

FABRÍCIA GERALDA FERREIRA

**ÍNDICE DE ADIPOSIDADE VISCERAL: FATORES ASSOCIADOS E
CAPACIDADE PREDITIVA DE FENÓTIPOS METABÓLICOS**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2018

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

T

F383i
2018
Ferreira, Fabricia Geralda, 1980-
Índice de adiposidade visceral : fatores associados e
capacidade preditiva de fenótipos metabólicos / Fabricia Geralda
Ferreira. – Viçosa, MG, 2018.
xviii, 104 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Giana Zarbato Longo.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Estado nutricional. 2. Obesidade. 3. Doenças - Fatores de
risco. 4. Epidemiologia. 5. Mediação. I. Universidade Federal de
Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de
Pós-Graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 613.2

FABRÍCIA GERALDA FERREIRA

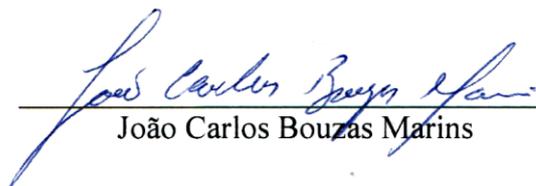
**ÍNDICE DE ADIPOSIDADE VISCERAL: FATORES ASSOCIADOS E
CAPACIDADE PREDITIVA DE FENÓTIPOS METABÓLICOS**

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

APROVADA: 05 de abril de 2018.



Aline Silva Costa



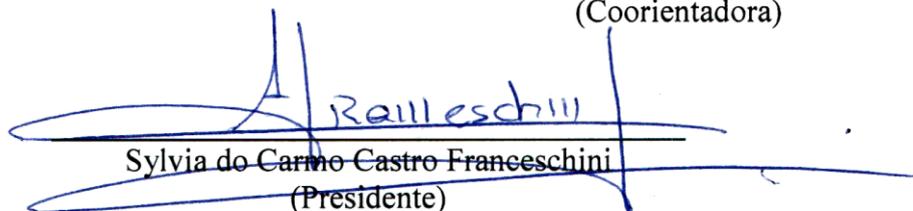
João Carlos Bouzas Marins



Andréia Queiroz Ribeiro



Leidjaira Juvanhol Lopes
(Coorientadora)



Sylvia do Carmo Castro Franceschini
(Presidente)

Dedico este trabalho a todos aqueles que sonharam comigo esta conquista, vocês fizeram tudo isso valer a pena...

AGRADECIMENTOS

Escrever estas linhas em honra e agradecimento a todos aqueles que contribuíram para o tão sonhado título de Doutora é entrar no túnel do tempo e pensar como foi difícil chegar até aqui. Por vezes, pensei que seria impossível concretizar este sonho, mas não foi. E hoje vejo que nada é impossível quando se tem a força divina e, ao lado, verdadeiros gigantes! Por isso, todo meu carinho e admiração vão para:

Deus, que em sua infinita bondade me proporcionou viver esta conquista, me abençoou e me protegeu em todos os momentos desta árdua caminhada.

A *Universidade Federal de Viçosa (UFV)*, em especial ao *Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição*, que me oportunizou a realização do Doutorado.

A *Escola Preparatória de Cadetes do Ar (EPCAR)*, em especial à *equipe de professores civis e militares de Educação Física*, por ter me oferecido as condições necessárias para que eu fosse liberada para o Doutorado. *Ten. Marina Maria*, sua disponibilidade e suas palavras em um dos momentos mais tensos de minha liberação aquietaram meu coração.

Meus *alunos da turma do Treinamento Físico Profissional Militar do Esquadrão ODIN* e, posteriormente, aos meus *atletas da equipe de Basquetebol*, meus sinceros agradecimentos por entenderem que minha ausência se fazia necessária para que este sonho pudesse se concretizar.

O *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)*, a *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)*, a *Academy of Nutrition and Dietetics* e a *BIOCLIN*, pela concessão dos financiamentos deste estudo.

Os *voluntários*, participantes da pesquisa, que gentilmente permitiram a realização do trabalho. Sem vocês, este estudo jamais seria concluído.

Os *primeiros membros do ESA*, que foram os responsáveis diretos pela coleta dos dados. Sem o trabalho árduo de vocês, não haveria o “banco” que me foi confiado trabalhar.

Meus queridos *professores dos tempos de alfabetização*, que me ensinaram a dar os “primeiros passos” no campo do letramento. Vocês merecem todo o meu carinho e respeito, pois foi ali que nasceu o gosto pelos estudos.

Todos os *professores* que contribuíram para a minha formação técnico- científica ao longo destes vinte e um anos de escolarização. Tenham certeza de que cada gesto, palavra, atitude e ensinamento contribuíram diretamente para minha formação profissional e humana.

A professora Dra. *Giana Zarbato Longo*, que acreditou no meu potencial e assim me oportunizou a entrada no Doutorado, aceitando ser minha orientadora. Com você, pude aprender realmente o significado da palavra resiliência.

Minha eterna gratidão à professora Dra. *Leidjaira Juvanhol Lopes*, pela coorientação, paciência e competência. Tudo que eu escrever aqui ainda será pouco para demonstrar o tamanho da importância que você teve na condução deste trabalho. Sem seu auxílio, jamais poderia finalizar o Doutorado. Deus prepara anjos para cuidar da gente e você sem dúvida foi um deles. Obrigada por tudo que fez por mim.

A professora Dra. *Andreia Queiroz Ribeiro*, que transformou minha visão de estatística. Seus ensinamentos foram essenciais para condução deste estudo, assim como para fazer de mim uma pessoa melhor.

A professora Dra. *Patrícia Feliciano Pereira*, pela coorientação nos momentos iniciais do Doutorado. Suas ideias foram fundamentais para definição do rumo a ser seguido.

O professor Dr. **João Carlos Bouzas Marins**, que me ensinou os primeiros passos do mundo da pesquisa, a quem orgulhosamente posso chamar de “pai científico”. Seu apoio e conselhos nos momentos decisivos me auxiliaram nas tomadas de decisão.

As professoras Dra. **Aline Silva Costa** e Dra. **Sylvia do Carmo Castro Franceschini**, que gentilmente aceitaram o convite para participarem da minha banca de defesa e deram valiosas contribuições.

Aos amigos do **Grupo de Oração**, que sempre tinham uma palavra amiga nos momentos mais difíceis da caminhada. Encontrar alento na palavra de Deus junto a vocês foi fantástico.

Os presentes de Deus colocados em minha vida neste Doutorado: **Deyliane Pereira, Cristiane Andreoli, Glória Moraes, Taiane Novaes, Dalila Souza, Poliana Cristina, Bruna Santos e Danielle Guimarães**. Caminhar ao lado de vocês foi um prazer inenarrável. Só cheguei ao lugar onde estou, porque apoiei no ombro de gigantes! **Deyli**, obrigada pelo companheirismo e hospedagem. Já sinto saudades de nossas inúmeras conversas nas noites inquietantes em sua casa.

Os **colegas da pós-graduação**, em especial a **Kátia Segheto, Cristiane Junqueira, Dayana Ladeira e Emanuele Louise**, pelas confidências trocadas e apoio quando tudo parecia perdido.

O querido amigo e coorientador professor Dr. **Wellington Segheto**. Você é um dos principais responsáveis por esta conquista, pois acreditou em mim quando nem eu mais acreditava e não me deixou desistir. Às vezes, sua dureza me faz enxergar a vida por outro ângulo. A você, minha eterna gratidão.

Os amigos **Rogério Pires** e **Elvis Ferreira**, que sempre me salvam dos “problemas tecnológicos”. O que seria de mim sem a amizade e o carinho de vocês dois?

Os amigos **Douglas, Lucinéia, Célio** e **Beth**, que sempre buscaram entender as inúmeras recusas para os “happy hours”, pois precisava escrever a tese. Só vocês sabem quanta abnegação.

O amigo *Eric Wine*, que pacientemente me auxiliou na preparação do currículo para a seleção de Doutorado. Sua ajuda foi o primeiro passo desta conquista.

O “G”, por me auxiliar constantemente com a leitura dos textos científicos em língua estrangeira.

Meus pais, *João Antônio e Iracema*, exemplos de vida e porto seguro, meus sinceros agradecimentos e admiração. Vocês, mesmo com pouca formação, sempre acreditaram no poder transformador da Educação. O apoio, a dedicação, a preocupação, as orações e o incentivo incondicional foram fundamentais para que eu pudesse ser Doutora.

Meus queridos irmãos *Emerson, Flávia, Everton e Paula*, que sempre estiveram na torcida, incentivando cada conquista e acreditando no meu potencial. Isto aqui também é por vocês.

Meus sobrinhos *Matheus, Cibelly, Natany, Pedro Henrique e Emily*, a alegria contagiante de vocês sempre me ajudou a superar a frieza dos momentos de solidão em meio à leitura de artigos. Deixo este legado: só a educação pode transformar o futuro de vocês.

Minhas cunhadas *Walcilene e Keila* e cunhados *João e Adriano*, que sempre compreenderam minha ausência em momentos importantes, afinal, grandes conquistas exigem enormes sacrifícios.

Meus avós do coração, *Lourdes e José Ferreira*, pelas orações, carinho e, acima de tudo, por mostrar que o que temos no coração vale mais que laços de sangue.

Minha amiga – irmã – mãe *Cida Reis*, pela paciência, tolerância e compreensão da ausência ao longo destes anos. Seu apoio não me deixou desistir deste sonho, mesmo quando ele parecia impossível. Serei eternamente grata a seu companheirismo em todas as etapas de minha vida acadêmica.

Meus “manos” *Lucas e Ana*, as alegrias e convivência compartilhadas ao longo destes anos tornaram a jornada menos pesada.

Meus filhos do coração *Luana e Rafael*, que sempre me apoiaram incondicionalmente, principalmente, nos momentos de maior tensão.

A *todos os meus familiares*, em especial à *Thamara Magalhães* pelas constantes orações e incentivo.

A *Sociedade Brasileira*, que financiou todos os meus anos de estudo em escolas públicas.

*...Não é sobre chegar no topo do mundo e saber que venceu
É sobre escalar e sentir que o caminho te fortaleceu...*

Ana Vilela

BIOGRAFIA

FABRÍCIA GERALDA FERREIRA, filha de João Antônio Ferreira e Iracema Geralda dos Santos Ferreira, nasceu no dia sete de fevereiro de 1980, na cidade de Diamantina, Minas Gerais.

Em abril de 1999, ingressou no Curso de Educação Física na Universidade Federal de Viçosa, onde foi bolsista de Iniciação Científica (CNPq) por dois anos e monitora de Anatomia Humana por três semestres. Graduiu-se em agosto de 2003 em Licenciatura e Bacharelado.

No período de setembro a dezembro de 2003, atuou como professora de Educação Física na Escola Infantil Lápis de Cor e como instrutora de Musculação na academia *Fit Body*, em Viçosa-MG. De fevereiro de 2004 a fevereiro de 2005, atuou como *personal trainer*, professora de Educação Física na Escola Municipal Vereador João Dornellas e professora de Educação Física na Escola Estadual São Vítor, em Governador Valadares-MG.

Em março de 2005, ingressou no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, em nível de Mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, concluindo em fevereiro de 2007.

De julho de 2006 a março de 2010, trabalhou como *personal trainer* e professora nos cursos de Educação Física, Fisioterapia, Nutrição e Enfermagem nas instituições Universitárias: Instituto Superior Elvira Dayrell (ISEED), em Virginópolis-MG; Faculdade Governador Ozanan Coelho (FAGOC), em Ubá-MG; Faculdade Sudamérica, em Cataguases-MG; Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC) em Governador Valadares-MG e Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE) em Governador Valadares-MG.

Em abril de 2010, após aprovação em concurso público, começou a trabalhar como professora de Educação Física na Escola Preparatória de Cadetes do Ar (EPCAR) em Barbacena-MG, onde leciona até o presente momento.

Em fevereiro de 2015, ingressou no curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição na Universidade Federal de Viçosa, concentrando seus estudos na área de Saúde e Nutrição de Grupos Populacionais, sob a orientação da Prof^a Dra. Giana Zarbato Longo, submetendo-se a defesa de tese em 05 de abril de 2018.

SUMÁRIO

<i>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</i>	<i>xii</i>
<i>LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS</i>	<i>xv</i>
<i>RESUMO</i>	<i>xvii</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>xviii</i>
1. APRESENTAÇÃO	1
2. INTRODUÇÃO	2
2.1 Tecido adiposo: tipos e formas de mensuração	2
2.2 Índice de adiposidade visceral	4
2.3 Fenótipos metabólicos	6
2.4 Referências	8
3. OBJETIVOS DO ESTUDO	16
3.1 Objetivo Geral	16
3.2 Objetivos Específicos	16
4. MÉTODOS	17
4.1 Aspectos éticos	17
4.2 Amostra	17
4.2.1 Critérios de elegibilidade e definição das perdas	18
4.3 Capacitação, calibração e estudo piloto	19
4.4 Coleta de dados	20
4.5 Variáveis do estudo	21
4.6 Controle de qualidade	26
4.7 Análises estatísticas	27
4.8 Referências	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30

5.1 Artigo original 1.....	31
Título: Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study	31
5.2 Artigo original 2.....	46
Título: Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: Results from a population - based study	46
5.3 Artigo original 3.....	65
Título: O papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável.....	65
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87
7. ANEXOS	89
8. APÊNDICES	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AU	Ácido úrico
AUC	<i>Under the ROC curve</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CFI	<i>Comparative Fit Index</i> / índice de ajuste comparativo
CI	<i>Confidence interval</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DBP	<i>Diastolic blood pressure</i>
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DP	Desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EP	Estimativa padronizada
EPCAR	Escola Preparatória de Cadetes do Ar
EPMNS	Excesso de peso metabolicamente não saudável
EPMS	Excesso de peso metabolicamente saudável
ESA	Estudo sobre saúde e alimentação de adultos de Viçosa / MG
ESCOL	Escolaridade
FAGOC	Faculdade Governador Ozanan Coelho
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas
GJ	Glicemia de jejum
HDL-c	<i>High-density lipoprotein</i> / Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase
IAC	Índice de adiposidade corporal
IAV	Índice de adiposidade visceral
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IF	Inatividade física
IJ	Insulinemia de jejum
IMC	Índice de massa corporal
INS	<i>Insulin</i>
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
ISEED	Instituto Superior Elvira Dayrell
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

LTPA	<i>Leisure-time physical activity</i>
MHNW	<i>Metabolically healthy normal weight</i>
MHO	<i>Metabolically healthy overweight phenotype</i>
MUHNW	<i>Metabolically unhealthy normal weight</i>
MUHO	<i>Metabolically unhealthy overweight</i>
NAF	Nível de atividade física
NC	<i>Neck circumference</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da cintura
PCR- us	Proteína C reativa ultrasensível
PNMNS	Peso normal metabolicamente não saudável
PNMS	Peso normal metabolicamente saudável
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PP	Perímetro do pescoço
PQ	Perímetro do quadril
PR	<i>Prevalence ratios</i>
QFCA	Questionário de frequência de consumo alimentar
RCE	Razão cintura - estatura
RCQ	Razão cintura - quadril
RMSEA	<i>Mean Square Error of Approximation</i> / erro quadrático médio aproximado
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SBP	<i>Systolic blood pressure</i>
SE	<i>Sensitivity</i>
SE	<i>Standard error</i>
SP	<i>Specificity</i>
ST	<i>Sitting time</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triaglicerídeos / <i>Triglyceride</i>
TLI	<i>Tucker Lewisi index</i> / Índice de ajuste incremental de Tucker
UA	<i>Uric acid</i>
UFV	Universidade Federal de Viçosa

UNIPAC	Universidade Presidente Antônio Carlos
UNIVALE	Universidade do Vale do Rio Doce
us-CRP	<i>Ultra-sensitive C-reactive protein</i>
VAI	<i>Visceral adiposity index</i>
WC	<i>Waist circumference</i>
WHER	<i>Waist-to-height ratio</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	<i>Waist-to-hip ratio</i>
WLSMV	<i>Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted</i> / mínimos quadrados ponderados, ajustados pela média e variância
WRMR	<i>Weighted root mean square residual</i> / resíduo de quadrado médio ponderado

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Introdução	2
Quadro 1: Definição dos fenótipos metabólicos segundo Wildman et al	7
Métodos	17
Figura 1: Fluxograma da coleta de dados.....	21
Artigo 01	31
Table 1. Demographic and socioeconomic characteristics of adults assessed by sex, Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014. (n = 854)	38
Table 2. Distribution (mean \pm SE and 95% confidence interval) of the anthropometric variables, body composition, biochemical and behavioral variables, according to VAI tertiles in adults. Viçosa, MG, Brazil, 2012/2014 (n = 854)	39
Table 3. Final model of the ordinal logistic regression for factors associated with the visceral adiposity index in adults. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014 (n = 854).....	40
Artigo 02	46
Figure 1. Flow chart participant selection	50
Table 1. Characteristics of volunteers males according to the different phenotypes. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014.	54
Table 2. Characteristics of volunteers females according to the different phenotypes. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014.	55
Table 3. Areas under the ROC curve and cut-off points of the visceral adiposity index and other anthropometric indicators to predict metabolically unhealthy phenotype among normal weight and overweight individuals, according to sex. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014.	57
Table 4. Poisson regression analysis for the association between anthropometric indicators and metabolically unhealthy phenotype among normal and overweight males. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014.	58
Table 5. Poisson regression analysis for the association between anthropometric indicators and metabolically unhealthy phenotype among normal weight and overweight females. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014.	59

Artigo 03	65
Quadro 1. Definição dos fenótipos metabólicos	71
Figura 1. Modelo teórico adotado.	72
Tabela 1. Caracterização da amostra do estudo de acordo com os fenótipos metabólicos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014	75
Tabela 2. Estimativas e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para os efeitos diretos, indiretos e totais entre indivíduos com peso normal. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014	76
Tabela 3. Estimativas e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para os efeitos diretos, indiretos e totais entre indivíduos com excesso de peso Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014.....	77

RESUMO

FERREIRA, Fabrícia Geralda, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, abril de 2018. **Índice de adiposidade visceral: fatores associados e capacidade preditiva de fenótipos metabólicos.** Orientadora: Giana Zarbato Longo. Coorientadores: Leidjaira Juvanhol Lopes; Patrícia Feliciano Pereira e Wellington Segheto.

O objetivo desta tese foi determinar os fatores associados ao índice de adiposidade visceral (IAV) e seu papel preditivo em relação ao fenótipo metabólico não saudável em adultos brasileiros. Realizou-se um estudo transversal, de base populacional, incluindo 854 adultos, de ambos os sexos, com idades entre 20 e 59 anos, residentes na zona urbana de Viçosa - MG. Foi aplicado questionário no domicílio para obter dados sobre as condições socioeconômicas, demográficas, comportamentais e de consumo alimentar. Foi ainda coletado material biológico e aferidas medidas antropométricas e de composição corporal. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico Stata, versão 13.0, e o Mplus 7.4. Os resultados são apresentados em três artigos originais. No primeiro, o percentual de gordura, a concentração de ácido úrico (Au) e a proteína c-reativa ultra-sensível (PCR-us) foram positivamente associados com o IAV em homens, enquanto o nível de atividade física no lazer foi negativamente associado. Entre as mulheres, o aumento da idade e da circunferência do pescoço, o tempo sentado superior a 300 minutos e a concentração aumentada de Au e PCR-us foram associados com um maior IAV. No segundo artigo, identificou-se que o IAV foi melhor preditor do fenótipo metabólico não saudável do que indicadores tradicionais de adiposidade, tanto entre indivíduos de peso normal de ambos os sexos, quanto entre mulheres com excesso de peso. O IAV também foi identificado como o indicador mais fortemente associado ao fenótipo metabólico não saudável, especialmente entre indivíduos de peso normal. No terceiro artigo, foi evidenciado um efeito direto positivo da adiposidade visceral no fenótipo metabólico não saudável, tanto nos indivíduos de peso normal, quanto nos com excesso de peso. Encontrou-se, ainda, um efeito mediador do IAV na relação da escolaridade e da inatividade física com o fenótipo metabólico não saudável entre indivíduos de peso normal. Conclui-se que o IAV está associado a fatores de risco modificáveis, que é um bom preditor do fenótipo metabólico não saudável, e que atua como um mediador na relação desse fenótipo com a escolaridade e a inatividade física. Desta forma, recomenda-se a utilização do IAV na prática clínica e em estudos epidemiológicos, a fim de identificar indivíduos em risco metabólico.

ABSTRACT

FERREIRA, Fabrícia Geralda, D.Sc. Universidade Federal de Viçosa, April, 2018. **Visceral adiposity index: associated factors and predictive capacity of metabolic phenotypes.** Advisor: Giana Zarbato Longo. Co-advisors: Leijdaira Juvanhol Lopes; Patrícia Feliciano Pereira and Wellington Segheto.

The aim of this thesis was to determine the factors associated with the visceral adiposity index (VAI), and its predictive role in relation to the unhealthy metabolic phenotype in Brazilian adults. A cross-sectional population-based study was conducted, including 854 adults of both gender, aged between 20 and 59 years, living in the urban area of Viçosa - MG. A questionnaire was applied at home in order to obtain data related to socioeconomic, demographic, behavioral and food consumption conditions. Biological material was also collected as well as anthropometric measurements and body composition were measured. Statistical analyses were performed using Stata (an statistical package version 13.0, and Mplus 7.4). The results have been presented in three original papers. In the first one, the increase of the body fat percentage, the concentration of uric acid (UA) and the ultra-sensitive c-reactive protein (US-CRP) were positively associated with the VAI in men, while the level of physical activity in leisure time was negatively associated with it. Among women, the increase in age, neck circumference, sitting time greater than 300 minutes and the increased concentration of UA and US-CRP were associated with a greater VAI. In the second paper, it was identified that the VAI was a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional indicators of adiposity both among normal weight individuals of both genders and among overweight women. The VAI was also identified as the indicator most strongly associated with the unhealthy metabolic phenotype, especially among normal weight individuals. In the third paper, it was evidenced a positive direct effect of visceral adiposity on the unhealthy metabolic phenotype both in normal weight and overweight individuals. It was also found a mediator effect of VAI in the relation between schooling and physical inactivity with the unhealthy metabolic phenotype among normal weight individuals. In conclusion, the VAI is associated with modifiable risk factors, it is a good predictor of unhealthy metabolic phenotype; besides that, it performs as a mediator in the relationship of this phenotype with the schooling and physical inactivity. Therefore, it is recommend the use of VAI in clinical practice and epidemiological studies in order to identify individuals at metabolic risk.

1. APRESENTAÇÃO

Esta tese aborda os fatores associados ao índice de adiposidade visceral (IAV) e sua capacidade preditiva em relação ao fenótipo metabólico não saudável. Foram utilizados dados de um estudo transversal, de base populacional, desenvolvido com amostra representativa de adultos residentes em um município do interior de Minas Gerais.

Inicialmente é descrita uma **introdução geral**, na qual são abordadas as principais evidências da literatura sobre o tema pesquisado e a **relevância** do estudo.

Nas seções seguintes são apresentados os **objetivos**, bem como o capítulo de **métodos**, no qual são descritos, em detalhes, os procedimentos utilizados para o desenvolvimento da tese. No capítulo de **resultados e discussão**, contemplando os objetivos desta tese, são apresentados três artigos originais.

O primeiro artigo foi intitulado “**Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study**” e encontra-se publicado na revista *Nutrición Hospitalaria* (Doi 10.2096/nh.1325) (ANEXO 1). Neste artigo, foram analisados a associação entre fatores socioeconômicos, demográficos, antropométricos, de composição corporal, comportamentais e bioquímicos com o IAV, segundo o sexo.

O segundo artigo intitula-se “**Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study**” e foi submetido ao periódico *Public Health Nutrition*, estando em processo final de revisão. Nele, investigou-se a capacidade preditiva do IAV frente a outros indicadores tradicionais de adiposidade na identificação do fenótipo metabólico não saudável, segundo o estado nutricional.

Por sua vez, o terceiro artigo apresenta como título “**O papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável**”. Este será submetido ao periódico *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. Neste artigo foi investigado o papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável, segundo o estado nutricional.

Por fim, as **considerações finais** acerca do presente estudo são apresentadas. São ainda disponibilizados, como **anexos e apêndices**, a carta de aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa (ANEXO 2), o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE (APÊNDICE A) e os questionários utilizados (APÊNDICE B e APÊNDICE C).

2. INTRODUÇÃO

2.1 Tecido adiposo: tipos e formas de mensuração

Por muitos anos, o tecido adiposo foi considerado apenas como o principal local de reserva energética, protetor contra choques e isolante térmico^{1,2}. No entanto, nas últimas décadas, comprovou-se que ele não é um tecido inerte armazenador de gordura, mas um órgão dinâmico metabolicamente, que tem função endócrina e inflamatória, sendo capaz de sintetizar uma série de compostos biologicamente ativos que regulam a homeostase metabólica³⁻⁶. Este tecido dinâmico é constituído por adipócitos maduros (células em maior número), células imaturas chamadas de pré-adipócitos, células endoteliais, do estroma vascular, imunitárias, e fibroblastos^{7,8}.

O papel fundamental exercido pelo tecido adiposo na integração do metabolismo sistêmico é mediado, em parte, pela habilidade em secretar hormônios e numerosas proteínas, coletivamente chamadas de adipocinas. Assim, ele é reconhecido como um órgão importante na regulação de funções biológicas⁹, como gasto energético, sensibilidade periférica à insulina, capacidade oxidativa e absorção de lipídeos em tecidos não adiposos¹⁰.

No entanto, há evidências de que sua distribuição não é uniforme, sendo que, dependendo da localização corporal, há diferenças na capacidade de secreção de adipocinas, bem como variação na quantidade e proporção de adipócitos, células estromais e do sistema imune⁹. Tem-se, portanto, dois tipos de tecido adiposo que são classificados em função da estrutura de suas células, sua localização, coloração, vascularização e funções, sendo eles: tecido adiposo marrom e tecido adiposo branco¹¹. O tecido adiposo marrom é praticamente ausente em indivíduos adultos e sua principal função é gerar calor. Já o tecido adiposo branco tem como principal função armazenar lipídeos na forma de triacilgliceróis, apresenta distribuição generalizada e classifica-se, quanto à sua distribuição, em tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo visceral¹².

O tecido adiposo visceral está localizado no interior da cavidade abdominal, incluindo predominantemente os depósitos omental e mesentérico¹³. Ele é metabolicamente mais ativo, e seu acúmulo é um preditor da mortalidade associada à obesidade¹⁴. Já o tecido adiposo subcutâneo concentra-se em maior quantidade no abdômen, abaixo da pele e regiões femoral e glútea¹⁵.

Desta forma, nos indivíduos, o tecido adiposo depositado na região central do corpo é composto por estes dois tipos de gordura. Dentre elas, a gordura visceral tem-se mostrado mais relacionada à dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina e

inflamação subclínica, sendo fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares¹⁶⁻¹⁹. Nesse sentido, a distribuição do tecido adiposo corporal tem sido apontada como mais importante que o excesso de peso em si, visto que o acúmulo desse tecido na região central está fortemente associado às desordens metabólicas decorrentes da obesidade¹⁷. Na literatura estão disponíveis evidências da associação da adiposidade abdominal com diferentes desfechos em saúde^{20,21}.

Como o acúmulo de tecido adiposo visceral está associado ao risco cardiometabólico, torna-se de extrema relevância a quantificação desse depósito de gordura, objetivando prevenir o desenvolvimento de doenças²². No entanto, esta mensuração não é uma tarefa fácil, sendo que, dentre os métodos disponíveis para sua obtenção, tem-se a tomografia computadorizada e a imagem de ressonância magnética, métodos considerados padrão ouro. Apesar de eles mensurarem de forma acurada e precisa a gordura visceral e subcutânea localizada na região abdominal, sua utilização é limitada em estudos populacionais, em função do seu alto custo e difícil operacionalização^{18,19}.

A fim de propiciar uma maior aplicabilidade na prática clínica e nos estudos epidemiológicos, métodos alternativos de mais fácil aplicação, inócuos e de menor custo, têm sido sugeridos, destacando-se os indicadores antropométricos. Dentre os indicadores antropométricos que estimam a adiposidade corporal total tem-se: as pregas cutâneas^{23,24}, o índice de massa corporal (IMC)²³⁻²⁵ e, mais recentemente, o índice de adiposidade corporal (IAC)²⁶⁻²⁹. Apesar de o IMC ser amplamente utilizado, devido à sua simplicidade e facilidade de obtenção, ele apenas classifica o estado nutricional do indivíduo, não fornecendo um valor de percentual de gordura ou distribuição desta³⁰.

Já entre os indicadores que estimam a adiposidade central, tem-se: o perímetro da cintura (PC)^{25,31-33}, a razão cintura-quadril (RCQ)^{31,32}, a razão cintura-estatura (RCE)^{34,35}, o índice de conicidade^{36,37} e o diâmetro abdominal sagital^{38,39}. Outro método alternativo proposto recentemente para identificação da obesidade central é o Índice de Adiposidade Visceral (IAV) baseado em medidas antropométricas e bioquímicas que avalia indiretamente a função e distribuição da gordura^{40,41}. Destaca-se, ainda, o perímetro do pescoço (PP), medida que pode ser utilizada como marcador da gordura subcutânea da parte superior do corpo e que apresenta relação com risco cardiometabólico, assim como a gordura visceral abdominal^{42,43}.

2.2 Índice de adiposidade visceral

Diante das evidências da literatura da relação entre obesidade visceral com aumento da deterioração metabólica^{44,45}, a identificação de um indicador que pudesse ser rotineiramente aplicável para avaliação da função adiposa visceral, com maior sensibilidade e especificidade que parâmetros clássicos como o perímetro da cintura, IMC e lipídeos, seria útil para avaliação de risco cardiometabólico. Amato e colaboradores⁴⁰ em 2010 elaboraram um novo índice específico por sexo, baseado em parâmetros antropométricos e metabólicos, denominado índice de adiposidade visceral.

O IAV é um modelo empírico matemático originado a partir da observação de uma população adulta sem doença associada, mas acima do peso. Uma equação linear foi proposta diante da relação linear entre IMC e PC, sendo criado inicialmente um modelo de distribuição adiposa, que em seguida foi corrigido pelos níveis de triglicerídeos (TG) e de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c). Assim, para o cálculo deste índice foram utilizados dois parâmetros antropométricos (IMC e PC) e dois metabólicos (TG e HDL-c). As equações são específicas por sexo, conforme descrito abaixo, e um valor de IAV ≤ 1 representa um indivíduo não obeso, saudável, com distribuição adiposa e níveis de TG e HDL-c normais⁴⁰.

Homens:

$$IAV = \left(\frac{PC}{39,68 + (1,88 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{1,03} \right) * \left(\frac{1,31}{HDL} \right)$$

Mulheres:

$$IAV = \left(\frac{PC}{36,58 + (1,89 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{0,81} \right) * \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

Foi demonstrada correlação inversa significativa do IAV com a sensibilidade à insulina durante clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico em um subgrupo de pacientes (- 0,721; P < 0,001), assim como uma forte associação daquele com a taxa de utilização periférica da glicose, e com o tecido adiposo visceral, medido por ressonância magnética⁴⁰. Além disso, verificou-se associação independente com eventos cardiovasculares (OR 2,45; IC95% 1,52-3,95; p < 0,001), cerebrovasculares (OR 1,63; IC95% 1,06-2,50; p = 0,025)⁴⁰. O modelo de distribuição adiposa identificado pelo IAV foi validado utilizando ressonância magnética nuclear, método considerado padrão ouro. Foi também demonstrado que O IAV ainda apresentava melhor capacidade preditiva para eventos incidentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) do que seus componentes individuais (PC, IMC, TG e HDL-c)⁴⁶, assim como foi

associado com a previsão de risco cardiometabólico de forma superior a outros índices de adiposidade⁴⁷.

Após sua criação, o IAV foi utilizado em uma série de trabalhos com diferentes populações e objetivos, sendo que em levantamento bibliográfico realizado em 18 de abril de 2018 no *pubmed*, utilizando como termo de busca “*visceral adiposity index*”, foram encontradas 180 publicações. Entre as diferentes proposta de estudos, verificamos que alguns foram conduzidos com indivíduos em risco metabólico, como mulheres com síndrome do ovário policístico^{48,49}; população em risco de diabetes^{50,51}; indivíduos com e sem síndrome metabólica^{52,53}, e com sobrepeso e obesidade⁵⁴; e indivíduos com hipogonadismo⁵⁵, acromegalia⁵⁶, doença hepática gordurosa não alcoólica⁵⁷, síndrome obstrutiva da apnéia do sono⁵⁸, entre outros⁵⁹⁻⁶¹.

Já entre os objetivos dos estudos levantados, destacam-se aqueles sobre a relação do IAV com risco cardiometabólico^{47,62,63} e sobre a sua capacidade para expressar disfunção do tecido adiposo^{40,41,64-67}. Em relação a esses aspectos, o IAV foi apontado como um marcador clínico simples da disfunção do tecido adiposo, refletindo indiretamente risco cardiometabólico⁶⁸.

Como o IAV foi modelado em população caucasiana, são necessários estudos em outros grupos populacionais. Ao pesquisar o número de trabalhos realizados em populações não caucasianas, em especial em sul americanos, verificou-se que esses são escassos, encontrando-se apenas treze publicações, sendo elas desenvolvidas na Argentina⁶⁹, Brasil^{49,70-76}, Colômbia⁷⁷, Chile⁴⁸, Mexico⁷⁸ e Peru⁷⁹. Além disso, entre os estudos identificados, nenhum objetivou avaliar os fatores associados ao IAV bem como sua capacidade preditiva de risco cardiometabólico.

Diante da presença de quantidade aumentada de adiposidade visceral ser considerada fator chave na deterioração metabólica dos indivíduos^{44,45} e o IAV ser reconhecido como um marcador substituto de disfunção do tecido adiposo refletindo indiretamente risco cardiometabólico⁴⁰, estudar a utilização deste índice na prática clínica e em ações de saúde pública com grandes grupos populacionais é de extrema relevância.

A principal vantagem da utilização desse índice é que, para seu cálculo, ele necessita de medidas antropométricas e testes bioquímicos simples e de custo relativamente baixo. Desta forma, pode ser amplamente utilizado nos serviços públicos de saúde, para fins de identificação de indivíduos em risco, sem necessidade inicial de utilização de exames mais dispendiosos, possibilitando intervenções precoces, diminuição do risco de adoecimento e morte por causas relacionadas.

Embora não haja descrito na literatura trabalhos que objetivaram estudar diretamente os fatores associados ao IAV, há evidências de que a obesidade abdominal/visceral se associa com fatores comportamentais^{51,80}, características sociodemográficas⁶², marcadores inflamatórios e imunológicos^{81,82}. Assim, o estudo de forma mais aprofundada dos fatores que se associam ao IAV, sobretudo estratificado por sexo e estado nutricional, pode auxiliar na identificação das melhores estratégias de prevenção e controle a serem adotadas.

2.3 Fenótipos metabólicos

O termo risco cardiometabólico foi criado pela Associação Americana de Diabetes⁸³ e pela Associação Americana do Coração⁸⁴ para descrever o risco geral de se desenvolver DM2 e doenças cardiovasculares. Assim, trata-se de uma construção que compreende os fatores que aumentam significativamente o risco dessas doenças, incluindo a obesidade central, hiperglicemia em jejum e pós-prandial, intolerância à glicose, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, dislipoproteinemia, microalbuminúria e alterações da função endotelial⁸⁴⁻⁸⁸. Verifica-se que os fatores de risco cardiometabólico tendem a se associar, existindo entre eles alto grau de interação, uma vez que um contribui para o estabelecimento do outro, de modo que raramente uma pessoa apresenta apenas um ou dois fatores⁸⁵.

Segundo a literatura, a exposição a vários dos fatores de risco cardiometabólico se inicia no período da infância e adolescência⁸⁹⁻⁹¹, podendo perdurar pela vida adulta, caso não seja adotada uma adequada estratégia de intervenção. Como a doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo, estudos direcionados a esses fatores são necessários⁹².

Apesar de a obesidade ser reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares²¹, observa-se um subconjunto de indivíduos que, embora obeso, apresenta risco cardiometabólico reduzido. Por outro lado, um subconjunto de indivíduos classificados como eutróficos a partir do IMC apresentam alto risco de complicações cardiometabólicas⁹³. Esse paradoxo foi descrito inicialmente na década de 80, quando pesquisadores relataram a existência de diferentes subtipos de obesidade, também conhecidos como fenótipos metabólicos⁹⁴⁻⁹⁶.

O estabelecimento das prevalências de cada um desses fenótipos, no entanto, é dificultado pela falta de consenso na definição a ser utilizada⁹⁷. As principais definições descritas na literatura levam em consideração marcadores da condição metabólica desfavorável, incluindo TG, HDL-c, glicemia, modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR), pressão arterial, PC, proteína C reativa ultrasensível (PCR- us) e lipoproteína de baixa

densidade (LDL). Algumas definições consideram o conjunto destes marcadores⁹⁸⁻¹⁰⁰, e há uma definição que leva em consideração os parâmetros de forma isolada¹⁰¹.

Dentre os critérios e classificação dos fenótipos metabólicos mais frequentemente adotados está o proposto por Wildman et al⁹⁸ (Quadro 1) que considera o indivíduo como metabolicamente não saudável quando duas ou mais anormalidades cardiometabólicas estão presentes. As anormalidades consideradas são: presença de pressão arterial elevada ou uso de drogas anti-hipertensivas; hipertrigliceridemia; baixa concentração de HDL ou uso de medicação hipolipemiante; hiperglicemia ou uso de medicamento hipoglicemiante; resistência à insulina; e inflamação subclínica. A partir da combinação dessas alterações com a ausência ou presença de excesso de peso (IMC < 25 kg/m² e IMC ≥ 25 kg/m², respectivamente), podem ser definidos quatro fenótipos: indivíduos de peso normal metabolicamente saudáveis (PNMS) e doentes (PNMNS) e com excesso de peso metabolicamente saudáveis (EPMS) e doentes (EPMNS).

Anormalidades cardiometabólicas consideradas

1. Pressão arterial elevada: pressão arterial sistólica / diastólica ≥130 / 85 mm Hg ou uso de medicação anti-hipertensiva.
2. Nível elevado de triglicerídeos: nível de triglicerídeos em jejum ≥150 mg / dL
3. Diminuição do nível de HDL-c: HDL-c <40 mg / dL em homens ou <50 mg / dL em mulheres ou uso de medicação hipolipemiante.
4. Nível elevado de glicose: nível de glicose em jejum ≥100 mg / dL ou uso de medicação hipoglicemiante.
5. Resistência à insulina: HOMA-IR > percentil 90.
6. Inflamação sistêmica: nível de PCR-us > percentil 90.

Quadro 1: Definição dos fenótipos metabólicos segundo Wildman et al⁹⁸

Dentre os fatores associados aos fenótipos metabólicos, destacam-se os comportamentais, principalmente por sua relação com a obesidade abdominal, como baixo nível de atividade física, comportamento sedentário¹⁰²⁻¹⁰⁶ e alimentação inadequada¹⁰⁷. Entender a contribuição destes fatores e as inter-relações entre eles pode auxiliar na prevenção e controle da obesidade e, conseqüentemente, na redução da incidência de DM2 e de doenças cardiovasculares de indivíduos adultos.

No que se refere aos estudos envolvendo os fenótipos metabólicos e sua relação com o IAV, constatou-se que, em população chinesa, o IAV foi superior ao IMC, PC, RCE e RCQ na identificação de indivíduos com PNMNS¹⁰⁸. Este índice também foi melhor preditor da

conversão do fenótipo metabólico saudável em não saudável entre indivíduos obesos do que o PC¹⁰⁹. Embora a relação entre IAV e fenótipos metabólicos precise ser mais bem estudada, uma vez que há apenas dois trabalhos descritos na literatura sobre o tema, sugere-se que este índice seja um indicador promissor para identificação de desfechos metabólicos desfavoráveis tanto entre indivíduos eutróficos como entre aqueles com excesso de peso.

2.4 Referências

1. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94(2):206–18.
2. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(suppl)(2):461S–465S.
3. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117(6):241–250.
4. Dahlman I, Elsen M, Tennagels N, Korn M, Sell H, Eckel J, et al. Functional annotation of the human fat cell secretome. *Arch Physiol Biochem.* 2012;118(3):84–91.
5. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: A treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl.* 2012;6(1–2):91–101.
6. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: A neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol.* 2011;174(1):1–4.
7. Lee MJ, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue remodeling in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(4):371–6.
8. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus White Adipose Tissue: A Mini-Review. *Gerontology.* 2012;58(1):15–23.
9. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191–200.
10. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev.* 2007;65(6 Pt 2):S7-12.
11. Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Arch Med Res.* 2008;39(8):715–28.
12. Pinto WJ. The endocrine function of adipose tissue. *Rev da Fac Ciências Médicas Sorocaba.* 2014;16(3):111–20.
13. Kaminski DA, Randall TD. Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends in Immunol.* 2010;31(10):384–90.
14. Girard J, Lafontan M. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes Metab.* 2008;34(5):439–45.
15. Fonseca- Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 (suppl)):S192–203.

16. Després J, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039–1049.
17. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol.* 2007;23(Suppl B):23–31.
18. Ross R. Advances in the application of imaging methods in applied and clinical physiology. *Acta Diabetol.* 2003;40(Suppl 1):S45–50.
19. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose Tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697–738.
20. Pinho C, Diniz A, Arruda I, Leão A, Albuquerque E, Rodrigues I. Factors Associated With the Concentration of Visceral and Subcutaneous Fat. *Heal Care Curr Rev.* 2017;5(4).
21. Barroso TA, Marins LB, Alves R, Gonçalves ACS, Barroso SG, Rocha G de S. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(5):416–24.
22. Rosenquist KJ, Pedley A, Massaro JM, Therkelsen KE, Murabito JM, Hoffmann U, et al. Visceral and Subcutaneous Fat Quality is Associated with Cardiometabolic Risk. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;6(7):762–71.
23. Guedes DP. Clinical procedures used for analysis of the body composition. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Humano.* 2013;15(1):113–29.
24. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet.* 2014;1–19.
25. Gadelha AB, Myers J, Moreira S, Dutra MT, Safons MP, Lima RM. Comparison of adiposity indices and cut-off values in the prediction of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2016 Jul;10(3):143–8.
26. Alvim R, Mourão-Junior C, Oliveira C, Krieger J, Mil J, Pereira A. Body Mass Index , Waist Circumference , Body Adiposity Index , and Risk for Type 2 Diabetes in Two Populations in Brazil : General and Amerindian. *PLoS One.* 2014;9(6):e100223.
27. Bergman R, Stefanovski D, Buchanan T, Sumner A, Reynolds J, Sebring N, et al. A better index of body adiposity. *Obesity.* 2011;19(5):1083–9.
28. López AA, Cespedes ML, Vicente T, Tomas M, Bannasar-veny M, Tauler P, et al. Body Adiposity Index Utilization in a Spanish Mediterranean Population : Comparison with the Body Mass Index. *PLoS One.* 2012;7(4):e35281.
29. Segheto W, Coelho FA, Cristina Guimarães da Silva D, Hallal PC, Marins JCB, Ribeiro AQ, et al. Validity of body adiposity index in predicting body fat in Brazilians adults. *Am J Hum Biol.* 2017 Jan;29(1).
30. De Lorenzo A, Nardi A, Iacopino L, Domino E, Murdolo G, Gavrilu C, et al. A new predictive equation for evaluating women body fat percentage and obesity-related cardiovascular disease risk. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(6):511–24.
31. Borrueal S, Moltó JF, Alpañés M, Fernández-Durán E, Álvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Surrogate Markers of Visceral Adiposity in Young Adults: Waist Circumference and Body Mass Index Are More Accurate than Waist Hip Ratio, Model of Adipose Distribution and Visceral Adiposity Index. *PLoS One.* 2014;9(12):e114112.

32. Florêncio TT, Ferreira HS, Cavalcante JC, Luciano SM, Sawaya a L. Food consumed does not account for the higher prevalence of obesity among stunted adults in a very-low-income population in the Northeast of Brazil (Maceió, Alagoas). *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(11):1437–46.
33. Olinto MTA, Nácul LC, Dias-da-Costa JS, Gigante DP, Menezes AMB, Macedo S. Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica.* 2006;22(6):1207–15.
34. Haun D, Pitanga F, Lesa I. Waist-height ratio compared to other indicators of obesity as predictors of high coronary risk. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(6):705–11.
35. Silva D, Petroski E, Peres M. Accuracy and measures of association of anthropometric indexes of obesity to identify the presence of hypertension in adults: A population-based study in Southern Brazil. *Eur J Nutr.* 2013;52(1):237–46.
36. Almeida R, Almeida M, Araújo T. Abdominal obesity and cardiovascular risk: performance of anthropometric indexes in women. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(5):375–80.
37. Roriz AKC, Passos LCS, De Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PDA, Sampaio LR. Evaluation of the accuracy of anthropometric clinical indicators of visceral fat in adults and elderly. *PLoS One.* 2014;9(7):e103499.
38. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro R de C, Franceschini S, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Jul;95(1):e14–23.
39. Pitanga F. Anthropometry for the assessment of abdominal obesity and coronary risk. *Rev Bras Cineantropometria Desempenho Hum.* 2011;13(3):238–41.
40. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vittabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010;33(4):920–2.
41. Han L, Fu K, Zhao J, Wang Z, Tang M, Wang J, et al. Visceral adiposity index score indicated the severity of coronary heart disease in Chinese adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2015;6(1):143.
42. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Aug;95(8):3701–10.
43. Stabe C, Vasques ACJ, Lima MMO, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):874–81.
44. Rosa EC, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann Junior O. Obesidade visceral, hipertensão arterial e risco cárdio-renal: uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005 Apr;49(2):196–204.
45. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care.* 1999 Sep;22(9):1471–8.
46. Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: Type 2 Diabetes. *Lipids Health*

- Dis. 2011;10(1):88.
47. Ahmad MN, Haddad FH. Suitability of visceral adiposity index as a marker for cardiometabolic risks in Jordanian adults. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2701–9.
 48. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, de Guevara AL, Hernández P, et al. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism.* 2016;65(5):776–82.
 49. Mario F, Graff S, Spritzer P. Adiposity Indexes as Phenotype-Specific Markers of Preclinical Metabolic Alterations and Cardiovascular Risk in Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017 Feb;125(5):307–15.
 50. Janghorbani M, Amini M. The Visceral Adiposity Index in Comparison with Easily Measurable Anthropometric Markers Did Not Improve Prediction of Diabetes. *Can J Diabetes.* 2016;40(5):393–8.
 51. Wu J, Gong L, Li Q, Hu J, Zhang S, Wang Y, et al. A Novel Visceral Adiposity Index for Prediction of Type 2 Diabetes and Pre-diabetes in Chinese adults: A 5-year prospective study. *Sci Rep.* 2017 Dec 23;7(1):13784.
 52. Joshi H, Shah K, Patel P, Prajapati J, Parmar M, Doshi D, et al. Novel indexes for diagnosing metabolic syndrome in apparently healthy Gujarati Asian Indians: a cross-sectional study. *An Int J Med.* 2016;109(11):717–22.
 53. Motamed N, Khonsari M, Rabiee B, Ajdarkosh H, Hemasi G, Sohrabi M, et al. Discriminatory Ability of Visceral Adiposity Index (VAI) in Diagnosis of Metabolic Syndrome: A Population Based Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(3):202–7.
 54. Maddaloni E, Cavallari I, De Pascalis M, Keenan H, Park K, Manfrini S, et al. Relation of Body Circumferences to Cardiometabolic Disease in Overweight-Obese Subjects. *Am J Cardiol.* 2016 Sep;118(6):822–7.
 55. Wang N, Zhai H, Han B, Li Q, Chen Y, Chen Y, et al. Visceral fat dysfunction is positively associated with hypogonadism in Chinese men. *Sci Rep.* 2016 Apr 22;6(1):19844.
 56. Ciresi A, Amato MC, Pizzolanti G, Giordano C. Serum visfatin levels in acromegaly : Correlation with disease activity and metabolic alterations. *Growth Horm IGF Res.* 2015;25(5):240–6.
 57. Petta S, Amato MC, Di Marco V, Cammà C, Pizzolanti G, Barcellona MR, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(2):238–47.
 58. Aydin Ş, Özdemir C, Küçükali CI, Sökücü SN, Giriş M, Akcan U, et al. Reduced Peripheral Blood Mononuclear Cell ROCK1 and ROCK2 Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *In Vivo (Brooklyn).* 2018;32(2):319–25.
 59. Xie X, Li Q, Zhang L, Ren W. Lipid accumulation product, visceral adiposity index, and chinese visceral adiposity index as markers of cardiometabolic risk in adult growth hormone deficiency patients: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2018 Jan;24(1):33–9.
 60. Guarnotta V, Ciresi A, Pillitteri G, Giordano C. Improved insulin sensitivity and secretion in prediabetic patients with adrenal insufficiency on dual-release

- hydrocortisone treatment: a 36-month retrospective analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Feb 19;
61. Hjorth P, Espensen CH, Madsen NJ, Viuff AG, Munk-Jørgensen P. Reducing the Risk of Type 2 Diabetes in Nonselected Outpatients With Schizophrenia: A 30-Month Program. *J Psychiatr Pract*. 2018 Jan;24(1):21–31.
 62. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Alnaami AM, Sabico S, Al-Ajlan A, et al. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Dec 7;14(1):101.
 63. Elisha B, Messier V, Karelis A, Coderre L, Bernard S, Prud'homme D, et al. The Visceral Adiposity Index: Relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women – A MONET group study. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(8):892–9.
 64. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1):183.
 65. Chen C, Xu Y, Guo ZR, Yang J, Wu M, Hu XS. The application of visceral adiposity index in identifying type 2 diabetes risks based on a prospective cohort in China. *Lipids Health Dis*. 2014;13(108).
 66. Cirese A, Amato MC, Pizzolanti G, Giordano Galluzzo C. Visceral adiposity index is associated with insulin sensitivity and adipocytokine levels in newly diagnosed acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2907–15.
 67. Di Somma C, Cirese A, Amato MC, Savasto S, Savanelli MC, Scarano E, et al. Alteration of the growth hormone axis, visceral fat dysfunction, and early cardiometabolic risk in adults: the role of the visceral adiposity index. *Endocrine*. 2015;49(2):492–502.
 68. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: An indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol*. 2014;1–7.
 69. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of Cardiometabolic Risk: Visceral Adiposity Index Versus Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio. *Am J Med*. 2014;127(2):152–7.
 70. de Oliveira CC, Roriz AKC, Ramos LB, Gomes Neto M. Indicators of Adiposity Predictors of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(1):9–15.
 71. Dutra MT, Gadelha AB, Nóbrega OT, Lima RM. Body Adiposity Index, but not Visceral Adiposity Index, Correlates with Inflammatory Markers in Sarcopenic Obese Elderly Women. *Exp Aging Res*. 2017;43(3):291–304.
 72. Goldani H, Adami FS, Antunes MT, Rosa LH, Fassina P, Grave MTQ, et al. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in the prediction of the components of the metabolic syndrome in elderly. *Nutr Hosp*. 2015;32(4):1609–15.
 73. Schuster J, Vogel P, Eckhardt C, Dal S, Morelo SDB. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):806–12.
 74. Vogel P, Stein A, Marcadenti A. Visceral adiposity index and prognosis among patients with ischemic heart failure. *Sao Paulo Med J*. 2016 Jun;134(3):211–8.

75. Wanderley Rocha D, Jorge A, Braulio V, Arbex A, Marcadenti A. Visceral Adiposity Measurements, Metabolic and Inflammatory Profile in Obese Patients with and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2016 Dec 14;13(1):11–8.
76. de Oliveira CM, Ulbrich AZ, Neves FS, Dias FAL, Horimoto ARVR, Krieger JE, et al. Association between anthropometric indicators of adiposity and hypertension in a Brazilian population: Baependi Heart Study. Shimosawa T, editor. *PLoS One.* 2017 Oct 12;12(10):e0185225.
77. García AI, Niño-Silva L, González-Ruiz K, Ramírez-Vélez R. Volumen de grasa visceral como indicador de obesidad en hombres adultos. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(4):313–20.
78. Hernández MJG, Klünder M, Nieto NG, Alvarenga JCL, Gil JV, Huerta SF, et al. Pediatric visceral adiposity index adaptation correlates with HOMA-IR, Matsuda, and aransaminases. *Endocr Pract.* 2018 Mar;24(3):294–301.
79. Knowles KM, Paiva LL, Sanchez SE, Revilla L, Lopez T, Yasuda MB, et al. Waist Circumference, Body Mass Index, and Other Measures of Adiposity in Predicting Cardiovascular Disease Risk Factors among Peruvian Adults. *Int J Hypertens.* 2011;2011:931402.
80. Moslehi N, Ehsani B, Mirmiran P, Hojjat P, Azizi F. Association of Dietary Proportions of Macronutrients with Visceral Adiposity Index: Non-Substitution and Iso-Energetic Substitution Models in a Prospective Study. *Nutrients* 2015;7:8859–70. doi:10.3390/nu7105436.
81. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Charalampidis P, Livadas S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest* 2013;43:183–9. doi:10.1111/eci.12030.
82. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail M, Alkharfy K, Wani K, Amer OE, et al. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: Association with insulin resistance, adipokines and subclinical inflammation. *Pediatr Res* 2014;75:459–63. doi:10.1038/pr.2013.229.
83. Beckley E. New ADA initiative moves beyond metabolic syndrome. Cardiometabolic risk proposed as umbrella term for diabetes risk factors. *DOC News.* 2006;3(1):1–3.
84. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: A call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation.* 2006;113(25):2943–6.
85. Berlezi EM, Prediger F, Bertolo EM, Bruinsma F. Estimativa dos fatores de risco cardiometabólico em mulheres pós-menopausa e a associação com a reposição hormonal. *Rev Context Saúde.* 2009;8(16):67–75.
86. Gottlieb MG V, Cruz IBM, Schwanke CHA, Bodanese LC. Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor. *Sci Med (Porto Alegre).* 2010;20(3):243–9.
87. Macías F, Malmusi D, Olabarría M, Borrell C. Cardiometabolic risk inequalities in Colombia. *Int J Cardiol.* 2016 Jan;202(1):156–8.
88. Reyes Y, Paoli M, Camacho N, Molina Y, Santiago J, Lima-Martínez MM. Espesor del tejido adiposo epicárdico en niños y adolescentes con factores de riesgo cardiometabólico. *Endocrinol y Nutr.* 2016;63(2):70–8.

89. Kaur J, Lamb MM, Ogden CL. The Association between Food Insecurity and Obesity in Children-The National Health and Nutrition Examination Survey. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(5):751–8.
90. Rocha NP, Milagres LC, Novaes JF de, Franceschini S do CC. Associação de insegurança alimentar e nutricional com fatores de risco cardiometabólicos na infância e adolescência: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr.* 2016 Jun;34(2):225–33.
91. Seligman HK, Schillinger D. Hunger and Socioeconomic Disparities in Chronic Disease. *N Engl J Med.* 2010;363(1):6–9.
92. World Health Organization. *World Health Statistics 2012.* Geneva: Switzerland; 2012. p. 171.
93. Badoud F, Perreault M, Zulyniak MA, Mutch DM. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals. *FASEB J.* 2015 Mar;29(3):748–58.
94. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes.* 1980;4(4):381–6.
95. Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr.* 1981 Aug;34(8):1617–21.
96. Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes.* 1982;6 Suppl 1:151–7.
97. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, Fitzgerald AP, et al. Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. *Atkin SL, editor. PLoS One.* 2013 Oct 17;8(10):e76188.
98. Wildman R, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617–24.
99. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab.* 2004 Dec;30(6):569–72.
100. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The Concept of Normal Weight Obesity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014 Jan;56(4):426–33.
101. Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body Mass Index, Metabolic Syndrome, and Risk of Type 2 Diabetes or Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2906–12.
102. Dunstan DW, Salmon J, Owen N, Armstrong T, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia.* 2005;48(11):2254–61.
103. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: A review of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2012;41(5):1338–53.
104. Lamb MJE, Westgate K, Brage S, Ekelund U, Long GH, Griffin SJ, et al. Prospective associations between sedentary time, physical activity, fitness and cardiometabolic risk factors in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(1):110–20.
105. Same R V, Feldman DI, Shah N, Martin SS, Al Rifai M, Blaha MJ, et al. Relationship Between Sedentary Behavior and Cardiovascular Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Jan

23;18(1):6.

106. Stamatakis E, Hamer M, Mishra GD. Early adulthood television viewing and cardiometabolic risk profiles in early middle age: Results from a population, prospective cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(2):311–20.
107. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IRR, Cannon G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):5–13.
108. Du T, Yu X, Zhang J, Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol*. 2015 Oct 19;52(5):855–63.
109. Kang YM, Jung CH, Cho YK, Jang JE, Hwang JY, Kim EH, et al. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. Fürnsinn C, editor. *PLoS One*. 2017 Jun 23;12(6):e0179635.

3. OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 Objetivo Geral

Analisar os fatores associados ao índice de adiposidade visceral e sua capacidade preditiva em relação a fenótipos metabólicos em adultos.

3.2 Objetivos Específicos

- Analisar a associação de fatores socioeconômicos, demográficos, antropométricos, de composição corporal, comportamentais e bioquímicos com o índice de adiposidade visceral, segundo sexo;
- Verificar se o índice de adiposidade visceral é bom preditor do fenótipo metabólico não saudável entre indivíduos de peso normal e com excesso de peso;
- Comparar o índice de adiposidade visceral com indicadores tradicionais de obesidade (PC, RCQ, RCE e PP) na predição do fenótipo metabólico não saudável entre indivíduos de peso normal e com excesso de peso;
- Verificar se há associação entre os indicadores de obesidade, considerando os pontos de corte estabelecidos, e o fenótipo metabólico não saudável entre indivíduos de peso normal e com excesso de peso;
- Investigar se a adiposidade visceral é um mediador na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável, comparando indivíduos de peso normal e com excesso de peso.

4. MÉTODOS

Esta pesquisa faz parte de um projeto maior intitulado “**Síndrome metabólica e fatores associados: um estudo de base populacional em adultos de Viçosa, MG**”, registrado (nº 40611262365) na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e desenvolvido pelo grupo de estudos sobre saúde e alimentação (ESA) de adultos de Viçosa/MG. Trata-se de um estudo do tipo transversal, de base populacional^{1,2}, desenvolvido na zona urbana do município de Viçosa/MG; cidade universitária situada na região da zona da mata mineira³.

Este projeto foi iniciado em junho de 2012 e a finalização da coleta de dados ocorreu em abril de 2014. A pesquisa foi desenvolvida com recursos financeiros provenientes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (projeto aprovado nº 481418/2011-3), Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de Minas - FAPEMIG (APQ-00296-12) e *Academy of Nutrition and Dietetic*. Foram ainda doados pela BIOCLIN kits para realização dos exames bioquímicos.

4.1 Aspectos éticos

O projeto maior do qual este estudo faz parte foi previamente aprovado, em 02/04/2012, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV (Of. Ref. nº 008/2012) (ANEXO 2). Conforme determina a ética em pesquisa com seres humanos⁴, a participação no estudo foi voluntária, mediante autorização por meio da assinatura do TCLE (APÊNDICE A). Foi informado aos voluntários que os dados obtidos seriam utilizados apenas para fins de pesquisa, assim como da possibilidade de desistência da participação no estudo a qualquer momento e dos potenciais riscos e benefícios à sua saúde. Foi garantido o sigilo das informações e fornecido um número de telefone para esclarecimento de dúvidas.

Todos os participantes do estudo receberam seus resultados. Aqueles que apresentaram alterações nas variáveis comportamentais, metabólicas e/ou antropométricas, foram orientados a procurar profissionais qualificados, assim como a unidade de saúde mais próxima da sua residência.

4.2 Amostra

A pesquisa foi realizada com indivíduos adultos na faixa etária de 20 a 59 anos, de ambos os sexos e residentes na zona urbana do município de Viçosa/MG. Como trata-se de

uma cidade universitária, com grande população flutuante, considerou-se como residente no município indivíduos que pernoitavam por, no mínimo, quatro noites por semana na cidade.

A população urbana do município, segundo o Censo Demográfico do ano de 2010, era de 72.220 habitantes, sendo que 43.431 destes eram adultos na faixa etária a ser estudada³.

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o programa de domínio público *OpenEpi*, versão on line 3.03a, considerando os seguintes parâmetros: população de referência de 43.431 indivíduos; prevalência esperada de 50%, em função dos múltiplos desfechos estudados; erro amostral previsto de 4,5%; efeito do desenho do estudo estimado em 1,6; e nível de confiança de 95%. Foram acrescidos ao valor obtido 10% referente a perdas ou recusas e mais 10% para o controle dos fatores de confusão. O tamanho da amostra foi estimado em 901 indivíduos.

Para seleção da amostra, foi realizado um processo de amostragem por conglomerados, em duplo estágio. As unidades de primeiro estágio foram os setores censitários e de segundo estágio o domicílio⁵. Sortearam-se 30 setores censitários dentre os 99 existentes na zona urbana da cidade de Viçosa/MG, sendo este número de setores determinado segundo recomendações da literatura para municípios com características similares a deste estudo⁵. Cada setor censitário recebeu um número previamente ao sorteio, que foi realizado por amostragem casual simples, sem reposição, usando-se tabelas de números aleatórios⁶.

Após a obtenção dos mapas dos 30 setores censitários sorteados, em cada um deles foram identificados e numerados os quarteirões e, em seguida, eles foram sorteados. Após este procedimento, realizou-se o sorteio da esquina do quarteirão, iniciando-se o trabalho de campo no sentido horário a partir da esquina sorteada.

Um total de 44 indivíduos apresentaram triglicerídeos séricos ≥ 279 mg/ dL e/ou IMC ≥ 40 kg/m², sendo excluídos conforme recomendação da literatura para cálculo do IAV⁷, variável principal deste estudo. Dessa forma, a amostra final foi composta por 854 indivíduos.

4.2.1 Critérios de elegibilidade e definição das perdas

Foram considerados elegíveis para participação no estudo indivíduos adultos, com idade entre 20 e 59 anos completos no momento da pesquisa, de ambos os sexos, residentes na zona urbana de Viçosa/MG. Não foram incluídos na amostra da pesquisa gestantes, puérperas, indivíduos acamados e/ou impossibilitados para a mensuração das medidas antropométricas, e aqueles que apresentavam limitação cognitiva/intelectual. Indivíduos que

apresentaram triglicerídeos séricos ≥ 279 mg/ dL e/ou IMC ≥ 40 kg/m², foram excluídos do estudo.

Nos domicílios elegíveis em que foram realizadas quatro tentativas de abordagem, incluindo pelo menos uma visita em final de semana e outra noturna, e não se encontrou a pessoa a ser entrevistada, esta foi considerada como perda.

4.3 Capacitação, calibração e estudo piloto

Com objetivo de padronizar o uso de critérios de medidas objetivas, como a aferição das medidas antropométricas e da pressão arterial, e medidas subjetivas, como a aplicação de instrumentos para determinação do consumo alimentar, os pesquisadores envolvidos no estudo participaram de uma capacitação e posterior calibração, antes do início da coleta de dados do estudo.

Calibração é a repetição de exames nas mesmas pessoas pelos mesmos examinadores, comparando os resultados com o examinador padrão (aferição de erros inter-examinadores), ou pelo mesmo examinador em tempos diferentes (aferição de erros intra-examinadores), a fim de diminuir a discrepância de interpretação nos diagnósticos. A calibração foi realizada na aferição das medidas antropométricas.

A calibração e a capacitação foram compostas por 4 etapas.

1ª etapa: teórica

Esta primeira etapa constou de uma palestra sobre os objetivos do estudo, critérios e métodos utilizados para mensuração de todas as variáveis. Foi realizada também uma dinâmica de aplicação do questionário, com um dos participantes, para esclarecimento das primeiras dúvidas referentes ao questionário. O objetivo desta etapa foi o de tornar clara aos entrevistadores a importância da concordância do diagnóstico.

2ª etapa: exercício

Todos os observadores examinaram um grupo de adultos, aferindo as medidas antropométricas, a pressão arterial de repouso e aplicaram os questionários da pesquisa. As divergências foram anotadas e discutidas. Foi escolhido o examinador padrão com experiência na mensuração de medidas antropométricas para calibração dos demais avaliadores. Este examinador apresentava menor grau de divergências de diagnóstico com relação aos critérios adotados.

3ª etapa: calibração propriamente dita

Foram escolhidos 19 indivíduos para serem examinados, sendo que, na calibração propriamente dita, cada um dos avaliadores e o avaliador padrão realizaram as medidas. Ao final dos exames, analisou-se a concordância obtida entre os diferentes avaliadores e o padrão e entre os avaliadores entre si por meio de testes estatísticos apropriados.

4ª etapa: pré-teste

Posteriormente à calibração, procedeu-se ao pré-teste do questionário, realizado em 30 adultos da mesma faixa etária da pesquisa, selecionados aleatoriamente na Universidade. Este pré-teste visou adequar o questionário ao trabalho de campo propriamente dito.

Estudo piloto

Previamente ao início da coleta de dados, foi realizado um estudo piloto com 84 indivíduos, em um setor censitário obtido através de sorteio dentre aqueles não sorteados para inclusão nesta pesquisa. Os voluntários foram convidados a participar da entrevista, da coleta das medidas antropométricas, de consumo alimentar e de material biológico. O objetivo foi identificar possíveis erros na elaboração e aplicação do questionário, nos protocolos de determinação do consumo alimentar e coleta de material biológico, assim como treinar toda logística da coleta de dados. Todos os participantes do estudo piloto, tal como rege a ética em pesquisa com seres humanos, tiveram seus resultados das avaliações devidamente analisados e receberam retorno e orientações.

4.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em duas etapas (Figura 1). A primeira foi composta pela aplicação do questionário estruturado, abordando questões sociodemográficas, econômicas, comportamentais, condições de saúde e antecedentes de doença (APÊNDICE B). O questionário foi aplicado em visitas domiciliares por duplas de entrevistadores treinados.

A aplicação do questionário foi precedida de breve explanação sobre o projeto, dando ciência ao possível voluntário de uma segunda etapa de pesquisa que implicaria o comparecimento dele nas dependências da UFV para coleta de dados antropométricos, de composição corporal, dietético e material biológico (sangue venoso periférico). Os indivíduos que concordaram com o proposto leram e assinaram o TCLE antes de responder ao questionário. Após aplicação do questionário estruturado, os indivíduos foram informados que haveria um contato do secretário da pesquisa para agendamento da coleta de dados nas

dependências da UFV. Na Universidade Federal de Viçosa, foram coletadas amostras sanguíneas, dados antropométricos, de percentual de gordura, aplicado o questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) e fornecido um lanche para os voluntários.

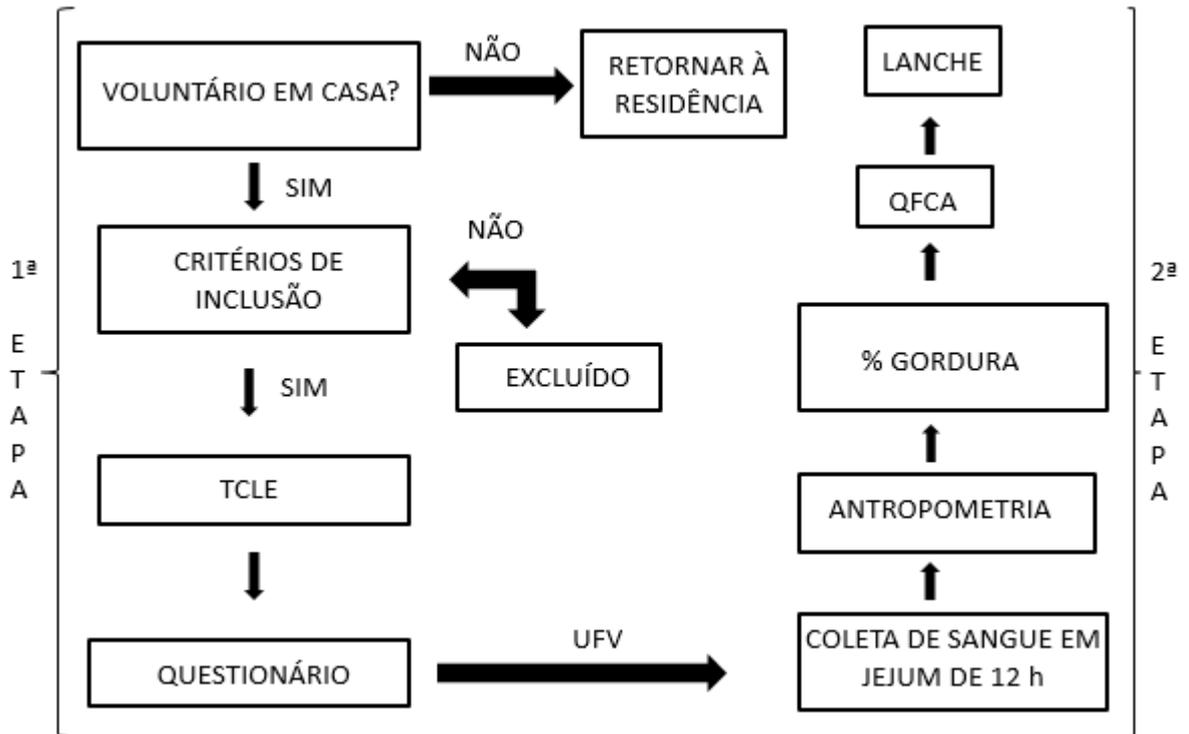


Figura 1: Fluxograma da coleta de dados

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis principais do estudo foram o índice de adiposidade visceral e o fenótipo metabólico, calculadas conforme segue:

Índice de adiposidade visceral

O IAV foi calculado segundo o sexo pelas fórmulas descritas abaixo, sendo excluídos os indivíduos que apresentavam triglicerídeos séricos ≥ 279 mg/ dL e/ou IMC ≥ 40 kg/m² conforme indicação da literatura⁷. A variável foi utilizada de forma contínua.

Homens:

$$IAV = \left(\frac{PC}{39,68 + (1,88 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{1,03} \right) * \left(\frac{1,31}{HDL} \right)$$

Mulheres:

$$IAV = \left(\frac{PC}{36,58 + (1,89 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{0,81} \right) * \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

Fenótipo metabólico

Foram definidos quatro fenótipos, conforme a presença de duas ou mais anormalidades cardiometabólica em combinação com ser de peso normal ($\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$) ou com excesso de peso ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), sendo eles: peso normal metabolicamente saudável, peso normal metabolicamente não saudável, excesso de peso metabolicamente saudável e excesso de peso metabolicamente não saudável. As anormalidades cardiometabólicas consideradas foram presença de pressão arterial elevada ($\geq 130/85 \text{ mmHg}$) ou uso de drogas anti-hipertensivas; hipertrigliceridemia ($\geq 150 \text{ mg/dL}$); baixa concentração de HDL_C ($< 40 \text{ mg/dL}$ em homens ou $< 50 \text{ mg/dL}$ em mulheres) ou uso de medicação hipolipemiante; hiperglicemia ($\geq 100 \text{ mg/dL}$) ou uso de medicamento hipoglicemiante; resistência à insulina e inflamação subclínica ($>$ percentil 90).

Variáveis independentes

Para melhor compreensão das demais variáveis do estudo, elas foram divididas em blocos, sendo eles:

✓ Variáveis sociodemográficas e econômicas

As informações foram obtidas por meio da aplicação de questionário estruturado, sendo este bloco composto por:

- **Sexo**

- **Idade:** descrita em anos completos no momento da entrevista.

- **Estado civil:** categorizado em solteiro, casado/companheiro, divorciado/separado e viúvo.

- **Cor da pele:** foi autorreferida pelos indivíduos entrevistados, considerando as categorias branca, parda ou morena, preta ou mulata, amarela e indígena, conforme pré-estabelecido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁸.

- **Anos de estudo:** o participante da pesquisa foi questionado até que série/ano concluiu na escola. Posteriormente, calculou-se o número de anos completos estudados.

- **Nível socioeconômico:** definido pela junção entre posse de bens de consumo doméstico e o grau de instrução do chefe da família. Categorizou-se em classes A, B, C, D e E ⁹.

✓ Variáveis antropométricas e de composição corporal

As variáveis antropométricas e de composição corporal foram obtidas em triplicata, adotando-se a média dos valores. A mensuração foi realizada por um único avaliador experiente nesta função.

- **Massa corporal (kg):** foi obtida por meio de balança digital eletrônica (TANITA® modelo Ironman BC-554, Tóquio Japão), certificada pelo Inmetro, com capacidade de 150 kg e precisão de 100g, estando o indivíduo com o mínimo de roupa possível e sem sapatos ¹⁰.

- **Estatura (m):** foi aferida utilizando estadiômetro de haste fixa (WELMY®, Santa Bárbara D'Oeste, SP, Brasil), acoplado à parede sem rodapé, com extensão de 2,5 m e resolução de 0,1 cm. O avaliado foi colocado descalço e em posição ereta na barra de medida, com o corpo encostado na superfície, os calcanhares unidos e os pés formando um ângulo de 45°, braços pendentes ao longo do corpo e olhando para o horizonte ¹⁰.

- **Índice de Massa corporal - MC (kg/m²):** calculado por meio da razão entre a massa corporal, em quilogramas, e a estatura, em metros, elevada ao quadrado. A partir desse índice, classificou-se o estado nutricional de cada voluntário, utilizando os valores referenciados pela Organização Mundial da Saúde (OMS)^{11,12}, sendo baixo peso aqueles que apresentavam IMC < 18,5 kg/m², peso normal IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m², sobrepeso 25 a 29,9 kg/m², obesidade grau 1 IMC entre 30 a 34,9 kg/m², obesidade grau 2 entre 35 a 39,9 kg/m² e obesidade grau 3 IMC ≥ 40 kg/m².

- **Perímetro da cintura (cm):** aferido com fita métrica flexível e inelástica (SANNY®, São Paulo, SP, Brasil), com extensão de 2 metros e precisão de 0,1 cm. A medida foi obtida com o indivíduo em pé, durante expiração normal, com braços relaxados ao longo do corpo. A aferição se deu no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Os pontos de corte adotados foram ≥ 90 cm e ≥ 80 cm para homens e mulheres, respectivamente¹³.

- **Perímetro do quadril – PQ (cm):** aferido com fita métrica flexível e inelástica (SANNY®, São Paulo, SP, Brasil), com extensão de 2 metros e precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada com o indivíduo em pé, durante expiração normal, com braços relaxados ao longo do corpo. A aferição se deu sobre a maior protuberância na região glútea ¹².

- **Relação cintura quadril - RCQ:** calculado a partir da razão entre o PC e o PQ. Adotou-se como referência os pontos de corte de 0,90 para homens e de 0,85 para mulheres¹².

- **Relação cintura estatura - RCE:** calculado a partir da razão entre o PC e a estatura. Como referência, utilizou-se como ponto de corte de 0,5¹⁴

- **Perímetro do pescoço (cm) - PP:** aferido com fita métrica flexível e inelástica (SANNY®, São Paulo, SP, Brasil), com extensão de 2 metros e precisão de 0,1 cm. O perímetro foi aferido logo abaixo da proeminência da laringe, estando os indivíduos em pé e com a cabeça posicionada no plano de Frankfurt¹⁵. Não adotamos nenhum ponto de corte para o perímetro do pescoço, em função da grande variação existente na literatura.

- **Percentual de gordura corporal:** foi estimada por meio das dobras cutâneas, sendo utilizado, para o sexo feminino, o tríceps, abdômen e suprailíaca e, para o masculino, o tríceps, o peitoral e a subescapular. Os dados das dobras cutâneas foram utilizados em equação específica por sexo para o cálculo da densidade corporal^{16,17}. Em seguida, a porcentagem de gordura foi estimada pela equação de Siri¹⁸. As dobras cutâneas foram medidas utilizando compasso Lange (Cambridge Scientific Industries, Inc., Cambridge, MD), com precisão de 1 mm e adotando as recomendações internacionais para mensurações antropométricas¹⁹.

✓ Variável clínica

- **Pressão arterial:** a pressão arterial foi aferida utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (OMRON®, modelo HEM-741 CINT, Tóquio, Japão), devidamente calibrado e certificado pelo Inmetro. Determinou-se a medida com o indivíduo sentado, com as pernas descruzadas e pés apoiados no chão, dorso relaxado e recostado na cadeira, braço direito relaxado e distendido na altura do coração, com a palma da mão voltada para cima e cotovelo ligeiramente flexionado²⁰. A pressão foi mensurada em duplicata, sendo a primeira medida obtida após cinco minutos de repouso e, a segunda, 15 minutos após a primeira medida. Foi considerada a média das duas aferições. Classificou-se, como possuindo nível pressórico elevado, o indivíduo que apresentou valor de pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou que estava em tratamento medicamentoso para o controle da hipertensão arterial, conforme estabelecido pelos critérios de Wildman et al.²¹

✓ Variáveis Bioquímicas

As amostras de sangue dos voluntários foram obtidas por punção endovenosa, utilizando sistema vacutainer (Becton Dickinson, UK), com material descartável, após 12 horas de jejum, no período entre 7h às 10 h da manhã.

Foram extraídas de cada voluntário amostras de sangue, as quais foram colocadas em 4 tubos para soro de 6 mL cada, sendo que dois destes continham gel ativador de coágulo.

Após centrifugação a 3.000 rpm (2000 G) por 15 minutos, metade das amostras de soro foi encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV para determinação da glicemia de jejum, colesterol total e frações, TG, PCR-us e insulina. As amostras de plasma contendo anticoagulante e a outra metade da amostra do soro foram armazenadas em ultrafreezer à temperatura de - 80°C, a fim de serem utilizadas posteriormente para outras determinações.

Os exames laboratoriais foram realizados de acordo com os procedimentos indicados nos kits comerciais, conforme descrito abaixo:

- **Glicemia em Jejum:** determinada pelo método enzimático da glicose-oxidase, sendo considerada glicemia alterada quando esta era ≥ 100 mg/dL¹³.
- **Colesterol Total, TG e HDL-c:** foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, sendo os pontos de corte para colesterol elevado ≥ 200 mg/dL, hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dl e HDL-c < 40 mg/dL e < 50 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente²².
- **Insulina Plasmática:** foi determinada pelo método ELISA com a utilização de kit para insulina humana (*Human Insulin ELISA Kit* - Linco Research®).
- **Resistência à Insulina:** foi avaliada por meio do índice HOMA-IR, calculado a partir da equação abaixo²³. O ponto de corte adotado no estudo foi $>$ percentil 90.

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{IJ}(\mu\text{U/MI}) \times \text{GJ}(\text{mmol/L})}{22,5}$$

*IJ corresponde a insulinemia de jejum e GJ à glicemia de jejum

- **PCR-us:** para determinação deste parâmetro, utilizou-se o teste imunoturbidimétrico, através do qual se calculou a quantidade de proteína C reativa em concentrações muito baixas, com sensibilidade igual a 0,0313 mg/dL (Bioclin - Proteína C reativa ultrasensível K079).

✓ Variáveis comportamentais

- **Nível de atividade Física (NAF):** foi estimado por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão-6, formato longo, validado para a uma população brasileira de adultos jovens²⁴. Utilizou-se o quarto domínio, que considera as atividades físicas que o indivíduo realizou na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer, por pelo menos 10 minutos contínuos.

O NAF foi estimado a partir do tempo de atividades físicas realizado, somando o tempo gasto com caminhada, atividades físicas moderadas e mais duas vezes o tempo gasto com atividades vigorosas. Posteriormente, os indivíduos foram categorizados em

insuficientemente ativo, quando realizavam <150 minutos de atividades na semana, ou fisicamente ativo, quando praticavam ≥ 150 minutos de atividades²⁵.

- **Comportamento sedentário:** foi avaliado por meio da pergunta 113 e 114 da seção 12 do questionário estruturado (APÊNDICE B). O tempo sentado foi calculado pelos minutos que o entrevistado passava sentado em um dia de semana multiplicado por cinco, somado aos minutos que passava sentado em um final de semana multiplicado por dois. O valor obtido foi dividido por sete, correspondendo ao valor médio de horas sentado em um dia.

- **Consumo alimentar:** os dados de consumo alimentar foram obtidos por meio de um questionário de frequência de consumo alimentar²⁶ (APÊNDICE C). Utilizou-se a tabela de composição de alimentos consumidos no Brasil para estimar o consumo de energia e dos macronutrientes²⁷. As estimativas da ingestão de energia, carboidratos, proteínas e, lipídios totais foram realizadas a partir da tabulação no *software* BRASIL - NUTRI[®], desenvolvido para a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística^{28,29}.

4.6 Controle de qualidade

Diversas ações foram realizadas a fim de manter o controle de qualidade do estudo. Foi realizado um treinamento para os avaliadores envolvidos na pesquisa antes do início da coleta dos dados, visando propiciar total conhecimento sobre os dados que seriam coletados, assim como das padronizações e protocolos de avaliação.

Também se efetuou uma calibração, que consistia na realização de uma sequência de exames no mesmo indivíduo, pelos mesmos avaliadores, e, em seguida, comparava-se os resultados com o do avaliador padrão em tempos diferentes¹². O treinamento e a calibração foram compostos pelas etapas: teórica, exercício clínico, calibração propriamente dita e pré-teste, descritas acima e em maiores detalhes no estudo de Segheto³⁰.

Foram ainda reaplicadas, em 10% da amostra, perguntas aleatórias do questionário. O objetivo era identificar a reprodutibilidade dos dados, bem como possíveis erros na coleta ou preenchimento do instrumento, identificados a partir de um controle de qualidade individual.

Por fim, os dados foram duplamente digitados por dois diferentes digitadores treinados, utilizando-se o programa *Epidata* e conferido pelo módulo “*Data Compare*”.

4.7 Análises estatísticas

Em cada um dos artigos originais desta tese estão descritas as análises utilizadas, sendo aqui relatadas de forma geral.

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio do cálculo de proporções, intervalo de confiança de 95%, média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil. A normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e análises gráficas. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram avaliadas por teste não paramétrico.

Utilizou-se teste de qui-quadrado de tendência, teste t de student e teste de kruskal wallis com post hoc de dunn's para comparação entre grupos. Já a capacidade preditiva e os pontos de corte para as variáveis antropométricas foram determinados pela curva ROC (Receiver Operating Characteristic)

As associações do IAV com variáveis socioeconômicas, demográficas, antropométricas, de composição corporal, comportamentais e bioquímicas em adultos foram realizadas por meio de análise de regressão ordinal simples e múltipla. Já a associação entre os indicadores de obesidade, considerando os pontos de cortes estabelecidos pela curva ROC, e o fenótipo metabólico não saudável foi avaliada pela regressão de Poisson simples e múltipla.

A análise de caminhos foi realizada para testar se o IAV é mediador na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável, após estabelecimento de um modelo teórico com base em evidências da literatura acerca das relações entre as variáveis estudadas. O método dos mínimos quadrados ponderados, ajustados pela média e variância - WLSMV (Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted) foi utilizado, ajustado por sexo e idade. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada usando o índice erro quadrático médio aproximado - RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation), o índice de ajuste comparativo - CFI (Comparative Fit Index), o índice de ajuste incremental de Tucker - TLI (Tucker Lewis Index), e um resíduo de quadrado médio ponderado - WRMR (Weighted Root Mean Square Residual).

Utilizou-se como programa estatístico para condução das análises o *software* Stata 13.0 e Mplus 7.4. Em todas as análises, adotou-se um nível de significância de 5%.

4.8 Referências

1. Aschengrau A, Seage III GR. Essentials epidemiology in public health. 3^a. Jones & Bartlett Learning; 2013. 1-526 p.
2. Medronho RA, Bloch K V. Epidemiologia. 2^a. São Paulo: Atheneu; 2008. 1-790 p.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios. Rio de Janeiro; 2010.
4. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N^o466, de 12 de Dezembro de 2012. Ministério da Saúde. 2012.
5. Barros FC, Victoria CG. Epidemiologia da saúde infantil: Um manual para diagnósticos comunitários. 1^a. São Paulo: Hucitec/UNICEF; 1998. 1-176 p.
6. Silva NN. Amostragem probabilística: um curso introdutório. 1^a. São Paulo: EDUSP; 1998. 1-124 p.
7. Amato MC, Giordano C. Clinical indications and proper use of Visceral Adiposity Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):e31–2.
8. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça 2008. Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
9. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP. Critérios de classificação econômica Brasil. 2012.
10. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988. 184 p.
11. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization.; 1998.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (WHO Technical Report Series 894). Vol. 894. Geneva: World Health Organization.; 2000. p. i–xii, 1-253.
13. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International . *Circulation.* 2009;120(16):1640–5.
14. Ashwell M, Hsieh SD. 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. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303–7.
15. Ben-noun L, Sohar E, Laor A. Neck Circumference as a Simple Screening Measure for Identifying Overweight and Obese Patients. *Obes Res.* 2001;9(8):470–7.
16. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr.* 1978;40(3):497–504.
17. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc.* 1980;12(2):175–81.
18. Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys.* 1956;4:239–80.

19. Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter J L. International standards for anthropometric assessment: ISAK; Potchefstroom, South Africa. 2006.
20. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3(Supl.3)):1–83.
21. Wildman R, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617–24.
22. Faludi A, Izar M, Saraiva J, Chacra A, Bianco H, Afiune Neto A, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109((2 Supl 1)):1–76.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
24. Pardini R, Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade E, Braggion G, et al. Validation of the international physical activity questionnaire (IPAQ version 6): pilot study in Brazilizn young adults. *Rev Bras Ciência e Mov.* 2001;9(3):45–51.
25. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc.* 2007;39(8):1423–34.
26. da Silva DCG, Segheto W, de Lima MFC, Pessoa MC, Pelúzio MCG, Marchioni DML, et al. Using the method of triads in the validation of a food frequency questionnaire to assess the consumption of fatty acids in adults. *J Hum Nutr Diet.* 2018 Feb;31(1):85–95.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : tabela de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro; 2011. p. 351.
28. Barufaldi LA, Abreu G de A, Veiga GV da, Sichieri R, Kuschnir MCC, Cunha DB, et al. Programa para registro de recordatório alimentar de 24 horas: aplicação no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes. *Rev Bras Epidemiol.* 2016;19(2):464–8.
29. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro; 2011.
30. Segheto W, Silva DCG, Coelho FA, Reis VG, Moraes SHO, Marins JCB, et al. Body adiposity index and associated factors in adults: method and logistics of a population-based study. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):101–9.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão deste trabalho serão apresentados em três artigos originais, buscando atender aos objetivos propostos. Os artigos foram elaborados, respeitando-se as normas para publicação dos periódicos para os quais foram submetidos.

Os artigos que compõem esta tese são:

5.1 Artigo original 1

Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study

5.2 Artigo original 2

Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population - based study

5.3 Artigo original 3

O papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável

5.1 Artigo original 1

Título: Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study

Periódico publicado: Nutrición Hospitalaria 35(2):326-331,2018 (Qualis: B2; Fator de impacto: 0.747) - ANEXO 1

Autores: Fabrícia Geralda Ferreira, Wellington Segheto, Danielle Cristina Guimarães da Silva, Patrícia Feliciano Pereira, Giana Zarbato Longo.

Abstract

Introduction: The visceral adiposity index (VAI) is an indicator of fat distribution and function which is considered a predictor of cardiometabolic risk.

Objective: Analyze the factors associated with VAI in Brazilian adults.

Methods: A cross-sectional population-based study was conducted with 854 adults, in Viçosa, MG, Brazil. A questionnaire was applied and anthropometric measurements, body composition and biochemical data were collected. Ordinal logistic regression was used to evaluate the factors associated with VAI.

Results: The increase in percentage of fat, uric acid concentration and ultra-sensitive C reactive protein in the blood was positively associated with VAI in males. The level of physical activity in leisure was negatively associated. Among women, the increase in age, neck circumference, sitting time of more than 300 minutes, increased serum uric acid concentration and ultra-sensitive C reactive protein were associated with VAI. **Conclusion:** Except for age, all other factors associated with VAI are modifiable, suggesting that adopting early intervention measures that promote changes in habits and alter the risk of increased visceral adiposity and consequently the appearance of comorbidities should be encouraged

Key words: Adipose tissue. Investigation. Anthropometry. Comorbidities.

Resumen

Introducción: el índice de adiposidad visceral (VAI) es un indicador de distribución y función de la grasa que se considera un predictor del riesgo cardiometabólico.

Objetivo: analizar los factores asociados con el VAI en adultos brasileños.

Métodos: se realizó un estudio transversal de población con 854 adultos, en Viçosa, MG, Brasil. Se aplicó un cuestionario y se analizaron las medidas antropométricas, la composición corporal y los datos bioquímicos. La regresión logística ordinal se utilizó para evaluar los factores asociados con VAI.

Resultados: el aumento en el porcentaje de grasa, la concentración de ácido úrico y la proteína C reactiva ultrasensible en la sangre se asoció positivamente con VAI en varones. El nivel de actividad física en el ocio se asoció negativamente. Entre las mujeres, el aumento de la edad, la circunferencia del cuello, el tiempo en sedestación de más de 300 minutos, el aumento de la concentración sérica de ácido úrico y la proteína C reactiva ultrasensible se asociaron con VAI.

Conclusión: con excepción de la edad, todos los otros factores asociados con el VAI son modificables, lo que sugiere que debe fomentarse la adopción de medidas de intervención temprana que promuevan cambios en los hábitos y alteren el riesgo de aumento de la adiposidad visceral y, consecuentemente, la aparición de comorbilidades

Palabras clave: Tejido adiposo. Investigación. Antropometría. Comorbilidades.

Introduction

The visceral fat component is the adipose tissue compartment most strongly associated with cardiometabolic complications (1-3), but its precise quantification requires high cost imaging studies, making its use in population studies and clinical practice unfeasible. For this reason, there is an increasing search for a simple, inexpensive, and easy-to-apply tool to assess visceral adiposity.

Because excess visceral fat is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases and is related to associated with dyslipidemia, systemic arterial hypertension, insulin resistance, and subclinical inflammation (4,5), the formulation of an indicator that can be routinely applicable is of importance to evaluate this fat as it would allow its wide use.

Recently, the visceral adiposity index (VAI) has been proposed as an indicator of fat distribution and function (6) and considered as a predictor of cardiometabolic risk (7). VAI is gender-specific and takes up simple anthropometric parameters such as waist circumference (WC) and body mass index (BMI), as well as the metabolic parameters triglyceride (TG) and high-density lipoprotein (HDL-c). VAI showed a high correlation with the visceral fat measured by magnetic resonance (6), in addition to association with cardiometabolic risk (8), metabolic syndrome (9), diabetes (10), and hypertension (11).

Population-based studies have not yet been conducted to determine which factors are associated with VAI in the Brazilian adult population and how this occurs, with his gap remaining unexplained. Therefore, the objective of this study was to analyze the association of socioeconomic, demographic, anthropometric, body composition, behavioral and biochemical factors with VAI in Brazilian adults.

Materials and methods

Study design and sample calculation

The current research was conducted as a cross-sectional, population-based study from 2012 to 2014. Data were obtained from a research that aimed to evaluate the health conditions of the adult population of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. The study was approved by the Ethics Committee in Research of the Federal University of Viçosa (Regulation 02/2013 / CEP / 07.12.13) and its procedures are described in Segheto et al. (12).

Study sample consisted of adult individuals aged 20 to 59 years, of both sexes and living in the urban area of the municipality. For the sample calculation of this outcome, 43.431 individuals were considered as reference population (13), confidence level of 95.0%, expected prevalence of 50%, predicted sample error of 4.5 percentage points, and a design effect of 1.5. The obtained value was added with 10% of losses and refusals and 10% more to control confounding factors, requiring a minimum sample of 844 individuals. As this study is part of a survey that aims to evaluate different outcomes, 854 individuals were included who had the complete data for the calculation of VAI and $TG \leq 279$ mg/ dL and $BMI \leq 40$ kg/m² (14). The sampling process was probabilistic, without replacement, and used a two-stage conglomerate sampling (census and domicile).

Data collection

Data collection was carried out in two stages: the first stage was conducted in the domiciles, by applying a structured questionnaire, while the second stage was carried out in the university's premises, using the anthropometric evaluations body composition and biochemical parameters. Initially, a total of 30 census tracts were selected among the 99 existing in the urban area of the municipality, then, the blocks and the starting corner of the data collection were randomly chosen. After identification of the households, all the adults residing in them were invited to participate in the study, considering as criteria for non-inclusion the pregnant women, individuals who were bedridden or unable to undergo anthropometric measurements and those unable to answer the questionnaires.

Study variables

VAI was considered the dependent variable and was calculated from the equations described below (6) and analyzed in tertile.

$$\text{Men: VAI} = \left(\frac{WC}{39.68 + (1.88 * BMI)} \right) * \left(\frac{TG}{1.03} \right) * \left(\frac{1.31}{HDL} \right)$$

$$\text{Women: VAI} = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 * BMI)} \right) * \left(\frac{TG}{0.81} \right) * \left(\frac{1.52}{HDL} \right)$$

The socioeconomic, demographic, behavioral, anthropometric, body composition and biochemical characteristics were investigated as independent variables.

The socioeconomic and demographic variables included sex, age group in years, skin color categorized as white and non-white; schooling categorized into 0-4 years, 5-8 years, 9-11 years and ≥ 12 years, marital status categorized as with and without partner, and socioeconomic status grouped into higher (A + B), intermediate (C) and lower (D + E).

The variables related to the behavior were leisure-time physical activity (LTPA) and sedentary behavior. LTPA was evaluated by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), long form, using the fourth domain. The LTPA was calculated by adding the time spent with moderate physical activities plus twice the time with vigorous activities, within the categories insufficiently active (< 150 minutes of activities in the week) or physically active (≥ 150 minutes of activities) (15). The sedentary behavior was evaluated by the sitting time (ST) calculated by the average of time (minutes) spent sitting on weekdays. ST was categorized into ≤ 300 minutes and > 300 minutes per day.

The anthropometric variables measured were BMI, WC and neck circumference (NC), all in triplicate, using the average. The criteria proposed by the World Health Organization (WHO) (16) were used for BMI. Normal-weight individuals were grouped into the normal weight category. WC and NC were measured respectively at the midpoint between the last rib and the iliac crest and below the laryngeal prominence.

The female body composition was estimated by the triceps, suprailiac, and abdomen skinfolds and male body composition by triceps, pectoral and subscapular skinfolds. Skinfold data were used in sex-specific equation to calculate body density (17,18), then the fat percentage was estimated by the Siri equation (19). The skinfolds were measured using a Lange caliper (Cambridge Scientific Industries, Inc., Cambridge, MD), 1 mm precision.

The biochemical variables measured were HDL-c, TG, uric acid (UA) and ultra-sensitive C-reactive protein (us-CRP). Blood samples were collected for dosages after a 12-hour fast by venipuncture using a vacutainer system (Becton Dickinson, UK). HDL-c was measured by the enzymatic colorimetric method, TG and UA with commercial kits and us-CRP by the immunoturbidimetric assay.

Statistical Analysis

Data analysis was conducted using the statistical program Stata (Version 13.1, StataCorp, College Station, Texas). Considering the complex nature of the sample, the command set “svy” was used, with sample weights assigned to the variables sex, age and schooling (13).

A descriptive analysis was carried out and association was found between the VAI and the independent variables by the ordinal logistic regression. After analyzing the independent variables in the multiple regression model, the variables that were associated with the outcome with $p < 0.05$ were maintained in the final model.

Results

We evaluated 854 individuals, 392 males and 462 females. Regardless of sex, most individuals evaluated were not white (men 57.81% CI 95% 48.01-67.03 and women 60.60% CI 95% 51.83-68.73), had 12 or more years of schooling (men 55.20% CI 95% 40.11-69.38% and women 45.60% CI 95% 33.98-57.70), and were defined as intermediate socioeconomic status (men 63.42% CI95% 56.35-69.95 and women 68.44% CI95% 61.69-74.48) (Table I).

Except for LTPA in the female sex and ST in both sexes, all other parameters evaluated showed a significant difference between the third and the first VAI tertiles (Table II).

The percentage of fat, uric acid and C-reactive protein concentration in the blood were positively and independently associated with VAI in the male sex, while the leisure-time physical activity level was independent and negatively associated with VAI. A positive and independent association was found in females for increase in age, neck circumference, sitting time over 300 minutes, increased uric acid concentration and C-reactive protein in blood (Table III).

Table I: Demographic and socioeconomic characteristics of adults assessed by sex, Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014. (n = 854)

Variable	Males		Females	
	Proportion (%)	CI (95%)	Proportion (%)	CI (95%)
Age group (years)				
20-29	39.91	(28.12 – 52.99)	26.65	(19.47 – 35.31)
30-39	26.30	(19.70 – 34.16)	27.24	(23.02 – 31.92)
40-49	16.99	(11.80 – 23.85)	27.28	(19.80 – 36.30)
50-59	16.80	(12.28 – 22.55)	18.83	(13.73 – 25.27)
Skin color				
White	42.19	(32.96 – 51.99)	39.40	(31.27 – 48.16)
Not white	57.81	(48.01 – 67.03)	60.60	(51.83 – 68.73)
Schooling (years)				
0-4	12.27	(5.91 – 23.73)	19.18	(11.56 – 30.11)
5-8	13.62	(8.56 – 20.99)	14.50	(10.76 – 19.27)
9-11	18.91	(13.41 – 25.98)	20.72	(17.14 – 24.82)
≥12	55.20	(40.11 – 69.38)	45.60	(33.98 – 57.70)
Marital status				
without partner	50.03	(36.50-63.53)	48.80	(39.14-58.55)
with partner	49.97	(36.46-63.49)	51.20	(41.45-60.85)
Socioeconomic status				
Higher	31.53	(24.60 – 39.39)	22.51	(16.31 – 30.21)
Intermediate	63.42	(56.35 – 69.95)	68.44	(61.69 – 74.48)
Lower	5.05	(2.26 – 10.87)	9.05	(5.13 – 15.47)

CI: confidence interval; ≥ greater than or equal to.

Table II. Distribution (mean \pm SE and 95% confidence interval) of the anthropometric variables, body composition, biochemical and behavioral variables, according to VAI tertiles in adults. Viçosa, MG, Brazil, 2012/2014 (n = 854)

Variable	Tertile 1 do VAI	Tertile 2 do VAI	Tertile 3 do VAI
Age (years)			
Men	31.07 \pm 1.16 (28.69 - 33.45) ^a	34.53 \pm 1.83 (30.79 - 38.27) ^{ab}	38.67 \pm 1.68 (35.23 - 42.12) ^b
Women	34.16 \pm 1.13 (31.84 - 36.49) ^a	37.43 \pm 1.21 (34.94 - 39.91) ^{ab}	41.85 \pm 1.36 (39.06 - 44.64) ^b
NC (cm)			
Men	37.18 \pm 0.22 (36.73 - 37.61) ^a	38.53 \pm 0.27 (37.98 - 39.08) ^b	39.08 \pm 0.22 (38.64 - 39.53) ^b
Women	31.84 \pm 0.14 (31.55 - 32.12) ^a	32.44 \pm 0.22 (31.98 - 32.89) ^a	33.85 \pm 0.22 (33.39 - 34.31) ^b
% Fat			
Men	15.73 \pm 0.74 (14.20 - 17.25) ^a	20.50 \pm 0.63 (19.21 - 21.80) ^b	23.22 \pm 0.42 (22.35 - 24.08) ^c
Women	29.90 \pm 0.58 (28.71 - 31.08) ^a	32.01 \pm 0.54 (30.90 - 33.12) ^{ab}	34.23 \pm 0.58 (33.04 - 35.43) ^b
UA (mg/dL)			
Men	4.35 \pm 0.12 (4.11 - 4.60) ^a	4.52 \pm 0.11 (4.30 - 4.74) ^a	4.99 \pm 0.09 (4.80 - 5.18) ^b
Women	3.03 \pm 0.08 (2.87 - 3.19) ^a	3.18 \pm 0.07 (3.04 - 3.33) ^a	3.79 \pm 0.16 (3.48 - 4.12) ^b
us-CRP (mg/L)			
Men	1.05 \pm 0.13 (0.79 - 1.31) ^a	1.32 \pm 0.14 (1.02 - 1.61) ^{ab}	1.64 \pm 0.13 (1.37 - 1.91) ^b
Women	1.58 \pm 0.16 (1.25 - 1.91) ^a	1.82 \pm 0.16 (1.49 - 2.14) ^a	2.58 \pm 0.16 (2.25 - 2.92) ^b
LTPA (min)			
Men	194.90 \pm 30.29(132.85-256.96) ^a	175.05 \pm 39.06 (95.03 - 255.07) ^{ab}	82.71 \pm 19.73 (42.29 - 123.13) ^b
Women	75.33 \pm 15.88 (42.79-107.87)	113.55 \pm 21.26 (70.00 - 157.10)	69.90 \pm 15.95 (37.23 - 102.56)
ST (min)			
Men	344.35 \pm 33.68 (275.36 - 413.33)	334.88 \pm 23.68 (286.36 - 383.39)	329.31 \pm 12.07 (304.59- 354.04)
Women	299.06 \pm 20.27 (257.53 - 340.59)	274.39 \pm 23.27 (226.52 - 322.26)	277.58 \pm 23.07(230.32 - 324.85)

SE: standard error; VAI: visceral adiposity index - VAI Tertile of men (tertile 1: 0.211-0.889; tertile 2: 0.891-1.667; tertile 3: 1.676-7.840) - VAI Tertile of women (tertile 1: 0.309-1.049; tertile 2: 1.059-1.667; tertile 3: 1.673-1750); NC: neck circumference; %: Percentage; UA: uric acid; us-CRP: ultra-sensitive c-reactive protein; LTPA: leisure-time physical activity; ST: sitting time. Bold numbers and different letters indicate statistical difference.

Table III. Final model of the ordinal logistic regression for factors associated with the visceral adiposity index in adults. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014 (n = 854)

Variable	OR	Males CI 95%	<i>p</i>	OR	Females CI 95%	<i>p</i>
Age (years)	—	—		1.04	1.01-1.07	0.003
% fat	1.14	1.09 - 1.18	< 0.001			
NC (cm)	—	—		1.28	1.15-1.44	< 0.001
LTPA (min)			0.007			
Inactive	1.00	—		—	—	
Active	0.54	0.35 – 0.83				
ST (min)						0.023
≤ 300	—	—		1.00	—	
> 300	—	—		2.10	1.11-3.97	
UA (mg/dL)	1.42	1.14 - 1.78	0.003	1.50	1.14-1.98	0.006
us-CRP (mg/L)	1.19	1.05- 1.35	0.008	1.19	1.06-1.33	0.005

OR: odds ratio; CI: confidence interval; %: Percentage; NC: neck circumference; LTPA: leisure-time physical activity; ST: sitting time; UA: uric acid; us-CRP: ultra-sensitive C-reactive protein.

Discussion

This is the first study evaluating the association of socioeconomic, demographic, anthropometric, body composition, behavioral and biochemical factors with VAI in Brazilian adults and may serve as a basis for conducting longitudinal studies aimed to assess the risk of increase in VAI and its association with comorbidities.

We found a positive and independent association between VAI and increase in age for women (OR 1.04 CI 95% 1.01-1.07), with a significant increase in age between the third (41.85 ± 1.361 CI 95% 39.06-44.64) and the first terciles (34.16 ± 1.135 95% CI 31.84-36.49) of VAI in both sexes.

Previous studies (20,21) have shown that advancing age leads to an increase in visceral adiposity, reinforcing the need to evaluate this adiposity in different age groups. Possible explanations for this association in women are changes in lifestyle that promote decreased levels of physical activity and consequently change in basal metabolism, as well as changes in hormone levels in particular after menopause (21).

The increase in the percentage of total fat was positively associated in men (OR 1.14 95% CI 1.09-1.18), indicating that an increase in overall adiposity in this group also leads to an increase in visceral adiposity, which may compromise health (22,23).

We found that increase in NC was also positively associated with VAI independently in women (OR 1.28 95% CI 1.15-1.44). NC is a simple marker of upper body adiposity, and a synergistic effect between this measure and visceral adipose tissue with cardiometabolic risk factors was observed in the Framingham Heart Study (24). It is worth noting that fat located in the upper part of the body can cause metabolic abnormalities, increasing circulating free fatty acids, which can lead to insulin resistance (25,26).

In our study, we found that being active contributed to a 46% reduction in the chance of increased visceral adiposity among men (OR: 0.54 95% CI 0.35-0.83), constituting a protective factor. LTPA was statistically lower in men who had higher VAIs (82.71 ± 19.73 CI 95% 42.29-123.13) than in those with lower VAI (194.90 ± 30.29 CI 95% 132.85-256.96). Inverse association between LTPA and obesity has previously been demonstrated (27), reinforcing the benefits of an active life in body composition.

Our results also showed that sedentary behavior time > 300 minutes in women was independently and positively associated with VAI (OR 2.10 95% CI 1.11-3.97). Previous studies have shown association between greater time spent in sedentary behavior and greater waist circumference (1.89 95% CI 0.942-83 cm) (28), as well as higher risk of overweight and obesity (OR 1.38 95% CI 1.26-1.52) (29). The physiological effect of sedentary behavior promoting unhealthiness may result from the absence of muscle contraction that leads to an increase in triglycerides, plasma glucose and a reduction in lipoprotein lipase activity, which is an enzyme related to the regulation of triglyceride absorption and the production of HDL-c in skeletal muscles (30).

Identifying differences between the sexes in the association of LTPA and sedentary behavior with VAI is important for proposing specific intervention strategies for this adult population. This study suggests that physical activity should be encouraged for men to reduce the chance of increasing VAI, while for women the greatest encouragement should be to decrease sitting time as this more than doubles the chance of increasing VAI.

We observed that in both sexes the increase in UA concentration was positively associated (OR: 1.42 CI 95% 1.14-1.78 in men; OR: 1.50 CI 95% 1.14-1.98 in women). The association between high concentration of UA with factors such as obesity, hypertriglyceridemia, hypertension, diabetes and consequently metabolic syndrome has been demonstrated in the Brazilian adult population (31), as well as a correlation between VAI and

UA (9) in adult Chinese, suggesting the possibility of using VAI to predict inflammation. Recently, an association between increased UA and visceral and subcutaneous adipose tissue was described, but the association was lost when the effect of visceral adipose tissue was controlled (32).

Increase in us-CRP concentration was also positively associated in both sexes (OR: 1.19 95% CI 1.05-1.35 in men; OR: 1.19 CI 95% 1.06-1.33 in women). As us-CRP is a marker for low-grade inflammation, its association with IAV suggests that it may also indicate inflammation. Recent research on the impact of the number of risk factors for metabolic syndrome on the serum concentration of us-CRP in women and men has shown that even in absence of evident disease and pharmacological treatment, individuals with risk factors for metabolic syndrome already have an increased concentration of us-CRP (33). Correlation between VAI and us-CRP in women (0.19 $p < 0.005$) has been previously demonstrated (34), corroborating with our study, as well as the increase observed in us-CRP as the tertile value of VAI increases both in pre-diabetes (OR 2,17 CI 95% 1,40-3,37) and type 2 diabetes (OR 1,17 95% CI 1,16-2,71) (35).

Some limitations of this study are that the transversal design does not allow us to establish a temporal relation between the exposure and the outcome, but this was not the objective of our study. The proportion of selected individuals had no correspondence to data referring to the Viçosa population for sex, schooling, and age, which was corrected by weighing the sample means. Finally, a questionnaire was used to estimate LTPA and quantification of sitting time as an indicator of sedentary behavior was memory dependent. However, we believe that when we evaluated LTPA with a validated questionnaire and took only the last week for the sitting time we were able to minimize these limitations.

Considering the data from this study, we conclude that there is a positive and independent association in men between VAI and the increase in fat percentage, in the concentration of UA and us-CRP in the blood, whereas a negative association was observed with LTPA. In women, the increase in age and NC, sitting time greater than 300 minutes, increase in UA concentration and us-CRP were the independent factors and positively associated with VAI. With the exception of age, the other factors are modifiable, suggesting that the adoption of early intervention measures that lead to changes in habits may alter the risk of increased visceral adiposity and, consequently, the appearance of comorbidities. However, more research on this topic needs to be undertaken to investigate the factors associated with VAI in different populations.

References

1. Pinho CPS. Tecido adiposo visceral e subcutâneo em adultos com excesso de peso: aspectos metodológicos, metabólicos e terapêuticos. Universidade Federal de Pernambuco, 2016.
2. Pak K, Lee S, Lee J, Seok J, Kim I. Comparison of Visceral Fat Measures with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Adults. *PLoS One* 2016;11:e0153031.
3. Shah R V., Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB, et al. Visceral Adiposity and the Risk of Metabolic Syndrome Across Body Mass Index. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:1221–35. doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.017.
4. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Alméras N, Lamarche B, Cantin B, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007;23:23–31. doi:10.1016/S0828-282X(07)71007-3.
5. Després J, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039–1349. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228.
6. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vittabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920–2. doi:10.2337/dc09-1825.
7. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: An indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol* 2014;1–7. doi:10.1155/2014/730827.
8. Ahmad MN, Haddad FH. Suitability of visceral adiposity index as a marker for cardiometabolic risks in Jordanian adults. *Nutr Hosp* 2015;32:2701–9. doi:10.3305/nh.2015.32.6.9543.
9. Chen G-P, Qi J-C, Wang B-Y, Lin X, Zhang X-B, Zhao J-M, et al. Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med* 2016;16. doi:10.1186/s12890-016-0198-0.
10. Chen C, Xu Y, Guo ZR, Yang J, Wu M, Hu XS. The application of visceral adiposity index in identifying type 2 diabetes risks based on a prospective cohort in China. *Lipids Health Dis* 2014;13. doi:10.1186/1476-511X-13-108.
11. Ding Y, Gu D, Zhang Y, Han W, Liu H, Qu Q. Significantly Increased Visceral Adiposity Index in Prehypertension. *PLoS One* 2015;10:e0123414. doi:10.1371/journal.pone.0123414.
12. Segheto W, Silva DCG, Coelho FA, Reis VG, Morais SHO, Marins JCB, et al. Body adiposity index and associated factors in adults: method and logistics of a population-based study. *Nutr Hosp* 2015;32:101–9. doi:10.3305/nh.2015.32.1.8391.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios 2010.
14. Amato MC, Giordano C. Clinical indications and proper use of Visceral Adiposity Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:e31–2. doi:10.1016/j.numecd.2013.04.006.
15. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc* 2007;39:1423–34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649.
16. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (WHO Technical Report Series 894) 2000;894:i–xii, 1-253.

doi:10.1016/S0140-6736(57)91352-1.

17. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980;12:175–81.
18. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978;40:497–504.
19. Siri WE. The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys* 1956;4:239–80.
20. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:202–7.
21. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, et al. Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)* 2009;6:17. doi:10.1186/1743-7075-6-17.
22. Patel P, Abate N. Body Fat Distribution and Insulin Resistance. *Nutrients* 2013;5:2019–27. doi:10.3390/nu5062019.
23. Després J-P. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update. *Circulation* 2012; 126:1301–13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
24. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D’Agostino RB, Levy D, Robins SJ, et al. Neck Circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3701–10. doi:10.1210/jc.2009-1779.
25. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113:1582–8. doi:10.1172/JCI21047.
26. Lee J, Pedley A, Therkelsen K, Hoffmann U, Massaro J, Levy D, et al. Upper body subcutaneous fat is associated with cardiometabolic risk factors. *Am J Med* 2017.
27. Banks E, Lim L, Seubsman S-A, Bain C, Sleigh A. Relationship of obesity to physical activity, domestic activities, and sedentary behaviours: cross-sectional findings from a national cohort of over 70,000 Thai adults. *BMC Public Health* 2011;11:762. doi:10.1186/1471-2458-11-762.
28. Cooper AR, Sebire S, Montgomery AA, Peters TJ, Sharp DJ, Jackson N, et al. Sedentary time, breaks in sedentary time and metabolic variables in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:589–99. doi:10.1007/s00125-011-2408-x.
29. Duncan MJ, Vandelanotte C, Caperchione C, Hanley C, Mummery WK. Temporal trends in and relationships between screen time, physical activity, overweight and obesity. *BMC Public Health* 2012;12:1060. doi:10.1186/1471-2458-12-1060.
30. Bey L, Hamilton MT. Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *J Physiol* 2003;551:673–82. doi:10.1113/jphysiol.2003.045591.
31. Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana P, Magalhães P, Dantas EM, Molina M del CB, et al. Distribuição por gênero de ácido úrico sérico e fatores de risco cardiovascular: estudo populacional. *Arq Bras Cardiol* 2012;98:13–21. doi:10.1590/S0066-782X2011005000116.
32. Bertoli S, Leone A, Vignati L, Spadafranca A, Bedogni G, Vanzulli A, et al. Metabolic correlates of subcutaneous and visceral abdominal fat measured by ultrasonography: a comparison with waist circumference. *Nutr J* 2016;15:2. doi:10.1186/s12937-015-0120-2.

33. Garcia VP, Rocha HNM, Sales ARK, Rocha NG, Nóbrega ACL da. Sex Differences in High Sensitivity C-Reactive Protein in Subjects with Risk Factors of Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:182–7. doi:10.5935/abc.20160027.
34. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Charalampidis P, Livadas S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest* 2013;43:183–9. doi:10.1111/eci.12030.
35. Liu PJ, Ma F, Lou HP, Chen Y. Visceral Adiposity Index Is Associated with Pre-Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus in Chinese Adults Aged 20-50. *Ann Nutr Metab* 2016;68:235–43. doi:10.1159/000446121.

5.2 Artigo original 2

Título: Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: Results from a population - based study

Periódico de submissão: *Public Health Nutrition* (Qualis: A2; Fator de impacto: 2.326)

Autores: Fabrícia Geralda Ferreira, Leidjaira Lopes Juvanhol, Danielle Cristina Guimarães da Silva, Giana Zarbato Longo

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate whether the Visceral Adiposity Index (VAI) is an effective predictor to identify unhealthy metabolic phenotype by comparing normal weight and overweight individuals.

Design: A population-based cross-sectional study was carried out involving 854 Brazilian adults (20 to 59 years old) of both sexes from Viçosa, Minas Gerais, Brazil. Data were collected by interviews, anthropometric evaluation, dietetic, clinical and laboratory tests. The area under receiver operating characteristic curve (AUC) and prevalence ratio (PR), obtained from Poisson regression, were used to compare the predictive capacity of the obesity indicators evaluated (VAI, BMI, waist and neck circumference, and waist-to-height and waist-to-hip ratios) and their association with the unhealthy metabolic phenotype. All analyses were stratified by sex and by nutritional status.

Results: VAI was the best predictor for unhealthy metabolic phenotype among men (AUC = 0.865) and women (AUC = 0.843) at normal weight. VAI also had the best predictive capacity among overweight women (AUC = 0.903). Among overweight men, its accuracy (AUC = 0.830) was higher than that of the waist-to-hip ratio. In the adjusted regression models, VAI was the indicator most strongly associated with the unhealthy metabolic phenotype, especially among those with normal weight (PR = 6.74; 95% CI 3.15-14.42 for men, and PR = 7.14; 95% CI 3.79-13.44 for women).

Conclusions: VAI has better predictive capacity in detecting unhealthy metabolic phenotype than conventional anthropometric indicators, regardless of nutritional status and sex.

Keywords: Obesity, ROC curve, predictive capacity, accuracy, cardiometabolic risk.

Introduction

Obesity is considered a multifactorial condition ⁽¹⁾ that predisposes the individual to the development of several diseases, including cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and some types of cancer ^(1,2). However, it has been found that not all obese individuals develop these disorders, as well as a portion of normal weight individuals has an unfavorable cardiometabolic profile ⁽³⁾. Thus, there are probably other determinants of obesity-related complications, in addition to overweight ⁽⁴⁾.

Body mass index (BMI) is the most commonly used diagnostic measure in the identification of obesity in population studies and clinical practice ⁽⁵⁾. However, as previously stated, a portion of individuals who are in the BMI range considered adequate has metabolic disorders characteristic of obese individuals ⁽³⁾. These individuals, according to the literature, have the phenotype called metabolically unhealthy normal weight (MUHNW) ^(6,7), with early signs of insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. The main implication related to this group is that since individuals are classified as normal weight and thus apparently healthy, metabolic changes are detected late and therefore are not properly treated.

On the other hand, overweight/obese individuals showing no metabolic changes ³ are classified as metabolically healthy overweight phenotype (MHO) ⁽⁷⁾. Nevertheless, recent evidence indicates that this condition may be transient, since follow-ups over a longer period have shown the progression to a metabolically unhealthy phenotype ⁽⁸⁻¹¹⁾. In addition, MHO is not a totally benign condition since it has been demonstrated that individuals with this phenotype are at a higher risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease in relation to normal and metabolically healthy individuals ⁽¹²⁾.

Although the identification of individuals belonging to each of the phenotypes is essential for the most appropriate therapy to be adopted ⁽¹³⁾, the application of the same is hampered by the absence of an internationally standardized definition ⁽¹⁴⁾. The most commonly adopted definitions in the literature use a set of unfavorable metabolic condition markers such as triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), cholesterol, glycemia, homeostatic model assessment (HOMA-IR), blood pressure, waist circumference (WC), and Ultra-sensitive C-reactive protein (us-CRP) which may hamper its wider use in clinical practice. Thus, finding an index to accurately identify the unhealthy metabolic phenotype with fewer markers is crucial. Another important aspect is that these different definitions take no account of specific markers of visceral adipose tissue accumulation, which

has been pointed out as one of the main causes of the metabolic deterioration of individuals (8,15). Considering that the direct measurement of this tissue requires the use of expensive imaging techniques that are not feasible in the context of public health, alternative measures that estimate visceral adiposity must be investigated.

In this context, the visceral adiposity index (VAI) has been described as a useful indicator of the visceral fat function associated with cardiometabolic risk (16), since it requires no expensive technique for its calculation. VAI is a sex-specific index based on anthropometric (BMI and WC) and lipid (TG and HDL-c levels) parameters, which was developed from an adult population without associated diseases (16). It was validated as a simple replacement marker of visceral adiposity and adipose dysfunction obtained by magnetic resonance imaging (16). Therefore, its use in the identification of the unhealthy metabolic phenotype may represent an interesting alternative.

However, to the best of our knowledge, no study has been found so far evaluating the predictive capacity of VAI for unhealthy metabolic phenotype comparing normal weight and overweight individuals. In addition, no population-based studies have been found that surveyed the prevalence of different obesity phenotypes in the Brazilian population.

Thus, this study aimed to verify whether VAI is an effective predictor in identifying unhealthy metabolic phenotype between normal weight and overweight individuals and compare it with traditional indicators of obesity, in a representative sample of Brazilian adults.

Methodology

Study design and participants

This is a cross-sectional, population-based study on health conditions of a representative sample of the adult population in Viçosa, Minas Gerais, Brazil, conducted from 2012 to 2014. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Viçosa (Nº 02/2013) and all participants signed declarations of informed consent. Details of the study procedures are described in Segheto *et al.* (17).

The study included adult individuals aged 20 to 59 years, of both sexes and residing in the urban area of the city. For the sample calculation, we adopted the following parameters: estimated population of 43431 individuals, confidence level of 95%, expected prevalence of 50% and sample error of 4.5%. In addition, a design effect of 1.6 and adding 10% to losses and refusals and 10% to control confounding factors were applied. The sample size was estimated in 901 individuals.

Probabilistic sampling was used without replacement, by double-stage sampling (census and domicile), and 1229 household interviews were carried out. Of the total number of interviewees, 331 individuals did not complete the laboratory tests, and 44 had serum TG \geq 279 mg/dL and/or BMI \geq 40 kg/m², which were excluded of the study as recommended by the literature for VAI calculation ⁽¹⁸⁾. Thus, the final sample of this study was composed of 854 individuals (Figure 1). No significant statistical difference was found for sociodemographic characteristics between the original sample and that used in this study (data not shown).

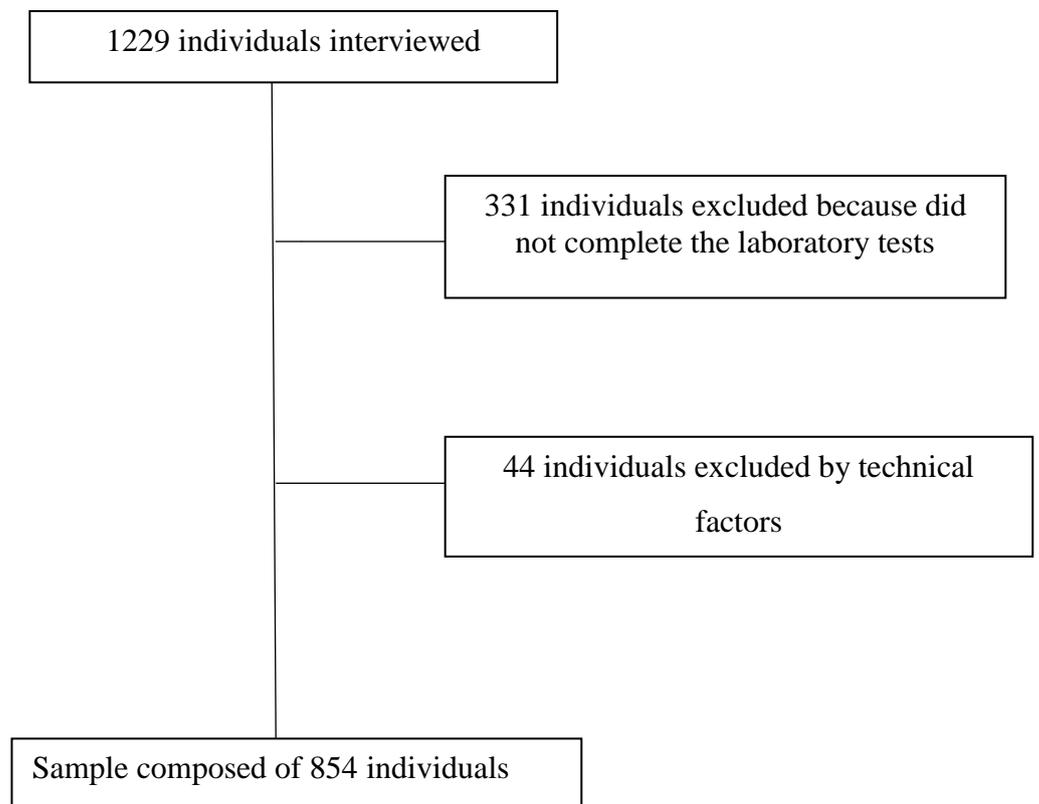


Fig. 1 Flow chart participant selection

Measurements

Biochemical Parameters

Blood samples were collected by venipuncture using the Vacutainer system (Becton Dickinson, UK) after 12-hour of fasting. Fasting glucose was determined by the enzymatic glucose-oxidase method. TG and HDL-c concentration were measured by the enzymatic colorimetric method. Plasma insulin was determined by ELISA, using the Human Insulin ELISA Kit (Linco Research®). Insulin resistance was estimated by the homeostatic model assessment: HOMA-IR = fasting insulin (μ U/mL) x fasting glucose (mmol/L) / 22.5 ⁽¹⁹⁾.

Us-CRP was determined by the immunoturbidimetric assay (Bioclin[®], Quimbasa Quimica Básica, Belo Horizonte, MG, Brazil).

Anthropometric Parameters and body composition

BMI was calculated with the weight (in kilograms) divided by the square of the height (in meters) ⁽²⁰⁾. WC was measured in centimeters with an inelastic measuring tape (Sanny[®], São Paulo, SP, Brazil) at the mid-point between the last rib and the iliac crest, at the end of a normal exhalation. Waist-to-hip ratio (WHR) was calculated from the ratio between the WC and the circumference of the hip measured at the maximal gluteal protuberance ⁽²⁰⁾. Waist-to-height ratio (WHER) was calculated from the ratio between WC and height ⁽²¹⁾. Neck circumference (NC) was measured in centimeters, just below the laryngeal prominence, with individuals standing and their head positioned in the Frankfurt plane ⁽²²⁾, using a flexible and inelastic metric tape (Sanny[®], São Paulo, SP, Brazil). All anthropometric measurements were performed in triplicate by one experienced examiner, considering the average values. VAI was calculated using sex-specific formulas ⁽¹⁶⁾: Males = $[WC/39.68 + (1.88 \times BMI)] \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL-c)$; Females: $[WC/36.58 + (1.89 \times BMI)] \times (TG/0.81) \times (1.52/HDL-c)$, with TG and HDL-c levels expressed as mmol/L.

The female body composition was estimated by the triceps, abdomen, and suprailiac skinfolds, and male body composition by triceps, pectoral and subscapular skinfolds. Skinfold data were used in sex-specific equation to calculate body density ^(23,24), then the fat percentage was estimated by the Siri equation ⁽²⁵⁾. The skinfolds were measured using a Lange[®] caliper (Beta Technology Incorporated, Cambridge, USA), 1 mm precision.

Clinical Parameter

Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured in duplicate using an automatic insufflation blood pressure monitor (OMRON[®] Model HEM-741 CINT, Tokyo, Japan), calibrated, and certified by Inmetro. The first measure was obtained after five minutes rest and the second 15 minutes after the first measurement. The mean of the two measurements was considered for analysis.

Leisure-time physical activity and energy intake

The leisure-time physical activity (LTPA) was evaluated by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), long form, using the fourth domain. The LTPA was calculated by adding the time spent with moderate physical, walking activities plus twice the time with vigorous activities⁽²⁶⁾,

The participants' energy intake was estimated using a food frequency questionnaire previously validated for the population⁽²⁷⁾.

Definition of phenotypes

The sample was categorized into four phenotypes: metabolically healthy normal weight (MHNW), metabolically unhealthy normal weight (MUHNW), metabolically healthy overweight (MHO), and metabolically unhealthy overweight (MUHO).

Phenotype definition was based on the Wildman *et al.*'s criteria ⁽⁷⁾, wherein individuals are considered metabolically unhealthy when two or more of the following cardiometabolic abnormalities were present: SBP/DBP \geq 130/85 mmHg or taking antihypertensive drugs; TG \geq 150mg/dL; HDL-C $<$ 40mg/dL in males and $<$ 50mg/dL in females or use of lipid-lowering medication; glucose \geq 100 mg/dL or use of hypoglycemic medication; HOMA-IR and us-CRP $>$ 90th percentile. Individuals with BMI \geq 25 kg/m² were considered overweight and below this value were considered normal weight ⁽²⁰⁾.

Statistical analysis

All variables were examined for normality by the Shapiro-Wilk test and graphical assessment. The non-normally distributed variables were presented as medians and interquartile range. The Kruskal Wallis test was used to compare groups with the Dunn's post hoc test. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were constructed to compare the predictive capacity of VAI with other indicators of adiposity (WC, WHER, WHR and NC) aiming to detect unhealthy metabolic phenotype among normal weight and overweight individuals. The overall accuracy was calculated using the area under the ROC curve (AUC) and an area \leq 0.5 was indicative of discriminatory disability ⁽²⁸⁾. It was agreed, based on the literature ^(28,29), that AUC values \geq 0.90 are considered to indicate excellent performance, between 0.80 and 0.90 were considered good, between 0.70 and 0.80 indicated fair, and between 0.50 and 0.70 were considered poor. The ROC curves were also used to determine the optimal cutoff points for the different adiposity indicators, and those with the best balance between the sensitivity (SE) and specificity (SP) values were selected. From the cut-off points obtained, the association of the adiposity indicators with the unhealthy metabolic phenotype in the two analyzed groups (normal weight and excess weight) was examined by Poisson regression analysis with robust variance. The models were adjusted for age (continuous, in years), schooling (categorized as 0-4, 5-8, 9-11 and greater than 12 years of education), and socioeconomic status (categorized as high, intermediate and low). The prevalence ratios (PR) and the respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. The statistical significance was $\alpha = 0.05$. All statistical analyzes were performed using the STATA software, version 13.0.

Results

Of the 854 individuals evaluated, the prevalence in the sample for each of the phenotypes was 51.05% (CI 95% 47.69-54.40) for MHNW, 10.07% (CI 95% 08.22-12.28) for MUHNW, 21.78% (CI 95% 19.13- 24.68) for MHO, and 17.10% (CI 95% 14.71-19.78) for MUHO. The prevalence of the metabolically unhealthy phenotype in males was 16.59% (CI 95% 12.23-22.11) among subjects with normal weight and 40.83% (CI 95% 33.60-48.47) among subjects with overweight. In females was 16.39% (CI 95% 12.59-21.05) among subjects with normal weight and 47.24% (CI 95% 39.62-54.99) among subjects with overweight.

Tables 1 and 2 shows that metabolically unhealthy subjects were older and had higher VAI, SBP, DBP, TG, and CRP levels and lower HDL than their metabolically healthy counterparts in both groups (normal and overweight) and in both sexes. No significant difference between LTPA, Energy were found in both sexes as well as ingestion of macronutrients (data not shown). Body fat percentage was statistically different among the phenotypes in males.

Except for NC in males and BMI in both sexes, all other anthropometric indicators were statistically different among the phenotypes for both sexes, being higher in the metabolically unhealthy groups than in the metabolically healthy groups. Similarly, insulin and HOMA-IR were higher in metabolically unhealthy women than in healthy ones, for both groups (normal weight and overweight).

Table 1 Characteristics of volunteers males according to the different phenotypes. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014

Variable	MHNW (n=186)	MUHNW (n=37)	MHO (n=100)	MUHO (n=69)
Age (years)	25.00(22.00-32.00)	31.00(24.00-49.00) ^{ab}	29.00(23.00-39.50) ^b	37.00(24.00-51.00) ^a
LTPA(min)	42.50(0.00- 300.00) ^a	0.00(0.00-90.00) ^a	0.00 (0.00-250.00) ^a	0.00 (0.00- 200.00) ^a
Energy(Kj)	11868.45(9952.32- 14381.07) ^a	11210.65(8901.30- 13923.96) ^a	11237.08(8929.61-14421.18) ^a	11954.32(9184.54- 14521.79) ^a
FAT %	15.49(11.01-19.61)	19.37(17.07-22.18)	22.68(19.91-25.78)	25.01(22.07-29.14)
BMI (kg/m ²)	22.61(21.12-23.77) ^a	23.21(21.64-23.87) ^a	26.72(25.57-28.09) ^b	28.26(26.11-31.33) ^b
VAI	0.85(0.61-1.38)	2.20(1.67-2.85) ^a	1.19(0.79-1.54)	2.51(1.48-3.56) ^a
WC (cm)	78.00(74.00-81.50)	81.66(78.83-86.00)	89.08(85.75-94.00)	95.00(89.66-102.17)
WHER	0.44(0.42-0.47)	0.46(0.44-0.48)	0.51(0.48-0.55)	0.55(0.51-0.61)
WHR	0.82(0.80-0.86)	0.86(0.82-0.89)	0.88(0.83-0.92)	0.93(0.87-0.98)
NC (cm)	36.83(35.50-38.00) ^a	37.00(36.50-38.00) ^a	39.00(38.00-40.03)	40.33(39.00-42.50)
SBP (mmHg)	117.00(111.00-123.00)	127.75(121.00-136.25) ^a	122.50(115.50-129.25)	132.00(122.50-137.00) ^a
DBP (mmHg)	70.50(65.50-76.50)	84.00(74.25-89.00) ^a	76.00(71.25-76.00)	83.50(75.50-90.00) ^a
TG(mg/dL)	80.50(62.00-110.00)	146.00(102.00-173.00) ^a	94.00(75.50-122.00)	166.00(110.00-202.00) ^a
HDL (mg/dL)	47.00(40.00-57.00)	34.00(31.00-39.00) ^a	45.00(42.00-51.00)	36.00(31.00-40.00) ^a
Glucose mg/dL	81.00(77.00-86.00) ^a	82.00(75.00-90.00) ^a	82.00(78.00-86.50) ^a	91.00(80.00-98.00)
Ins. (mcU/mL)	5.75(3.90-8.10) ^a	6.10 (4.80-7.90) ^{ab}	6.90(4.90-9.80) ^b	11.25(7.30-14.20)
HOMA-IR	1.13(0.76-1.65) ^a	1.25(1.03-1.53) ^{ab}	1.35(0.93-2.06) ^b	2.53(1.54-3.55)

MHNW: metabolically healthy normal weight; MUHNW: metabolically unhealthy normal weight; MHO: metabolically healthy overweight; and MUHO: metabolically unhealthy overweight; LTPA: Leisure-time physical activity; FAT%: fat percentage; BMI: body mass index; VAI: visceral adiposity index; WC: waist circumference; WHER: waist height ratio; WHR: hip waist ratio; NC: neck circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TG: triglyceride; HDL: high density lipoprotein; Ins: insulin; HOMA-IR: *homeostatic model* assessment; Us-CRP ultra-sensitive c reactive protein.

Data presented as median (interquartile range). Median followed by the same letters in the rows are not significantly different by the Kruskal Wallis test and Dunn's post hoc test.

Table 2 Characteristics of volunteers females according to the different phenotypes. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014

Variable	MHNW (n=250)	MUHNW (n=49)	MHO (n=86)	MUHO (n=77)
Age (years)	27.50(23.00-38.00)	30.00(24.00-48.00) ^a	33.50(27.00-45.00) ^a	46.00(35.00-52.00)
LTPA (min)	0.00(0.00- 180.00) ^a	0.00(0.00-180.00) ^a	0.00 (0.00-240.00) ^a	0.00 (0.00- 180.00) ^a
Energy(Kj)	9317.72(7630.04- 11338.10) ^a	9516.39(8387.12- 11478.95) ^a	9931.55(7643.21-12623.49) ^a	9824.70(8425.43- 11535.72) ^a
FAT %	28.61(25.36-31.57) ^a	28.97(25.89-32.97) ^a	37.15(34.28-39.10) ^b	38.06(35.31-40.52) ^b
BMI (kg/m ²)	21.37(19.87-23.07) ^a	22.07(21.02-24.06) ^a	27.82(26.55-29.46) ^b	29.28(26.95-31.68) ^b
VAI	1.08(0.77-1.41)	2.19(1.52-3.19) ^a	1.21(0.88-1.64)	2.73(2.06-3.81) ^a
WC (cm)	71.00(67.00-75.00)	74.00(69.00-81.83)	86.25(82.33-90.50)	91.66(86.50-99.50)
WHER	0.43(0.41-0.46)	0.46(0.43-0.50)	0.54(0.51-0.58)	0.68(0.54-0.63)
WHR	0.74(0.71-0.78)	0.78(0.73-0.83)	0.79(0.77-0.84)	0.88(0.84-0.92)
NC (cm)	31.17(30.50-32.17)	31.60(31.00-32.83)	33.17(32.16-34.67)	34.83(33.83-36.50)
SBP (mmHg)	105.50(100.00-113.50)	114.50(105.50-124.00) ^a	113.00(107.00-121.50) ^a	123.25(115.25-132.00)
DBP (mmHg)	69.00(64.50-74.50)	74.00(68.00-85.00) ^a	74.50(70.00-78.50) ^a	82.50(76.25-88.75)
TG(mg/dL)	80.00(64.00-108.00) ^a	152.00(100.00-186.00) ^b	84.50(64.00-109.00) ^a	154.00(104.00-210.00) ^b
HDL (mg/dL)	58.00(50.00-71.00) ^a	47.00(39.00-54.00)	56.50(49.00-66.00) ^a	42.00(38.00-48.00)
Glucose mg/dL	80.00(76.00-85.00) ^a	83.00(76.00-90.00) ^a	82.00(76.00-87.00) ^a	89.00(81.00-100.00)
Ins. (mcU/mL)	6.70(4.60-9.40)	8.20(5.80-13.30) ^a	7.90 (5.60-10.50) ^a	11.25(8.00-14.90)
HOMA-IR	1.30(0.90-1.95)	1.79(1.25-2.67) ^a	1.55(1.13-2.19) ^a	2.62(1.75-3.83)

MHNW: metabolically healthy normal weight; MUHNW: metabolically unhealthy normal weight; MHO: metabolically healthy overweight; and MUHO: metabolically unhealthy overweight; LTPA: Leisure-time physical activity; FAT%: fat percentage; BMI: body mass index; VAI: visceral adiposity index; WC: waist circumference; WHER: waist height ratio; WHR: hip waist ratio; NC: neck circumference; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TG: triglyceride; HDL: high density lipoprotein; Ins: insulin; HOMA: *homeostatic model* assessmen; Us-CRP ultra-sensitive c reactive protein

Data presented as median (interquartile range). Median followed by the same letters in the rows are not significantly different by the Kruskal Wallis test and Dunn's post hoc test.

After the ROC curves were generated, all the anthropometric indicators were able to predict the metabolically unhealthy phenotype, except NC in normal weight individuals (Table 3). Comparing the AUC for the indicators, VAI showed the highest diagnostic precision in detecting the MUHNW phenotype in both males (AUC = 0.865) and females (AUC = 0.843) and the MUHO phenotype in females (AUC = 0.903). Among males, although the AUC of VAI for the MUHO phenotype was the highest (AUC = 0.830), its accuracy cannot be considered different from WC, WHER and NC, since their 95% CI overlap. In addition, we see that the scores for the indicators WC, WHER, WHR and NC were similar, regardless of gender and the group evaluated (normal weight and overweight) (Table 3).

Association of VAI and WC with the MUHNW phenotype was found in the adjusted models for males, while for the MUHO phenotype, significant association was observed for all parameters evaluated, even after adjusting for confounding factors (Table 4).

Among females, we found that VAI, WC and WHER are associated with the MUHNW phenotype in the adjusted models, while for the MUHO phenotype, we found significant association with all the anthropometric indicators (Table 5). Tables 4 and 5 show that the strength of the association with the metabolically unhealthy phenotype was higher for VAI than for the other indicators evaluated, especially among individuals with normal weight. In males, the prevalence of the MUHNW phenotype among individuals with VAI above the established cut-off point in the ROC curves (1.487) was 6.74 times the prevalence of individuals with VAI below this value. In females, the prevalence of the MUHNW phenotype among individuals with high VAI (above 1.46) was 7.14 times the prevalence observed among the others.

Table 3 Areas under the ROC curve and cut-off points of the visceral adiposity index and other anthropometric indicators to predict metabolically unhealthy phenotype among normal weight and overweight individuals, according to sex. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014

Males										
	MUHNW					MUHO				
	AUC	CI 95%	Cut-off point	SE	SP	AUC	CI 95%	Cut-off point	SE	EP
VAI	0.865	0.803-0.927	1.487	78.38	77.96	0.830	0.762-0.897	1.483	75.36	74.00
WC(cm)	0.690	0.602-0.778	80.000	64.86	64.52	0.684	0.599-0.769	91.500	65.22	64.00
WHER	0.683	0.595-0.771	0.454	62.16	61.29	0.682	0.598-0.766	0.529	66.67	66.00
WHR	0.662	0.564-0.760	0.843	64.86	64.67	0.649	0.563-0.735	0.897	62.32	62.00
NC (cm)	0.579	0.486-0.673	37.000	62.16	51.08	0.696	0.614-0.777	39.660	65.22	63.00
Females										
VAI	0.843	0.778-0.908	1.460	77.55	77.60	0.903	0.858-0.948	1.835	80.52	80.23
WC(cm)	0.638	0.546-0.730	72.760	61.22	61.20	0.697	0.616-0.779	89.000	64.94	62.79
WHER	0.655	0.567-0.742	0.447	61.22	61.20	0.703	0.622-0.783	0.559	66.23	65.12
WHR	0.644	0.554-0.734	0.755	61.22	58.63	0.753	0.677-0.830	0.839	72.73	71.76
NC (cm)	0.591	0.504-0.678	31.500	59.18	54.03	0.711	0.631-0.791	34.000	73.68	60.00

MUHNW: metabolically unhealthy normal weight; MUHO: metabolically unhealthy overweight; AUC: area under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve; CI: confidence interval; SE: sensitivity; SP: specificity; VAI: visceral adiposity index; WC: waist circumference; WHER: waist height ratio; WHR: waist hip ratio; NC: neck circumference.

Table 4 Poisson regression analysis for the association between anthropometric indicators and metabolically unhealthy phenotype among normal and overweight males. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014

	CRUDE			MUHNW		
	PR	95% CI	<i>P</i>	PR	95% CI	<i>p</i>
VAI	7.92	3.81 - 16.46	< 0.001	6.74	3.15- 14.42	< 0.001
WC(cm)	2.73	1.39 - 5.36	0.004	2.14	1.07 - 4.25	0.030
WHER	2.17	1.18 - 4.00	0.013	1.40	0.74 - 2.7	0.303
WHR	2.68	1.44 - 4.98	0.002	1.83	0.97- 3.46	0.063
NC (cm)	1.57	0.85- 2.90	0.148	1.70	0.96- 3.02	0.070
	MUHO			ADJUSTED*		
VAI	3.57	2.26 - 5.64	< 0.001	3.33	2.10- 5.29	< 0.001
WC(cm)	2.04	1.37 - 3.02	< 0.001	1.88	1.20 - 2.92	0.005
WHER	2.22	1.49- 3.32	< 0.001	2.10	1.34 - 3.29	0.001
WHR	1.80	1.22 - 2.64	0.003	1.68	1.05- 2.68	0.031
NC (cm)	1.88	1.28 - 2.76	0.001	1.761	1.19 - 2.60	0.004

MUHNW: metabolically unhealthy normal weight individual; MUHO: metabolically unhealthy overweight individual; PR: prevalence ratio; CI: confidence interval; VAI: visceral adiposity index; WC: waist circumference; WHER: waist height ratio WHR: hip waist ratio; NC: neck circumference; * adjusted for age, schooling, socioeconomic status.

Table 5 Poisson regression analysis for the association between anthropometric indicators and metabolically unhealthy phenotype among normal weight and overweight females. Viçosa, MG, Brazil, 2012-2014

	MUHNW					
		CRUDE			ADJUSTED*	
	PR	95% CI	P	PR	95% CI	p
VAI	7.53	4.03 - 14.09	< 0.001	7.14	3.79 - 13.44	< 0.001
WC(cm)	2.14	1.26 - 3.62	0.005	1.84	1.03 - 3.30	0.039
WHER	2.13	1.26 - 3.62	0.005	1.85	1.04 - 3.28	0.036
WHR	1.94	1.15 - 3.30	0.014	1.64	0.95 - 2.82	0.076
NC (cm)	1.54	0.91 - 2.60	0.106	1.31	0.77 - 2.21	0.318
	MUHO					
VAI	4.39	2.73 - 7.06	< 0.001	3.80	2.36 - 6.12	< 0.001
WC(cm)	1.83	1.28 - 2.61	0.001	1.55	1.11 - 2.18	0.011
WHER	1.99	1.38 - 2.85	<0.001	1.49	1.03 - 2.15	0.034
WHR	2.63	1.77 - 3.92	<0.001	1.98	1.28 - 3.08	0.002
NC (cm)	2.20	1.47 - 3.30	< 0.001	1.91	1.28 - 2.81	0.001

MUHNW: metabolically unhealthy normal weight individual; MUHO: metabolically unhealthy overweight individual; PR: prevalence ratio; VAI: visceral adiposity index; WC: waist circumference; WHER: waist height ratio WHR: hip waist ratio; NC: neck circumference; * adjusted for age, schooling, socioeconomic status.

Discussion

The results of this study showed that among the indicators of adiposity evaluated VAI is the best predictor of the MUHNW phenotype in both sexes and of the MUHO phenotype among women. In the prediction of MUHO phenotype among men, VAI was diagnostically superior only to WHR. Our findings also pointed out that VAI was the indicator most strongly associated with the metabolically unhealthy phenotype, especially among individuals with normal weight.

The evaluation of the diagnostic performance considering the areas below the ROC curve shows that the AUC of VAI for the MUHNW phenotype was 0.865 for males and 0.843 for females, and 0.830 for the MUHO phenotype among men, all classified as good diagnostic performance ^(28,29). The AUC of VAI for the MUHO phenotype among women was higher than 0.9, indicating an excellent diagnostic performance ^(28,29). The performance of the other parameters was classified as only fair or poor.

A study ⁽¹⁴⁾ developed to evaluate the feasibility of VAI in identifying individuals with MUHNW in the Chinese population, also verified the accuracy of this indicator and its diagnostic superiority in relation to BMI, WC, WHER and WHR, regardless of the criteria used to define the phenotypes. However, the authors reported AUCs for VAI lower than those obtained in our study, ranging from 0.611 to 0.835 depending on the definition criterion.

Kang *et al.* ⁽⁹⁾ also evaluated the relationship of VAI with obese phenotypes. Although the main objective of the study was to evaluate the association of VAI with the conversion of the metabolically healthy obese phenotype to metabolically unhealthy obese, they found that VAI had greater capacity to predict this conversion than WC. The authors suggested that VAI was a more appropriate indicator as a replacement measure in predicting unfavorable metabolic outcomes, possibly due to a more accurate assessment of visceral adiposity.

As already mentioned, our study showed a positive and independent association between VAI and the unhealthy metabolic phenotype in both sexes, and that this association is stronger among individuals with normal weight. Although this finding needs to be confirmed by other studies, it demonstrates the potential of VAI to identify individuals with normal weight at cardiometabolic risk.

The association between VAI and the metabolically unhealthy phenotype, both among normal weight individuals and those with excess weight, confirms that increased

visceral adiposity is related to the occurrence of an unfavorable metabolic profile. Similarly, Du *et al.* ⁽¹⁴⁾ found that the individuals with the highest VAI had the poorest metabolic profile. These results highlight the applicability of VAI as an important marker of cardiometabolic risk.

We should keep aware of metabolic abnormalities that may or may not be associated with obesity, as there is evidence that normal and metabolically unhealthy individuals are at increased risk for cardiovascular disease and type 2 diabetes ^(12,30,31). Because individuals of this group are not overweight, most of the time they are not the target of screening programs and, therefore, they fail to receive the appropriate interventions.

The associations found between the other indicators of adiposity evaluated and the metabolically unhealthy phenotype allow us to infer that they can also identify central obesity, even though with less precision than VAI. This difference may occur because these indicators are based only on anthropometric measures, while VAI includes anthropometric and lipid parameters in its formulation, leading to better detection of tissue dysfunction. On this point, it is important to point out that the two lipid parameters used in VAI formulation (i.e. TG and HDL-c) are also used in the metabolic phenotypes determination. As result, a higher correlation of metabolically unhealthy phenotype with VAI than the other indicators evaluated were expected. However, we would like to emphasize that our main objective was to compare VAI predictive capacity by nutritional status and sex. Interestingly, we identified that VAI is more strongly associated with the metabolically unhealthy phenotype among normal weight than overweight individuals, showing that this index can be very useful in the MUHNW phenotype identification.

The prevalence of MUHNW phenotype was approximately 16%, with values very close between men and women. These prevalences are similar to those described by Aung *et al.* ⁽¹²⁾ and Ryoo *et al.* ^(32,33), which were 12.8%, 21.1% and 13.30%, respectively. Although these authors did not stratify the prevalence by sex, the criteria used to define the phenotype were similar to those of this study ⁽⁷⁾, allowing comparisons to be made. We found MUHO prevalences of 40.83% and 47.24% for males and females, respectively, higher than that reported by Wu ⁽³¹⁾, which was 34.1%.

Metabolically unhealthy subjects were older, as observed in other studies ^(3,10,14,34). This finding suggests that age may influence the metabolic profile, and due attention should be given to individuals as they age.

Our study has some limitations. First, the sample size may have reduced its power of detecting associations, especially by having stratified the analyses according to sex and nutritional status. Another aspect is a the sectional nature of the study limits the interpretation in relation to the directionality of the associations found.

Despite these limitations, it has many strengths, including the more comprehensive criteria used to define the phenotypes, which considers not only components of the metabolic syndrome, detecting a greater range of metabolic abnormalities. The performance of stratified analyses by sex is another strength of the study, since it has been shown that men and women differ in the accumulation of visceral fat. Finally, the methodological rigor of data collection, which included trained interviewers, standardized protocols, and anthropometric measurements taken by a single examiner ensured the validity of the results and their potential for application.

In conclusion, the results of this study showed that, in general, VAI has a better capacity of predicting the metabolically unhealthy phenotype than conventional anthropometric indicators in both sexes. We also found that VAI is most strongly associated with metabolically unhealthy phenotype among normal weight subjects. The main implication of these findings is that, by using an index calculated from simple measures, it is possible to predict accurately the presence of an unfavorable cardiometabolic profile. Particularly, the identification of individuals with MUHNW phenotype allows early interventions to prevent future occurrence of cardiovascular diseases and diabetes.

The evidence from this study therefore suggests that efforts be directed toward the identification of individuals with normal weight and at cardiometabolic risk, because although they have a high potential for the development of diabetes and cardiovascular diseases, they are generally disregarded in screening and prevention programs.

References

1. Malik VS, Willett WC & Hu FB (2013). Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat Rev Endocrinol* **20**, 13–27.
2. Nguyen T & Lau DCW (2012). The Obesity Epidemic and Its Impact on Hypertension. *Can J Cardiol* **28**, 326–333.
3. Mirzaei B, Abdi H, Serahati S *et al.* (2017). Cardiovascular risk in different obesity phenotypes over a decade follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *Atherosclerosis* **258**, 65–71.

4. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F *et al.* (2004). Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *J Clin Endocrinol Metab* **892**, 569–575.
5. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M *et al.* (2014). Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet* **383**, 970–983.
6. Ruderman N, Chisholm D & Pi-Sunyer X (1998). The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* **47**, 699–713.
7. Wildman R, Muntner P, Reynolds K *et al.* (2008). The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med.* **168**, 1617–1624.
8. Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY *et al.* (2015). Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes* **39**, 1365–1370.
9. Kang YM, Jung CH, Cho YK *et al.* (2015). Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. Fürnsinn C, editor. **PLoS One** **12**, e0179635.
10. Kim NH, Seo JA, Cho H *et al.* (2016). Risk of the Development of Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Healthy Obese People. *Medicine (Baltimore)* **95**, e3384.
11. Kabat GC, Wu WY-Y, Bea JW *et al.* (2017). Metabolic phenotypes of obesity: frequency, correlates and change over time in a cohort of postmenopausal women. *Int J Obes.* **41**, 170–177.
12. Aung K, Lorenzo C, Hinojosa MA *et al.* (2014). Risk of Developing Diabetes and Cardiovascular Disease in Metabolically Unhealthy Normal-Weight and Metabolically Healthy Obese Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* **99**, 462–468.
13. Phillips CM, Dillon C, Harrington JM *et al.* (2013). Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. Atkin SL, editor. *PLoS One.* **8**, e76188.
14. Du T, Yu X, Zhang J *et al.* (2015). Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol.* **52**, 855–863.
15. Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR *et al.* (2014). Metabolically healthy and unhealthy obese - the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* **15**, 697–708.
16. Amato MC, Giordano C, Galia M *et al.* (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* **33**, 920–922.
17. Segheto W, Silva DCG, Coelho FA *et al.* (2015). Body adiposity index and associated factors in adults: method and logistics of a population-based study. *Nutr Hosp* **32**, 101–109.
18. Amato MC & Giordano C (2013). Clinical indications and proper use of Visceral Adiposity Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* **23**, e31–32.

19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412–419.
20. World Health Organization (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (WHO Technical Report Series 894). Geneva: *World Health Organization* **894**, 1-253.
21. Ashwell M & Hsieh SD (2005). 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. *Int J Food Sci Nutr* **56**, 303–307.
22. Ben-noun L, Sohar E & Laor A (2001). Neck Circumference as a Simple Screening Measure for Identifying Overweight and Obese Patients. *Obes Res* **9**, 470–477.
23. Jackson AS, Pollock ML & Ward A (1980). Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* **12**, 175–181.
24. Jackson AS & Pollock ML (1978). Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* **40**, 497–504.
25. Siri WE (1956). The gross composition of the body. *Adv Biol Med Phys* **4**, 239–280.
26. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR *et al.* (2007). Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc* **39**, 1423–1434.
27. da Silva DCG, Segheto W, de Lima MFC *et al.* (2018). Using the method of triads in the validation of a food frequency questionnaire to assess the consumption of fatty acids in adults. *J Hum Nutr Diet* **31**, 85-95.
28. Janghorbani M, Aminorroaya A, Amini M (2017). Comparison of Different Obesity Indices for Predicting Incident Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* **24**, 157–166.
29. Janghorbani M, Amini M (2016). The Visceral Adiposity Index in Comparison with Easily Measurable Anthropometric Markers Did Not Improve Prediction of Diabetes. *Can J Diabetes*. **40**, 393–398.
30. Janghorbani M, Salamat MR, Amini M *et al.* (2017). Risk of diabetes according to the metabolic health status and degree of obesity. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* **S1871**, 4021-4022.
31. Wu S, Fisher-Hoch SP, Reninger B *et al.* (2016). Metabolic Health Has Greater Impact on Diabetes than Simple Overweight/Obesity in Mexican Americans. *J Diabetes Res* **2016**, 1–9.
32. Ryoo J-H, Park SK, Ye S *et al.* (2015). Estimation of risk for diabetes according to the metabolically healthy status stratified by degree of obesity in Korean men. *Endocrine* **50**, 650–658.
33. Ryoo J-H, Park SK, Oh C-M *et al.* (2017). Evaluating the risk of hypertension according to the metabolic health status stratified by degree of obesity. *J Am Soc Hypertens* **11**, 20–27.
34. Pimentel A de C, Scorsatto M, de Oliveira GM *et al.* (2015). Characterization of metabolically healthy obese Brazilians and cardiovascular risk prediction. *Nutrition*. **31**, 827–833.

5.3 Artigo original 3

Título: O papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável

Periódico a ser submetido: *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*
(Qualis: B1; Fator de impacto: 2.023)

Resumo

A obesidade representa um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, sendo atribuída à adiposidade visceral papel central na deterioração metabólica. No entanto, evidências sobre as inter-relações entre a escolaridade, a atividade física e a adiposidade visceral na determinação dos fenótipos metabólicos são inexistentes. O objetivo deste estudo foi explorar o papel mediador da adiposidade visceral, avaliada pelo índice de adiposidade visceral (IAV), na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável, comparando indivíduos de peso normal e com excesso de peso. Foi realizado um estudo transversal, de base populacional, envolvendo 854 indivíduos adultos de ambos os sexos de uma cidade brasileira. Os dados foram coletados por meio de entrevistas e de avaliação antropométrica, clínica e laboratorial. Utilizou-se técnica estatística multivariada denominada análise de caminhos que analisa simultaneamente múltiplas relações entre variáveis. As análises foram ajustadas por sexo e idade, e estratificadas, segundo o estado nutricional (peso normal e excesso de peso). Independentemente do estado nutricional, observou-se efeito direto positivo (peso normal $EP= 0,632$; $p < 0,001$ e excesso de peso $EP= 0,732$; $p < 0,001$) da adiposidade visceral no fenótipo metabólico não saudável e efeito direto negativo (peso normal $EP=-0,408$; $p<0,001$ excesso de peso ($EP= - 0,304$; $p<0,001$) da escolaridade na inatividade física. Entre aqueles de peso normal, foi também verificado efeito direto positivo ($EP=0,193$; $p= 0,005$) da inatividade física no IAV. Em relação aos efeitos indiretos, verificou-se um papel mediador da adiposidade visceral na associação da escolaridade e da inatividade física com o fenótipo metabólico não saudável entre indivíduos de peso normal. O modelo apresentou bom ajuste. O presente estudo aponta que a adiposidade visceral exerce papel central na ocorrência deste fenótipo, tanto de forma direta, independente do estado nutricional, quanto de forma indireta nos indivíduos de peso normal, mediando a relação da escolaridade e da inatividade física com o fenótipo metabólico não saudável.

Palavras chave: análise de caminhos, mediação, estado nutricional

Introdução

A obesidade representa um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, sendo um forte contribuinte para a carga global de doenças, sobretudo para as doenças cardiometabólicas [1]. Em função dos custos do tratamento das doenças associadas, ela acarreta gastos financeiros consideráveis para o sistema de saúde [2]. Como a obesidade é um agravo de natureza heterogênea, identificar seus subtipos pode auxiliar na tomada de decisão em relação à melhor conduta terapêutica a ser adotada. Nesse sentido, na década de 80, alguns pesquisadores identificaram a existência de diferentes subtipos de obesidade [3–5], descrevendo fenótipos que combinavam o Índice de Massa Corporal (IMC) e o perfil metabólico. Dentre eles, Wildman et al. [6] propuseram, como critério para a classificação do indivíduo como metabolicamente não saudável, a presença de pelo menos duas das seguintes alterações: pressão arterial elevada, hipertrigliceridemia, baixo HDL-c (high density lipoprotein cholesterol), hiperglicemia, resistência insulínica e inflamação. Desse modo, considerando a presença ou não de excesso de peso, quatro fenótipos podem ser identificados: peso normal metabolicamente saudável (PNMS) e não saudável (PNMNS) e excesso de peso metabolicamente saudável (EPMS) e não saudável (EPMNS). Destaca-se que há uma variação de risco entre estes fenótipos, sendo o PNMNS e o EPMS considerados de risco intermediário, enquanto os indivíduos com o fenótipo EPMNS representam o grupo de maior risco [7,8].

No que se refere à etiologia destes fenótipos, tem sido atribuído à adiposidade visceral papel central na deterioração metabólica do indivíduo [9,10], uma vez que ela está relacionada à desregulação da produção de adipocinas, com maior produção de adipocinas com propriedades pró-inflamatórias e diminuição das anti-inflamatórias [11,12]. Além disso, em decorrência de uma maior lipólise deste tecido, haverá uma concentração maior de ácidos graxos livres [13–15], o que acaba por interferir na ação da insulina, acarretando resistência insulínica.

Uma vez que a mensuração direta da adiposidade visceral exige o uso de técnicas de imagem dispendiosas e inviáveis no contexto da saúde pública, medidas alternativas vêm sendo propostas. Dentre estas, o Índice de Adiposidade Visceral (IAV) tem sido descrito como um indicador útil e se mostrou associado ao risco cardiometabólico [16,17]. Este índice foi validado como um marcador substituto

simples da adiposidade visceral e disfunção adiposa, utilizando, como método padrão ouro, a ressonância magnética [16].

A influência dos hábitos comportamentais na diferenciação dos fenótipos metabólicos, particularmente o efeito da atividade física, merece ser melhor investigado, pois é um fator modificável que pode ser utilizado como estratégia preventiva e terapêutica [18]. Evidências científicas mostram que a atividade física se associa significativamente à diminuição dos níveis de gordura visceral [19–21]. Um dos prováveis mecanismos responsável por esta relação é a maior resposta lipolítica resultante dos efeitos das catecolaminas secretadas durante a atividade corporal, as quais provocam acentuada lipólise no tecido abdominal [22].

Por fim, outro fator que não pode ser desconsiderado, quando se avalia a diferenciação dos fenótipos metabólicos, é a escolaridade. Ela é reconhecida como um marcador importante de posição socioeconômica e está relacionada a vários desfechos em saúde, incluindo agravos cardiometabólicos [23,24]. Além disso, a escolaridade exerce importante influência sobre os comportamentos relacionados à saúde [25], sendo demonstrado que sujeitos com maior tempo de educação formal apresentam maior capacidade para o autocuidado [26]. Nesse sentido, há evidências de associação direta entre baixa escolaridade e ganho de adiposidade abdominal [27–29], assim como entre alta escolaridade e maior nível de atividade física no lazer [30].

Embora estudos prévios tenham examinado as associações descritas acima de forma individualizada [27–30], evidências sobre as inter-relações entre a escolaridade, a atividade física e a adiposidade visceral na determinação dos fenótipos metabólicos são inexistentes. Assim, com base nos achados sobre as relações entre esses fatores, nós hipotetizamos que a adiposidade visceral pode explicar, ainda que parcialmente, por que a escolaridade e a inatividade física afetam o perfil metabólico. Desta forma, o objetivo deste estudo foi explorar o papel mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável, comparando indivíduos de peso normal e com excesso de peso.

MÉTODOS

Amostra do estudo

Os dados foram obtidos de pesquisa que objetivou avaliar as condições de saúde da população adulta de uma cidade do interior de Minas Gerais, Brasil (2012-2014).

Trata-se de um estudo transversal, de base populacional, em que foram avaliados adultos de 20 a 59 anos de idade, de ambos os sexos, residentes na zona urbana do município. Para o cálculo da amostra, utilizou-se o programa de domínio público Open Epi, versão *on line* 3.03a, considerando os seguintes parâmetros: população estimada de 43.431 indivíduos [31], nível de confiança de 95%, prevalência esperada de 50% (desfechos múltiplos) e erro amostral previsto de 4,5%. Além disso, foi aplicado um efeito de desenho do estudo de 1,6 e adicionados 10% para as perdas e recusas e mais 10% para controle de fatores de confusão. O tamanho da amostra foi estimado em 901 indivíduos.

O processo de amostragem foi probabilístico, sem reposição, e por conglomerados em duplo estágio (setor censitário e domicílio). Uma amostra final de 854 indivíduos foi investigada, pois 44 indivíduos que apresentavam triglicérides séricos (TG) ≥ 279 mg/ dL e/ou IMC ≥ 40 kg/m², foram excluídos do estudo, conforme recomendação da literatura para cálculo do IAV [32].

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Viçosa (Ofício nº 02/2013). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Informações mais detalhadas sobre os aspectos metodológicos do estudo estão descritas em Segheto et al. [33].

Mensurações

Parâmetros Bioquímicos

O sangue foi recolhido por punção endovenosa, utilizando sistema vacutainer (Becton Dickinson, UK), após jejum de 12 horas. A glicose de jejum foi determinada pelo método enzimático da glicose-oxidase. O TG e a concentração de HDL-c foram dosados pelo método colorimétrico enzimático. A insulina plasmática foi determinada pelo método ELISA, com a utilização de kit para insulina humana (*Human Insulin ELISA Kit* - Linco Research®). A resistência à insulina foi estimada pela fórmula do modelo de homeostase (HOMA-IR): $HOMA-IR = \text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose de jejum (mmol/L)} / 22,5$ [34]. A proteína C reativa ultrasensível (PCR- us) foi determinada utilizando teste imunoturbidimétrico (Bioclin®, Quimbasa Química Básica, Belo Horizonte, MG, Brasil).

Parâmetros Antropométricos

A massa corporal foi aferida em balança digital eletrônica (TANITA® modelo Ironman BC-554, Tóquio Japão), certificada pelo Inmetro, com capacidade de 150 kg e precisão de 100g, estando o indivíduo com o mínimo de roupa possível e sem sapatos [35]. A estatura foi aferida utilizando estadiômetro de haste fixa, acoplado à parede sem rodapé (WELMY®, Santa Bárbara D'Oeste, SP, Brasil) com extensão de 2,5 m e resolução de 0,1 cm. O avaliado foi colocado descalço e em posição ereta na barra de medida, com o corpo encostado na superfície, os calcanhares unidos e os pés formando um ângulo de 45°, braços pendentes ao longo do corpo e olhando para o horizonte [35]. O IMC foi calculado pela razão entre a massa corporal (quilogramas) e a estatura (metros) elevada ao quadrado [36]. A partir deste índice, considerou-se com excesso de peso os indivíduos que possuíam $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, e com peso normal os demais.

O perímetro da cintura (PC) foi aferido em centímetros, com fita métrica inelástica (SANNY®, São Paulo, SP, Brasil), no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca no final da expiração. Todas as medidas antropométricas foram realizadas em triplicata, por um único avaliador experiente, considerando a média dos valores. O IAV foi calculado utilizando fórmula específica por sexo, descrita abaixo [16], em que os níveis de TG e HDL são expressos em mmol/L. O IAV foi utilizado como variável contínua em todas as análises.

$$\text{Homens: IAV} = \left(\frac{PC}{39,68 + (1,88 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{1,03} \right) * \left(\frac{1,31}{HDL} \right)$$

$$\text{Mulheres: IAV} = \left(\frac{PC}{36,58 + (1,89 * IMC)} \right) * \left(\frac{TG}{0,81} \right) * \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

Parâmetro Clínico

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi aferida em duplicata, utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (OMRON® modelo HEM-741 CINT, Tóquio, Japão), devidamente calibrado e certificado pelo Inmetro. Obteve-se a primeira medida após repouso de cinco minutos e, a segunda, 15 minutos após a primeira aferição. Considerou-se para análise a média das duas aferições.

Fenótipos metabólicos

Para definição dos fenótipos metabólicos foram utilizados os critérios de Wildman et al. [6], descritos no Quadro 1.

Anormalidades cardiometabólicas consideradas

1. Pressão arterial elevada: pressão arterial sistólica / diastólica $\geq 130 / 85$ mm Hg ou uso de medicação anti-hipertensiva.
2. Nível elevado de triglicerídeos: nível de triglicerídeos em jejum ≥ 150 mg / dL
3. Diminuição do nível de HDL-C: HDL-C < 40 mg / dL em homens ou < 50 mg / dL em mulheres ou uso de medicação hipolipemiante.
4. Nível elevado de glicose: nível de glicose em jejum ≥ 100 mg / dL ou uso de medicação hipoglicemiante.
5. Resistência à insulina: HOMA-IR $>$ percentil 90.
6. Inflamação sistêmica: nível de PCR-us $>$ percentil 90.

Critério para definição do fenótipo metabólico não saudável

Presença de ≥ 2 anormalidades cardiometabólicas.

Quadro 1: Definição dos fenótipos metabólicos

Inatividade física

O nível de atividade física no lazer foi avaliado pelo *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), versão longa, sendo utilizado o quarto domínio, que considera as atividades físicas que o indivíduo realizou na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer por pelo menos 10 minutos contínuos.

Calculou-se o nível de atividade física somando-se o tempo gasto com caminhada e atividades físicas moderadas e mais duas vezes o tempo com atividades vigorosas. Posteriormente, foi categorizado em fisicamente inativo (< 150 minutos) e ativo (≥ 150 minutos) [37].

Dados sociodemográficos

Através da aplicação de um questionário estruturado, foram coletadas informações sobre as seguintes variáveis: sexo (feminino e masculino), idade (contínua, em anos) e escolaridade (0 - 4 anos, 5 – 8 anos, 9 – 11 anos e ≥ 12 anos de estudo).

Modelo teórico

A Figura 1 ilustra o modelo teórico considerado nas análises do presente estudo, o qual foi construído a partir de evidências descritas na literatura sobre a relação entre as variáveis estudadas [27,29,38,39]. As análises foram, ainda, estratificadas segundo a presença ou não de excesso de peso, pois resultados anteriores da mesma população de estudo (dados ainda não publicados) indicaram que a associação entre o IAV e o fenótipo metabólico não saudável varia segundo o estado nutricional.

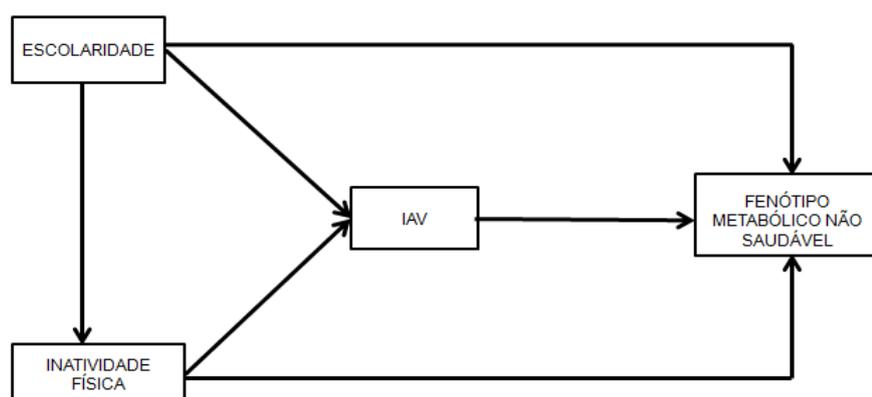


Figura 1: Modelo teórico.

Análise estatística

Os dados são apresentados em percentual para as variáveis categóricas e em média e desvio padrão (DP) para as variáveis quantitativas. As diferenças entre os grupos de fenótipos foram avaliadas pelo teste qui-quadrado ou qui-quadrado de tendência linear para as variáveis categóricas e teste t para as variáveis quantitativas. A análise descritiva foi realizada no programa Stata 13.0 (StataCorp LP, College Station, Estados Unidos).

A análise de caminhos foi utilizada para testar se o IAV é mediador na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável. Trata-se de uma técnica estatística multivariada que realiza simultaneamente uma série de equações de regressão múltipla. Essa técnica permite analisar múltiplas relações entre variáveis, sendo possível decompor e comparar a magnitude dos efeitos entre essas variáveis e testar efeitos de mediação [40,41].

A partir da análise de caminhos, foram estimados os efeitos diretos de cada variável sobre o fenótipo metabólico não saudável, sendo este efeito aquele em que não

ocorre mediação por nenhuma outra variável. Além disso, foram estimados os efeitos indiretos, ou seja, aquele em que há uma sequência de caminhos com uma ou mais variáveis mediadoras. O efeito total, por sua vez, é obtido pelo somatório dos efeitos diretos e indiretos. Cabe ressaltar que, neste estudo, o termo “efeito” é utilizado no sentido de associação, não de causalidade.

Utilizamos para a estimação o método dos mínimos quadrados ponderados, ajustados pela média e variância - WLSMV (*Weighted Least Squares Mean and Variance Adjusted*), adequado para variáveis categóricas e robusto na ausência de normalidade. A parametrização “theta” foi utilizada para controlar as diferenças de variâncias residuais [42]. Foram estimados os coeficientes não padronizados e padronizados, com seus respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). As estimativas padronizadas são expressas em unidades de desvio padrão e são úteis na comparação entre os efeitos, uma vez que cada variável é medida em uma escala diferente.

A análise de caminhos foi realizada no software Mplus, versão 7.4 (Muthén & Muthén, Los Angeles, Estados Unidos), sendo todas as relações ajustadas por sexo e idade. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada, usando o índice erro quadrático médio aproximado – RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*), em que um bom ajuste é representado por $p < 0,05$ e um limite superior do intervalo de 90% de confiança (IC90%) inferior a 0,08. Valores superiores a 0,95 para o índice de ajuste comparativo – CFI (*Comparative Fit Index*) e para o índice de ajuste incremental de Tucker –TLI (*Tucker Lewis Index*), e um resíduo de quadrado médio ponderado - WRMR (*Weighted Root Mean Square Residual*) menor que 1 foram também considerados como indicativos de um bom ajuste [43,44].

Resultados

As características dos voluntários estratificadas por fenótipo metabólico são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença na distribuição por sexo entre os fenótipos metabólicos. Indivíduos com EPMS eram significativamente mais escolarizados que seus pares não saudáveis. Por outro lado, os indivíduos metabolicamente não saudáveis eram mais velhos e apresentavam maior IAV do que seus pares saudáveis, independentemente do estado nutricional. Não houve diferença no nível de atividade física no lazer entre os grupos de fenótipos.

Para os indivíduos de peso normal, observou-se que a adiposidade visceral teve efeito direto positivo no fenótipo metabólico não saudável (estimativa padronizada – EP= 0,632; $p < 0,001$), revelando que maiores valores do IAV se associam com a maior ocorrência deste fenótipo. A inatividade física, por sua vez, apresentou efeito direto positivo na adiposidade visceral (EP=0,193; $p= 0,005$). Já a escolaridade apresentou efeito direto negativo sobre a inatividade física (EP=-0,408; $p<0,001$), mostrando que indivíduos com menor escolaridade são mais inativos fisicamente do que os mais escolarizados. Também foi identificado efeito indireto positivo da inatividade física sobre o fenótipo metabólico não saudável, sendo este mediado pela adiposidade visceral (EP=0,122; $p=0,006$). Além disso, observou-se efeito indireto negativo da escolaridade sobre o fenótipo metabólico não saudável mediado pela inatividade física e adiposidade visceral simultaneamente (EP= - 0,050; $p=0,022$) (Tabela 2).

Para os indivíduos com excesso de peso, do mesmo modo, foi observado efeito direto positivo da adiposidade visceral sobre o fenótipo metabólico não saudável (EP= 0,732; $p < 0,001$). A escolaridade também apresentou efeito direto negativo sobre a inatividade física, (EP= - 0,304; $p<0,001$), mas nenhum efeito indireto significativo foi observado neste grupo (Tabela 3).

O modelo de caminhos apresentou um bom ajuste: RMSEA = 0,000 (IC 90%: 0,000-0,000) e $p<0,05$; CFI e TLI =1 e WRMR = 0.002.

Tabela 1: Caracterização da amostra do estudo de acordo com os fenótipos metabólicos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014

Variável	PNMS (n=436)	PNMNS (n=86)	<i>P</i> *	EPMS (n=186)	EPMNS (n=146)	<i>P</i> *
Sexo feminino %	57,34	56,98	0,950	46,24	52,74	0,240
Escolaridade (anos)						
0-4	5,05	6,98	0,080	8,60	13,01	0,009
5-8	8,26	15,12		13,44	25,34	
9-11	21,33	19,77		23,12	16,44	
≥ 12	65,37	58,14		54,84	45,21	
% de inativos	68,81	74,42	0,301	68,28	67,81	0,927
Idade (anos)	30,03 ± 10,08	35,35±13,21	< 0,001	33,96 ± 10,84	40,91 ± 12,01	< 0,001
IAV	1,12 ± 0,58	2,44 ± 1,30	< 0,001	1,28 ± 0,60	2,90 ± 1,43	< 0,001

PNMS: peso normal metabolicamente saudável; PNMNS: peso normal metabolicamente não saudável; EPMS excesso de peso metabolicamente saudável; EPMNS: excesso de peso metabolicamente não saudável; %: percentual; IAV: índice de adiposidade visceral.

* Teste t de Student ou qui-quadrado de person ou qui-quadrado de tendência linear.

Tabela 2: Estimativas e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para os efeitos diretos, indiretos e totais entre indivíduos com peso normal. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014

Caminhos	Estimativa não padronizada (IC 95%)		Estimativa padronizada (IC 95%)	
	Efeitos diretos	<i>p</i>	Efeitos diretos	<i>p</i>
IAV →PNMNS	0,944 (0,751; 1,138)	< 0,000	0,632 (0,547; 0,707)	< 0,001
IF →PNMNS	-0,024 (-0,251; 0,204)	0,837	-0,019 (-0,204; 0,165)	0,837
Escol →PNMNS	-0,001 (-0,230; 0,227)	0,990	-0,001(-0,195; 0,192)	0,990
IF → IAV	0,159 (0,050; 0,269)	0,004	0,193 (0,059; 0,328)	0,005
Escol → IAV	0,100 (-0,015; 0,0216)	0,088	0,127 (-0,019; 0,272)	0,088
Escol → IF	-0,391 (-0,548; -0,233)	< 0,001	-0,408 (-0,550; -0,265)	< 0,001
	Efeitos indiretos	<i>p</i>	Efeitos indiretos	<i>p</i>
IF → IAV →PNMNS	0,151 (0,042; 0,260)	0,007	0,122 (0,035; 0,209)	0,006
Escol → IAV→PNMNS	0,095 (-0,016; 0,205)	0,094	0,080 (-0,013; 0,173)	0,091
Escol → IF→PNMNS	0,009 (-0,079; 0,098)	0,837	0,008 (-0,067; 0,083)	0,837
Escol → IF → IAV→PNMNS	-0,059 (-0,110; -0,007)	0,025	-0,050 (-0,092; -0,007)	0,022
	Efeito total (direto + indireto)	<i>p</i>	Efeito total (direto + indireto)	<i>p</i>
IF →PNMNS	0,127 (-0,121; 0,375)	0,316	0,103 (-0,099; 0,304)	0,317
Escol →PNMNS	0,044 (-0,161; 0,248)	0,635	0,037 (-0,136; 0,210)	0,674

IAV: índice de adiposidade visceral; PNMNS: peso normal metabolicamente não saudável; IF: inatividade física; Escol: escolaridade. Modelo ajustado por idade e sexo.

Tabela 3: Estimativas e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para os efeitos diretos, indiretos e totais entre indivíduos com excesso de peso Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2012-2014

Caminhos	Estimativa não padronizada (IC 95%)		Estimativa padronizada (IC 95%)	
	Efeitos diretos	<i>p</i>	Efeitos diretos	<i>p</i>
IAV →EPMNS	0,884 (0,727; 1,040)	< 0,001	0,732 (0,647; 0,808)	< 0,001
IF →EPMNS	- 0,074 (-0,305; 0,156)	0,527	-0,049 (-0,200; 0,102)	0,526
Escol →EPMNS	- 0,041(-0,240; 0,159)	0,689	-0,030 (-0,175; 0,115)	0,689
IF → IAV	0,004 (-0,173; 0,182)	0,961	0,004 (-0,137; 0,144)	0,961
Escol → IAV	0,039 (-0,124; 0,202)	0,637	0,035 (-0,109; 0,178)	0,637
Escol → IF	- 0,274 (-0,443; -0,105)	0,002	-0,304 (-0,479; -0,129)	0,001
	Efeitos indiretos	<i>p</i>	Efeitos indiretos	<i>p</i>
IF → IAV →EPMNS	0,004 (-0,153; 0,161)	0,961	0,003 (-0,101; 0,106)	0,961
Escol → IAV→EPMNS	0,035 (-0,110; 0,179)	0,637	0,025 (-0,080; 0,130)	0,637
Escol → IF→EPMNS	0,020 (-0,044; 0,085)	0,535	0,015 (-0,032; 0,061)	0,533
Escol → IF → IAV→EPMNS	- 0,001(-0,044; 0,042)	0,961	-0,001(-0,032; 0,031)	0,961
	Efeito total (direto + indireto)	<i>p</i>	Efeito total (direto + indireto)	<i>p</i>
IF →EPMNS	-0,070 (-0,350; 0,209)	0,621	-0,046 (-0,229; 0,137)	0,620
Escol →EPMNS	0,013 (-0,222; 0,249)	0,912	0,010 (-0,162; 0,181)	0,912

IAV: índice de adiposidade visceral; EPMNS: excesso de peso metabolicamente não saudável; IF: inatividade física; Escol: escolaridade. Modelo ajustado por idade e sexo.

Discussão

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar as inter-relações entre adiposidade visceral, inatividade física e escolaridade na determinação do fenótipo metabólico não saudável, comparando indivíduos de peso normal e com excesso de peso. As relações estudadas de forma individualizada estão bem descritas na literatura [27-30, 38-39], sendo a contribuição inovadora deste estudo a avaliação destas inter-relações por meio da análise de caminhos. Nosso principal achado foi o de que a adiposidade visceral exerce papel central na ocorrência do fenótipo metabólico não saudável, tanto de forma direta, independentemente do estado nutricional, quanto de forma indireta nos indivíduos de peso normal, mediando a relação da escolaridade e da inatividade física com o fenótipo metabólico não saudável.

O fenótipo não saudável caracteriza-se por uma deterioração do perfil metabólico do indivíduo e uma possível explicação para a relação da adiposidade visceral com este perfil deteriorado é o comportamento metabólico diferenciado do tecido adiposo visceral. Ele é mais sensível à lipólise do que o tecido adiposo subcutâneo, o que acarreta aumento dos níveis de ácidos graxos livres no fígado e resistência à ação da insulina [13–15]. Também, a secreção de maiores concentrações de adipocinas ligadas a processos pró-inflamatórios parece modular a deterioração do perfil metabólico [11–15].

Nesse sentido, em consonância com a literatura que mostra que um maior acúmulo de adiposidade visceral é um dos principais responsáveis pela deterioração metabólica [11–15], nossos resultados evidenciam que possuir maiores valores de IAV está associado à ocorrência do fenótipo metabólico não saudável, independente do estado nutricional. Du et al. [38] já haviam mostrado que indivíduos que possuíam maior IAV eram aqueles que apresentavam pior perfil metabólico. Ding et al. [45] mostraram que maiores valores de IAV estavam positivamente associados com pré-hipertensão e hipertensão arterial em ambos os sexos e Al-Daghri et al. [46] verificaram a acurácia do IAV na predição de risco cardiovascular e metabólico. Em estudo conduzido com adultos brasileiros [47] foi também observado que o IAV elevado se associa aos componentes da síndrome metabólica em adultos jovens saudáveis. Esses achados evidenciam a aplicabilidade do IAV como marcador precoce de risco cardiometabólico, sendo que já foi também demonstrado que o IAV apresenta melhor capacidade preditiva deste risco que outros parâmetros antropométricos convencionais [17].

Foi identificado em nosso estudo, nos indivíduos de peso normal, associação direta entre inatividade física e adiposidade visceral aumentada. Além disso, foi verificada associação indireta da inatividade física com o fenótipo metabólico não saudável mediada

pela adiposidade visceral. Este resultado levanta a discussão sobre o papel do exercício físico na redução da obesidade visceral, assim como se a inatividade física aumentaria a suscetibilidade de deposição de gordura visceral e, conseqüentemente, a ocorrência de fenótipo metabólico desfavorável. Em linha com nossos resultados, Molenaar et al. [48] mostraram que maiores níveis de atividade física estão associados inversamente ao volume de tecido adiposo visceral. Estes autores afirmam que a atividade física pode afetar positivamente tanto o tecido adiposo subcutâneo quanto o visceral. Também, associação inversa entre a realização de caminhada e atividades físicas moderadas e a adiposidade visceral foi encontrada por Pitanga et al [21].

Evidências da literatura indicam que um estilo de vida pouco ativo pode propiciar ao indivíduo maior suscetibilidade a um desequilíbrio energético positivo, favorecendo o acúmulo de gordura, mas ainda não está elucidado se a falta de atividade física aumenta a deposição seletiva de gordura no compartimento visceral [49]. Por outro lado, sabe-se que o exercício atua aumentando os níveis de catecolaminas, as quais têm efeitos sobre a lipólise dos adipócitos através dos receptores beta-adrenérgicos (estimulação) e dos receptores alfa-adrenérgicos (inibição). Além disso, as catecolaminas têm ação lipolítica mais ativa no tecido adiposo visceral do que no tecido subcutâneo, o que pode justificar uma possível perda preferencial de gordura visceral induzida pelo exercício [50,51]. Balbuci et al [52] estudaram o efeito do treinamento supervisionado em enzimas hepáticas, IAV e índice de gordura no fígado em indivíduos diabéticos e demonstraram que os dois últimos foram significativamente menores entre aqueles com maior volume do treinamento.

Sobre esse aspecto, um grande desafio hoje para os profissionais de saúde quando se busca estabelecer estratégias de intervenção utilizando o exercício físico é definir qual atividade melhor otimiza a perda de tecido adiposo visceral e produz maiores benefícios a longo prazo. Tipo, frequência, duração e intensidade da atividade são parâmetros que podem modificar radicalmente a ação do exercício físico nos depósitos de gordura, sendo necessário um corpo maior de evidências sobre a magnitude do efeito dos diferentes tipos de exercício no risco cardiometabólico [53,54].

Em nosso estudo, não foi identificada associação entre inatividade física e adiposidade visceral aumentada entre indivíduos com excesso de peso e, conseqüentemente, o efeito mediador da adiposidade visceral não foi estatisticamente significativo. Recomendamos que este resultado seja interpretado com cautela e confirmado através de investigações futuras. Sugerimos que essa ausência de relação entre inatividade física e adiposidade abdominal possa ser explicada, ao menos parcialmente, pela ausência de informações sobre o histórico de

atividade física dos participantes, uma vez que os dados foram obtidos considerando como período de referência a semana anterior à entrevista. Desse modo, não podemos descartar a possibilidade de causalidade reversa no grupo de indivíduos com excesso de peso.

No que se refere à relação entre escolaridade e inatividade física, verificamos que Costa et al [55] e, mais recentemente, Rodrigues et al [39] em artigo de revisão, mostraram que indivíduos com maior escolaridade são mais propensos a se engajarem em atividades físicas no lazer. Este comportamento, conforme já apontado, pode contribuir para a diminuição da obesidade visceral. Sobre esse aspecto, sabe-se que a escolaridade tem um papel muito importante na determinação das condições de saúde da população, sendo que o baixo nível educacional se relaciona a um menor acesso à educação em saúde e, conseqüentemente, a adoção de hábitos não saudáveis de vida [56].

Ressalta-se que, em nosso estudo, observamos um efeito indireto da escolaridade sobre o fenótipo metabólico não saudável, mediado pela inatividade física e pela adiposidade visceral. Assim, sua influência deve ser avaliada levando-se em consideração os demais fatores estudados de forma conjunta. Conforme já mencionado, sabe-se que a escolaridade exerce influência direta nos comportamentos relacionados à saúde e pode, assim, influenciar [30,57] indiretamente, a ocorrência do fenótipo metabólico não saudável. Porém, é simplório atribuir somente à escolaridade, de forma isolada, a influência no perfil metabólico de um indivíduo, pois as relações são complexas e intercambiáveis.

Ainda com relação aos efeitos indiretos observados neste estudo, pesquisa realizada com a população civil americana não institucionalizada identificou que a obesidade abdominal desempenhou papel mediador na relação entre as variáveis atividade física, dieta inadequada e hipertensão e a presença de pré-diabetes, tendo ainda um forte efeito direto sobre a pré-diabetes. Nesse estudo, também foi verificado papel indireto da variável posição socioeconômica sobre a variável hipertensão mediado pela atividade física [58]. Encontramos ainda, associação positiva entre maiores níveis de escolaridade e redução na pressão arterial em mulheres, assim como associação entre status socioeconômico, exercício físico e hipertensão arterial [59]. Associação direta e indireta da atividade física na síndrome metabólica já no período da adolescência foi também observada, mostrando a importância desta prática desde fases precoces da vida [60].

Ressaltamos que os resultados do nosso estudo devem ser interpretados à luz de certas limitações. Primeiramente, por ser um estudo de delineamento transversal, a temporalidade das associações não pode ser assegurada e a presença de causalidade reversa não pode ser descartada. Outra limitação é a ausência de informações sobre o histórico dos indivíduos

quanto aos níveis de atividade física, conforme já discutido. Além disso, uma avaliação direta do nível de atividade física dos voluntários forneceria uma medida mais precisa e válida desta variável. No entanto, a utilização de um questionário internacionalmente validado minimizou esta limitação. Como pontos fortes, destacamos o rigor metodológico adotado durante a coleta de dados, o fato de ser um estudo de base populacional e a estratégia analítica adotada, que permitiu avaliar as múltiplas relações entre as variáveis estudadas de modo simultâneo.

Conclusão

Nossos resultados fornecem evidências de que a adiposidade visceral, identificada por meio do IAV, apresenta efeito direto no fenótipo metabólico não saudável, independentemente do estado nutricional. Além disso, observamos um efeito mediador do IAV na relação entre escolaridade, inatividade física e fenótipo metabólico não saudável nos indivíduos de peso normal.

O conhecimento sobre os mecanismos que modulam a deterioração metabólica nos indivíduos contribui para aumentar a efetividade das políticas e programas de controle dos agravos e para melhorar o perfil metabólico de adultos. Nossas descobertas reforçam a utilidade do IAV como uma medida de avaliação da adiposidade visceral, assim como do próprio risco cardiometabólico, que pode ser empregada em estudos epidemiológicos e na prática clínica. Além disso, reafirma a importância da avaliação da adiposidade visceral na identificação de indivíduos em risco cardiometabólico.

Referências

- [1] Oliveira AF de, Valente JG, Leite I da C. Fração da carga global do diabetes mellitus atribuível ao excesso de peso e à obesidade no Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 2010;27:338–44. doi:10.1590/S1020-49892010000500003.
- [2] Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345–422. doi:10.1016/S0140-6736(17)32366-8.
- [3] Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes* 1980;4:381–6.
- [4] Ruderman NB, Schneider SH, Berchtold P. The “metabolically-obese,” normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617–21.
- [5] Ruderman NB, Berchtold P, Schneider S. Obesity-associated disorders in normal-weight individuals: some speculations. *Int J Obes* 1982;6 Suppl 1:151–7.

- [6] Wildman R, Muntner P, Reynolds K, McGinn A, Rajpathak S, Wylie-Rosett J, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168:1617–24.
- [7] Lassale C, Tzoulaki I, Moons KGM, Sweeting M, Boer J, Johnson L, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 2018;39:397–406. doi:10.1093/eurheartj/ehx448.
- [8] Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, Mohammed N, Gokhale KM, Balachandran K, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1429–37. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.763.
- [9] Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto WY, Kahn SE, Leonetti DL, McNeely MJ, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *Int J Obes* 2015;39:1365–70. doi:10.1038/ijo.2015.75.
- [10] Samocha-Bonet D, Dixit VD, Kahn CR, Leibel RL, Lin X, Nieuwdorp M, et al. Metabolically healthy and unhealthy obese - the 2013 Stock Conference report. *Obes Rev* 2014;15:697–708. doi:10.1111/obr.12199.
- [11] Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic Obesity: The Paradox Between Visceral and Subcutaneous Fat. *Curr Diabetes Rev* 2006;2:367–73. doi:10.2174/1573399810602040367.
- [12] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314:1–16. doi:10.1016/j.mce.2009.07.031.
- [13] Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:803–11. doi:10.1590/S0004-27302004000600005.
- [14] Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: Mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:230–8.
- [15] Després J, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1039–1049.

- doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228.
- [16] Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33:920–2. doi:10.2337/dc09-1825.
- [17] Ahmad MN, Haddad FH. Suitability of visceral adiposity index as a marker for cardiometabolic risks in Jordanian adults. *Nutr Hosp* 2015;32:2701–9. doi:10.3305/nh.2015.32.6.9543.
- [18] Jae SY, Babu AS, Yoon ES, Kurl S, Laukkanen JA, Choi Y-H, et al. Impact of Cardiorespiratory Fitness and Risk of Systemic Hypertension in Nonobese Versus Obese Men Who Are Metabolically Healthy or Unhealthy. *Am J Cardiol* 2017;120:765–8. doi:10.1016/j.amjcard.2017.05.054.
- [19] Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:202–7.
- [20] Sasai H, Katayama Y, Nakata Y, Eto M, Tsujimoto T, Ohkubo H, et al. The effects of vigorous physical activity on intra-abdominal fat levels: A preliminary study of middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;88:34–41. doi:10.1016/j.diabres.2009.12.018.
- [21] Pitanga CPS, Pitanga FJG, Gabriel RECD, Moreira MHR. Associação entre o nível de atividade física e a área de gordura visceral em mulheres pós-menopáusicas. *Rev Bras Med Do Esporte* 2014;20:252–4. doi:10.1590/1517-86922014200402039.
- [22] Després JP, Pouliot MC, Moorjani S, Nadeau A, Tremblay A, Lupien PJ, et al. Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991;261:E159–67. doi:10.1152/ajpendo.1991.261.2.E159.
- [23] Ferreira SRG, Moura EC de, Malta DC, Sarno F. Frequência de hipertensão arterial e fatores associados: Brasil, 2006. *Rev Saude Publica* 2009;43:98–106. doi:10.1590/S0034-89102009000900013.
- [24] Martin R dos S e S, Godoy I de, Franco RJ da S, Martin LC, Martins AS. Influência do nível socioeconômico sobre os fatores de risco cardiovascula. *J Bras Med* 2014;102:24–37.
- [25] Lima-Costa MF, Firmo JOA, Uchôa E. A estrutura da auto-avaliação da saúde entre idosos: projeto Bambuí. *Rev Saude Publica* 2004;38:827–34. doi:10.1590/S0034-89102004000600011.
- [26] Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring Social Class in US Public Health

- Research: Concepts, Methodologies, and Guidelines. *Annu Rev Public Health* 1997;18:341–78. doi:10.1146/annurev.publhealth.18.1.341.
- [27] Wardle J, Waller J, Jarvis MJ. Sex differences in the association of socioeconomic status with obesity. *Am J Public Health* 2002;92:1299–304. doi:10.1002/jbm.820261111.
- [28] Machado PAN, Sichieri R. Relação cintura-quadril e fatores de dieta em adultos. *Rev Saude Publica* 2002;36:198–204. doi:10.1590/S0034-89102002000200012.
- [29] Oliveira EO, Velásquez-Meléndez G, Kac G. Fatores demográficos e comportamentais associados à obesidade abdominal em usuárias de centro de saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Rev Nutr* 2007;20:361–9. doi:10.1590/S1415-52732007000400003.
- [30] Knuth AG, Malta DC, Dumith SC, Pereira CA, Morais Neto OL, Temporão JG, et al. Prática de atividade física e sedentarismo em brasileiros: resultados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2008. *Cien Saude Colet* 2011;16:3697–705. doi:10.1590/S1413-81232011001000007.
- [31] Instituto brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Censo demográfico 2010: característica da população e do domicílio. Resultados do universo. 2011.
- [32] Amato MC, Giordano C. Clinical indications and proper use of Visceral Adiposity Index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:e31–2. doi:10.1016/j.numecd.2013.04.006.
- [33] Segheto W. Índice de adiposidade corporal: validação e fatores associados em adultos em um estudo de base populacional, Viçosa, MG, Brasil. Universidade Federal de Viçosa, 2015.
- [34] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9.
- [35] Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
- [36] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (WHO Technical Report Series 894) 2000;894:i–xii, 1–253. doi:10.1016/S0140-6736(57)91352-1.
- [37] Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health Updated Recommendation for Adults From the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sport Exerc* 2007;39:1423–34. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185649.

- [38] Du T, Yu X, Zhang J, Sun X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. *Acta Diabetol* 2015;52:855–63. doi:10.1007/s00592-015-0715-2.
- [39] Rodrigues PF, Melo M, Assis M, Oliveira A. Condições socioeconômicas e prática de atividades físicas em adultos e idosos: uma revisão sistemática. *Rev Bras Atividade Física Saúde* 2017;22:217. doi:10.12820/rbafs.v.22n3p217-232.
- [40] Gamborg M, Andersen PK, Baker JL, Budtz-Jorgensen E, Jorgensen T, Jensen G, et al. Life Course Path Analysis of Birth Weight, Childhood Growth, and Adult Systolic Blood Pressure. *Am J Epidemiol* 2009;169:1167–78. doi:10.1093/aje/kwp047.
- [41] Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. *Análise multivariada de dados*. 6^a. ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.
- [42] Muthén L, Muthén B. *Mplus: statistical analysis with latent variables. User's guide (1998-2010)*. 6 th Ed. Los Angeles: Muthén & Muthén; 2010.
- [43] Kline R. *Principles and practice of structural equation modeling*. New York: The Guilford Pres; 2011.
- [44] Wang J, Wang X. *Structural equation modeling: applications using Mplus*. Chichester: John Wiley & Sons; 2012.
- [45] Ding Y, Gu D, Zhang Y, Han W, Liu H, Qu Q. Significantly Increased Visceral Adiposity Index in Prehypertension. *PLoS One* 2015;10:e0123414. doi:10.1371/journal.pone.0123414.
- [46] Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Alnaami AM, Sabico S, Al-Ajlan A, et al. Sensitivity of various adiposity indices in identifying cardiometabolic diseases in Arab adults. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:101. doi:10.1186/s12933-015-0265-5.
- [47] Schuster J, Vogel P, Eckhardt C, Dal S, Morelo SDB. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. *Nutr Hosp* 2014;30:806–12. doi:10.3305/nh.2014.30.4.7644.
- [48] Molenaar EA, Massaro JM, Jacques PF, Pou KM, Ellison RC, Hoffmann U, et al. Association of Lifestyle Factors With Abdominal Subcutaneous and Visceral Adiposity: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2009;32:505–10. doi:10.2337/dc08-1382.
- [49] Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404. doi:10.1152/physrev.00033.2011.
- [50] Richelsen B. Increased alpha 2- but similar beta-adrenergic receptor activities in subcutaneous gluteal adipocytes from females compared with males. *Eur J Clin Invest*

- 1986;16:302–9.
- [51] Martin WH. Effects of acute and chronic exercise on fat metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 1996;24:203–31.
- [52] Balducci S, Cardelli P, Pugliese L, D’Errico V, Haxhi J, Alessi E, et al. Volume-dependent effect of supervised exercise training on fatty liver and visceral adiposity index in subjects with type 2 diabetes The Italian Diabetes Exercise Study (IDES). *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:355–63. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.033.
- [53] Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, Tucker PS, Fenning AS. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Br J Sports Med* 2017;51:494–503. doi:10.1136/bjsports-2015-095841.
- [54] Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2017;18:635–46. doi:10.1111/obr.12532.
- [55] Costa E, Salvador E, Guimarães W, Florindo A. Atividade física em diferentes domínios e sua relação com a escolaridade em adultos do distrito de Ermelino Matarazzo, zona leste de São Paulo. *Rev Bras Atividade Física Saúde* 2010;15:151–6.
- [56] Andrade JMO, Rios LR, Teixeira LS, Vieira FS, Mendes DC, Vieira MA, et al. Influência de fatores socioeconômicos na qualidade de vida de idosos hipertensos. *Cien Saude Colet* 2014;19:3497–504. doi:10.1590/1413-81232014198.19952013.
- [57] Moura A, Masquio D. A influência da escolaridade na percepção sobre alimentos considerados saudáveis. *Rev Educ Pop* 2014;13:82–94. doi:10.14393/REP-v13n12014-art07.
- [58] Bardenheier BH, Bullard KM, Caspersen CJ, Cheng YJ, Gregg EW, Geiss LS. A Novel Use of Structural Equation Models to Examine Factors Associated With Prediabetes Among Adults Aged 50 Years and Older. *Diabetes Care* 2013;36:2655–62. doi:10.2337/dc12-2608.
- [59] Cois A, Ehrlich R. Analysing the socioeconomic determinants of hypertension in South Africa: a structural equation modelling approach. *BMC Public Health* 2014;14:414. doi:10.1186/1471-2458-14-414.
- [60] Countryman AJ, Saab PG, Llabre MM, Penedo FJ, McCalla JR, Schneiderman N. Cardiometabolic Risk in Adolescents: Associations with Physical Activity, Fitness, and Sleep. *Ann Behav Med* 2013;45:121–31. doi:10.1007/s12160-012-9428-8.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese abordou, como tema central de investigação, os fatores associados ao IAV e sua capacidade preditiva em relação ao fenótipo metabólico não saudável. Foram utilizados dados de um estudo de base populacional, realizado em uma cidade de pequeno porte do interior de Minas Gerais. Após ampla busca na literatura, não foi identificada nenhuma publicação com objetivos semelhantes aos desta tese, o que demonstra o ineditismo dela.

Os resultados obtidos em cada um dos artigos permitem que se estabeleçam três conclusões principais. Primeiramente, os fatores associados ao IAV diferenciam-se entre os sexos, sendo, entre os homens, encontrada associação positiva e independente com a porcentagem de gordura corporal e marcadores inflamatórios, e associação negativa com a atividade física no lazer. Entre as mulheres, estiveram positivamente associados ao IAV a idade, o perímetro do pescoço, os marcadores inflamatórios e o comportamento sedentário. Em relação a esses resultados, destaca-se que a implementação de estratégias que visem mudanças de hábitos pode modificar o panorama encontrado nesta população, uma vez que, com exceção da idade, os demais fatores associados ao aumento da adiposidade visceral são modificáveis.

Em segundo lugar, o IAV apresentou melhor capacidade preditiva do fenótipo metabólico não saudável do que medidas antropométricas tradicionais, em ambos os sexos. Além disso, entre os indivíduos com peso normal, houve associação do fenótipo metabólico não saudável com o IAV e PC entre os homens e com o IAV, PC e RCE entre as mulheres, considerando os pontos de corte estabelecidos para esses indicadores por meio da curva ROC. Já no grupo com excesso de peso, observou-se associação de todos os indicadores de adiposidade avaliados (IAV, PC, RCE, RCQ e PP) com o fenótipo metabólico não saudável em ambos os sexos. Ressalta-se, ainda, que foi observada uma associação mais forte do fenótipo metabólico não saudável com o IAV do que com os outros indicadores de adiposidade, principalmente entre indivíduos de peso normal. Esse achado é relevante, pois indica a possibilidade de uso do IAV para intervenção precoce em um grupo muitas vezes negligenciado por ser considerado de baixo risco, os indivíduos de PNMNS.

Por último, nossos resultados evidenciaram efeito mediador da adiposidade visceral na relação entre escolaridade, inatividade física, e fenótipo metabólico não saudável nos

indivíduos de peso normal. Houve também efeito direto da adiposidade visceral no fenótipo metabólico não saudável, independentemente do estado nutricional.

A partir dos conhecimentos gerados por esta tese, sugere-se a utilização do IAV como medida de avaliação da adiposidade visceral em estudos epidemiológicos, assim como na prática clínica, visando a identificação de indivíduos em risco cardiometabólico, sobretudo entre aqueles de peso normal. Espera-se que as evidências produzidas contribuam para estimular o desenvolvimento de novos estudos em outros grupos populacionais e que mais pesquisas sejam desenvolvidas visando elucidar os mecanismos que diferenciam os indivíduos segundo o estado nutricional.

7. ANEXOS

ANEXO 1

Artigo Original 1 Publicado

ISSN (electrónico): 1699-5198 - ISSN (papel): 0212-1611 - CODEN NUHOED S.V.R. 318



**Nutrición
Hospitalaria**



Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study

Índice de adiposidad visceral asociado con parámetros inflamatorios y del comportamiento: estudio transversal de población

Fabírcia Geralka Ferreira^{1,3}, Wellington Segheto², Danielle Cristina Guimarães da Silva³, Patrícia Feliciano Pereira³ and Giana Zarbato Longo³

¹Escola Preparatória de Cadetes do Ar- EPCAr, Barbacena, Minas Gerais, Brazil. ²Faculdade Governador Ozanan Coelho – FAGOC, Ubá, Minas Gerais, Brazil. ³Universidade Federal de Viçosa – UFV, Viçosa, Minas Gerais, Brazil

Abstract

Introduction: the visceral adiposity index (VAI) is an indicator of fat distribution and function which is considered a predictor of cardiometabolic risk.

Objective: analyze the factors associated with VAI in Brazilian adults.

Methods: a cross-sectional population-based study was conducted with 854 adults, in Viçosa, MG, Brazil. A questionnaire was applied and anthropometric measurements, body composition and biochemical data were collected. Ordinal logistic regression was used to evaluate the factors associated with VAI.

Results: the increase in percentage of fat, uric acid concentration and ultra-sensitive C reactive protein in the blood was positively associated with VAI in males. The level of physical activity in leisure was negatively associated. Among women, the increase in age, neck circumference, sitting time of more than 300 minutes, increased serum uric acid concentration and ultra-sensitive C reactive protein were associated with VAI.

Conclusion: except for age, all other factors associated with VAI are modifiable, suggesting that adopting early intervention measures that promote changes in habits and alter the risk of increased visceral adiposity and consequently the appearance of comorbidities should be encouraged.

Key words:

Adipose tissue.
Investigation.
Anthropometry.
Comorbidities.

Resumen

Introducción: el índice de adiposidad visceral (VAI) es un indicador de distribución y función de la grasa que se considera un predictor del riesgo cardiometabólico.

Objetivo: analizar los factores asociados con el VAI en adultos brasileños.

Métodos: se realizó un estudio transversal de población con 854 adultos, en Viçosa, MG, Brasil. Se aplicó un cuestionario y se analizaron las medidas antropométricas, la composición corporal y los datos bioquímicos. La regresión logística ordinal se utilizó para evaluar los factores asociados con VAI.

Resultados: el aumento en el porcentaje de grasa, la concentración de ácido úrico y la proteína C reactiva ultrasensible en la sangre se asoció positivamente con VAI en varones. El nivel de actividad física en el ocio se asoció negativamente. Entre las mujeres, el aumento de la edad, la circunferencia del cuello, el tiempo en sedestación de más de 300 minutos, el aumento de la concentración sérica de ácido úrico y la proteína C reactiva ultrasensible se asociaron con VAI.

Conclusión: con excepción de la edad, todos los otros factores asociados con el VAI son modificables, lo que sugiere que debe fomentarse la adopción de medidas de intervención temprana que promuevan cambios en los hábitos y alteren el riesgo de aumento de la adiposidad visceral y, consecuentemente, la aparición de comorbilidades.

Palabras clave:

Tejido adiposo.
Investigación.
Antropometría.
Comorbilidades.

Received: 03/06/2017 • Accepted: 09/08/2017

Ferreira FG, Segheto W, Da Silva DCG, Pereira PF, Longo GZ. Visceral adiposity index associated with behavioral and inflammatory parameters in adults: a population based study. *Nutr Hosp* 2018;35:326-331
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1325>

Correspondence:

Fabírcia Geralka Ferreira, Departamento de Nutrição e Saúde / CCBII, Av. P.H. Rolfs, s/n, Campus Universitário, 36570-000, Viçosa, MG, Brazil
e-mail: fafeg@yaho.com.br

©Copyright 2018 SENPE y Aran Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

ANEXO 2

Aceite do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEPH



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-CEPH

Campus Universitário - Distrito de Saúde - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-3783

Of. Ref. Nº 008/2012/CEPH

Viçosa, 2 de abril de 2012

Prezada Professora:

Cientificamos V.Sª. de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 1ª Reunião de 2012, realizada nesta data, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto intitulado *Síndrome metabólica e fatores associados: estudo de base populacional em adultos de Viçosa, MG, 2012.*

Atenciosamente,

Professora Patrícia Aurélio Del Nero

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos-CEPH
Presidente

À Professora
Giana Zarbato Longo
Departamento de Nutrição e Saúde

/r/s.

8. APÊNDICES

APÊNDICE A

TCLE Síndrome Metabólica e Fatores Associados: estudo de base populacional em adultos de Viçosa, MG, 2012

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

SÍNDROME METABÓLICA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL EM ADULTOS DE VIÇOSA, MG, 2012

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa SÍNDROME METABÓLICA E FATORES ASSOCIADOS: ESTUDO DE BASE POPULACIONAL EM ADULTOS DE VIÇOSA, MG, 2012, cujo objetivo é avaliar as condições de saúde de adultos da zona urbana de Viçosa. Sua colaboração neste estudo é **MUITO IMPORTANTE**, mas a decisão de participar é **VOLUNTÁRIA**, o que significa que o (a) senhor(a) terá o direito de decidir se quer ou não participar, bem como de desistir de fazê-lo a qualquer momento.

Garantimos que será mantida a **CONFIDENCIALIDADE** das informações e o **ANONIMATO**. Ou seja, o seu nome não será mencionado em qualquer hipótese ou circunstância, mesmo em publicações científicas. **NÃO HÁ RISCOS** quanto à sua participação e o **BENEFÍCIO** será conhecer a realidade da saúde dos moradores de Viçosa-MG, a qual poderá melhorar os serviços de saúde em sua comunidade.

Será realizada uma entrevista e também verificadas as seguintes medidas: pressão arterial (duas vezes), peso, altura, diâmetro da cintura, diâmetro do quadril, dobras cutâneas e avaliação da gordura corporal, que não causarão prejuízos à sua saúde. Para isso será necessários 30 minutos. Serão coletados exames bioquímicos a serem realizados na Universidade Federal de Viçosa.

Em caso de dúvida o(a) senhor(a) poderá entrar em contato com Profa. Dra. GIANA ZARBATO LONGO, coordenadora de campo da pesquisa, no Departamento de Nutrição e Saúde – Universidade Federal de Viçosa – DNS/UFV, na Av. P.H.Hofs, ns/n – Bloco do Centro de Ciências Biológicas – CCB (5º andar), ou pelo telefone (31) 3899-3736, ou e-mail: gianalongo@yahoo.com.br

Eu....., declaro estar esclarecido(a) sobre os termos apresentados e consinto por minha livre e espontânea vontade em participar desta pesquisa e assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.

Viçosa, _____ de _____ de 2012.

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

APÊNDICE B

QUESTÕES DO QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO USADAS NESTA TESE

INÍCIO: _____ HORAS _____ MINUTOS

Nomedo entrevistado: _____
 Endereço: _____
 Bairro: _____ CEP:36.570-000
 Fone (com): _____ Fone (res): _____ Fone (Cel): _____
 Número do domicílio: ____ _
 Nome completo do entrevistador: _____
 Data da 1ª visita: ____/____/____ Data da 2ª visita: ____/____/____
 Data da 3ª visita: ____/____/____ Data da 4ª visita: ____/____/____
 Setor censitário: ____ _
 E-mail: _____
 Telefone de um parente/amigo próximo _____
 Ponto de referência do domicílio: _____

Ponto de referência do domicílio: _____	
<p>Meu nome é <...>, sou estudante do Departamento de Nutrição e estamos trabalhando para a UFV. Este ano estamos coletando algumas informações sobre a saúde em geral dos adultos de 20 a 59 anos de Viçosa e precisamos de sua colaboração e compreensão. Sua participação é muito importante. Podemos conversar? (Se tiverem dúvidas é um bom momento para explicar – Entregar o consentimento pré-informado. Agradecer se sim ou não. Se marcou p/outro dia – anotar na planilha de campo Dia e Hora da entrevista agendada). Caso concordou ou ficou na dúvida continue: gostaríamos de lhe fazer algumas perguntas sobre a sua saúde. Este questionário não possui respostas certas ou erradas. As informações dadas pelo Sr(a) não serão divulgadas. Em outro momento, o Sr(a) será convidado a coletar exames laboratoriais na UFV.</p>	
Seção 1 - DADOS PESSOAIS	
CODIFICAÇÃO	
1. Como o(a) Sr(a) considera a sua cor da pele, raça ou etnia: (ler as opções, exceto a alternativa 9. (Aguarde e marque o que foi dito)	(1) branca (2) parda ou morena (3) negra ou mulato (4) amarela (oriental) (5) indígena (9)IGN
COR: _____	
2. Sexo do(a) entrevistado(a) (observar e marcar)	(1) masculino (2) feminino
SEX: _____	
3. Quantos anos o(a) Sr(a) tem? (marcar os anos completos)	idade __
IDADE: _____	
4. Qual é a situação conjugal atual do(a) Sr(a)? (ler as alternativas)	(1) casado/companheiro (2) solteiro (3) divorciado/separado (4) viúvo (9) IGN
ESTCIVIL: _____	
5. O(a) Sr(a) possui filhos? Se sim, quantos?	(0) Não (1) Sim _____ (99) IGN
NFILHOS: _____	
6. Quantas pessoas moram na casa do(a) Sr(a)? (incluindo o entrevistado)	_____ 99 (IGN)
NPESS: _____	
7. Qual a atividade atual do (a) Sr.(a)? (Se a resposta for 1 ou 3 pule para a questão 9, se 2 pule para a 10)	(1) Trabalhador(a) (2) estudante (3) trabalho e estudo (4) não exerço nenhuma atividade atualmente
TRAB: _____	
8. Nos últimos dois anos, o(a) Sr.(a) esteve trabalhando, mesmo que em casa, ou estudando? (Se a resposta for não pule para a questão 12. Se a resposta for sim pule para a questão 10)	(0) Não (1) Sim
TRAB2: _____	
9. As atividades do(a) Sr.(a) no trabalho podem ser descritas como (ler as alternativas) (1) Passo a maior parte do tempo sentado(a), e, quando muito, caminho distâncias curtas (2) Na maior parte do dia realizo atividades físicas moderadas, como caminhar rápido ou executar tarefas manuais (3) Frequentemente realizo atividades físicas intensas (trabalho pesado) (8) NA	
TRABA3: _____	
10. No seu trabalho ou estudo, o(a) senhor(a) precisa levantar muito peso ou fazer muita força?	(0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre (8) NA
TRAB4: _____	
11. No seu trabalho ou estudo, o(a) Sr.(a) precisa repetir muitas vezes a mesma tarefa?	(0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre (8) NA
TRAB5: _____	
12. O(a) Sr(a) estudou? Caso a resposta seja positiva pergunte até que série/ano estudou (marque o número de anos de estudos completos)	
ESCOL: _____	

(1) Sim anoesco ___ (2) Não (99) IGN		
13. Qual o peso atual do(a) Sr(a)? _____ (9) (IGN)		PESO: _____
14. Qual a altura atual do(a) Sr(a)? _____ (9) (IGN)		ALT: _____
Seção 2 - AGORA VOU PERGUNTAR SOBRE A SUA CASA. O(A) SR(A) TÊM?: QUANTOS?		
15. rádio	(0) não (1) sim (9) IGN	RADIO: _____
16. televisão	(0) não (1) sim (9) IGN	TV: _____
17. carro	(0) não (1) sim (9) IGN	CARRO: _____
18. aquecedor elétrico	(0) não (1) sim (9) IGN	AQELET: _____
19. aspirador de pó	(0) não (1) sim (9) IGN	ASPPÓ: _____
20. máquina de lavar roupa/tanquinho	(0) não (1) sim (9) IGN	MAQ: _____
21. vídeo cassete ou DVD	(0) não (1) sim (9) IGN	DVD: _____
22. aparelho de som	(0) não (1) sim (9) IGN	SOM: _____
23. computador	(0) não (1) sim (9) IGN	COMP: _____
24. internet	(0) não (1) sim (9) IGN	INTER: _____
25. geladeira(simples)	(0) não (1) sim (9) IGN	GELAD: _____
26. freezer separado, geladeira duplex	(0) não (1) sim (9) IGN	FREZER: _____
27. banheiros na casa	(0) não (1) sim (9) IGN	BANHO: _____
28. Nesta casa trabalha empregada doméstica mensalista?	(0) não (1) sim (9) IGN	DOMEST: _____
29. O(a) Sr.(a) poderia me informar qual a última série que cursou com aprovação e o grau de escolaridade do chefe da sua família?	() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () 8 () 9 () Ensino fundamental : () 1 () 2 () 3 () 4 () Ensino médio () Superior incompleto () Superior completo () Sem escolaridade (não frequentou a escola) () IGN	SERIE: _____
Seção 8 - ANTECEDENTES DE DOENÇAS		
78. O médico ou outro profissional de saúde alguma vez disse que o(a) Sr(a) tinha Diabetes?	(0) não (1) sim (9) IGN	DMED: _____
79. O médico ou outro profissional de saúde alguma vez disse que o(a) Sr(a) tinha pressão alta?	(0) não (1) sim (9) IGN	HAMED: _____
80. O médico ou outro profissional de saúde alguma vez disse que o(a) Sr(a) tinha colesterol alto?	(0) não (1) sim (9) IGN	HCOLMED: _____
81. Alguma vez o médico disse que o(a) Sr(a) teve derrame, ou AVC (Acidente Vascular Cerebral)?	(0) não (1) sim (9) IGN	AVCMED: _____
82. O médico ou outro profissional de saúde alguma vez disse que o(a) senhor(a) tinha ácido úrico alto, hiperuricemia ou GOTA?	(0) não (1) sim (9) IGN	HAUMED: _____
83. Os pais do(a) Sr.(a) têm pressão alta?	(0) não (1) ambos têm (2) apenas o pai (3) apenas a mãe (9) IGN	HAPAIS: _____
84. Os pais do(a) Sr.(a) já tiveram Infarto?	(0) não (1) ambos têm (2) apenas o pai (3) apenas a mãe (9) IGN	INFPAIS: _____
85. Os pais do(a) Sr.(a) têm/tiveram câncer?	(0) não (1) ambos têm (2) apenas o pai (3) apenas a mãe (9) IGN Qual? _____	CAPAIS: _____
86. Os pais do(a) Sr.(a) têm diabetes ?	(0) não (1) ambos têm (2) apenas o pai (3) apenas a mãe (9) IGN	DMPAIS: _____
88. Os pais do senhor(a) tem/tiveram ácido úrico alto, hiperuricemia ou GOTA?	(0) não (1) ambos têm (2) apenas o pai (3) apenas a mãe (9) IGN	AUPAIS: _____
Seção 9- CONDIÇÕES DE SAÚDE		
89. O(a) Sr.(a) costuma tomar remédio para pressão alta ? (aguarde a resposta e, em caso positivo, pergunte: sempre ou de vez em quando? E em seguida marque a resposta)	(0) não (1) sim uso, sempre (2) sim, uso de vez em quando Qual? _____	REMHA: _____
90. O(a) Sr.(a) usa remédio para o colesterol? (aguarde a resposta e, em caso positivo, pergunte: sempre ou de vez em quando? E em seguida marque a resposta)	(0) não (1) sim uso, sempre (2) sim, uso de vez em quando Qual? _____	COLREM: _____
91. O(a) Sr.(a) usa remédio para o diabetes? (aguarde a resposta e, em caso positivo, pergunte: sempre ou de vez em quando? E em seguida marque a resposta)?	(0) não (1) sim uso, sempre (2) sim, uso de vez em quando Qual? _____	DMREM: _____

Seção 12 – ATIVIDADES SEDENTÁRIAS (TEMPO GASTO SENTADO)		
113. Em média quantas horas, em um dia da semana, o(a) Sr.(a) gasta sentado durante o dia? (trabalho, Tv, computador, vídeo, etc)	_____ horas ____ minutos (9)IGN	HSENTDIA: -
114. Em média quantas horas, em um dia do final de semana, o(a) Sr.(a) gasta sentado durante o dia? (trabalho, Tv, computador, vídeo, etc)	_____ horas ____ minutos (9)IGN	HSENTFS: __
Agora leve em consideração apenas o tempo que o(a) Sr.(a) gasta assistindo televisão, vídeo, ou DVD		
115. Em média quantas horas, em um dia da semana, o(a) Sr.(a) gasta assistindo à televisão, vídeo ou DVD?	_____ horas ____ minutos (9)IGN (2) Não assisto TV durante a semana	HDIATV: __
116. Em média quantas horas, em um dia do final de semana, o(a) Sr.(a) gasta assistindo à televisão, vídeo ou DVD??	_____ horas ____ minutos (9)IGN (2) Não assisto TV durante o final de semana	HFSTV: ____
Seção 13 - PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA		
117. O (a) Sr.(a) realiza, regularmente, algum tipo de atividade física no seu lazer, como: exercícios físicos (ginástica, caminhada, corrida), esportes, danças ou artes marciais? <u>(Se a resposta for não vá para a questão 121 e marque NA nas questões 118,119 e 120)</u>	(1) sim, 1 ou 2 vezes por semana (2) Sim, 3 a 4 vezes por semana (3) Sim, 5 ou mais vezes por semana (4) Não, mas estou interessado em realizar atividade física no meu lazer em um futuro próximo (5) Não estou interessado em realizar atividade física no meu lazer num futuro próximo	ATLAZER: __ -
118. Qual o principal tipo de atividade física que o (a) Sr.(a) realiza no seu lazer?	(1) Esportes. Qual? _____ (2) Corrida (3) Caminhada (9) Natação/hidroginástica (4) Ginástica/musculação (5) Ciclismo (6) Artes marciais/lutas (7) yoga/ tai-chi-chuam/alongamentos (8) Dança/atividades rítmicas (10) Outra _____ (8) NA	QAFLAZER: _ -
119. No dia que o(a) Sr.(a) pratica exercícios, quanto tempo dura essa atividade física?	(1) menos que 10 minutos (2) entre 10 e 19 minutos (3) entre 20 e 29 minutos (4) entre 30 e 39 minutos (5) entre 40 e 49 minutos (6) entre 50 e 59 minutos (7) 60 minutos ou mais (8) NA	TAFLAZER: __ -
120. Onde (em que local) o (a) Sr.(a) mais frequentemente pratica as suas atividades físicas de lazer? <u>(Pule para a questão 122 e marque NA na questão 121)</u>	(1) clubes (2) Academias (3) nas ruas/parques (4) Outros _____ (8) NA	ONAFLAZ: __
121.. Qual a maior dificuldade para a prática de ATIVIDADES FÍSICAS NO LAZER DO(A) SR(A)? <u>(Se não entender a pergunta transforme ela em "porque o(a) Sr.(a) não pratica atividade física no lazer)</u>	(1) Cansaço (2) falta de vontade (3) falta de dinheiro (4) Excesso de trabalho (5) Falta de instalações (6) Clima desfavorável (7) Condições de segurança (8) Obrigações familiares (9) obrigações de estudos (10) Distância até o local de prática (11) Falta de habilidade motora (12) Falta de condições físicas (aptidão, disposição) (13) Outra _____ (14) NA	DIFAF: _____
122. Comparado com pessoas da sua idade e sexo, como o (a) Sr.(a) considera a SUA CONDIÇÃO FÍSICA (aptidão física ou preparo)? <u>(Ler as alternativas)</u>	(1) melhor (2) semelhante (3) pior (4) não sei responder (9)IGN	COMPAF: _____
123. Quando criança ou na adolescência o (a) Sr.(a) praticou algum tipo de atividade física de forma regular? <u>(Se a resposta for não passe para a próxima seção e marque NA na questão 124)</u>	(0) Não (1) Sim	AFCC: _____
124. Caso a resposta seja positiva pergunte: qual(is) atividade(s) física(s) o(a) Sr.(a) praticou?	(1) Esportes (2) Corrida (3) Caminhada (9) Natação/hidroginástica (4) Ginástica/musculação (5) Ciclismo (6) Dança/atividades rítmicas (7) yoga/ tai-chi-chuam/alongamentos (8) Artes marciais/lutas (10) Outra _____ (88) NA	QAFCC: _____
Seção 14 - ESTA SEÇÃO SE REFERE ÀS ATIVIDADES FÍSICAS QUE O(A) SR.(A) FEZ NA ÚLTIMA SEMANA UNICAMENTE POR RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO OU LAZER. NOVAMENTE PENSE SOMENTE NAS ATIVIDADES FÍSICAS QUE FAZ POR PELO MENOS 10 MINUTOS CONTÍNUOS.		
125. Sem contar qualquer caminhada que o (a) Sr.(a) tenha realizado no trabalho ou como forma de deslocamento, em _____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 127		10mLAZ: _____

quantos dias da ultima semana o (a) Sr.(a) caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?		
126. Nos dias em que o (a) Sr.(a) caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total o (a) Sr.(a) gasta por dia?	_____ horas _____ minutos	TLIVRE: ____ -
127. Em quantos dias da ultima semana o (a) Sr.(a) fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :	_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 129	10MOD: ____
128. Nos dias em que o (a) Sr.(a) faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total o (a) Sr.(a) gasta por dia?	_____ horas _____ minutos	TMODER: __ -
129. Em quantos dias da última semana o (a) Sr.(a) fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:	_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a próxima seção.	10VIG: ____
130. Nos dias em que o (a) Sr.(a) faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total o (a) Sr.(a) gasta por dia?	_____ horas _____ minutos	TVIG: ____

TÉRMINO: _____ HORAS _____ MINUTOS

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – IPAq

4º DOMÍNIO - AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE SUA ATIVIDADE FÍSICA.	
Para responder as questões a seguir, oriente ou lembre ao avaliado:	
<input type="checkbox"/> Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal	
<input type="checkbox"/> Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal	
ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER	
Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz por pelo menos 10 minutos contínuos . Por favor, NÃO inclua atividades que você já tenha citado.	
4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente , em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre ? _____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4b	
4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre , quanto tempo no total você gasta POR DIA ? _____ horas _____ minutos	
4c. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis: _____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4d.	
4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA ? _____ horas _____ minutos	
4e. Em quantos dias da última semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging: _____ dias por SEMANA () Nenhum - Encerre a aplicação do IPAq.	
4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA ? _____ horas _____ minutos	

APÊNDICE C

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Data da entrevista: ___/___/___
Nome: _____

- 1- Você está tomando algo para suplementar sua dieta (vitamina, minerais, outro produtos)?
 (1) Não (2) Sim, regularmente (3) Sim, mas não regularmente

- 2- Se a resposta da pergunta anterior for SIM, favor preencher o quadro abaixo:

Suplemento	Composição	Dose	Frequência

- 3- As questões seguintes referem-se ao seu hábito alimentar usual no PERÍODO DE UM ANO. Para cada quadro, responda, por favor, a frequência que melhor descreva QUANTAS VEZES você costuma comer cada item e a respectiva UNIDADE DE TEMPO (se por dia, por semana, por mês ou por ano). Depois responda qual a sua PORÇÃO INDIVIDUAL USUAL (se pequena, média ou grande, conforme o indicado no questionário).

GRUPOS DE ALIMENTOS	Com que frequência você costuma comer?		Qual tamanho de sua porção em relação à porção média?		
	QUANTAS VEZES VOCE COME:	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA(M)	SUA PORÇÃO	
Alimentos e preparações	Número de vezes: 1, 2, etc. (N = nunca ou raramente comeu no último ano)	D = por dia S = por semana M = por mês A = por ano	Porção média de referência	P = menor que a porção média M = igual à porção média (M) G = maior que a porção (M) EG = muito maior que a porção (M)	
SOPAS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	
Sopa de legumes, caldos, canja				2 conchas médias cheias (215ml)	
Sopa de macarrão com legumes				1 prato fundo cheio (520mL)	
MASSAS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	
Massas (macarrão, miojo, lasanha)				1 pegador, 1 escumadeira média cheia ou 1 pedaço pequeno(110g)	
Pizza				2 fatias médias (220g)	
PRATOS VARIADOS, LANCHES E MISCELÂNEAS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	

Azeitona			3 unidades	
Milho verde			1 colher de sobremesa cheia (19g)	
Barra de cereal			1 unidade (25g)	
Aveia, granola			2 colheres de sobremesa rasa ou 1 colher de sopa cheia (11g)	
Misto quente			1 unidade	
Hambúrguer			1 unidade	
Salgados fritos (coxinha, pastel de feira, quibe)			1 unidade média (50g)	
Salgados assados (torta, esfiha, pastel assado, empada)			1 fatia média ou 1 unidade grande (100g)	
Maionese de legumes			3 colheres de sopa (100g)	
Strogonofe de frango e carne			1 concha média rasa ou 5 colheres de sopa (130g)	
Vinagrete			2 colheres de sopa cheias (70g)	
Pipoca () salgada () doce			1 saco pequeno (15g)	
CARNES E PEIXES	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A		
Carne de boi () assada, grelhada, cozida () frita			4 colheres de sopa cheias, 6 unidades pequenas ou 1 unidade média (110g)	
Carne de porco () assada, grelhada, cozida () frita			1 unidade média (120g)	
Carne de frango () assado, grelhado, cozido () frito			1 filé médio, 1 sobrecoxa grande. 2 coxas grandes (110g)	
Linguiça, salsicha			1 gomo, 1 unidade	

			ou 3 colheres de sopa cheias (60g)	
Almôndegas, bife de hambúrguer			1 unidade de bife ou 2 unidades médias de almôndegas (60g)	
Peixes ou frutos do mar () assado, grelhado, cozido () frito			1 filé grande ou 5 colheres de sopa cheias (105 g)	
Torresmo/bacon			6 fatias médias (80g)	
OVOS E LEGUMINOSAS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A	(M)	P M G EG
Ovo cozido/mexido			1 unid. média ou 1 col. de arroz cheia (45g)	
Ovo frito/Omelete			1 unidade (50g)	
Feijão (carioca, vermelho, preto)cozido/Tutu			1 concha média rasa (90g)	
Feijoada			1 concha média cheia (200g)	
Feijão Tropeiro			3 colheres de sopa (110g)	
ÓLEOS E GORDURAS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A	(M)	P M G EG
Azeite			1 colher de sobremesa (3g)	
Margarina () normal () light			1 colher de sobremesa rasa ou 2 pontas de faca (15g)	
Manteiga			1 colher de sopa rasa (20g)	
Maionese () normal () light			2 colheres de chá cheias ou 2 sachês (10g)	
ARROZ, CEREAIS E TUBÉRCULOS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A	(M)	P M G EG
Arroz branco, à grega ou temperado			2 colheres de arroz cheias ou 6 colheres de sopa cheias (90g)	
Arroz integral			1 colher de arroz cheia ou 3 colheres	

			de sopa cheias (45g)	
Batata inglesa ou doce/mandioca/inhamé (cozido, assado, purê)			1 colher de arroz cheia ou 2 colheres de sopa cheias (60g)	
Angu ou polenta			1 colher de sopa cheia (60g)	
Batata frita, batata palha, mandioca, batata doce (fritos)			1 colher de arroz cheia ou ½ porção pequena (50g)	
Farofa/farinha			2 colheres de sopa cheias (30g)	
LEITE, DERIVADOS E FRIOS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A		
Leite da roça			½ xícara (100mL)	
Leite integral			1 xícara (200mL)	
Leite semi desnatado			½ copo pequeno (83mL)	
Leite desnatado			1 copo duplo cheio (220mL)	
Leite de soja			1 copo duplo cheio (240mL)	
Iogurte/Leite fermentado			1 pote (100mL)	
Queijo cottage, minas frescal, ricota			2 fatias médias (68g) ou 2 colheres de sopa cheias	
Queijo minas padrão			1 fatia grande (43g)	
Queijo provolone, canastra, cheddar, prato			2 fatias médias(30g)	
Queijo mussarela			1 fatia média (25g)	
Mortadela/presunto/salame/peito de peru			1 fatia grande (17g)	
Requeijão () normal () light			1 colher de sopa cheia (30g)	
VEGETAIS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M A		
Alface, almeirão, agrião, rúcula			2 folhas médias (20g)	

Abobrinha, chuchu, quiabo			2 colheres de sopa cheia picada (48g)																
Beterraba			1 colher de arroz cheia picada (32g)																
Brócolis, couve-flor, repolho			1 colher de sopa cheia (30g)																
Cenoura			1 colher de sopa cheia picada (20g)																
Couve			1 folha média (20g)																
Moranga			1 escumadeira média rasa (76g)																
Tomate			2 fatias grandes (60g)																
FRUTAS E SUCOS	QUANTAS VEZES VOCE COME				UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG												
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	D	S	M	A		
Abacaxi, melão, melancia																		1 fatia média (70g)	
Banana																		1 unidade pequena (40g)	
Maçã, pêra																		1 unidade média (130g)	
Mamão																		1 unidade média (180g)	
Laranja, mexerica																		1 unidade média (190g)	
Goiaba, pêssego, manga																		1 unidade média (150g)	
Uva, morango, ameixa																		1 fatia pequena (100g) ou ½ cacho pequeno	
Suco de frutas em geral (exceto de laranja) () com açúcar () sem açúcar																		1 copo duplo cheio (240mL)	
Suco de laranja () com açúcar () sem açúcar																		1 copo duplo cheio (240mL)	
Salada de frutas																		3 copos pequenos cheios (500g)	
Açafí () puro () com frutas () com guloseimas																		1 copo duplo (300ml)	

MOLHOS E TEMPEROS	QUANTAS VEZES VOCE COME												UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				12
<i>Catchup/mostarda/ molho para salada</i>															1 colher de sopa cheia (22g)	
<i>Sazon, caldo knoor</i>															½ unidade (3g)	
<i>Pasta de alho, alho, cebola</i>															1 ½ colher de sopa cheia (16g)	
PÃES, BOLOS E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCE COME												UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
Biscoito sem recheio (doce, amanteigado, salgado, polvilho)															7 unidades (40g)	
Biscoito com recheio (waffer, recheado)															10 unidades (68g)	
Bolo simples, broa															1 ½ fatia média (80g)	
Tortas doces, sonho, bombas, bolo recheado, rocambole															1 fatia pequena (80g)	
Pão caseiro, francês, de forma, torrada															1 ½ unidade (75g)	
Pão de queijo															2 unidades grandes (80g)	
Pão integral, biscoito integral															1 unidade (50g)	
Biscoito caseiro, pão doce															1 ½ unidade (83g)	
BEBIDASALCÓOLI CAS	QUANTAS VEZES VOCE COME												UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG	
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
Cerveja															1 garrafa (525ml)	
Vinho/licor															1 copo pequeno (50ml)	
Pinga/uísque/ conhaque															1 copo pequeno (50ml)	

BEBIDAS NÃO ALCÓOLICAS	QUANTAS VEZES VOCE COME												UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG				
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11				12			
Café ou chá () c/ açúcar () s/ açúcar															1 xícara (200 mL)				
Suco industrializado (em pó, caixinha)															1 copo duplo cheio (240mL)				
Refrigerante () normal () diet/light															1 garrafa KS (290mL)				
Garapa, caldo de cana															1 copo duplo cheio (250 mL)				
Chá industrializado (chá verde, ice tea, herbalife)															4 copos duplos cheios (950mL)				
DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCE COME												UNIDADE D S M A	PORÇÃO MÉDIA (M)					
N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12							
Bombom, chocolate, achocolatado em pó															1 unidade ou 2 colheres de sopa rasas (22g)				
Açúcar mascavo, rapadura															1 colher de sobremesa cheia (13g)				
Arroz doce, pudim, flan															1 pires (140g)				
Doce de frutas (coco, goiabada, figo, pêssego, etc)															1 colher de sopa cheia (38g)				
Doce de leite															½ barra ou 1 col. chá rasa (12g)				
Sorvete, picolé															1 unidade (70g)				
Bala, chiclete															1 unidade (4g)				
4- Com que frequência costuma				Nunca/raramente				Algumas vezes				Sempre				Quantidade			
Acrescentar mais sal na hora de comer, à mesa				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				Qual a quantidade utilizada no mês?			
Comer salada crua				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer chantilly em sobremesas				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer alimentos fritos				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer preparações à milanesa ou dorê				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer enlatados				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer embutidos				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Comer sanduíches				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				-			
Tipo de óleo consumido:				0 <input type="checkbox"/>				1 <input type="checkbox"/>				2 <input type="checkbox"/>				Qual a quantidade			

() canola				utilizada no mês?
() soja	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	Qual a quantidade utilizada no mês?
() milho	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	Qual a quantidade utilizada no mês?
() girassol	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	Qual a quantidade utilizada no mês?
() banha de porco	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	Qual a quantidade utilizada no mês?

5- Liste outros alimentos ou preparações importantes que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram mencionados.

Alimento	Frequência	Quantidade consumida