK; AHN, 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017; ANGOORANI et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou propor pontos de corte para o índice TyG em crianças brasileiras, e avaliar sua associação com o risco cardiometabólico. A nossa hipótese é que crianças com índice TyG aumentado apresentam maiores prevalências de fatores de risco cardiometabólicos, bem como maior acúmulo destes.

METODOLOGIA

- População e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, sendo os dados provenientes de duas pesquisas realizadas com crianças de 4 a 9 anos, no município de Viçosa-MG (Brasil) nos anos de 2015 e 2016: o Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) e a Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE).

A primeira é uma análise transversal de uma coorte retrospectiva de nascimento de crianças no único hospital-maternidade do município de Viçosa-MG, que foram acompanhadas no primeiro ano de vida e reavaliadas entre 4 e 7 anos de idade, nos anos 2015 e 2016. As informações do cálculo do tamanho amostral, seleção e coleta de dados foram publicadas anteriormente (RIBEIRO et al., 2018). A amostra composta por 141 crianças.

A segunda trata-se do PASE, que é um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos matriculadas em 17 escolas públicas e 7 privadas da área urbana de Viçosa-MG, realizado em 2015, cujo objetivo foi avaliar a saúde cardiovascular dessas crianças. As informações sobre o cálculo e o tamanho amostral, seleção das crianças e coleta de dados foram detalhadas em estudos previamente publicados (MILAGRES et al., 2017; SUHETT et al., 2018; FILGUEIRAS et al., 2019). A amostra do PASE foi constituída por 376 crianças.

Após a realização da coleta de dados, foi calculado o poder do estudo no *software* OpenEpi online (www.openepi.com), considerando como desfecho a

resistência à insulina pelo índice TyG entre dois grupos: expostos (PC alterado) e não expostos (PC normal). Baseando-se nas médias e desvios padrão do índice TyG no grupo de crianças com PC normal ($7,89 \pm 0,38$) e com PC alterado ($8,13 \pm 0,43$), estimou-se um tamanho amostral de 515 crianças com poder de 100% para um nível de significância de 5%.

Ambas as pesquisas foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV, segundo pareceres nº 892476/2014 (PROLAC) e nº 663.171/2014 (PASE). Os pais ou responsáveis de todas as crianças assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

- Antropometria e composição corporal

As medidas antropométricas foram realizadas por um membro da equipe treinado (nutricionista), com as crianças sem calçados, usando roupas leves e acompanhadas de seus responsáveis. Foram aferidos estatura (com auxílio de estadiômetro vertical graduado em centímetros e milímetros) e peso (em balança digital eletrônica com capacidade para 150 kg e precisão de 10g) para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). O estado nutricional foi classificado segundo o IMC por idade (IMC/I) em score-z, de acordo com o sexo (WHO, 2006; WHO, 2007), sendo que crianças com sobrepeso e obesidade foram agrupadas como excesso de peso para fins de análises. Os valores de PC e da relação cintura/estatura (RCE) foram classificados segundo pontos de corte estabelecidos por Filgueiras et al. (2018) (MCCARTHY, ASHWELL, 2006; FILGUEIRAS et al., 2019).

A composição corporal foi avaliada pela absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA). As crianças permaneceram em posição supina e os raios foram emitidos e medidos por um detector discriminante de energia, utilizando roupas leves, sem brincos, pulseira ou qualquer adorno de metal. Valores de gordura corporal (%GC) e de gordura andróide (%), estratificados por sexo, iguais ou superiores ao percentil 85 da amostra, foram considerados excesso de peso (MCCARTHY; ASHWELL, 2006; FILGUEIRAS et al., 2019). Todas as avaliações foram realizadas na Divisão de Saúde da UFV.

- Dados bioquímicos e de pressão arterial

A coleta de sangue foi realizada com as crianças em jejum de 12 horas, no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV, sendo avaliadas as concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum, triglicérides, colesterol total (CT) e frações lipídicas (LDL-c, HDL-c, TG). Também foram calculadas as razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c.

Foram considerados alterados os seguintes valores: glicemia ≥ 100 mg/dL; CT ≥ 170 mg/dL; LDL-c ≥ 110 mg/dL; HDL-c < 45 mg/dL; TG ≥ 75 mg/dL (FALUDI et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018). Em função da ausência de pontos de corte, valores iguais ou superiores ao percentil 85 da amostra, de acordo com o sexo e a idade, foram considerados aumentados para as relações CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c.

A pressão arterial (PA) das crianças foi aferida e classificada de acordo com protocolo estabelecido pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, utilizando monitor de pressão sanguínea de suflação automática (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

- Resistência à insulina

Para avaliar o risco de RI, o índice TyG foi calculado pela fórmula: $\text{Ln}[\text{triglicérides em jejum (mg/dL)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)} / 2]$ com valores expressos em escala logarítmica (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). A RI também foi avaliada pelo HOMA-IR segundo a fórmula: $\{[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}] / 22,5\}$ (MATTHEWS et al., 1985). O HOMA-IR foi categorizado de acordo com o percentil 75 da amostra, segundo o sexo, sendo adotado como referência para definir o ponto de corte do índice TyG (SHASHAJ et al., 2015). Uma vez definido o ponto de corte do índice TyG, foi realizada sua classificação para as crianças deste estudo.

- Fatores de risco cardiometabólico

O número de fatores de risco cardiometabólico foi obtido pelo somatório das seguintes alterações presentes: excesso de peso (sobrepeso e obesidade); %GC elevado (\geq percentil 85); PC e RCE aumentados; pressão arterial elevada (\geq percentil 90); glicemia > 100 mg/dL; CT ≥ 170 mg/dL; LDL-c ≥ 110 mg/dL; HDL-c < 45 mg/dL; TG ≥ 75 mg/dL, além da gordura androide e razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG-c/HDL-c aumentadas (\geq percentil 85, de acordo com o sexo).

- *Análises estatísticas*

As análises estatísticas foram realizadas no STATA 13.0 e SPSS versão 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA), adotando o nível de significância de 5% em todas as análises. O teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, histogramas, curtose e assimetria foram utilizados para avaliar a distribuição das variáveis quantitativas. A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de medidas de distribuição de frequências, tendência central (média ou mediana) e dispersão (desvio padrão ou intervalo interquartil).

Para definição do ponto de corte do índice TyG na predição do risco de RI nas crianças, analisou-se a *Receiver Operating Characteristic (ROC)*, considerando o ponto de corte com melhor equilíbrio entre os valores de sensibilidade e especificidade, de acordo com o sexo. O HOMA-IR foi utilizado como método referência para a identificação do ponto de corte do índice TyG. A análise da curva ROC e a identificação dos pontos de corte foi realizada pelo *software* MedCalc versão 9.4.2.0.

A amostra foi estratificada conforme o índice TyG (normal e aumentado), de acordo com o ponto de corte identificado pela curva ROC. Foi realizado o teste Qui-quadrado para comparar a distribuição das variáveis antropométricas, de composição corporal, pressão arterial e bioquímicas entre os grupos, segundo o risco de RI pelo índice TyG. Utilizou-se o teste *t* de Student para comparar a média do número de fatores de risco cardiometabólico, segundo o índice TyG (normal e aumentado).

Para verificar associação entre o risco de RI, definida pelo índice TyG, e os fatores de risco cardiometabólico, foram realizados modelos de regressão de Poisson. Os fatores de risco cardiometabólico foram considerados como variáveis independentes e o índice TyG aumentado como variável dependente. As variáveis que não foram categorizadas segundo pontos de corte específicos por sexo, foram ajustadas por sexo e idade. Variáveis com menor nível de significância $p \geq 0,05$ foram excluídas uma a uma do modelo até a definição do modelo final. O teste de *Hosmer-Lemeshow* foi usado para verificar o ajuste do modelo final. A razão de prevalência (RP) com IC 95% foi utilizada como medida de associação.

RESULTADOS

A amostra foi composta de crianças com idade média de 7,84 ($\pm 1,28$) anos, sendo 50,3% meninas. Observou-se que as meninas apresentaram um maior percentual

de LDL elevado (61,7%), hipertrigliceridemia (55,9%) e elevada razão TG/HDL-c (60,5%) em relação aos meninos (Tabela 1). A média do índice TyG foi de 7,98 ($\pm 0,42$) na amostra total. Não houve diferença estatística dos valores de TyG entre os sexos ($p=0,057$). Os pontos de corte identificados, o melhor equilíbrio entre os valores de sensibilidade (S) e especificidade (E), foram de 7,9 para meninos e 8,1 para meninas. Esses pontos de corte apresentaram valores satisfatórios de sensibilidade e valores preditivos negativo, sendo moderados os valores de especificidade e baixos os valores preditivos positivos (Tabela 2). Considerando estes pontos de corte, a prevalência da RI, pelo índice TyG, foi 48,7% ($n=251$). Já a prevalência de RI pelo HOMA-IR foi 21,2%.

Observou-se que as crianças com índice TyG aumentado apresentaram maiores prevalências de excesso de peso, de PC, RCE, %GC, gordura androide, PA e razões CT/HDL-c e LDL/HDL-c elevados, e de baixo HDL-c ($P \leq 0,05$) (Tabela 3).

No modelo múltiplo da análise de regressão de Poisson, a prevalência do TyG aumentado foi maior nas crianças com excesso de peso (RP=1,51, IC95% 1,28-1,79), perímetro da cintura elevado (RP=1,60, IC95% 1,34-1,89, $P < 0,001$), RCE aumentado (RP=1,37, IC95% 1,13-1,65), excesso de gordura corporal (RP=1,49, IC95% 1,24-1,79), excesso de gordura androide (RP=1,68, IC95% 1,42-1,98), hipertensão arterial (RP=1,28, IC95% 1,02-1,60), com valores aumentados de colesterol total (RP=1,40, IC95% 1,18-1,66), LDL-c (RP=1,39, IC95% 1,17 – 1,65) e das razões CT/HDL-c (RP=1,78, IC95% 1,49-2,11) e LDL-c/HDL-c (RP=1,78, IC95% 1,49-2,11), assim como nas crianças com HDL-c baixo (RP=1,74, IC95% 1,47-2,07) (Tabela 4).

Crianças com índice TyG aumentado apresentaram maior número de fatores de risco cardiometabólico (Figura 1).

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que os pontos de corte do índice TyG para identificar o risco de RI foram de 7,9 e 8,1 para meninos e meninas, respectivamente. A análise da curva ROC demonstrou que o índice TyG pode ser útil para identificar o risco de RI, por apresentar áreas sob a curva (AUC) de 0,71 para meninos e 0,72 para meninas. Sabe-se que o maior valor possível para a AUC é 1,0, e quanto mais próximo desse valor, maior a acurácia do teste. Visto que estes com AUC próximo de 0,75 são muito úteis clinicamente, pode-se considerar que o índice TyG, neste estudo, apresentou

acurácia moderada para identificar o risco de RI em crianças brasileiras de 4 a 9 anos de idade (FARAGGI; REISER, 2002; ANGOORANI et al., 2018).

Considerando-se o melhor equilíbrio entre sensibilidade (S) e especificidade (E), o teste apresentou acurácia moderada na identificação do risco de RI, visto que para os pontos de corte encontrados os valores foram de S=78,1% e E=56,2% para meninos e S=72,7% E=65,3% para meninas, de modo que pode ser um método útil para triagem metabólica de crianças, uma vez que tem um cálculo fácil e que utiliza exames bioquímicos comuns (MEDRONHO; PEREZ, 2008). Em crianças e adolescentes de 9 a 13 anos da cidade de Chungju (Coréia do Sul), identificaram-se um ponto de corte do índice TyG para diagnóstico da RI de 8,2, com S e E semelhantes às do presente estudo: 77,3% e 68,3%, respectivamente (KANG et al., 2017). Ainda, deve-se considerar que crianças com um índice TyG maior que esses pontos de corte devem ser submetidas a métodos mais precisos e específicos para confirmar o diagnóstico (RIBEIRO et al., 2018). Ademais, é necessária a validação dos pontos de corte propostos neste estudo para crianças de outras faixas etárias e localidades.

A partir dos pontos de corte estabelecidos para cada sexo, verificou-se uma prevalência de RI de 48,7% (n=251). Um estudo realizado com crianças brasileiras obesas, estimando a RI pelo HOMA-IR, encontrou uma prevalência de 32,3% para meninos e 41,7% para meninas. A comparação destes resultados torna-se difícil em função das diferenças entre as faixas etárias dos participantes, das metodologias utilizadas para diagnóstico da RI e/ou dos pontos de corte considerados (GOBATO et al., 2014; PEPLIES et al., 2016; ABE et al., 2016; NOGUEIRA-DE-ALMEIDA; DE MELLO, 2018; RIBEIRO et al., 2018).

Observou-se que crianças com fatores de risco cardiometabólico, tais como excesso de peso e de adiposidade corporal total e central, hipertensão e perfil lipídico alterado, apresentaram maiores prevalências do índice TyG aumentado. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores que observaram associação positiva do índice TyG elevado com o excesso de peso, pressão arterial elevada e baixo HDL-c em crianças e adolescentes (SILVA, 2013; RIBEIRO et al., 2018).

Cabe destacar que a obesidade infantil pode levar ao aumento da produção hepática de triglicerídeos e diminuição dos HDL-c, e essas anormalidades podem ser observadas principalmente em crianças com obesidade abdominal (KANG et al., 2017). O acúmulo de gordura visceral é um fator chave no desenvolvimento da RI. A gordura visceral possui taxas mais altas de lipólise, aumentando também a oferta de ácidos

graxos livres para o fígado pela veia porta, o que está associado a alterações no metabolismo de glicose e lipídeos. Como uma consequência da expansão do tecido adiposo, que possui também função endócrina, há um aumento na hipóxia tecidual, infiltração de células inflamatórias e alterações no perfil de citocinas, o que também está associado à RI (SINAIKO; CAPRIO, 2012).

O estado de RI também pode aumentar a pressão arterial por meio de vários mecanismos (FERREIRA; NÓBREGA; FRANÇA, 2009). Entre eles, gerar uma falha na atividade vasodilatadora mediada pelo óxido nítrico, produzido pela insulina nas células endoteliais, podendo levar à disfunção endotelial e hipertensão (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; FERREIRA; NÓBREGA; FRANÇA, 2009). Por outro lado, assim como a RI aumenta risco de hipertensão, fatores relacionados a esse aumento da pressão arterial influenciam na ocorrência de RI, tais como ativação aumentada do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, do estresse oxidativo, da inflamação e das anormalidades funcionais mitocondriais (WHALEY-CONNELL; SOWERS, 2009).

Outro fator que associa a RI à ocorrência de doenças cardiovasculares é a dislipidemia, caracterizada pela hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c e/ou níveis de LDL-c aumentados (FALUDI et al., 2017). Na RI, a diminuição da função da insulina aumenta a lipólise, com formação de ácidos graxos livres (AGL), e há menor atividade da lipoproteína lipase, gerando um remanescente de quilomícrons ricos em TG, causando elevação dos AGL hepáticos e secreção de partículas de VLDL ricas em TG, processos os quais afetam também o metabolismo do HDL-c (TANGVARASITTICHAI, 2015).

Além disso, no presente estudo, o acúmulo dos fatores de risco cardiometabólico em crianças com índice TyG elevado foi maior em relação às demais. Simental-Mendía et al. (2017), em estudo com crianças e adolescentes de 6 a 15 anos, observaram que aquelas distribuídas no maior quintil do índice TyG apresentaram maiores prevalências de risco cardiometabólico em relação aos demais, sugerindo uma associação significativa entre risco cardiovascular e o índice TyG aumentado (SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017). Nosso estudo parece ser o segundo que avaliou tal relação.

Alguns pontos positivos deste estudo devem ser considerados. Este é um dos poucos trabalhos realizados em países em desenvolvimento que propôs pontos de corte para o índice TyG na infância, sendo o primeiro estudo brasileiro com amostra representativa de crianças, segundo o nosso conhecimento. Nossa amostra é homogênea

em relação às características fisiológicas (sexo, idade), o que contribui para a redução de possíveis influências na composição corporal. Como a RI aumenta o risco de doenças cardiovasculares no futuro, esta é uma fase importante para avaliar o risco desta alteração metabólica, para um maior monitoramento e prevenção. Ressalta-se que o ponto de corte estabelecido é específico para a população estudada, assim, os resultados não podem ser generalizados para outras etnias, sendo necessária a realização de estudos multicêntricos com crianças para o estabelecimento de outros pontos de corte (ER et al., 2016).

Entretanto, algumas limitações precisam ser mencionadas. Primeiro, houve um desequilíbrio entre a sensibilidade e a especificidade dos pontos de corte encontrados, podendo apresentar falsos-positivos e o VPP foi baixo, indicando cautela na sua utilização na prática clínica. Entretanto, o método correlacionou-se bem com outros fatores de risco e alterações cardiometabólicas e possui sensibilidade relativamente alta, tornando seu uso interessante para triagem, com a necessidade de exames mais específicos para confirmação de diagnóstico. Segundo, destaca-se a ausência de um ponto de corte bem estabelecido para classificar a RI a partir do HOMA-IR, que foi o método-referência utilizado neste estudo.

Conclui-se que os pontos de corte do índice TyG para a identificação do risco de RI foram 7,9 para meninos e 8,1 para meninas de 4 a 9 anos. Crianças com risco de RI estimado pelo índice TyG, segundo os pontos de corte propostos por este estudo, apresentaram maior risco cardiometabólico. Os pontos de corte propostos podem ser utilizados rotina de avaliação do estado de saúde de crianças, desde que sejam validados para o público infantil em que serão aplicados, auxiliando na identificação precoce da RI e do risco cardiometabólico associado.

Agradecimentos

Os autores agradecem às crianças e aos pais pela participação no estudo, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, código 001) pela concessão de bolsa de estudo, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) também pela concessão de bolsa de estudo e pelo apoio financeiro (Número dos processos: 478910/2013-4 e 407547/2012-6) e à Quibasa/BioClin pela doação de kits bioquímicos.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

ABE, Y. et al. Abdominal Obesity, Insulin Resistance, and Very Low-Density Lipoprotein Subclass Profile in Japanese School Children. **Journal of Childhood Obesity**, v. 1, n. 3, p. 1–6, 2016.

ANGOORANI, P. et al. Validity of triglyceride–glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. **Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity**, v. 0, n. 0, p. 0, 2018.

CARVALHO, M. H. C. DE; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304–312, 2006.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, p. 146, 2014.

ER, L.-K. et al. Triglyceride Glucose-Body Mass Index Is a Simple and Clinically Useful Surrogate Marker for Insulin Resistance in Nondiabetic Individuals. **Plos One**, v. 11, n. 3, p. e0149731, 1 mar. 2016.

FALUDI, A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1–76, 2017.

FARAGGI, D.; REISER, B. Estimation of the area under the ROC curve. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 20, p. 3093–3106, 2002.

FERREIRA, A. P.; NÓBREGA, O. DE T.; FRANÇA, N. M. DE. Associação do Índice de Massa Corporal e da Resistência à Insulina com Síndrome Metabólica em Crianças Brasileiras. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 147–153, 2009.

FILGUEIRAS, M. D. S. et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. Forthcomin, n. 21, 2019.

GOBATO, A. O. et al. Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos. **Rev Paul Pediatr**, v. 32, n. 1, p. 55–62, 2014.

GUERRERO-ROMERO, F. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

IRACE, C. et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665–672, jul. 2013.

KANG, B. et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 41, n. 5, p. 789–792, 2017.

KAWAMURA, T. Interpretação de um Teste sob a Visão Epidemiológica. Eficiência de um Teste. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 4, p. 437–441, 2002.

KIM, J. W. et al. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. **Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 143, 2016.

LEE, S.-H. et al. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. **Nutrition & Diabetes**, v. 5, n. 4, p. e149, 2015.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MCCARTHY, H. D.; ASHWELL, M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message - “keep your waist circumference to less than half your height”. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 6, p. 988–992, 2006.

MEDRONHO, R. DE A.; PEREZ, M. DE A. Testes Diagnósticos. In: MEDRONHO, R. DE A.; BLOCH, K. V. (Eds.). **Epidemiologia**. 2. ed. [s.l.] Atheneu, 2008. p. 790.

MILAGRES, L. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutr.** v. 20, n. 16, p. 1-9, 2017.

MOON, S.; PARK, J. S.; AHN, Y. The Cut-off Values of Triglycerides and Glucose Index for Metabolic Syndrome in American and Korean Adolescents. **Journal of Korean Medical Science**, v. 32, n. 3, p. 427–433, 2017.

MOREIRA, S. R. et al. Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. **Jornal de Pediatria**, v. 0, n. 0, p. 47–52, 2008.

MUNIYAPPA, R. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. **AJP: Endocrinology and Metabolism**, v. 294, n. 1, p. E15–E26, 2007.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A.; DE MELLO, E. D. Different Criteria for the Definition of Insulin Resistance and Its Relation with Dyslipidemia in Overweight and Obese Children and Adolescents. **Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition**, v. 21, n. 1, p. 59–67, 2018.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A.; MELLO, E. D. DE. Correlation of body mass index Z-scores with glucose and lipid profiles among overweight and obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 3, p. 308–312, 2018.

NOR, N. S. M. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp. **Pediatric Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458–465, 2015.

OLIVEIRA, J. E. P. DE et al. **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018**. [s.l: s.n.].

PEPLIES, J. et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort

study IDEFICS. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 13, n. 1, p. 97, 2016.

RIBEIRO, S. A. V. et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. **Jornal de Pediatria**, n. xx, p. 1–7, 2018.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; SIMENTAL-MENDÍA, L.; GUERRERO-ROMERO, F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. **Acta Paediatrica**, v. 106, n. 6, p. 979–983, 2017.

SHASHAJ, B. et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. **Acta Diabetologica**, 2015.

SILVA, C. DE C. DA. **Índice TyG (Triglicéridos/Glicose) na avaliação da Resistência à Insulina em adolescentes: Estudo de validação frente ao Clamp Hipertriglicêmico**. [s.l.] Universidade Federal de Campinas, SP, 2013.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E. et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 00, n. June, p. 1–6, 2017.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SINAIKO, A. R.; CAPRIO, S. **Insulin Resistance**. **J Pediatr**, v. 161, n. 1, p. 11–15, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7a Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, 2016.

SUHETT, L. G. et al. Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children. **Public Health Nutrition**, p. 1–9, 2018.

TANGVARASITTICHAJ, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World J Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 45, 2015.

UNGER, G. et al. Triglycerides and glucose index: A useful indicator of insulin resistance. **Endocrinología y Nutrición (English Edition)**, v. 61, n. 10, p. 533–540, 2014.

VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, n. 3, p. 8–10, set. 2011.

VIEIRA, S. A. **Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade**. [s.l.] Universidade Federal de Viçosa, 2017.

WHALEY-CONNELL, A.; SOWERS, J. R. Hypertension and insulin resistance. **Hypertension**, v. 54, n. 3, p. 462–464, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. **Growth reference data for 5-19 years**. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO child growth standards length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development**. 2006. Disponível em: <https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf>.

ZHENG, R.; MAO, Y. Triglyceride and glucose (TyG) index as a predictor of incident hypertension: a 9-year longitudinal population-based study. **Lipids in Health & Disease**, v. 16, p. 1–7, 2017.

Tabela 1. Distribuição dos fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 9 anos, segundo o sexo. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016).

Variáveis	Total		Masculino		Feminino		P-valor
	n	n	%	n	%		
Excesso de Peso							
Sim	162	78	48,1	84	51,9		
Não	353	178	50,4	175	49,6		0,632
↑ Perímetro da cintura							
Sim	184	86	46,7	98	53,3		
Não	327	167	51,1	160	48,9		0,358
↑ RCE							
Sim	96	40	41,7	56	58,3		
Não	415	213	51,3	202	48,7		0,088
↑ % Gordura corporal							
Sim	80	40	50	40	50		
Não	434	215	49,5	219	50,5		0,940
↑ % Gordura androide							
Sim	95	47	49,5	48	50,5		
Não	419	208	49,6	211	50,4		0,976
↑ Pressão arterial							
Sim	63	29	46	34	54		
Não	449	225	50,1	224	49,9		0,545
↑ Glicemia							
Sim	8	4	50	4	50		
Não	507	252	49,7	255	50,3		0,631 ⁺
↑ Colesterol total							
Sim	396	53	44,5	66	55,5		
Não	119	203	51,3	193	48,7		0,199
↓ HDL-c							
Sim	160	75	46,9	85	53,1		
Não	355	181	51	174	49		0,388
↑ LDL-c							
Sim	81	31	38,3	50	61,7		
Não	433	224	51,7	209	48,3		0,026*
↑ Triglicerídeos							
Sim	222	98	44,1	124	55,9		
Não	293	158	53,9	135	46,1		0,029*
↑ CT/HDL-c							
Sim	56	21	37,5	35	62,3		
Não	459	235	51,2	224	48,8		0,053
↑ LDL-c/HDL-c							
Sim	56	23	41,1	33	58,9		
Não	459	233	50,8	226	49,2		0,171
↑ TG/HDL-c							
Sim	86	34	39,5	52	60,5		
Não	429	222	51,7	207	48,3		0,039*

Legenda: HDL-c (lipoproteína de alta densidade); LDL-c (lipoproteína de baixa densidade); CT (colesterol total); TG (triglicerídeos). Teste do qui-quadrado (*P<0,05). ⁺Teste exato de Fisher

Tabela 2. Área sob a curva (AUC), pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do índice de TyG para identificar o risco de resistência à insulina em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016)

	AUC (IC95%)	P-valor	Ponto de corte	S	E	VPP	VPN
Total (n=515)	0,717 (0,676- 0,756)	< 0,001	7,9	80 (72,1 - 86,5)	55,3 (50,2 - 60,4)	37,7	89,1
Meninos (n=256)	0,713 (0,653-0,768)	< 0,001	7,9	78,1 (66-87,5)	56,3 (48,9-63,4)	37,3	88,5
Meninas (n=259)	0,722 (0,666-0,776)	< 0,001	8,1	72,7 (60,6-83)	65,3 (58,1-72)	41,7	87,5

Legenda: IC95%: Intervalo de Confiança 95%; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo. VPN: valor preditivo negativo

Tabela 3. Distribuição dos fatores de risco cardiometabólico, segundo risco de resistência à insulina pelo Índice TyG, em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015/2016).

Variável	TyG normal		TyG aumentado ⁺		P-valor*
	n	%	n	%	
Excesso de Peso	59	36,4	103	63,6	<0,001
↑ Perímetro da cintura	66	35,9	118	64,1	<0,001
↑ RCE	36	37,5	60	62,5	0,003
↑ % Gordura corporal	26	32,5	54	67,5	<0,001
↑ % Gordura androide	26	27,4	69	72,6	<0,001
↑ Pressão arterial	25	39,7	38	60,3	0,048
↑ Colesterol total	45	37,8	74	62,6	0,001
↓ HDL-c	65	40,6	95	59,4	0,001
↑ LDL-c	29	35,8	52	64,2	0,003
↑ CT/HDL-c	13	23,2	43	76,8	<0,001
↑ LDL-c/HDL-c	13	23,2	43	76,8	<0,001

Legenda: HDL-c (lipoproteína de alta densidade); LDL-c (lipoproteína de baixa densidade); CT (colesterol total).

*Teste do qui-quadrado

⁺Ponto de corte proposto por este estudo (Masculino $\geq 7,9$; Feminino $\geq 8,1$).

Tabela 4. Associação entre o risco cardiometabólico (variáveis independentes) e o índice TyG aumentado (variável dependente) em crianças de 4 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil, 2015/2016.

Variáveis	Índice TyG aumentado		
	RP	IC95%	P-valor
Excesso de peso	1,51	1,28 – 1,79	<0,001
↑PC	1,60	1,34 – 1,89	<0,001
↑RCE	1,37	1,13 – 1,65	0,001
↑Gordura corporal total	1,49	1,24 – 1,79	<0,001
↑Gordura androide	1,68	1,42 – 1,98	<0,001
↑Pressão arterial	1,28	1,02 – 1,60	0,028
CT ≥ 150*	1,40	1,18 – 1,66	<0,001
HDL-c < 45*	1,39	1,17 – 1,65	<0,001
LDL-c ≥ 100*	1,39	1,17 – 1,65	<0,001
CT/HDL ≥ p85	1,78	1,49 – 2,11	<0,001
LDL/HDL ≥ p85	1,74	1,47 – 2,07	<0,001

PC: Perímetro da Cintura; RCE: Razão cintura estatura; CT: Colesterol Total. IC95%: Intervalo de Confiança 95%. RP: Razão de prevalência; Regressão de Poisson.

*Ajuste por sexo e idade.

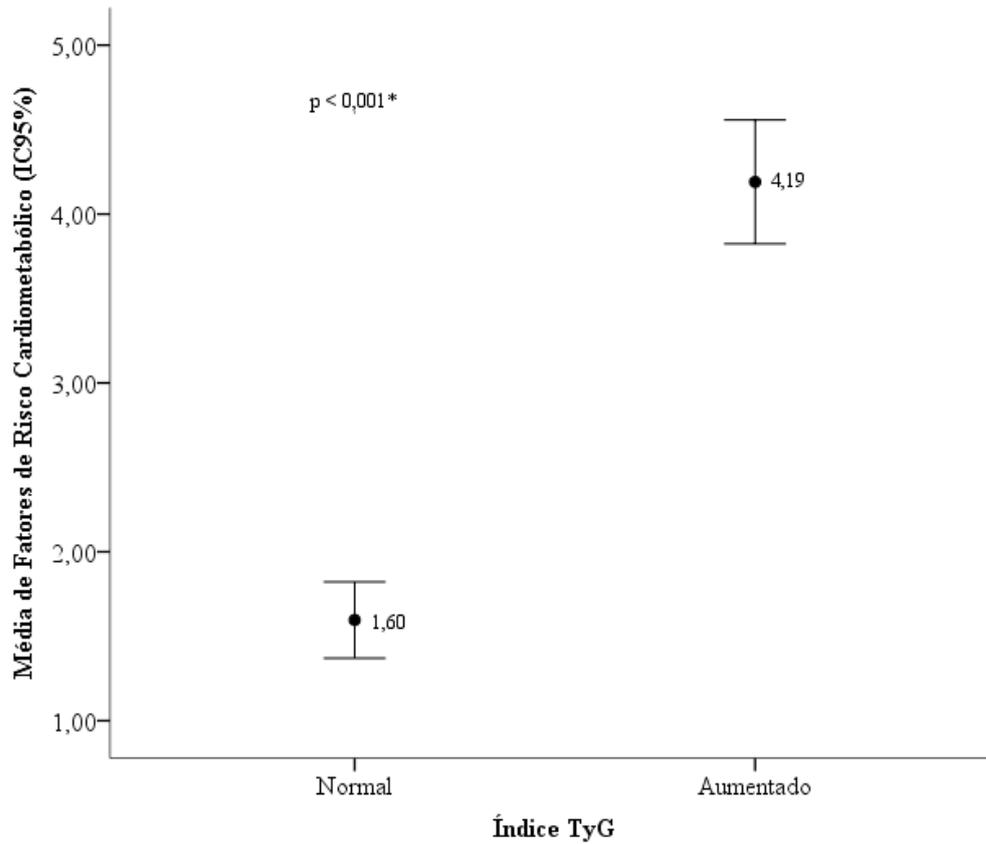


Figura 1. Número de fatores de risco cardiometabólico conforme índice TyG normal ou aumentado em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015/2016.

*Teste *t* de Student.

5.3 Artigo 3

Índice HOMA-AD na infância: estimativa de pontos de corte e associação com a obesidade central (Estudo PASE)

Autores: Alice Divina Melo de Brito, Mariana De Santis Filgueiras, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Sarah Aparecida Vieira Ribeiro, Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Juliana Farias de Novaes

RESUMO

Contexto: A resistência à insulina (RI) é fortemente associada à obesidade, representando um marcador de risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares no futuro. **Objetivo:** Propor pontos de corte para o índice *Homeostasis Model of Assessment – Adiponectin* (HOMA-AD) e avaliar sua associação com o risco cardiometabólico em crianças. **Metodologia:** Estudo transversal representativo com 372 crianças de 8 a 9 anos, provenientes da Pesquisa de Avaliação Saúde do Escolar (PASE) em Viçosa, Minas Gerais (Brasil). Foram realizadas avaliações antropométricas, de composição corporal, bioquímicas, de pressão arterial e dos fatores de risco cardiometabólico. Pontos de corte para o índice HOMA-AD foram propostos mediante a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), de acordo com o sexo e modelos de regressão de Poisson foram utilizados para avaliar a associação entre o HOMA-AD aumentado e os fatores de risco cardiometabólico. **Resultados:** Os pontos de corte estabelecidos para o HOMA-AD foram 58,94 para meninas e 95,64 para meninos, sendo a prevalência de HOMA-AD aumentado de 19,8% na amostra estudada. O valor médio de HOMA-AD foi superior nas crianças com maior acúmulo de fatores de risco cardiometabólico. Houve associação direta entre o HOMA-AD e os a razão gordura androide-ginoide, fenótipo RCE-hipertrigliceridêmica. **Conclusão:** O HOMA-AD foi superior nas crianças com maior acúmulo de fatores de risco cardiometabólico e apresentou associação positiva com marcadores metabólicos e de adiposidade central.

Palavras-chave: Criança, Resistência à insulina, Ponto de corte, Adiponectina, Obesidade abdominal.

Title: HOMA-AD in childhood: estimation of cut-off points and association with central obesity (PASE study – Brazil)

ABSTRACT

Background: Insulin resistance (IR) is strongly associated with obesity, representing a marker of risk for the development of metabolic syndrome (MetS) and cardiovascular diseases in the future. **Objective:** To propose cutoff points for the Homeostasis Model of Assessment - Adiponectin (HOMA-AD) index and to evaluate its association with cardiometabolic risk in children. **Methodology:** A representative cross-sectional study with 372 children aged 8 to 9 years, from the School Health Assessment Survey (PASE) in Viçosa, Minas Gerais, Brazil. Anthropometric, body composition, biochemical, blood pressure and cardiometabolic risk factors were evaluated. Cutoff points for the HOMA-AD index were proposed using the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, according to sex and Poisson regression models were used to assess the association between increased HOMA-AD and cardiometabolic risk factors. **Results:** The cut-off points established for HOMA-AD were 58,94 for girls and 95,64 for boys, with a prevalence of HOMA-AD increased by 19,8% in the sample studied. The mean value of HOMA-AD was higher in children with greater accumulation of cardiometabolic risk factors. There was a direct association between HOMA-AD and the androide-ginoid fat ratio, phenotype of WtHR-hypertriglyceridemic. **Conclusion:** HOMA-AD was superior in children with greater accumulation of cardiometabolic risk factors and was positively associated with metabolic and central adiposity markers.

Key words: Child, Insulin resistance, Cut-off point, Adiponectin, Abdominal obesity.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é reconhecida por seu importante papel no desenvolvimento do diabetes *melittus* tipo 2 (DM2). Entretanto está fortemente associada à obesidade, representando uma associação de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (SM), especialmente hipertensão e dislipidemia (SINAIKO; CAPRIO, 2012; ASGHARI et al., 2018). Em 2016, mais de 124 milhões de crianças e adolescentes eram obesas em todo o mundo, evidenciando que a origem do risco cardiometabólico pode ocorrer na infância, gerando grande interesse pela RI entre profissionais da saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A patogênese da SM não é muito bem conhecida, mas acredita-se que a interação entre obesidade, inflamação e a RI desempenha um papel-chave no seu desenvolvimento (AL-HAMAD; RAMAN, 2017). Por outro lado, o papel da RI no desenvolvimento de doenças cardiovasculares é mais conhecido, devido a seu efeito hiperglicemiante, hipertensivo e dislipidêmico, além de vasoconstrição, inflamação e trombose, todos fatores que contribuem para aterosclerose (LEE et al., 2016).

A obesidade, principalmente em função do maior acúmulo de gordura abdominal, é considerada um fator determinante de risco cardiometabólico, visto que um desbalanço na liberação de adipocinas pode levar a uma inflamação crônica de baixo grau, associada à RI, DM2 e doenças cardiovasculares (PIYA; MCTERNAN; KUMAR, 2013; MASQUIO et al., 2015). Por sua vez, a adiponectina, uma das principais adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, tem um papel importante no desenvolvimento da RI, em função de seu efeito sensibilizador de insulina ao ligar-se aos seus receptores AdipoR1 e 2, que ativa a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR- α) e outras possíveis vias de sinalização ainda desconhecidas (MAKNI et al., 2012; YADAV et al., 2013). Baixas concentrações de adiponectina são encontradas na obesidade, e correlacionadas com a piora dos fatores de risco cardiometabólicos e aumento da RI (SILVA, 2013).

Comumente, a RI é mensurada pelo *Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance*, o HOMA-IR, que é fácil de calcular, porém apresenta algumas limitações em seu uso, especialmente em indivíduos com hiperglicemia de jejum (MATTHEWS et al., 1985; MATSUHISA et al., 2007). Levando em consideração a influência da

adiponectina na RI, Matsuhisa et al. (2007) desenvolveram o *Homeostasis Model of Assessment – Adiponectin* (HOMA-AD), uma alternativa ao HOMA-IR, calculado por meio do produto da insulina e glicemia de jejum, dividido pela concentração de adiponectina (MATSUHISA et al., 2007). Apesar de resultados promissores, poucos estudos avaliaram a capacidade do HOMA-AD em identificar RI e alterações cardiometabólicas em crianças (MAKNI et al., 2012; DOMINGOS et al., 2014; MASQUIO et al., 2015). Diante do exposto, este estudo teve como objetivo propor pontos de corte para o HOMA-AD e avaliar sua associação com o risco cardiometabólico em crianças brasileiras. A nossa hipótese é que crianças com índice HOMA-AD aumentado apresentam maiores prevalências de fatores de risco cardiometabólicos, bem como maior acúmulo destes.

METODOLOGIA

- População e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos matriculadas em todas as escolas urbanas do município de Viçosa–MG (Brasil) em 2015 (MILAGRES et al., 2017; SUHETT et al., 2018; FILGUEIRAS et al., 2019b). Estas crianças são provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde de Escolares (PASE), cujo objetivo foi avaliar a saúde cardiovascular do público infantil.

O cálculo amostral e o processo de amostragem detalhados, já foram descritos em estudos previamente publicados (SUHETT et al., 2018; FILGUEIRAS et al., 2019a). Em 2015, Viçosa contava com 17 escolas públicas e 7 privadas que atendiam as idades de 8 e 9 anos, totalizando 1.464 crianças matriculadas. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado o *software OpenEpi* (Versão 3.01), considerando a prevalência de 50% para desfechos múltiplos, um erro tolerado de 5%, nível de confiança de 95% e acréscimo de 20% para cobertura de perdas, totalizando 366 crianças. O número de crianças a ser amostrado, levando em consideração a proporção numérica de cada escola, foi proporcional ao total de alunos existentes em cada uma e através de um sorteio aleatório foi realizada a seleção dos alunos por escola, até completar o número de alunos necessários para cada uma. A amostra final foi constituída por 372 crianças, ocorrendo uma perda de 5,6% dos entrevistados, devido ao não cumprimento de todas as etapas da pesquisa.

Foram considerados critérios de não-inclusão as crianças que faziam uso de algum medicamento ou possuíam alguma alteração de saúde que pudessem interferir em seu estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial, metabolismo glicídico ou alguma deficiência física, cognitiva ou múltipla, além da não realização do contato com os responsáveis após três tentativas ou não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, (parecer nº 663.171/2014), e todos os pais e/ou responsáveis assinaram o TCLE.

- *Dados antropométricos, clínicos e metabólicos*

As medidas antropométricas das crianças foram realizadas por um membro da equipe treinado, sendo o peso aferido em balança digital eletrônica, com capacidade 150 kg (Tanita® Modelo Ironman BC553, Artlington Heights, USA) e a estatura mensurada utilizando estadiômetro portátil (Altuxata®, BeloHorizonte, Brasil). Essas medidas foram utilizadas para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e, para a classificação do estado nutricional das crianças, foram utilizadas as curvas de IMC por idade (IMC/I) em *score-z*, de acordo com o sexo, propostas pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). As crianças classificadas com excesso de peso incluíram aquelas com sobrepeso e obesidade.

Para avaliar o perímetro da cintura (PC) foi utilizada fita métrica inextensível, com precisão de 0,1cm (TBW®, São Paulo, Brasil), posicionada no ponto médio da distância entre a crista ilíaca antero superior e a última costela. A relação cintura/estatura (RCE) foi obtida pela razão entre o perímetro da cintura (cm) e a estatura (cm). O perímetro do pescoço (PP) foi avaliado com a criança em pé, ereta, no plano horizontal de Frankfurt, utilizando uma fita métrica inextensível (TBW®, São Paulo, Brasil), abaixo da proeminência laríngea no pescoço, perpendicularmente ao maior eixo do pescoço, sendo exercida pressão mínima, de forma que permita o contato completo da fita com a pele (T.G. LOHMAN; A.F ROCHE; R. MARTORELL, 1998).

A composição corporal foi avaliada pela absorciometria de raios-X de dupla energia (DXA - *Lunar Prodigy Advance; GE Medical Systems Lunar*, Milwaukee, WI, USA), seguindo o protocolo estabelecido pelo laboratório (roupas leves, sem brincos, pulseira ou qualquer adorno de metal). Foram analisados o percentual de gordura

corporal (%GC) e os percentuais de gordura androide e ginoide, bem como a razão gordura androide/ginoide (RAG).

Para os exames bioquímicos, foram realizadas coletas por punção venosa, com as crianças em jejum de 12 horas, no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, sendo avaliadas as concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum, triglicerídeos, colesterol total e frações lipídicas, apolipoproteínas A1 e B, adiponectina, leptina e homocisteína.

A glicemia de jejum, colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e triglicerídeos (TG) foram determinados no soro pelo método enzimático colorimétrico utilizando um kit comercial BioClin® (Belo Horizonte, Brasil), seguindo as instruções do fabricante, e medidos em um analisador bioquímico automático (Mindray BS-200®, Nanshan, China). A insulina de jejum foi analisada no soro utilizando-se os sistemas de imunoenensaio.

As apolipoproteínas A1 (ApoA1) e B (ApoB) foram determinadas no soro pela nefelometria cinética (BeckmanCoulter, Rio de Janeiro, Brasil). A análise de adiponectina foi realizada no plasma pelo método ELISA do tipo sanduíche, em kit ELISA de Adiponectina Humana (SEA605Hu, Cloud Clone Corp., Houston, TX, USA). A análise de homocisteína no soro foi realizada pelo método da quimioluminescência e a leptina foi analisada no soro pelo método de enzima-imunoenensaio, em laboratórios terceirizados. As razões CT/HDL-c, LDL/HDL-c, TG/HDL-c e ApoB/ApoA1 também foram calculadas. Determinou-se a presença do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica quando os valores de PC e TG se encontravam elevados simultaneamente. O fenótipo RCE-hipertrigliceridêmico foi determinado também pela elevação simultânea dos TG, juntamente com a RCE.

A pressão arterial (PA) foi aferida três vezes, com intervalos de 5 min, sendo a média dos valores considerada para a classificação. Foi utilizado equipamento de insuflação automática Omron (HEM 907, Vernon Hills, USA).

- Resistência à insulina e fatores de risco cardiometabólico

Considerou-se como glicemia de jejum aumentada e hiperinsulinemia quando as concentrações séricas foram $\geq 100\text{mg/dL}$ e $>15\mu\text{U/mL}$, respectivamente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2006). A RI foi avaliada segundo o HOMA-IR e o HOMA-AD. O HOMA-IR foi calculado segundo a fórmula: {[insulina de

jejum($\mu\text{U}/\text{mL}$) x glicemia de jejum (mmol/L)]/22,5} e valores acima de 2,5 foram considerado elevados (MATTHEWS et al., 1985; MADEIRA et al., 2008). O HOMA-AD foi calculado segundo a fórmula: [insulina de jejum ($\mu\text{U}/\text{l}$) x glicemia de jejum (mmol/L)]/(adiponectina sérica ($\mu\text{g}/\text{ml}$)) (MAKNI et al., 2012).

Foram considerados os seguintes critérios para definição de fatores de risco cardiometabólico: excesso de peso (sobrepeso e obesidade segundo IMC/idade); PC \geq 65cm para meninos e \geq 68,8cm para meninas; RCE \geq 0,49 para meninos e 0,47 para meninas (FILGUEIRAS et al., 2019b); PP \geq 28,3cm para meninas e 28,6cm para meninos (FILGUEIRAS et al., 2019a); %GC elevado (LOHMAN, 1992); PAS e/ou PAD > percentil 95 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016); CT \geq 150mg/dl; LDL-c \geq 100mg/dl; TG \geq 75mg/dl; HDL-c < 45mg/dl (FALUDI et al., 2017); gordura androide, ginoide \geq percentil 85 e a presença de fenótipo cintura hipertrigliceridêmica e RCE-hipertrigliceridêmica. Devido a inexistência de pontos de corte para crianças, valores \geq percentil 85 também foram considerados aumentados para homocisteína, leptina, ApoB e as razões CT/HDL-c, LDL/HDL-c, TG/HDL-c e ApoB/ApoA1, bem como valores menores ou iguais ao percentil 15 para ApoA1 e adiponectina foram considerados baixos. Esses fatores foram agrupados em categorias, pela presença de “0”, “1 a 3” e “ \geq 4” fatores de risco cardiometabólico. As variáveis insulina e glicemia de jejum, HOMA-IR e adiponectina não foram incluídas no grupo acima por se correlacionarem diretamente com a fórmula do HOMA-AD.

- Análise estatística

O *software Stata* versão 13, foi utilizado para as análises estatísticas, adotando o nível de significância de 5% em todas as análises. Para avaliar a distribuição das variáveis quantitativas, utilizou-se o teste de normalidade *Shapiro-Wilk*. A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de medidas de distribuição de frequência, médias e desvios-padrão.

Para identificar o ponto de corte do HOMA-AD para predição de RI em crianças, a análise de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi realizada, considerando o ponto de corte com melhor equilíbrio entre os valores de sensibilidade e especificidade. O HOMA-IR foi o método de referência utilizado para identificação do ponto de corte do HOMA-AD, sendo considerados aumentados valores acima de 2,5. A

análise da curva ROC foi realizada utilizando-se o *software* MedCalc (versão 9.4.2.0, Belgium).

A média do HOMA-AD nos grupos “0”, “1 a 3” e “ ≥ 4 ” número de fatores de risco, foi comparada pela análise de variância (ANOVA) com *post-hoc Tukey*. Modelos de regressão de Poisson foram utilizados para avaliar a associação entre o HOMA-AD (variável dependente) e o grupo de acúmulo de fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes). Também, análises bivariadas foram realizadas entre HOMA-AD e as variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e clínicas. No modelo não-ajustado, variáveis com valor de $P < 0,20$ foram consideradas para inclusão no modelo ajustado. Variáveis com menor nível de significância ($P \geq 0,05$) foram retiradas uma a uma até a definição do modelo final. Os modelos finais foram avaliados de acordo com os pressupostos da linearidade, homocedasticidade, normalidade, independência, multicolinearidade e resíduos padronizados.

As variáveis sexo, idade, tipo de escola (pública ou privada), comportamento sedentário (tempo de tela superior a 2h por dia), número de refeições diárias (3 recordatórios 24h) e presença de diabetes mellitus tipo 2 autorreferida na mãe e no pai (questionário semi-estruturado) foram utilizadas como variáveis de ajuste, de acordo com a literatura.

RESULTADOS

Foram avaliadas 372 crianças, sendo 52% do sexo feminino. A média do HOMA-AD na amostra foi 43,30 ($\pm 3,14$) para os meninos e 52,37 ($\pm 4,33$) para as meninas, não havendo diferença entre os sexos ($p = 0,096$) e as idades ($p = 0,137$).

Dos pontos de corte do HOMA-AD testados para prever o risco de RI nas crianças estudadas, o melhor equilíbrio entre os valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) foi de 58,9 (S=92,3% e E= 74,4) para meninas, com uma área sob a curva (AUC) de 0,906 (IC95%: 0,86-0,94), e 95,6 (S=100% e E=94,3%) para meninos com uma AUC de 0,977 (IC95%: 0,94-0,99). Os valores preditivos positivos foram baixos, sendo 20,7% e 33,3% para meninas e meninos, respectivamente, ao passo que os valores preditivos negativos foram satisfatórios para meninas e meninos (99,3% e 100%, respectivamente) (Tabela 1). Considerando estes pontos de corte, a prevalência de RI nesse estudo foi de 19,8%.

A presença de 4 ou mais fatores de risco cardiometabólico esteve associada ao HOMA-AD elevado em 5,27 (IC95%: 1,72-16,13) no modelo ajustado por sexo e idade ($p=0,004$), 5,48 (IC95%: 1,77-17,01) ao acrescentar no modelo o tipo de escola, comportamento sedentário e número de refeições diárias ($p=0,003$) e 5,22 (IC95%: 1,66-16,40) ao ajustar pela presença de diabetes mellitus tipo 2 autorreferida na mãe e no pai ($p=0,005$) (Tabela 2).

Nos três modelos ajustados, o HOMA-AD apresentou associação direta com valores aumentados de RAG e fenótipo RCE-hipertrigliceridêmica (Tabela 3).

Observou-se que crianças com maior acúmulo de fatores de risco cardiometabólico (5 ou mais) apresentaram valor superior do HOMA-AD em relação aos outros grupos de comparação (“0”, “1-3” e “ ≥ 4 ”) ($p<0,05$) (Figura 1).

DISCUSSÃO

Utilizando o HOMA-IR com método de referência neste estudo, o ponto de corte para o HOMA-AD encontrado para meninas foi de 58,9, com AUC de 0,906 (IC95%: 0,856-0,944) e 95,6 para meninos com AUC de 0,906 (IC95%: 0,86-0,94). Sabe-se que o maior valor possível para a AUC é 1,0 e quanto mais próximo desse valor, maior a acurácia do teste, porém, em geral, testes com AUC próximo de 0,75 são muito úteis clinicamente (FARAGGI; REISER, 2002). Com base nesses valores, pode-se afirmar que o HOMA-AD apresentou boa capacidade de predição de RI nessa amostra. Em estudo com crianças obesas da Tunísia, o HOMA-AD apresentou uma AUC de 0,71 para predição de SM, determinada pelo método do *International Diabetes Federation - IDF* (MAKNI et al., 2012).

A média do HOMA-AD foi superior no grupo com maior número de fatores de risco cardiometabólico (5 ou mais) em relação aos outros grupos, bem como o aumento no número desses fatores aumentou o HOMA-AD, independentemente do tipo de ajuste. Até o momento, segundo o nosso conhecimento, nenhum outro estudo comparou a média do HOMA-AD entre grupos classificados pelo acúmulo de fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes. Quando comparado entre grupos com e sem SM, a média do HOMA-AD foi maior nos grupos com SM nos estudos de Makni et al. (2012) e Masquio et al. (2015), realizados, respectivamente, na Tunísia com adolescentes com idade média de 13,7 anos e no Brasil com 15 a 19 anos (MAKNI et al., 2012; MASQUIO et al., 2015).

Ferreira et al. (2009), ao avaliarem a associação entre quartis de HOMA-IR e a presença de SM e de seus componentes separadamente em crianças e adolescentes brasileiros de 7 a 11 anos, encontraram uma maior prevalência da SM e dos seus componentes nas crianças classificadas acima do terceiro quartil do HOMA-IR para resistência à insulina (FERREIRA; NÓBREGA; FRANÇA, 2009). Kardas et al. (2013) em estudo com adolescentes obesos de 10 a 16 anos na Turquia, encontraram uma correlação inversa entre a concentração de adiponectina e alguns fatores de risco cardiometabólico, tais como IMC, triglicerídeos, colesterol total, LDL-c, glicemia de jejum, HOMA-IR e pressão arterial sistólica e diastólica elevados (KARDAS; KENDIRCI; KURTOGLU, 2013).

A patogênese da SM não é completamente compreendida, mas dados recentes sugerem que a interação entre obesidade, RI e inflamação possuem papel chave em seu desenvolvimento (AL-HAMAD; RAMAN, 2017). Um dos principais pontos que devem ser considerados na fisiopatologia da obesidade, principalmente a visceral, é a diminuição da adiponectina, contribuindo para alterações da sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, SM (DEBOER, 2010). O processo inflamatório também desencadeado pela obesidade (estresse oxidativo, atividade do sistema nervoso simpático e citocinas pro-inflamatórias), suprimem a expressão de adiponectina. Esta, por sua vez, também tem demonstrado associação com outros componentes da SM, como o baixo HDL-c (STROESCU et al., 2018).

Em relação ao risco cardiovascular, apesar de não ter um papel fisiológico completamente elucidado, a adiponectina pode estar envolvida na regulação de muitos dos processos inflamatórios ou no metabolismo lipídico, que contribuem para a aterosclerose (ROTHENBACHER et al., 2005). Matsuda et al. (2002) resumem que a adiponectina possui um papel antiaterogênico, visto que atenua a ligação de monócitos às células endoteliais, reduzindo a expressão de moléculas de adesão e suprimindo o acúmulo de lipídeos em macrófagos derivados de monócitos (MATSUDA et al., 2002).

No presente estudo, houve associação direta do HOMA-AD alterado com valores aumentados de RAG elevados e presença do fenótipo RCE-hipertrigliceridêmica, independentemente do tipo de ajuste. Alguns outros estudos investigaram a associação do HOMA-AD com variáveis antropométricas e clínicas em crianças com peso normal e obesas, apresentando ou não SM, e em adultos. O HOMA-AD apresentou associação direta com PC, HOMA-IR e PAS, e inversa com

adiponectina, peso e razão adiponectina/leptina em crianças (MAKNI et al., 2012; DOMINGOS et al., 2014).

Considerando a RCE como um marcador de acúmulo de gordura abdominal, o qual também é um bom preditor de RI, o fenótipo RCE-hipertrigliceridêmico também pode ser considerado um bom indicador de alterações cardiometabólicas (MA et al., 2015). Alguns pontos positivos deste estudo devem ser considerados. A amostra foi homogênea em relação à sexo e idade, o que contribui para a redução de possíveis influências na composição corporal. Cabe destacar os bons valores de sensibilidade e especificidade para os pontos de corte propostos, o que torna um método interessante tanto para triagem quanto para utilização na prática clínica. Além disso, esta pesquisa é uma das poucas realizadas que propõe pontos de corte para o HOMA-AD em crianças de 8 e 9 anos e suas associações com o risco cardiometabólico, sendo o primeiro estudo brasileiro representativo até o momento com crianças pré-púberes. Ressalta-se que os pontos de corte propostos por este estudo são específicos para a população estudada, não sendo recomendada a generalização dos resultados para outras etnias. Entretanto, destaca-se a ausência de um ponto de corte bem estabelecido para classificar o risco de RI a partir do HOMA-IR como uma limitação deste estudo.

Conclui-se que os pontos de corte do índice HOMA-AD para a identificação da resistência à insulina foram 95,6 para meninos e 58,9 para meninas de 4 a 9 anos. Crianças com risco de RI, estimada pelo HOMA-AD segundo os pontos de corte propostos por este estudo, apresentaram maior risco cardiometabólico, com ênfase na obesidade central. Os autores ressaltam a importância de mais estudo com o HOMA-AD na identificação do risco de RI e cardiometabólico em fases precoces.

Agradecimentos

Os autores agradecem às crianças e aos pais pela participação no estudo, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - 478910/2013-4 e 407547/2012-6) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro e concessão de bolsas de estudo e produtividade em pesquisa, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG - Número do processo: CDS-APQ 02979-16) pelo apoio financeiro e à Quibasa/BioClin pela doação de kits bioquímicos.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Referências

AL-HAMAD, D.; RAMAN, V. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Translational Pediatrics**, v. 6, n. 4, p. 397–407, 2017.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes--2006. **Diabetes care**, v. 29 Suppl 1, n. suppl 1, p. S4-42, 2006.

ASGHARI, G. et al. Insulin metabolism markers are predictors of subclinical atherosclerosis among overweight and obese children and adolescents. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.

DEBOER, M. D. Underdiagnosis of Metabolic Syndrome in Non-Hispanic Black Adolescents: A Call for Ethnic-Specific Criteria. **Current Cardiovascular Risk Reports**, v. 4, n. 4, p. 302–310, 2010.

DOMINGOS, A. L. G. et al. Association between nutritional status, C-reactive protein, adiponectin and HOMA-AD in Brazilian children. **Nutrición Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 66–74, 2014.

FALUDI, A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1–76, 2017.

FARAGGI, D.; REISER, B. Estimation of the area under the ROC curve. **Statistics in Medicine**, v. 21, n. 20, p. 3093–3106, 2002.

FERREIRA, A. P.; NÓBREGA, O. DE T.; FRANÇA, N. M. DE. Associação do Índice de Massa Corporal e da Resistência à Insulina com Síndrome Metabólica em Crianças Brasileiras. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 2, p. 147–153, 2009.

FILGUEIRAS, M. et al. Neck circumference cutoff points to identify excess android fat in Brazilian children. **Jornal de Pediatria**, 2019a.

- FILGUEIRAS, M. D. S. et al. Waist circumference, waist-to-height ratio and conicity index to evaluate android fat excess in Brazilian children. **Public Health Nutr**, v. Forthcomin, n. 21, 2019b.
- KARDAS, F.; KENDIRCI, M.; KURTOGLU, S. Cardiometabolic risk factors related to vitamin D and adiponectin in obese children and adolescents. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, n. May 2011, 2013.
- LEE, E. Y. et al. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 1, p. 155, 15 dez. 2016.
- LOHMAN, T. G. Assessing fat distribution. In: LOHMAN, T. G. (Ed.). Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. [s.l.] **Human Kinetics**, 1992. p. 57–63.
- MA, C. et al. Hypertriglyceridemic waist-to-height ratio phenotype: association with atherogenic lipid profile in Han adolescents. **Eur J Pediatr**, v. 174, n. 9, p. 1175–1181, 2015.
- MADEIRA, I. R. et al. Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com Excesso de Peso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 9, p. 1466–1473, 2008.
- MAKNI, E. et al. The Homeostasis Model Assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. **Annales d'Endocrinologie**, v. 73, n. 1, p. 26–33, 2012.
- MASQUIO, D. C. L. et al. Los valores de corte de circunferencia de cintura para predecir el síndrome metabólico en adolescentes obesos. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 4, p. 1540–1550, 2015.
- MATSUDA, M. et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 40, p. 37487–37491, 2002.

- MATSUHISA, M. et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 77, n. 1, p. 151–154, 2007.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.
- MILAGRES, L. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutr.** v. 20, n. 16, p. 1-9, 2017.
- PIYA, M. K.; MCTERNAN, P. G.; KUMAR, S. Adipokine inflammation and insulin resistance: The role of glucose, lipids and endotoxin. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 1, 2013.
- ROTHENBACHER, D. et al. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. **European Heart Journal**, v. 26, n. 16, p. 1640–1646, 2005.
- SILVA, C. DE C. DA. **Índice TyG (Triglicerídeos/Glicose) na avaliação da Resistência à Insulina em adolescentes: Estudo de validação frente ao Clamp Hipertriglicêmico.** [s.l.] Universidade Federal de Campinas, SP, 2013.
- SINAIKO, A. R.; CAPRIO, S. Insulin Resistance. **J Pediatr**, v. 161, n. 1, p. 11–15, 2012.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira De Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 107, 2016.
- STROESCU, R. F. et al. Adiponectin, leptin and high sensitivity C-reactive protein values in obese children – important markers for metabolic syndrome? **J Pediatr Endocrinol Metab**, 2018.
- SUHETT, L. G. et al. Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children. **Public Health Nutrition**, p. 1–9, 2018.

T.G. LOHMAN; A.F ROCHE; R. MARTORELL. Anthropometric standardization reference manual. In: **Human Kinetics Books**. III ed. [s.l: s.n.]. p. 177.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 28 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. **Growth reference data for 5-19 years**. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>.

YADAV, A. et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta**, v. 417, p. 80–84, 2013.

Tabela 1. Área sob a curva (AUC), pontos de corte, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do HOMA-AD para identificar a resistência à insulina em crianças de 8 a 9 anos. Viçosa, MG, Brasil (2015)

Sexo	AUC (IC95%)	Ponto de corte	S (IC95%)	E (IC95%)	VPP	VPN
Todos (n=372)	0,929 (0,898-0,953)	75,6	88,9 (65,2-98,3)	84,5 (80,3-88,1)	22,5	99,3
Feminino (n=193)	0,906 (0,856-0,944)	58,9	92,3 (63,9-98,7)	74,4 (67,4-80,6)	20,7	99,3
Masculino (n=179)	0,977 (0,943-0,993)	95,6	100,0 (48,0-100,0)	94,3 (89,7-97,2)	33,3	100,0

Legenda: AUC: *Área under the curve*; IC95%: Intervalo de confiança 95%; S: Sensibilidade; E: Especificidade; VPP: Valor preditivo positivo; VPN: Valor preditivo negativo.

Tabela 2. Associação entre HOMA-AD aumentado (variável dependente) e número de fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes) em crianças. Viçosa-MG, 2015

Nº de fatores de risco cardiomet.	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	RP (IC95%)	P-valor	RP (IC95%)	P-valor	RP (IC95%)	P-valor
0	Referência		Referência		Referência	
1-3	2,56 (0,80; 8,17)	0,111	2,50 (0,78; 7,99)	0,122	2,09 (0,63; 6,92)	0,230
≥4	5,27 (1,72; 16,13)	0,004*	5,48 (1,77; 17,01)	0,003*	5,22 (1,66; 16,40)	0,005*

*Regressão de Poisson com variância robusta

Modelo 1: sexo e idade.

Modelo 2: Modelo 1 + tipo de escola (pública ou privada), comportamento sedentário e nº de refeições diárias.

Modelo 3: Modelo 2 + presença de diabetes *mellitus* tipo 2 autorreferida na mãe e no pai.

Tabela 3. Regressão de Poisson múltipla da associação entre HOMA-AD aumentada (variável dependente) e fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes) em crianças. Viçosa-MG, 2015

Variáveis	↑HOMA-AD					
	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	RP (IC95%)	P-valor	RP (IC95%)	P-valor	RP (IC95%)	P-valor
↑RAG	2,14 (1,33; 3,45)	0,002*	2,18 (1,33; 3,57)	0,002*	2,46 (1,46; 4,17)	0,001*
Fenótipo RCE HiperTG	2,65 (1,64; 4,28)	<0,001*	2,58 (1,56; 4,28)	<0,001*	2,70 (1,58; 4,63)	<0,001*

RAG: Razão gordura androide/ginoide; RCE: Razão cintura/estatura; HiperTG: Hipertrigliceridêmico.

Modelo 1: sexo e idade. Modelo 2: Modelo 1 + tipo de escola (pública ou privada), comportamento sedentário e nº de refeições diárias. Modelo 3: Modelo 2 + presença de diabetes *melitus* tipo 2 autorreferida na mãe e no pai

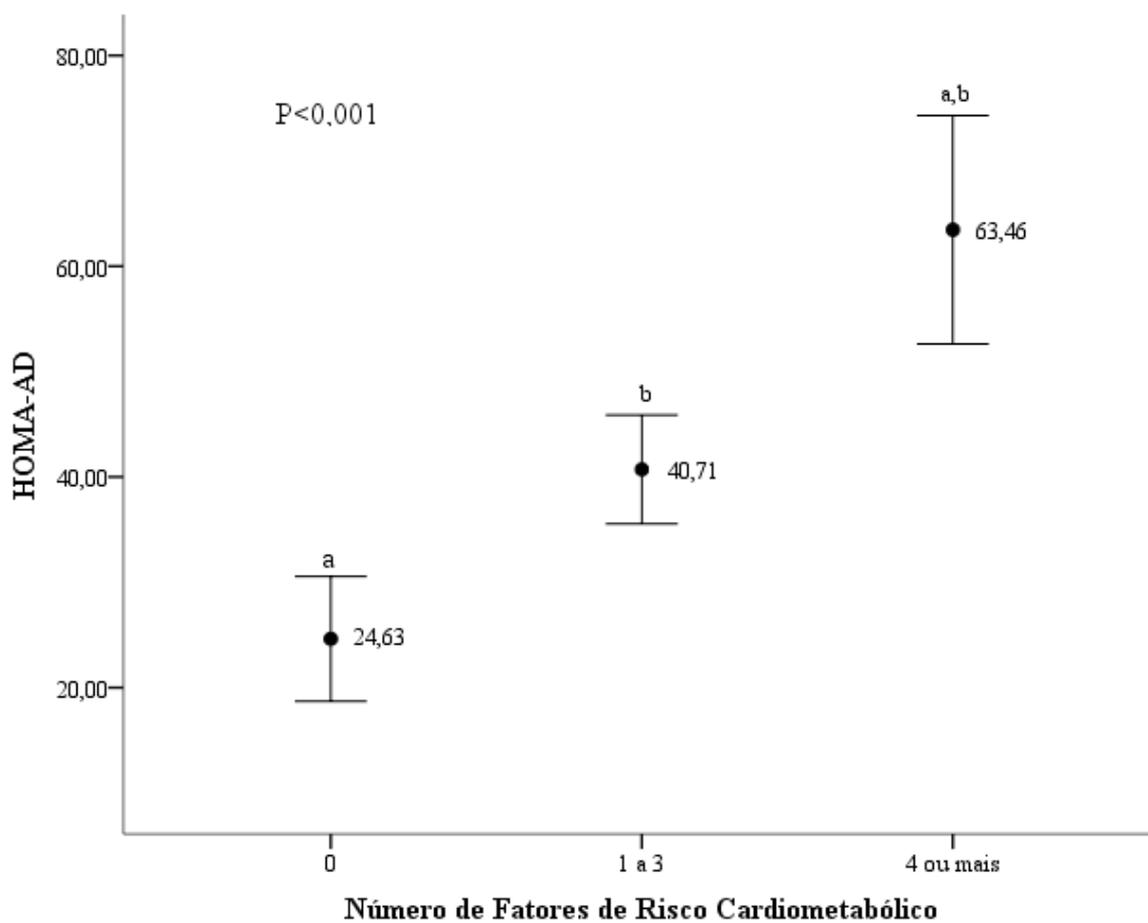


Figura 1. Comparação de médias do HOMA-AD (IC95%) conforme número de fatores de risco cardiometabólico em crianças de Viçosa – MG, 2015.

ANOVA *one-way*. (Letras diferentes indicam significância estatística).

6 CONCLUSÃO FINAL

Este estudo enfatiza a importância de investigar métodos alternativos ao HOMA-IR para a predição de RI e suas associações com o risco cardiometabólico na infância, visto a necessidade de avaliar a RI em condições precárias de recursos financeiros, como no caso do TyG, e também avaliar sua associação com adipocinas anti-inflamatórias envolvidas no processo da obesidade, tal como a adiponectina.

Destaca-se que os pontos de corte propostos neste estudo para o índice TyG foram 7,93 para meninos e 8,08 para meninas, com faixa etária de 4 a 9 anos. Para o HOMA-AD, encontrou-se valores de 58,9 para meninas e 95,64 para meninos para 8 e 9 anos.

Um total de oito trabalhos até o presente momento, estudaram o índice TyG em crianças e adolescentes, com o objetivo de prever RI, SM e/ou risco cardiometabólico. Em geral o método demonstrou-se vantajoso, por ser não invasivo e utilizar componentes comuns à prática clínica, tornando-o um método acessível e de baixo custo. Além disso, foi fortemente associado com outros métodos de predição, tais como a razão TG/HDL-c, o HOMA-IR e o método padrão-ouro *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico.

Valores aumentados de TyG estiveram associados ao maior risco cardiometabólico nas crianças, como excesso de peso e de adiposidade corporal total e central, hipertensão e perfil lipídico alterado. Em relação ao HOMA-AD, destacaram-se as boas estimativas da curva ROC para determinação do ponto de corte para o risco de RI e a associação direta do método com os marcadores de adiposidade central (razão gordura andróide-ginoide e fenótipo RCE-hipertriglicéidêmica). O HOMA-AD apresentou um diferencial ao envolver parâmetros hormonais ao risco de RI e fatores de risco cardiometabólico. Também foi encontrada relação direta dos maiores valores do TyG e HOMA-AD com o acúmulo dos fatores de risco cardiometabólico.

Conclui-se que os índices TyG e HOMA-AD são importantes para a identificação do risco cardiometabólico em fases precoces, tanto na prática clínica quanto em estudos epidemiológicos, sendo métodos úteis para detectar e monitorar a resistência à insulina e as alterações metabólicas associadas na infância.

7 APÊNDICES

APÊNDICE A - Lista das Escolas do Município de Viçosa-MG, Brasil (2015) que Participaram do Estudo.

ESCOLAS	Nº de alunos de 8 e 9 anos
ESCOLAS MUNICIPAIS	
Escola Prof. Doutor Januário de Andrade Fontes/Centro Educacional Nanete	71
Escola Municipal Ministro Edmundo Lins	48
Escola Municipal Anita Chequer	55
Escola Municipal Professo Pedro Gomide Filho	56
Escola Municipal Nossa Senhora de Fátima	61
Escola Municipal João Francisco José da Silva	40
Escola Padre Francisco José da Silva	69
Escola Municipal Coronel Antônio da Silva Bernardes (CASB)	48
Escola Municipal Dr. Arthur Bernardes	32
Escola Municipal Dr. Juscelino Kubitschek	15
ESCOLAS ESTADUAIS	
Escola Estadual Effie Rolfs	88
Escola Estadual Alice Loureiro	67
Escola Estadual Santa Rita de Cássia	63
Escola Padre Álvaro Correa Borges	72
Escola Estadual Raul Leoni	35
Escola Estadual Madre Santa Face	137
Escola Estadual José Lourenço de Freitas	57
ESCOLAS PRIVADAS	
Colégio Equipe de Viçosa	80
Centro Educacional Gênese	34
Colégio Anglo	71
Colégio Nossa Senhora do Carmo	116
Centro Educacional Passo a Passo	16
Colégio Coeducar	71
Colégio Ágora	62
TOTAL: 1464 Crianças	

APÊNDICE B - Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar dos projetos “Vitamina D na infância: ingestão, níveis séricos e associação com fatores cardiovasculares” e “Relação entre insegurança alimentar e fatores de risco cardiometabólicos em crianças do Município de Viçosa-MG” cujos objetivos são avaliar a ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância e avaliar se a insegurança alimentar é maior nas crianças com excesso de peso e contribui para a ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos. A avaliação nutricional das crianças será realizada por meio das medidas de peso, altura, pregas cutâneas e circunferências da cintura e do quadril, bem como análise da composição corporal e da pressão arterial. Será realizada coleta de sangue para análise dos níveis de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, insulina, vitamina D, paratormônio e marcadores inflamatórios. Todos os dados serão utilizados com a finalidade de pesquisa e, se necessário, para projetos a ela vinculados, mantendo total sigilo sobre a identidade do seu filho(a). Seus dados serão mantidos em lugar seguro e só os pesquisadores terão acesso.

Como benefício da pesquisa, todos os participantes terão direito a orientações nutricionais individuais para melhoria dos hábitos alimentares e do estado nutricional. A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional na escola. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores.

Se você não concordar com a participação do seu filho(a), não haverá nenhum problema e não afetará a realização do estudo. Todos os procedimentos serão gratuitos e realizados segundo a Resolução CNS 466/2012. Se você tiver alguma dúvida ou consideração a fazer quanto aos aspectos éticos da pesquisa, procure a pesquisadora responsável: Profa. Juliana Farias de Novaes. Departamento de Nutrição e Saúde (DNS)/UFV. Tel: 3899-3735. Email: jnovaes@ufv.br

Profa. Juliana Farias de Novaes
Coordenadora do projeto –
DNS/UFV

Ana Paula Pereira Castro
Doutoranda

Luana Cupertino Milagres
Mestranda

Fernanda M. de Albuquerque
Mestranda

Mariana De SantisFilgueiras
Mestranda

Naruna Pereira Rocha
Mestranda

Para conhecimento: Endereço e contato do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa – CEP/UFV: Prédio Arthur Bernardes, piso inferior, campus UFV. Telefone: (31)3899-2492. email: cep@ufv.br site: www.cep.ufv.br

Eu, _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo acima descrito, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro também que autorizo de livre e espontânea vontade, a participação do meu filho(a) _____ e que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Viçosa, ____ de _____ de 2015

Assinatura: _____

APÊNDICE C – Questionário Semiestruturado



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

Pesquisador:	NQUES		
Nome da Escola:	ESCOLA		
Nome do Responsável:	ANO	TURM	
Nome Criança:	TURN		
Ano que a criança se encontra: _____ (Ano) Turma: _____ Turno: (1) M (2) T	DATNASC		
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade da criança: _____ (anos)	IDADE		
Sexo (1) M (2) F	SEXCRI		
Data entrevista: ____/____/____	DATENTR		
Telefone: _____ Cel: _____	TEL:		
Endereço do responsável:	CEL:		
ESTAÇÃO DO ANO			
01. Estação do ano na data da entrevista: (1) Inverno (2) Primavera (3) Verão (4) Outono	EST		
DADOS EDUCAÇÃO FÍSICA NA ESCOLA (DIRETORA)			
02. A escola oferece Educação Física regularmente aos alunos? (0) Sim (1) Não	EFI		
03. Duração da atividade física TOTAL na escola/SEMANA: _____ minutos (8888) NSA	DUREFI		
04. O local que o _____ ANO faz educação física na escola é coberto? (0) Sim (1) Não	COBEFI		
DADOS DA CRIANÇA			
05. Como você vem para a escola? (1) Caminhando (2) Transporte/carro (3) Bicicleta/moto	TRANS		
06. Você faz educação física na escola? (0) Sim (1) Não	EDFI		
07. Com que frequência você consome por semana a alimentação da escola? (0) Nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes (4) 4 vezes (5) Diariamente	FRECO		
Caso a resposta da questão 07 seja o código ZERO (0) colocar o código 8888 (NSA) nas questões 08 a 11.			
08. Você tem o hábito de repetir o prato? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	REPR		
09. A alimentação que é servida na escola é? (0) Muito Boa (1) Boa (2) Regular (3) Ruim (77) NI (8888) NSA	ALISER		
10. A quantidade de comida servida na escola deixa você satisfeito/a: (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	QUAN		
11. A alimentação servida é variada? (0) Sim, sempre tem comidas diferentes (1) Não, quase todo dia é a mesma preparação (8888) NSA	VARI		
12. Existe algum alimento servido na escola que você não gosta? (0) Sim* (1) Não (77) NI *Quais: _____	ALNA		
13. Tem dias que a merenda escolar não é servida? (0) Sim (1) Não (77) NI	FALT		
14. A merenda escolar é importante para você? (0) Sim (1) Não (JUSTIFICAR A RESPOSTA SIM OU NÃO) Porque? _____	IMPO		
15. Você costuma trazer/comprar lanche para comer na escola? (0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre	LANC		
16. Em qual local você realiza as refeições em casa? (0) Na mesa (1) Em frente a TV/computador (4) Outros: _____	REFEI		
DADOS COM OS PAIS DA CRIANÇA			
CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS E SANITÁRIAS			
17. Qual a cor da criança? (1) Branca (2) Parda/mulata/morena (3) Negra (4) Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) (5) Indígena (77) NI	COR		
18. Qual o seu grau de parentesco com a criança: (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão/ã (4) Avó/ô (5) Outro: _____	GPAREN		
19. A criança mora: (1) Com a mãe e o pai (2) Só com a mãe (3) Só com o pai (4) Nenhum dos dois	CMORA		
20. Quantos irmãos a criança tem e convive junto? (0) Nenhum (1) Um (2) Dois (3) Três (4) Quatro (5) Mais de quatro	NIRM		
21. Quantos anos a mãe/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos) (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ANOSM ESCM		
22. Quantos anos o pai/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos)	ANOSP		



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

PASE

(0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ESCP			
23. Qual a região que o/a senhor(a) reside? (1) Urbana (2) Rural	REGI			
24. A mãe/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentada/Pensionista (77) NI	TRABM			
25. O pai/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentado/Pensionista (77) NI	TRABP			
26. Algum morador está CADASTRADO e RECEBE benefício de algum programa do governo? (1) Sim (1) Não (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 27 a 34)	PROG			
27. Bolsa Família: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGA			
	VALORA			
28. Cesta de Alimentos: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGB			
	VALORB			
29. Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGC			
	VALORC			
30. Assistência a Pessoas Idosas e Deficientes (BPC): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGD			
	VALORD			
31. Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGE			
	VALORE			
32. Auxílio Desemprego: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGF			
	VALORF			
33. Auxílio Maternidade: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGG			
	VALORG			
34. Outro: _____ (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGH			
	VALORH			
35. Qual a renda TOTAL da família que contribui com as despesas domésticas (Incluindo o valor do benefício recebido)? R\$: _____ (77) NI	REN			
36. Quantas pessoas moram no domicílio que dependem da renda TOTAL? _____	NPESS			
37. Renda per capita: R\$ _____	RENP			
38. Condição de moradia: (1) Própria (2) Alugada (3) Emprestada (4) Outras: _____	MORA			
39. Sua casa possui energia elétrica? (0) Sim (1) Não	ENER			
40. Sua casa possui banheiro com vaso sanitário? (0) Sim (1) Não	BANH			
41. Qual o tipo de esgoto sanitário da sua casa? (1) Rede pública (2) Fossa séptica (3) Fossa rudimentar (4) Vala/ Céu aberto	ESGOT			
42. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Poço/Barreiro (3) Cisterna ou água da chuva (4) Outro: _____	AGBEB			
43. Qual o tratamento da água de beber? (1) Filtrada (2) Fervida (3) Clorada (4) Coada ou sem tratamento (5) Mineral (6) outro: _____	TRAT			
44. Sua casa possui coleta de lixo? (0) Sim (1) Não* * Se não, o que a família faz com o lixo? _____	LIXO			
HISTÓRIA FAMILIAR E DE SAÚDE				
45. O pai/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	Infarto	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	INFP	
	Diabetes	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAP	
	HAS	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASP	
	Câncer	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	AVCP	
	Derrame/AVC	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAP	
	Dislipidemia	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DISP	
	46. A mãe/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	Infarto	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	INFM
Diabetes		(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAM	
HAS		(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASM	
			CAM	



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

	Câncer	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		AVCM	
	Derrame/AVC	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		DISM	
	Dislipidemia	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA			
47. A mãe/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (n° cigarros/dia): _____				MFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACM				QUACM	
48. O pai/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (n° cigarros/dia): _____				PFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACP				QUACP	
49. A mãe consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____				MBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEM				QBEM	
50. O pai consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____				PBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEP				QBEP	
51. A criança possui algum problema crônico de saúde (ASMA, DM, DISLIPIDEMIA, HAS, CÂNCER)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____				PRSAU	
52. A criança possui algum tipo de restrição alimentar (alergia/intolerância alimentar)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual restrição? _____				RESAL	
53. A criança usa alguma medicação? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____				MED	
54. A criança foi amamentada? (0) Sim (1) Não (77) NI				AMAM	
55. Qual foi a duração do aleitamento materno exclusivo? _____ () dias () meses (77) NI				AME (DIAS)	
56. Qual foi a duração do aleitamento materno TOTAL? _____ () dias () meses (77) NI				AMC (DIAS)	
57. A criança utilizou fórmula infantil/leite em pó/leite de vaca antes de completar 6 meses de nascimento? (0) Não (1) Sim (77) NI				FORM	
58. Qual o peso da criança ao nascer? _____ g (77) NI				PN	
PERCEPÇÃO ATIVIDADE FÍSICA SEGUNDO OS PAIS					
59. Quanto tempo diariamente a criança passa em frente à TV, <i>video game</i> , computador? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				TEMEDI	
60. A criança pratica alguma atividade física fora da escola? (0) Sim (1) Não *CASO A RESPOSTA SEJA (1) NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA EM DURAÇÃO. Qual: _____ Duração: _____ Hora/semana				ESPOR DURA	
61. Quanto tempo a criança passa sentada brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				CRISEN	
62. Quanto tempo a criança realiza atividades mais intensas (bola, bicicleta, brincando na rua)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				CRIBRI	
63. Quanto tempo ao longo do dia a criança se expõe ao sol (ir a pé para a escola, brincar rua/quintal)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas				EXPSO	
64. Você tem o hábito de passar filtro solar na criança? (1) Todos os dias (2) As vezes (3) Nunca				HFS	
PERCEPÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA PELOS PAIS					
65. Você tem o conhecimento da alimentação que é servida na escola do para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 66 e 67)				CONH	
66. Você gosta da merenda que é servida para a criança na escola? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA				GOALI	
67. Em sua opinião, a quantidade servida é satisfatória? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA				QUAS	
68. Caso a escola não forneça mais a merenda, você teria condições financeiras de mandar lanche todos os dias para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI				COND	
69. Você costuma mandar algum lanche para a criança na escola quando ele/a está na escola? (0) Sim (1) Não Qual? _____				LANC	



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

PASE

POR QUÊ MANDA LANCHE? _____		
70. A merenda escolar é servida regularmente na escola do seu filho? (0) Sim (1) Não (77) NI	FMER	
71. Você tem conhecimento de atrasos do repasse dos recursos e/ou entrega dos alimentos na escola? (1) Sim (2) Não (77) NI	ATRA	
72. As aulas já foram suspensas devido a falta da merenda escolar? (0) Sim (1) Não (77) NI	SUSP	
73. Você já ouviu falar do Conselho de Alimentação Escolar? (0) Sim (1) Não	CAE	
(*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA na questão 74.		
74. Você participa do CAE? (0) Sim (1) Não (3) Pertence ao CAE, mas não desenvolve atividades.	PARTI	

APÊNDICE D – Recordatório 24h



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

1º RECORDATÓRIO 24 HORAS		NQUES			
PESQUISADOR:		Dat. Entre:			
NOME DA CRIANÇA:		Dia semana:			
NOME DA ESCOLA		Ano:			
REFEIÇÃO	ALIMENTOS	MEDIDA CASEIRA		GRAMA/ML	
REFEIÇÃO:					
HORA:					
LOCAL:					
REFEIÇÃO:					
HORA:					
LOCAL:					
REFEIÇÃO:					
HORA:					
LOCAL:					
REFEIÇÃO:					
HORA:					
LOCAL:					
REFEIÇÃO:					
HORA:					
LOCAL:					



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

A criança consumiu: () Bala/chiclete () Doce () Chocolate () Refrigerante () Salgadinho () Ketchup/Mostarda

Consumo de água: _____ ml

OBSERVAÇÕES:

APÊNDICE E – Questionário para Avaliação Antropométrica e dos Exames Bioquímicos.



PESQUISA DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE DO ESCOLAR – VIÇOSA (MG)

ANTROPOMETRIA		
PESQUISADOR(A):		NQUES:
NOME DA ESCOLA:		ESCOLA:
NOME CRIANÇA:	ANO:	ANO:
NOME DA MÃE/ RESPONSÁVEL:		
Altura 1: _____ cm		ALTU
Peso 1: _____ Kg		MPES
IMC: _____ Kg/m ²		IMC
Perímetro da Cintura Cicatriz: _____ cm		PCC
Perímetro da Cintura Ponto Médio: _____ cm		PCPM
Perímetro Quadril: _____ cm		MPC
Perímetro do Pescoço: _____ cm		PESC
DCT: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____		DCT
DCB: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____		DCB
DCSI: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____		DCSI
DCSE: 1ª _____ mm 2ª _____ mm 3ª _____ mm Média: _____		DCSE
Estado nutricional: (1) Baixo peso (2) Eutrófico (3) Sobrepeso (4) Obeso (5) Obesidade Grave		EN
Estado nutricional definido: (1) Eutrófico (2) Excesso de peso		END
% gordura corporal (bioimpedância):		GCBIO
% gordura corporal (dobras cutâneas):		GCDC
% gordura corporal (DEXA):		GCDEX
Pressão Arterial Sistólica: 1ª Med: _____ 2ª Med: _____ 3ª Med: _____ Média PAS: _____		PAS
Pressão Arterial Diastólica: 1ª Med: _____ 2ª Med: _____ 3ª Med: _____ Média PAD: _____		PAD
A criança já teve a primeira menstruação? (0) Sim (2) Não (77) NI (8888) NSA		MENA
ANTROPOMETRIA DA MÃE		
Altura 1 mãe: _____ cm		ALTM
Peso 1 mãe: _____ Kg		PESM
Perímetro da cintura Ponto Médio: _____ cm		
Pressão Arterial Sistólica mãe : 1ª Medida: _____ 2ª Medida _____ Média PAS: _____		PASM
Pressão Arterial Diastólica mãe : 1ª Medida: _____ 2ª Medida _____ Média PAD: _____		PADM

EXAMES BIOQUÍMICOS CRIANÇA		
Pesquisador(a):		NQUES:
Nome da escola:		ESCOLA:
Nome criança:	ANO:	ANO:
Nome mãe/responsável:		
Glicemia:		GLIC
Insulina:		INSU
Colesterol Total:		CT
HDL-colesterol:		HDL
LDL-colesterol:		LDL
Triglicérides:		TRIG
Vitamina D:		VITD
Zinco:		ZIN
Ferro:		FE
Ferritina:		FERRI
Transferrina:		TRANSF
Hemoglobina:		HG
Plaquetas:		PLA
Leucócitos:		LEU
Leptina		LEP
Adiponectina:		ADIP
Ácido Úrico:		AU
Interleucina 1:		IL1
Interleucina 6:		IL6
Interleucina 10:		IL10
PCR:		PCR
RBP4:		RBP
TNF- α :		TNF
Índice HOMA:		HOMA

APÊNDICE F - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to	

		identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	

Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	

Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed1000097

APÊNDICE G - *National Heart, Lung, and Blood Institute Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*

Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies

Criteria	Yes	No	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			

12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			
Quality Rating (Good, Fair, or Poor) (see guidance)			
Rater #1 initials:			
Additional Comments (If POOR, please state why):			

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported

APENDICE H - Formulário de Elegibilidade

Título da Revisão:

Revisor:

IDENTIFICAÇÃO

Título:

Autor:

Jornal:

Ano:

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- Tipo de estudo

Transversal, longitudinal, coorte, ensaio clínico?

sim não não está claro

- Participantes

Crianças e adolescentes em idade escolar?

sim não não está claro

- Exposição

Calculo de RI via Índice TyG?

sim não não está claro

Associação da RI pelo TyG com marcadores de saúde?

sim não não está claro

Associação da RI pelo TyG com outros métodos de avaliação de RI?

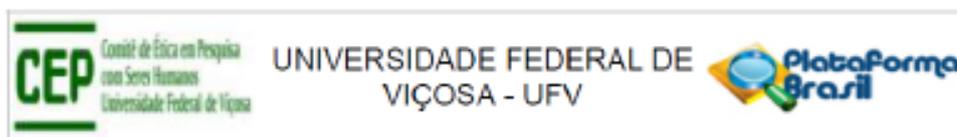
sim não não está claro

Decisão Final

Incluir Excluir Não está claro

8 ANEXOS

ANEXO 1 - Parecer do comitê de ética do estudo PASE - BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VITAMINA D NA INFÂNCIA: INGESTÃO, NÍVEL SÉRICO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Pesquisador: Juliana Farias de Novaes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19532414.9.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 663.171

Data da Relatoria: 03/06/2014

Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à(s) seguinte(s) Área(s) Temática(s): "Ciências da Saúde e Saúde Coletiva / Saúde Pública".

No documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", item introdução, lê-se: "A 1,25(OH)₂D₃ (vitamina D) é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Sua principal função é manter os níveis de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea (HOLICK,2006). A vitamina D é essencial durante a infância porque está envolvida no crescimento. Os níveis séricos normais de vitamina D determinam a absorção de 30% de cálcio da dieta e a sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas (BUENO&CZEPIELEWSKI, 2008). A síntese cutânea da vitamina D, a partir da exposição solar, é a principal fonte para os indivíduos, além desta vitamina também ser obtida pela alimentação e uso de suplementos. Entretanto, a síntese cutânea pode variar de acordo com a época do ano, pigmentação da pele, idade e uso de filtros solares (HOLICK, 2007) Supõe-se que uma alimentação saudável seja suficiente para fornecer níveis adequados de vitamina D, entretanto, nem sempre isto ocorre. Existem alguns alimentos fontes de vitamina D tais como gema de ovo, figado, manteiga e leite que podem ser menos consumidos em

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa CEP: 36.570-000
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 Fax: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

função do teor aumentado de colesterol. Óleos de peixe também são excelentes fontes de vitamina D apesar de, muitas vezes, não serem consumidos em quantidades necessárias por populações (CALVO & WHITING, 2006). A deficiência/insuficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo (BINKLEY et al., 2010). Apesar do Brasil ser um país de clima tropical, níveis subclínicos de vitamina

D tem sido encontrados na população (PETERS et al., 2009; FOSS, 2009). Em estudos brasileiros, realizados com adolescentes, foram encontradas prevalências de 60 e 70,6% de níveis séricos insuficientes de vitamina D nos municípios de São Paulo (SP) e Juiz de Fora (MG), respectivamente (PETERS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013). Um adequado nível de vitamina D é essencial em todos os estágios de vida e há um consenso de que a concentração sérica de calcitriol [25(OH)D] é o melhor indicador desta vitamina (BINKLEY et al., 2010). Baixos níveis de calcitriol afetam diretamente a absorção de cálcio e

a mineralização óssea. Além disso, estudos têm mostrado que a deficiência desta vitamina é um fator associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas (FOSS, 2009; BORGES et al., 2011). A vitamina D pode estar envolvida em vários processos tais como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (ex: insulina), sistema imune e diversas doenças crônicas não-transmissíveis tais como obesidade, intolerância à glicose, aumento da pressão arterial e dislipidemias (KELLY et al., 2011). Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado que altos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) estão associados com menor pressão arterial média e com redução da prevalência de hipertensão (PARIKH et al., 2005; SCRAGG et al., 2007). Por outro lado, a elevação na pressão arterial está associada com a gordura visceral, assim como níveis séricos de vitamina D também se apresentam reduzidos em indivíduos com maior quantidade de gordura corporal (SYME et al., 2008). A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (ZEITZ et al., 2003). O efeito direto parece ser mediado pela ligação da 1,25(OH)₂D₃ ao receptor da vitamina D da célula. Além disso, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células pela enzima 1-hidroxilase, expressa nessas células (BLAND et al., 2004). O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células. O aumento na 1,25(OH)₂D₃ e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela 1,25(OH)₂D₃ e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25(OH)D, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (ZEITZ et al., 2003;). Além disso, a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células na conversão da pró-insulina à insulina (AYESHA et al., 2001). Em resumo, os efeitos da vitamina D no diabetes

evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera a síntese e secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos (SCHUCH et al., 2009). O marcante número de publicações que identificam uma inadequação na concentração sérica de vitamina D em todo o mundo tem despertado o interesse de pesquisadores de avaliar a relação desta vitamina com doenças metabólicas (PETERLICK & CROSS, 2005). Entretanto, esses estudos foram realizados principalmente com adultos e idosos e, até o momento, não há pesquisas avaliando vitamina D sérica em crianças no Brasil. Como estudos epidemiológicos têm constatado aumento da prevalência de obesidade e de comorbidades associadas na infância (WANG et al., 2002; CÂNDIDO et al., 2009), o objetivo deste estudo é avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D entre crianças, e suas associações com fatores de risco cardiovasculares.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", o objetivo do projeto é: "Avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores indicam no documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", os seguintes Riscos: "A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros

devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores." e os seguintes benefícios: "Os resultados de ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância serão apresentados para a Prefeitura Municipal de Viçosa com o objetivo de subsidiar as políticas públicas de saúde, bem como os programas de atenção à saúde de crianças, de forma a aprimorar a prática dos profissionais envolvidos na área de saúde pública, especialmente aqueles do município de Viçosa e microrregião. O objetivo é estabelecer uma relação de diálogo entre pesquisadores e sociedade, fortalecendo a integração ensino-pesquisa

-serviço, fundamentados nas propostas do SUS através da qualificação dos profissionais e dos serviços prestados, com benefício direto à população e com alcance social local e regional. Este projeto proporcionará atendimentos nutricionais individuais com as crianças visando à reeducação alimentar e alteração do estilo de vida, quando necessário. Esta orientação nutricional será

Continuação do Parecer: 663.171

importante para promoção da alimentação saudável e do estilo de vida ativo, prevenindo assim, os fatores de risco cardiovasculares na vida atual e futura.”. Os benefícios apresentados pelos pesquisadores sobrepõem os riscos informados, sendo estes considerados mínimos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado atendeu às exigências referentes aos aspectos éticos que envolvem as pesquisas com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

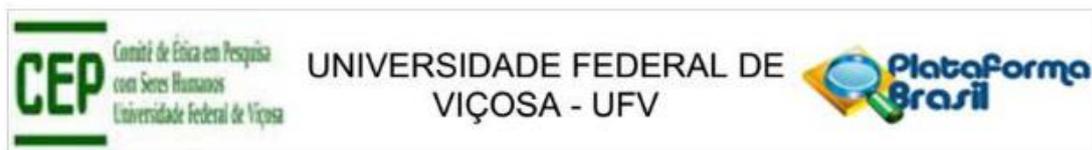
Projeto analisado durante a 3ª reunião de 2014.

VICOSA, 27 de Maio de 2014

**Assinado por:
Patrícia Aurélio Del Nero
(Coordenador)**

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa CEP: 36.570-000
UF: MG Município: VICOSA
Telefone: (31)3899-2402 Fax: (31)3899-2402 E-mail: cap@ufv.br

ANEXO 2 – Parecer do comitê de Ética do estudo PROLAC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade

Pesquisador: Sylvia do Carmo Castro Franceschini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37866814.3.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 892.476

Data da Relatoria: 09/12/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto trata-se de um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, tendo como unidade de estudo o indivíduo. Serão avaliadas crianças com idades entre 4 e 7 anos que foram acompanhadas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) nos primeiros meses de vida. Para avaliação dos fatores de risco cardiometabólicos nas crianças serão realizadas as seguintes avaliações: aplicação de questionários, realização de exames bioquímicos, avaliação antropométrica e de composição corporal (incluindo a utilização do DEXA). As crianças serão submetidas às avaliações citadas em um único momento. Todas as crianças receberão retorno das avaliações realizadas, através de atendimento nutricional individualizado.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre o padrão alimentar e as alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade do município de Viçosa, Minas Gerais.

Objetivo Secundário:

-Determinar o padrão alimentar da população estudada;

-Caracterizar a população estudada quanto aos parâmetros antropométricos, de composição e

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 36.570-900
UF: MG **Município:** VICOSA
Telefone: (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br