

ANA PAULA PEREIRA CASTRO

**RELAÇÃO ENTRE OS MARCADORES NÃO TRADICIONAIS E O RISCO
CARDIOMETABÓLICO EM CRIANÇAS (ESTUDO PASE)**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2018

ANA PAULA PEREIRA CASTRO

**RELAÇÃO ENTRE OS MARCADORES NÃO TRADICIONAIS E O RISCO
CARDIOMETABÓLICO EM CRIANÇAS (ESTUDO PASE)**

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

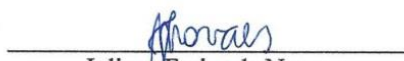
APROVADA: 13 de julho de 2018.


Sylvia do Carmo Castro Franceschini


Danielle Cristina Guimarães da Silva


Flávia Galvão Cândido


Helen Hermiana Miranda Hermsdorff
(Coorientadora)


Juliana Farias de Novaes
(Orientadora)

*Dedico este trabalho aos pais e as
crianças do estudo, os protagonistas
deste trabalho, que contribuíram para a
construção da Ciência.*

“... – Mas eu não quero ficar entre gente maluca – Alice retrucou.
– Oh, você não tem saída – disse o Gato –
Somos todos malucos aqui. Eu sou louco. Você é louca.
– Como sabe que eu sou louca? – Perguntou Alice.
– Você deve ser – afirmou o Gato – ou então não teria vindo para cá. ...”

(Lewis Carrol)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre ao meu lado, ajudando a superar todas as dificuldades.

Aos meus pais Leôncio Castro e Ana Lúcia Pereira, por nunca ter desistido de mim e ter acreditado no meu potencial ao priorizar meus estudos desde a infância. Foram anos de muita luta e dificuldade para que eu tivesse acesso às melhores escolas.

A vovó Laly, por estar sempre ao meu lado. Levarei seus conselhos para o resto de minha vida.

A Juliana Farias de Novaes, minha orientadora pela oportunidade, ensinamentos, disponibilidade, paciência e compreensão diante de minhas limitações. Fiz o que eu pude, no meu tempo, mas ainda tenho muito que produzir.

As minhas coorientadoras Leidjaira Juvanhol e Helen Hermsdorff, por serem excelentes co orientadoras, sempre disponíveis em todos os momentos que precisei.

A Giana Longo, pelo auxílio no início desta jornada.

A equipe da coleta de dados carinhosamente apelidado por mim por PASETES: Naruna Rocha, Luana Milagres, Fernanda Albuquerque e Mariana de Santis. Foram 8 meses de trabalho intenso, convivência e desafios.

As alunas do PET, Tamires Cunha e Francilene Azevedo pelo auxílio na digitação dos dados e na coleta.

A Mariane Alves, pela amizade, parceria e auxílio na digitação do questionário de frequência de consumo alimentar.

As colegas que fiz durante esta caminhada que estiveram presentes durante meus momentos de angústia e compartilharam comigo minhas conquistas: Luiza Veloso, Carolina Araújo, Fernanda Oliveira e Aline Fogal.

A professora Maria do Carmo Peluzio, por me acolher tão bem, quando eu não tinha orientador e aceitar matricular em sua disciplina como ouvinte, sem saber de onde eu era e quem era meu orientador.

A professora Andréia Queiroz, Patrícia Feliciano e Sylvia Franceschini pelos ensinamentos durante as disciplinas.

A secretária Rita Stampini por me lembrar dos prazos.

Aos funcionários da Divisão de Saúde pelo auxílio e receptividade.

Aos funcionários da casa 7, em especial a Ivones pela paciência e compreensão nos dias de tumulto.

A Universidade Federal de Ouro Preto, minha primeira casa, onde me apaixonei pela ciência.

A Universidade Federal de Viçosa, por ser um ótimo exemplo de instituição pública. Durante esta caminhada tive ótimos exemplos de profissionais sérios e comprometidos.

Aos membros da banca pela disponibilidade e contribuições.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro para o projeto.

A CAPES pela concessão da bolsa.

A todos os voluntários, que contribuíram não só para a construção deste trabalho, mas me proporcionaram momentos inesquecíveis através de suas histórias, algumas não tão felizes, mas levarei para o resto da vida.

Ao ensino público gratuito, espero que continue a existir.

BIOGRAFIA

ANA PAULA PEREIRA CASTRO, filha de Leôncio Castro Neto e Ana Lúcia França Pereira Castro, nasceu em 11 de maio de 1985, em Ponte Nova - Minas Gerais.

Em março de 2008, graduou-se no curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto e iniciou o curso de mestrado em Ciências Biológicas, pela mesma Instituição. Defendeu sua dissertação em maio de 2010.

Em março de 2015 iniciou o curso de doutorado em Ciência da Nutrição pela Universidade Federal de Viçosa.

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

METODOLOGIA

Quadro 1. Valores do Coeficiente de Correlação Intraclass e interpretação.....	12
Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados do estudo PASE.....	14
Quadro 2: Valores em escore-z para a classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos	16
Quadro 3. Pontos de corte estabelecidos para todas as variáveis do estudo e suas respectivas classificações.....	19
Artigo 2: Artigo 2: O índice TyG aumentado esteve associado ao maior risco cardiometabólico em crianças, independente do IMC (ESTUDO PASE).	37
Tabela 1. Razão de prevalência bruta do índice TyG aumentado (> 8,29) segundo as variáveis de adiposidade corporal e clínico-metabólicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	51
Tabela 2. Razão de prevalência ajustada do índice TyG aumentado (> 8,29) segundo as variáveis antropométricas e bioquímicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	53
Tabela 3. Razão de prevalência bruta do HOMA-IR aumentado (> 1,42) segundo as variáveis de adiposidade corporal e clínico-metabólicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	54
Tabela 4. Razão de prevalência ajustada do HOMA-IR aumentado (> 1,42) segundo as variáveis antropométricas e bioquímicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	57
Figura 1. Associação do Índice TyG e HOMA-IR com o número de fatores de risco cardiovasculares em crianças.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
ApoA1	Apolipoproteína A1
ApoB	Apolipoproteína B
AU	Ácido Úrico
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
CT	Colesterol Total
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GA	Gordura Androide
GG	Gordura Ginoide
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	Lipoproteína Colesterol de Alta Densidade
HOMA-IR	Modelo de Homeostase da Resistência à Insulina
HOMO	Homocisteína
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDL-c	Lipoproteína Colesterol de Densidade Intermediária
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-c	Lipoproteína Colesterol de Baixa Densidade
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PASE	Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar
PC	Perímetro da Cintura
PCR	Proteína C Reativa
PCR-US	Proteína C Reativa Ultrassensível
PIB	Produto Interno Bruto
PP	Perímetro do Pescoço
RCE	Relação Cintura Estatura
RI	Resistência à Insulina

TAF	Tempo de Atividade Física
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TyG	Produto do Triglicerídeo e Glicose Plasmática
VLDL-c	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

CASTRO, Ana Paula Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2018. **Relação entre os marcadores não tradicionais e o risco cardiometabólico em crianças (Estudo PASE)**. Orientadora: Juliana Farias de Novaes. Coorientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff e Leidjaira Juvanhol Lopes.

Introdução: A exposição ao perfil lipídico aterogênico é capaz de induzir alterações na artéria e contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose, podendo iniciar na infância. Diante disso faz-se importante mensurar lipídios séricos na infância como prevenção de doenças cardiovasculares e da aterosclerose. Por outro lado, apesar dos progressos realizados na compreensão das causas e mecanismos envolvidos nas doenças cardiovasculares e diabetes, as estratégias de prevenção têm sido insuficientes. É por isso que avaliar a resistência à insulina (RI) é uma questão cada vez mais importante para identificação precoce das crianças em risco, além dos esforços que devem ser concentrados na redução de peso corporal. **Objetivos:** Determinar marcadores não tradicionais e avaliar sua relação com outros fatores de risco cardiometabólico em crianças. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal realizado com 258 crianças de 8 a 9 anos, em todas as escolas urbanas de Viçosa. A avaliação antropométrica, de composição corporal e bioquímica foi realizada com crianças em visita agendada. As variáveis sócioeconômicas e o sedentarismo foram avaliados por questionário semiestruturado. **Resultados:** Das crianças avaliadas, 35,2% apresentaram excesso de peso, 10,5% de adiposidade abdominal e 15,6% de gordura corporal. Neste estudo, 51,8% e 19,8% das crianças apresentaram triglicerídeos aumentados. Crianças com excesso de peso e de gordura total e central apresentaram maiores prevalências de maior razão ApoB/ApoA1, bem como as com perfil lipídico aterogênico (LDL-c e triglicerídeos aumentados e baixo HDL-c). Foi encontrada associação direta entre o número de fatores de risco cardiovascular e a razão ApoB/ApoA1 ($p=0,001$), independentemente da idade e renda. A prevalência de TyG aumentado foi significativamente maior entre crianças com perímetro de pescoço (PP), colesterol total (CT) e ácido úrico elevados, e baixo lipoproteína colesterol de baixa densidade (HDL-c). Por outro lado, a prevalência da resistência à insulina, avaliada pelo índice de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), foi maior entre aquelas com PP e leptina elevados. Foi observada associação direta entre o número de fatores de risco cardiometabólico e o índice TyG ($\beta=0,16$; IC 95%: 0,11-0,21; $p<0,001$), independente

do IMC. Para o HOMA-IR, esta associação não foi observada. **Conclusão:** Marcadores não tradicionais, como a razão ApoB/ApoA1 e o índice TyG, estiveram associados a um maior número de fatores de risco cardiometabólico em crianças. Ressalta-se a importância do uso da razão ApoB/ApoA1 e do índice TyG na prática clínica, por serem importantes parâmetros complementares para a avaliação do risco cardiometabólico já na infância.

ABSTRACT

CASTRO, Ana Paula Pereira, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2018. **Relationship between non-traditional markers and cardiometabolic risk in children (PASE study).** Adviser: Juliana Farias de Novaes. Co-advisers: Helen Hermana Miranda Hermsdorff and Leidjaira Juvanhol Lopes.

Introduction: Exposure to the atherogenic lipid profile is capable of inducing changes in the artery and contributing to the development of atherosclerosis, which may begin in childhood. Therefore, it is important to measure serum lipids in childhood as a prevention of cardiovascular diseases and atherosclerosis. On the other hand, despite the progress made in understanding the causes and mechanisms involved in cardiovascular diseases and diabetes, prevention strategies have been insufficient. That is why assessing insulin resistance (IR) is an increasingly important issue for early identification of at-risk children, in addition to efforts that should be focused on reducing body weight. **Objectives:** To determine non-traditional markers and to evaluate their relationship with other cardiometabolic risk factors in children. **Methodology:** This is a cross-sectional study with 258 children aged 8 to 9 years, in all urban schools in Viçosa. The anthropometric evaluation of body composition and biochemistry was performed with children on a scheduled visit. Socioeconomic variables and sedentary lifestyle were evaluated by semi-structured questionnaire. **Results:** Of the children evaluated, 35.2% were overweight, 10.5% were abdominal adiposity and 15.6% were body fat. In this study, 51.8% and 19.8% of the children presented increased triglycerides. Overweight and total and central fat children had higher prevalences of higher ApoB / ApoA1 ratio, as well as those with atherogenic lipid profile (LDL-c and increased triglycerides and low HDL-c). A direct association was found between the number of cardiovascular risk factors and the ApoB / ApoA1 ratio ($p = 0.001$), regardless of age and income. The prevalence of increased TyG was significantly higher among children with neck circumference (PP), total cholesterol (TC) and high uric acid, and low-density lipoprotein cholesterol (HDL-c). On the other hand, the prevalence of insulin resistance, evaluated by homeostatic mode assessment (HOMA-IR), was higher among those with elevated PP and leptin. A direct association between the number of cardiometabolic risk factors and the TyG index ($\beta = 0.16$, 95% CI: 0.11-0.21, $p < 0.001$) was observed, independent of BMI. For HOMA-IR, this

association was not observed. **Conclusion:** Non-traditional markers, such as ApoB/ApoA1 ratio and TyG index, were associated with a higher number of cardiometabolic risk factors in children. The importance of using the ApoB/ApoA1 ratio and the TyG index in clinical practice is important, as complementary parameters are important for the evaluation of cardiometabolic risk in childhood.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	3
2.1 Excesso de peso em crianças	3
2.2 Perfil lipídico aterogênico	4
2.3 Resistência à insulina.....	5
2.3.1 Diagnóstico da resistência à insulina	7
3. OBJETIVOS.....	9
3.1 Objetivo geral.....	9
3.2 Objetivos específicos	9
4. METODOLOGIA.....	10
4.1 Delineamento do estudo	10
4.2 Casuística.....	10
4.3 Cálculo amostral.	11
4.4 Calibração e estudo piloto.	11
4.5 Coleta de dados.....	12
4.5.1 Avaliação sociodemográfica.....	15
4.5.2 Avaliação do tempo de atividade física.....	15
4.5.3 Avaliação antropométrica.....	15
4.5.4 Avaliação da composição corporal.....	16
4.5.5 Avaliação bioquímica	17
4.5.6 Avaliação da pressão arterial.....	18
4.6 Variáveis do estudo.....	18
4.7 Análises estatísticas.....	20
4.8 Aspectos éticos	20
5. REFERÊNCIAS.....	22
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	28
Artigo 1: Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children... ..	28
Artigo 2: O índice TyG aumentado esteve associado ao maior risco cardiometabólico em crianças, independente do IMC (ESTUDO PASE).	37

	xv
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
8. CONCLUSÕES GERAIS.	60
9. ANEXO	62
Anexo - Carta de aprovação do comitê de ética.....	62
10. APÊNDICES.	66
Apêndice A - Questionário PASE.....	66
Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
Apêndice C -Desenhos elaborados pelas crianças do estudo	71

1. INTRODUÇÃO

A exposição a um perfil lipídico aterogênico é capaz de induzir alterações nas artérias, contribuindo para o desenvolvimento da aterosclerose, que podendo se iniciar na infância (HONG, 2010). As concentrações plasmáticas da apolipoproteína A1 (ApoA1) e da apolipoproteína B (ApoB) têm sido descritas como melhores preditores de doenças ateroscleróticas do que as concentrações de lipídeos e lipoproteínas em adultos (VAN LENNEP et al., 2000; WALLDIUS; JUNGNER, 2004). Entretanto a relação da razão ApoB/ApoA1 e fatores de risco cardiovascular em crianças tem sido pouco estudado no Brasil (ALBUQUERQUE; DINIZ; ARRUDA, 2015) e em outros países (RETNAKARAN et al., 2006; SAVAS ERDEVE et al., 2010).

Um estudo realizado com crianças e adolescentes observou que a razão ApoB/ApoA1 foi um fator superior para predição de risco cardiovascular do que outros índices lipídicos, como LDL-c/HDL-c (lipoproteína colesterol de baixa densidade/ lipoproteína colesterol de alta densidade) (JUONALA et al., 2008). Em crianças obesas, a razão ApoB/ApoA1 está associada com componentes da síndrome metabólica como o aumento do perímetro da cintura, pressão arterial, HDL-c baixo e valores aumentados de triglicerídeos (TG) alto (RETNAKARAN et al., 2006; SAVAS ERDEVE et al., 2010).

Como fatores preditores ao risco cardiovascular destacam-se também a RI e a hiperinsulinemia, co-morbidades associadas à obesidade, que contribuem para o desenvolvimento do diabetes (LILLIOJA et al., 1993). Para a avaliação da RI em crianças, adolescentes e adultos, têm sido propostos os índice TyG (Produto do triglicerídeo e glicose plasmática) e HOMA-IR (Índice de Homeostase de resistência à insulina) (LEE et al., 2015; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017). Entretanto, poucos estudos tem avaliado qual desses marcadores melhor se associa ao risco cardiovascular em crianças brasileiras. Um estudo realizado em crianças mexicanas observou que o TyG apresentou boa concordância com o HOMA-IR (RODRÍGUEZ-MORÁN; SIMENTAL-MENDÍA; GUERRERO-ROMERO, 2017). Até o momento, segundo o nosso conhecimento, nenhum outro estudo foi encontrado que avaliou tal relação na infância.

Conforme descrito, são escassos na literatura trabalhos que avaliaram a associação de marcadores metabólicos não tradicionais, como a razão ApoB/ApoA1,

índice TyG e HOMA-IR, com o risco cardiovascular em crianças. A identificação de alterações metabólicas em idades precoce é importante para auxiliar na formulação de políticas públicas, a fim de diminuir a morbidade e mortalidade associadas ao risco cardiovascular em fases futuras.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Excesso de peso em crianças

Sabe-se que a adiposidade corporal excessiva contribui para o desenvolvimento de co-morbidades associadas à obesidade. O principal papel do tecido adiposo branco é o armazenamento de TG durante o consumo de energia e liberação de ácidos graxos durante períodos de jejum prolongado (JACOBI; STANYA; LEE, 2012). O tecido adiposo branco tem sido reconhecido como um órgão endócrino ativo que secreta um grande número de polipeptídios bioativos, como as adipocinas, que estimulam a inflamação hepática e induz a produção de proteína C reativa (PCR), atuando como um marcador não específico da inflamação (BROOKS; BLAHA; BLUMENTHAL, 2010; KERSHAW; FLIER, 2004; LAU et al., 2005). Uma dessas adipocinas é a leptina que está fortemente associada com a PCR em crianças e adolescentes independentemente do índice de massa corporal (IMC) (NAVARRO et al., 2016). Além disso, estudos com crianças mostraram que a concentração sanguínea aumentada de leptina está associada ao aumento da massa da gordura corporal ao longo do tempo (FLEISCH et al., 2007).

Em crianças mexicanas, a obesidade esteve associada a concentrações elevadas de lipídeos e glicose, sendo o excesso de peso um bom preditor para a hipertensão arterial diastólica e para as concentrações séricas aumentadas de colesterol total (CT), TG e LDL-c. Além disso, o excesso de gordura corporal foi melhor preditor para o HDL-c baixo e a hipertensão diastólica, quando comparado ao IMC (PERALTA PEÑA et al., 2015). Em crianças espanholas, o percentual de gordura corporal esteve melhor associado ao perfil lipídico e a pressão arterial sistêmica (VIZCAÍNO et al., 2007). Em estudo prospectivo realizado na Amazônia com crianças na idade escolar, foi observado que o aumento do peso corporal esteve relacionado à hiperinsulinemia e a RI. Durante o período de seguimento, não foram observadas alterações da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (LOURENÇO et al., 2014).

O estudo de base populacional *National Health and Nutrition Examination Surveys* em crianças e jovens hispânicos e asiáticos não hispânicos de 2 a 19 anos realizado entre 2001-2016, observou que a prevalência da obesidade em crianças de 2 a 5 anos foi 11,6%, e nas de 6 a 11 anos foi 17,9% (OGDEN et al., 2018). Em escolares brasileiros, 23,7% apresentaram excesso de peso mostrando pouca variação entre os

dois sexos (23,7% para o sexo masculino e 23,8% para o sexo feminino). No total 8,3% dos meninos e 7,3% das meninas foram considerados obesos, pela avaliação do índice de massa corporal (IMC) (PNSE, 2015). O comportamento da prevalência de escolares com excesso de peso em relação aos grupos de idade evidencia que, tanto no Brasil como em todas as Grandes Regiões, o grupo etário de 16 a 17 anos apresentou uma frequência relativa sempre menor que aquele de 13 a 15 anos de idade. Este padrão de comportamento já pode ser observado nos adolescentes entrevistados na Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2008-2009, que apresentaram uma prevalência de excesso de peso no Brasil de 19,9% e 14,7%, respectivamente (PESQUISA..., 2010a).

Em crianças brasileiras de 7 a 10 anos de diferentes regiões do país, foi observado o aumento da prevalência da obesidade em meninas entre os períodos de 2005 a 2011 (FLORES-MATEO et al., 2013). Em Viçosa, Minas Gerais, a prevalência de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) foi 24,9% em crianças de 4 a 7 anos (VIEIRA, 2017), e 35,2% em crianças de 8 e 9 anos (CASTRO et al., 2018).

2.2 Perfil lipídico aterogênico

Vários estudos avaliaram a evolução dos fatores de risco cardiovasculares desde a infância até a idade adulta, sendo observado que 50% das crianças e adolescentes com dislipidemia permaneceram com esta alteração até a fase adulta (BISTRITZER et al., 1995; DANIELS; GREER; COMMITTEE ON NUTRITION, 2008).

Em estudo realizado em Pernambuco com crianças e adolescentes de 5 a 15 anos, foram observadas prevalências de 24% e 15% de CT e LDL-c aumentados, respectivamente, enquanto cerca de 6% e 10% de todos os sujeitos apresentaram níveis elevados de CT e LDL-c, respectivamente. Além disso, 19% das crianças eram hipertrigliceridêmicas (FRANCA; ALVES, 2006).

Em crianças e adolescentes de 6 a 19 anos em Belém-PA, 6,4% eram hipercolesterolêmicas e 15,9% hipertrigliceridêmicas, enquanto 5,7% apresentaram LDL-c elevado e 28,1% HDL-c baixo. Quase metade dos indivíduos apresentou algum tipo de dislipidemia (48,5%). Em todos os grupos foram observadas altas taxas de dislipidemia: 6-9 anos (64,5%) 10-12 anos (50,9%) e 13-15 anos (40%) e 16-19 anos (38,5%) (RIBAS; SANTANA DA SILVA, 2012).

Entretanto, apesar da alta prevalência de dislipidemias em crianças, estudos com adultos têm mostrado que as concentrações plasmáticas da ApoA1 e ApoB têm sido

melhores preditores para doenças ateroscleróticas do que as concentrações de lipídeos e de lipoproteínas (VAN LENNEP et al., 2000; WALLDIUS; JUNGNER, 2004).

As apolipoproteínas são proteínas associadas aos lipídeos nas partículas de lipoproteínas e desempenham funções importantes no metabolismo lipoprotéico, como transporte dessas moléculas hidrofóbicas no meio aquoso plasmático, ligação aos receptores específicos na superfície celular para direcionar corretamente os lipídeos para os órgãos alvos e tecidos, e ativação ou inibição de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico (BEISIEGEL, 1998).

A ApoA1 é a principal proteína da partícula da HDL-c, promove o efluxo de macrófagos de colesterol e estimula o transporte reverso do lipídeo, além do mais inibe a oxidação da LDL-c, auxilia na remoção de produtos tóxicos e apresenta propriedades anti-inflamatórias (NAVAB et al., 2011; SHAH, 2011).

A ApoB representa a quantidade total de lipoproteínas circulantes potencialmente aterogênicas, incluindo a LDL-c, lipoproteína de densidade intermediária (IDL-c), VLDL-c e lipoproteína (a) (KAPPELLE et al., 2011; LEE et al., 2011; SHUNGIN et al., 2015; SIERRA-JOHNSON et al., 2008). A retenção de partículas de ApoB na parede arterial é fundamental para a patogênese da doença aterosclerótica. A taxa e a extensão ao qual ocorre esta retenção é influenciada pela concentração de partículas contendo ApoB no sangue, pela permeabilidade do endotélio vascular, pela ligação e afinidade de partículas de ApoB ao colágeno e elastina na parede arterial (BARTER et al., 2006; TABAS; WILLIAMS; BOREN, 2007).

Uma vez que a concentração de LDL-c e de HDL-c pode ser estimada pela ApoB e ApoA1, a mensuração da razão ApoB/ApoA1 na infância é importante para a prevenção de doenças cardiovasculares no futuro (JUONALA et al., 2008).

2.3 Resistência à insulina

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo (IDF, 2015). A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (WHO, 2016).

Durante a fase inicial do desenvolvimento do diabetes, o indivíduo pode apresentar RI que poderá evoluir ou não para o diabetes. Durante o curso normal do desenvolvimento humano, a puberdade é um período de RI transitório e fisiológico, parcialmente explicado pelo aumento dos hormônios esteroides sexuais e do hormônio de crescimento, responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias, pelo aumento acentuado da estatura e pela mudança da composição corporal (HANNON; JANOSKY; ARSLANIAN, 2006). No período pós-púbere, os adolescentes retornam aos níveis de sensibilidade à insulina observados nas fases pré-puberal e adulta (CAPRIO et al., 1989).

Na RI, a produção da glicose hepática fica alterada e há diminuição do *clearance* da glicose nos órgãos alvos (ROEMMICH et al., 2002). Pode envolver o metabolismo dos carboidratos, assim como o dos lipídeos, sendo caracterizada por hiperinsulinemia associada à normo ou hiperglicemia (KRENTZ, 1996). Pode-se apresentar sem manifestação clínica, às vezes precedendo em muitos anos o aparecimento de diabetes *mellitus*, o qual ocorreria quando o pâncreas não mais tivesse condições de secretar a quantidade de insulina necessária para compensar esta resistência e manter o indivíduo euglicêmico (VOSS et al., 2003).

Estudos têm identificado a RI como um fator preditor independente de diabetes *mellitus* tipo 2 e da doença cardiovascular, sendo que a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade e a dislipidemia estão frequentemente associados a ela (ATABEK; PIRGON; KURTOGLU, 2007; BLOOMGARDEN, 2004; FACCHINI et al., 2001; GOLDEN et al., 2002; ROEHRICH et al., 2003). Em crianças e adolescentes brasileiros, 33,2% e 41,3% das crianças e dos adolescentes obesos apresentaram RI, respectivamente (MEDEIROS et al., 2011; ROMUALDO et al., 2014).

De fato, a relação entre a obesidade e o diabetes é atribuída a dois fatores: RI e deficiência de insulina (FELBER; GOLAY, 2002). A obesidade leva ao aumento persistente de ácidos graxos livres (AGL), tanto em estados basais como após as refeições, sendo este o principal fator para a RI (CHEN et al., 1987). As fontes dos ácidos graxos no indivíduo obeso são derivadas das refeições e da lipólise do tecido adiposo (LOIS; KUMAR, 2009). Além disso, a gordura abdominal é metabolicamente mais ativa e mais lipolítica, liberando mais AGL na corrente sanguínea (LÖNNQVIST et al., 1995). O aumento de AGL no plasma, causada pelo excesso de gordura corporal, leva o aumento da sua captação pelas células e da β oxidação mitocondrial. Então, os

produtos da β oxidação mitocondrial acumulados, levam a inibição do metabolismo da glicose através do bloqueio da sinalização intracelular e/ou transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose (LOIS; KUMAR, 2009). A utilização predominante dos lipídeos à custa da glicose, devido ao aumento da oxidação de lipídeos, induz a diminuição da captação da glicose no músculo e da síntese de glicogênio no músculo esquelético (FELBER et al., 1987; GOLAY et al., 1984; SHULMAN et al., 1990). Esse estado de hiperglicemia crônica (glicotoxicidade) prejudica ainda mais a sensibilidade a insulina. Hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória associada a RI e a intolerância à glicose leva a glicação de proteínas circulantes. Em última análise, a progressão conduz a uma falha na secreção dos produtos das células β pancreática e apoptose (VERMA; HUSSAIN, 2017).

2.3.1 Diagnóstico da resistência à insulina

O diagnóstico da RI pode ser obtido por vários métodos, porém, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico é considerado o padrão-ouro, embora seja de difícil realização, especialmente em crianças, e necessita de uma equipe especializada na prática clínica (UWAIFO et al., 2002). Por isso, o modelo de HOMA-IR tem sido cada vez mais utilizado, tanto em estudos epidemiológicos quanto na prática clínica (MATTHEWS et al., 1985; VOSS et al., 2003). O HOMA-IR já foi validado em diversas populações adultas (BONORA et al., 2000; IKEDA et al., 2001) e pediátricas (GUNGOR et al., 2004; UWAIFO et al., 2002).

Tem sido proposto que índice TyG (produto do triglicerídeo e glicose plasmática) apresenta boa associação com o HOMA-IR em adultos saudáveis. Além disso, o índice TyG tem alta sensibilidade e especificidade, comparado com *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico para identificar a RI (GUERRERO-ROMERO et al., 2010). Em adultos, a superioridade do índice TyG em identificar a RI tem sido reportado em vários estudos (DU et al., 2014; LEE et al., 2014; VASQUES et al., 2011). Em crianças, o índice TyG e o HOMA-IR, quando comparado com o padrão ouro para diagnóstico da RI, apresentaram boa concordância (SIMENTAL-MENDÍA et al., 2017). Entretanto, ainda nenhum estudo foi realizado com crianças brasileiras pré-púberes.

A base fisiopatológica que fundamenta o uso do índice TyG para a identificação da RI inclui o comprometimento na oxidação e a utilização de ácidos graxos. O

aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado resulta em anormalidades do metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo de TG hepáticos, que são fortes determinantes da RI hepática, com consequente aumento da produção de colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c) e de TG circulantes (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Determinar os marcadores não tradicionais e avaliar sua relação com outros fatores de risco cardiometabólico em crianças.

3.2. Objetivos Específicos

- Investigar a razão ApoB/ApoA1 e sua relação com fatores de risco cardiovascular (Artigo 1)
- Avaliar a associação dos índices TyG e HOMA-IR com o risco cardiometabólico em crianças (Artigo 2)

4. METODOLOGIA

Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares” da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que é uma investigação transversal, de base populacional, cujo objetivo é avaliar a saúde cardiovascular infantil no município de Viçosa-MG.

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos das escolas públicas e privadas da região urbana da cidade de Viçosa-MG. O município de Viçosa-MG está localizado na Zona da Mata Mineira, a 227 km da capital Belo Horizonte. De acordo com o Censo 2010, Viçosa apresenta uma extensão territorial de 299,4 km² e 72.220 habitantes, sendo que 93,2% residem em zona urbana. O Produto Interno Bruto (PIB) per capita é de R\$ 9.597,00 e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,775, considerado Desenvolvimento Humano alto, superior ao índice estadual e nacional (0,731 e 0,755, respectivamente) (IBGE, 2010).

4.2 Casuística

Em 2015, o município de Viçosa contava com 24 escolas urbanas, sendo 10 municipais, 7 estaduais e 7 privadas, que atendiam 1.464 crianças de 8 e 9 anos, segundo dados fornecidos pelas escolas.

As crianças foram selecionadas aleatoriamente, a partir de um universo de indivíduos matriculados nos 3º e 4º ano do ensino fundamental de todas as escolas urbanas.

Não foram incluídas crianças que apresentaram algum problema de saúde que alterasse o estado nutricional ou a composição corporal, bem como em uso de medicamentos que interferiam no metabolismo de glicose e/ou lipídios.

4.3 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado com auxílio do software Epi Info 7.2.1, a partir do número total de escolares com 8 e 9 anos matriculados em 2015.

Foram adotados cinco parâmetros para o cálculo:

- (1) População total de estudantes com 8 e 9 anos de idade, matriculados no ano de 2015, nas escolas públicas e particulares da área urbana do município de Viçosa (n=1464 alunos).
- (2) Prevalência de 50% para desfechos múltiplos;
- (3) Erro tolerado de 5%;
- (4) Nível de confiança de 95%;
- (5) Acréscimo de 10% para perdas e 10% para controlar fatores de confusão.
- (6) Este cálculo totalizou uma amostra de 305 crianças.

O processo de amostragem dos escolares foi realizado em duas etapas:

Primeira etapa: Amostragem casual estratificada - O número de crianças a ser amostrado em cada escola foi proporcional ao total de alunos existentes em cada uma, sendo calculado segundo a fórmula:

$$n_A = (n \times N_A) / N$$

n_A = tamanho da amostra na escola A

n = tamanho da amostra calculado

N_A = número de alunos de 8 e 9 anos na escola A

N = total de alunos das escolas da cidade de Viçosa

Segunda etapa: A seleção dos alunos na escola foi realizada por sorteio, utilizando-se tabela de números aleatórios até completar o número de alunos necessários das 24 escolas da zona urbana de Viçosa, MG.

4.4 Calibração e estudopiloto

Todos os membros da equipe receberam treinamento, antes do início do estudo, com o intuito de minimizar erros sistemáticos na coleta de dados.

Foram realizados cinco encontros para o treinamento dos pesquisadores. Os membros da equipe foram capacitados para a padronização da aplicação do questionário (APÊNDICE A).

Também foi realizada a capacitação dos pesquisadores para realizar a avaliação antropométrica com o intuito de minimizar erros. Eles foram treinados quanto ao uso dos aparelhos, identificação correta dos pontos anatômicos e postura correta do avaliado para as mensurações. Nestas capacitações, os avaliadores realizaram a antropometria em voluntários. Todos os avaliadores realizaram em triplicata as medidas que foram anotadas por uma pessoa externa ao grupo. Para evitar memorização, a segunda e terceira medida foram realizadas somente após a finalização da primeira medida de todos os voluntários.

A partir destes dados foi realizada a calibração dos avaliadores pela avaliação do coeficiente de correlação intraclassa (CCI). O CCI varia entre 0 e 1, podendo ser interpretado da seguinte forma (Quadro 1).

Quadro 01. Valores do Coeficiente de Correlação Intraclassa e interpretação.

Valores do ICC	Interpretação
$ICC \geq 0,75$	Excelente
$0,4 \leq ICC < 0,75$	Satisfatória
$ICC < 0,4$	Pobre

Fonte: FLEISS, 1981

Também foi realizado um estudo piloto em uma escola para testar a aplicação dos questionários e aferição das medidas antropométricas com as crianças e seus responsáveis. Neste estudo piloto, foi realizada a seleção aleatória de crianças da mesma faixa etária, correspondendo a 10% do total da amostra calculada. As crianças selecionadas para o estudo piloto não foram incluídas na amostra final do estudo.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada na Universidade Federal de Viçosa em três encontros. Após o sorteio das crianças, o primeiro contato telefônico foi realizado para convidar os pais a participarem do estudo, sendo os objetivos e metodologia explicados e agendado o primeiro encontro. Neste momento, após explicação minuciosa de cada etapa aos responsáveis, aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (**APÊNDICE B**). Além disso, os responsáveis pelas crianças responderam ao questionário semiestruturado com questões relativas aos dados sociodemográficos e de hábitos de vida. No segundo encontro, foi

realizada a avaliação antropométrica, da composição corporal, da pressão arterial e dos exames bioquímicos. No terceiro encontro, foi realizado o atendimento nutricional com entrega dos resultados de todas as avaliações realizadas, com as respectivas orientações para os pais e as crianças. Os três encontros aconteceram em intervalos de, aproximadamente, 15 dias. Aqueles que apresentaram alterações nos exames receberam orientação nutricional e foram encaminhados aos serviços públicos de saúde, quando necessário.

A figura 1 apresenta as etapas da coleta de dados, para melhor compreensão da sequência do estudo.

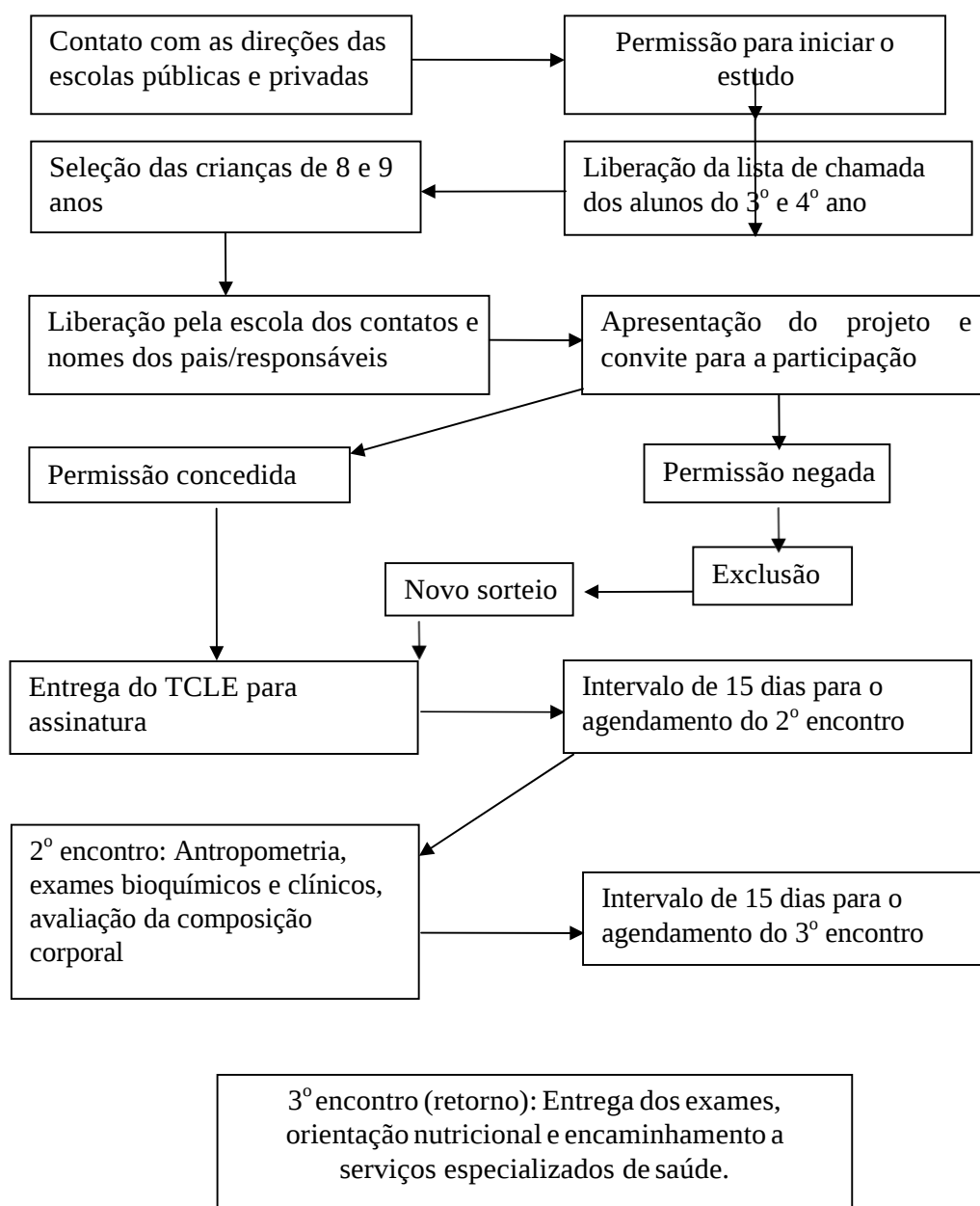


Figura 1 – Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados do estudo PASE.

4.5.1 Avaliação sociodemográfica

Após o consentimento dos pais/responsáveis, foi aplicado o questionário para a coleta de informações sociodemográficas, incluindo idade, sexo, cor da pele, tipo de escola (pública ou privada), escolaridade dos pais, renda familiar e *per capita*.

No Brasil, o censo demográfico investiga a raça/cor da população brasileira por meio da autoclassificação induzida, isto é, o entrevistado tem liberdade para indicar sua cor entre as cinco categorias possíveis: branco, preto, pardo, indígena ou amarelo. A identificação da raça/cor das crianças foi feita pelos pais por meio da atribuição de pertença de cor induzida, conforme as categorias utilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

4.5.2 Avaliação do tempo de atividade física

Um questionário semiestruturado foi aplicado pessoalmente por entrevistadores treinados aos pais ou responsáveis para avaliar o tempo de atividade física (TAF). As crianças foram classificadas como ativas quando realizado 300 minutos ou mais semanalmente de atividade física moderada ou vigorosa, e inativos quando realizado menos de 300 minutos, segundo a Pesquisa Nacional de Avaliação de Saúde do Escolar Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008.

4.5.3 Avaliação antropométrica

A aferição de peso e estatura foi realizada na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Para o peso, utilizou-se uma balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100 gramas, e estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo Horizonte, MG, Brasil), com extensão de 2 metros e graduado em milímetros. A partir destas medidas, foi calculado o índice de massa corporal ($IMC = \text{massa corporal em kg} / \text{estatura em m}^2$) das crianças. Para a obtenção do índice em escore-z foi utilizado o Software WHO Anthro Plus (WHO, 2009), sendo a classificação do estado nutricional realizada pelo IMC/Idade, de acordo com idade e sexo (WHO, 2007) (Quadro 2).

Quadro 2. Valores em escore-z para a classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos.

Valores críticos	Diagnóstico nutricional
$< \text{Escore- } z - 3$	Magreza acentuada
$\geq \text{Escore- } z - 3 \text{ e } < \text{Escore- } z - 2$	Magreza
$\geq \text{Escore- } z - 2 \text{ e } \leq \text{Escore- } z + 1$	Eutrofia
$> \text{Escore- } z + 1 \text{ e } \leq \text{Escore- } z + 2$	Sobrepeso
$> \text{Escore- } z + 2 \text{ e } \leq \text{Escore- } z + 3$	Obesidade
$> \text{Escore- } z + 3$	Obesidade grave

Fonte: WHO, 2007

O perímetro da cintura (PC) foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, graduada em centímetros e subdividida em milímetros. Considerou-se adiposidade abdominal excessiva os valores acima do percentil 90 de acordo com idade e sexo (FILHO et al., 2014). Foi calculada a relação cintura/estatura (RCE) a partir da divisão da medida da cintura (cm) pela estatura (cm), adotando-se valores maiores ou iguais a 0,5 para classificar o excesso de adiposidade abdominal (ASHWELL; HSIEH, 2005).

O perímetro do pescoço (PP) foi avaliado com a criança em pé, ereta, no plano horizontal de Frankfurt, utilizando uma fita métrica inextensível (TBW®, São Paulo, Brasil), exatamente abaixo da proeminência laríngea no pescoço, perpendicularmente ao maior eixo do pescoço. Foi exercida pressão mínima, de forma que permita o contato completo da fita com a pele. Os valores aumentados foram classificados de acordo com os pontos de corte propostos por Nafiu et al., 2010.

Todas as aferições antropométricas foram realizadas em duplicata e adotadas a média para as análises.

4.5.4 Avaliação da composição corporal

A gordura corporal total e central (gordura androide-GA e ginoide-GG) foi avaliada pelo método de absorciometria de dupla energia de raios X na posição supina no setor de Diagnóstico por Imagem na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A GA compreende a região entre as costelas e a pelve, sendo que a demarcação superior foi feita a 20% da distância da crista ilíaca e do pescoço e a demarcação inferior feita acima da pelve. A medida da região ginoide incluiu o quadril, as coxas e as

sobreposições das regiões das pernas e do tronco, sendo a demarcação superior feita abaixo da crista ilíaca em uma distância de 1,5 vezes da altura androide (MAZESS et al., 1990). A relação da GG e GA foi estimada e o excesso de gordura corporal foi classificado com valores maiores ou iguais ao percentil 85 para idade e sexo. O exame foi realizado pela manhã, em jejum, no setor de Diagnóstico por Imagem da Divisão de Saúde da UFV, por técnico especializado.

Durante o exame, a criança permaneceu em posição supina sobre uma maca até a finalização da leitura pelo equipamento. As crianças seguiram um protocolo estabelecido pelo laboratório para realização do mesmo, sendo necessário que estar com roupa leve, sem brinco, pulseira ou qualquer adorno de metal.

4.5.5 Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. As amostras foram colhidas por punção venosa, para mensuração de glicose, insulina, TG, CT, HDL-c, LDL-c, ácido úrico (AU), PCR-US, leptina, homocisteína, ApoA1 e ApoB.

A glicose, TG, CT, HDL-c, LDL-c, PCR-US e AU foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil) e dosados em equipamento analisador automático (BS200 Mindray®, Nanshan, China) no Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Os kits correspondentes foram utilizados seguindo os procedimentos indicados pelo fabricante. As amostras foram transportadas em caixas isotérmicas com gelo em um período de até 3 horas após a coleta e conservadas a -20°C até a análise.

A insulina foi determinada pelo método de imunoensaio por quimioluminescência. As concentrações séricas de leptina, ApoA1, ApoB e homocisteína foram analisadas através de kits comerciais ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), nefelometria (Beckman Coulter) e quimioluminescência (protocolos padronizados do Diagnóstico Brasil), respectivamente. As variações intra-ensaio foram 4% tanto para ApoA1, quanto para ApoB. Valores maiores ou iguais ao percentil 85 foram considerados em risco para a classificação da proteína C reativa ultrasensível, leptina, homocisteína, ácido úrico, ApoA1, ApoB e razão ApoB/ApoA1, por não existirem pontos de corte para a faixa etária estudada.

As concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum foram utilizadas para cálculo do HOMA-IR, por meio da fórmula: glicemia de jejum (mmol/mL) x insulinemia de jejum (μ U/mL) / 22,5. O TyG foi estimado pela fórmula $\text{Ln} [\text{TG (mg/dl)} \times \text{GLI (mg/dl)/2}]$ (GUERRERO-ROMERO et al, 2010). Considerou-se valores aumentados de HOMA-IR e de TyG quando superiores ao percentil 75 da amostra.

4.5.6 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi aferida com a criança sentada em três tempos com intervalo de 5 minutos, sendo considerada a média para classificação de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016). A hipertensão arterial foi classificada quando a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) foram superiores ao percentil 95, de acordo com a idade, sexo, percentil de altura, em pelo menos três ocasiões distintas (MALACHIAS MVB et al, 2016). Foi utilizado equipamento de insuflação automática Omron® (HEM 907, Vernon Hills, IL, EUA).

4.6 Variáveis do estudo

Todos os pontos de corte para as variáveis comportamentais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas utilizados nesse estudo estão demonstrados no Quadro 3:

Quadro 3. Pontos de corte estabelecidos para todas as variáveis do estudo e suas respectivas classificações.

Artigo 1			Artigo 2		
Variável	Tipo	Descrição	Variável	Tipo	Descrição
TAF (min/ sem)	Dicotômica	< 300; ≥ 300	Sexo	Dicotômica	Masculino; Feminino
Idade	Dicotômica	8;9	Idade	Contínua	
TAF (min/sem)	Dicotômica	< 300min/ sem; ≥ 300min/sem	TAF (min/sem)	Contínua	
RCE	Dicotômica	≤ 0,5; > 0,5	IMC	Contínua	
Excesso de peso	Dicotômica	z-score ≥ -2 e <1; z-score ≥ 1	RCE	Dicotômica	≤ 0,5; > 0,5
Perímetro do pescoço (cm)	Dicotômica	Normal; Aumentado	Excesso de peso	Dicotômica	Sim; Não
Perímetro da cintura (cm)	Dicotômica	< percentil 90; ≥ percentil 90	Perímetro do pescoço (cm)	Dicotômica	Normal; Aumentado
Gordura corporal (%)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	Perímetro da cintura (cm)	Dicotômica	< percentil 90; ≥ percentil 90
GG/GA (%)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	Gordura corporal (%)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
SBP (mmHg)	Dicotômica	Normal; Aumentada	GG/GA (%)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
DBP (mmHg)	Dicotômica	Normal; Aumentada	SBP (mmHg)	Dicotômica	Normal; Aumentada
ApoB (mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	DBP (mmHg)	Dicotômica	Normal; Aumentada
ApoA1(mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	ApoB (mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
ApoB/ApoA1*	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	ApoA1(mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
CT (mg/dL)	Dicotômica	<150; ≥150	ApoB/ApoA1	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
TG (mg/dL)	Dicotômica	<100; ≥ 100	CT (mg/dL)	Dicotômica	<170; ≥170
LDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<100; ≥ 100	TG (mg/dL)	Dicotômica	<75; ≥ 75
HDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<45; ≥ 45	LDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<110; ≥ 110
Não HDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<130; ≥ 130	HDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<45; ≥ 45
PCR (mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	Não HDL-c (mg/dL)	Dicotômica	<130; ≥ 130
Leptina (ng/mL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	CT/ HDL-c	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
Homocisteína (ng/mL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85	LDL-c/HDL-c	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			TG/ HDL-c	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			NãoHDL-c/HDL-c	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			TyG*	Dicotômica	< percentil 75; > percentil 75
			HOMA-IR*	Dicotômica	< percentil 75; > percentil 75
			PCR (mg/dL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			Leptina (ng/mL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			Homocisteína (ng/mL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85
			Acido úrico (ng/mL)	Dicotômica	< percentil 85; ≥ percentil 85

*Desfechos de cada artigo.

4.7 Análises estatísticas

Os dados foram digitados e armazenados em um banco de dados elaborado no Microsoft Office Excel 2013, e as análises estatísticas realizadas no programa SPSS® (SPSS para Windows, Versão 16.0., Chicago, USA) e Stata (Stata Statistical Software: Release 10, College Station, TX, USA). A distribuição das variáveis foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk e análise de histogramas.

No artigo 1, a análise descritiva foi realizada considerando as variáveis categóricas estratificadas pela razão ApoB/ApoA1 (normal ou aumentada) e pelo sexo, com distribuição da frequência absoluta e relativa. No artigo 2, os dados foram estratificados pelo HOMA-IR e TyG (normal ou aumentado).

Para comparar a prevalência da razão ApoB/ApoA1 aumentada entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste de Qui-quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher (Artigo 1). O mesmo foi feito para comparar o TyG e HOMA-IR aumentado (Artigo 2).

A análise de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para avaliar a associação entre a razão ApoB/ApoA1 e os fatores de risco cardiovasculares (Artigo 1). A razão de prevalência (RP), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), foi utilizada para medida de efeito (Artigo 1). O mesmo foi utilizado para o índice TyG e HOMA-IR (Artigo 2).

Utilizou-se para verificação do ajuste do modelo final, o *goodness-of-fit test* de Hosmer & Lemeshow que considera valores acima de 0,5 indicadores de bom ajuste.

O nível de significância estatística considerado para rejeição da hipótese nula foi α igual a 5% para todos os testes realizados

4.8 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa sob o parecer nº 663.171/2014, de 03 de junho de 2014 (**ANEXO**). O mesmo também foi aprovado pela Secretaria Municipal de Educação, Superintendência Regional de Ensino e direção das escolas.

Os participantes do estudo, bem como seus responsáveis, foram informados sobre os objetivos do trabalho e os pais/responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**APÊNDICE B**). Após a realização das avaliações antropométricas, dietéticas, bioquímicas, de composição corporal e pressão arterial,

todos os voluntários, independente da presença de alterações nutricionais, receberam atendimento nutricional individual para a entrega e esclarecimento dos resultados. As crianças com desvios nutricionais receberam orientação específica e, quando necessário, foram encaminhadas as Estratégias Saúde da Família da sua região domiciliar.

5. REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. N. L.; DINIZ, A. S.; ARRUDA, I. K. G. Apolipoproteins and their association with cardiometabolic risk biomarkers in adolescents. **Nutrición Hospitalaria**, v. 32, n. 6, p.2674-83, 2015.

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303–307, 6 jan. 2005.

ATABEK, M. E.; PIRGON, O.; KURTOGLU, S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 9, n. 3, p. 304–310, maio 2007.

BARTER, P. J. et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. **Journal of Internal Medicine**, v. 259, n. 3, p. 247–258, 2006.

BEISIEGEL, U. Lipoprotein metabolism. **European Heart Journal**, v. 19 Suppl A, p. A20-3, fev. 1998.

BISTRITZER, T. et al. Lipid profile with paternal history of coronary heart disease before age 40. **Archives of Disease in Childhood**, v. 73, n. 1, p. 62–5, jul. 1995.

BLOOMGARDEN, Z. T. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care**, v. 27, n. 3, p. 824–30, mar. 2004.

BONORA, E. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 23, n. 1, p. 57– 63, jan. 2000.

BROOKS, G. C.; BLAHA, M. J.; BLUMENTHAL, R. S. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. **The American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 1, p. 56–61, 1 jul. 2010.

CAPRIO, S. et al. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. **The Journal of Pediatrics**, v. 114, n. 6, p. 963–7, jun. 1989.

CASTRO, A. P. P. et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. **Jornal de Pediatria**, n. xx, 2018.

CHEN, Y. D. I. et al. Resistance to insulin suppression of plasma free fatty acid concentrations and insulin stimulation of glucose uptake in noninsulin-dependent diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 17–21, jan. 1987.

DANIELS, S. R.; GREER, F. R.; COMMITTEE ON NUTRITION. Lipid Screening

- and Cardiovascular Health in Childhood. **Pediatrics**, v. 122, n. 1, p. 198–208, 1 jul. 2008.
- DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 1, p. 146, 20 dez. 2014.
- FACCHINI, F. S. et al. Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 8, p. 3574–3578, ago. 2001.
- FELBER, J.P; GOLAY A. Pathways from obesity to diabetes. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v.2. p.3 9-45, set 2002.
- FILHO, V. C. B. et al. Anthropometric indices among schoolchildren from a municipality in Southern Brazil: a descriptive analysis using the LMS method. **Revista paulista de Pediatria**, v. 32, n. 4, p. 333–41, dez. 2014.
- FLEISCH, A. F. et al. Influence of Serum Leptin on Weight and Body Fat Growth in Children at High Risk for Adult Obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 3, p. 948–954, mar. 2007.
- FLEISS, J. L. **Statistical methods for rates and proportions**. 2nd ed. New York: John Wiley, pp. 38–46, 1981.
- FLORES-MATEO, G. et al. Nut intake and adiposity: Meta-analysis of clinical trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p. 1346–1355, 2013.
- FRANCA, E. DE; ALVES, J. G. B. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 6, p. 722–727, dez. 2006.
- GOLAY, A. et al. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 33, n. 2, p. 111–6, fev. 1984.
- GOLDEN, S. H. et al. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes**, v. 51, n. 10, p. 3069–76, out. 2002.
- GUERRERO-ROMERO, F. et al. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347– 3351, jul. 2010.
- GUNGOR, N. et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v. 144, n. 1, p. 47–55, jan. 2004.
- HANNON, T. S.; JANOSKY, J.; ARSLANIAN, S. A. Longitudinal Study of Physiologic Insulin Resistance and Metabolic Changes of Puberty. **Pediatric Research**, v. 60, n. 6, p. 759–763, dez. 2006.
- HONG, Y. M. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood.

Korean Circulation Journal, v. 40, n. 1, p. 1, 1 jan. 2010.

IKEDA, Y. et al. Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. **Endocrine Journal**, v. 48, n. 1, p. 81–6, fev. 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE- Censo cidades, 2010. Disponível em : <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/vicosa/panorama>>. Acesso em 16 ago. 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. Pesquisa nacional de saúde escolar. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 7th ed. Brussels,Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

JACOBI, D.; STANYA, K.; LEE, C.-H. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complications of obesity. **Adipocyte**, v. 1, n. 1, p. 4–12, 20 jan. 2012.

JUONALA, M. et al. Childhood Levels of Serum Apolipoproteins B and A-I Predict Carotid Intima-Media Thickness and Brachial Endothelial Function in Adulthood. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 4, p. 293–299, 22 jul. 2008.

KAPPELLE, P. J. W. H. et al. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein. **Journal of Internal Medicine**, v. 269, n. 2, p. 232–242, fev. 2011.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, 1 jun. 2004.

KRENTZ, A. J. Insulin resistance. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 313, n. 7069, p. 1385–9, 30 nov. 1996.

LEE, S.-H. et al. Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010. **Clinical Endocrinology**, v. 82, n. 2, p. 213–220, fev. 2015.

LEE, S.-H. et al. Predicting the Development of Diabetes Using the Product of Triglycerides and Glucose: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. **PLOS ONE**, v. 9, n. 2, fev. 2014.

LEE, Y. et al. Apolipoprotein B/A1 ratio is associated with free androgen index and visceral adiposity and may be an indicator of metabolic syndrome in male children and adolescents. **Clinical Endocrinology**, v. 74, n. 5, p. 579–586, maio 2011.

LILLIOJA, S. et al. Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians. **New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 1988–1992, 30 dez. 1993.

LÖNNQVIST F et al. A pathogenic role of visceral fat beta-3 adrenoceptores in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.95, n.3. p. 1109-1116.

LOIS, K.; KUMAR, S. Obesity and diabetes. **Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutricion**, v. 56 Suppl 4, p. 38–42, dez. 2009.

LOURENÇO, B. H. et al. BMI gain and insulin resistance among school-aged children: a population-based longitudinal study in the Brazilian Amazon. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 11, p. 1905–1910, 8 dez. 2014.

MALACHIAS, M. V. et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.107, nº 3, Sup. 3, 2016.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–9, jul. 1985.

MAZESS, R. B. et al. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone-mineral and soft-tissue composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, n. 6, p. 1106–1112, 1 jun. 1990.

MEDEIROS, C. C. M. et al. Resistência Insulínica e sua Relação com os Componentes da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**., São Paulo , v. 97, n. 5, p. 380-389, Nov. 2011.

NAFIU, O. O. et al. Neck Circumference as a Screening Measure for Identifying Children With High Body Mass Index. **Pediatrics**, v. 126, n. 2, p. e306–e310, 1 ago. 2010.

NAVAB, M. et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, n. 4, p. 222–232, 8 abr. 2011.

NAVARRO, P. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Leptin Levels Related to Body Mass Index Changes Throughout Childhood. **The Journal of Pediatrics**, v. 178, p. 178–182, nov. 2016.

NORONHA, J.A.F et al. Proteína C-reativa e sua relação com pressão arterial elevada em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. **Revista Paulista de Pediatria**, v.31, n.3, p.331-337, 2013

OGDEN, C. L. et al. Differences in Obesity Prevalence by Demographics and Urbanization in US Children and Adolescents, 2013-2016. **JAMA**, v. 319, n. 23, p. 2410, 19 jun. 2018.

PERALTA PEÑA, S. L. et al. Indicadores antropométricos y su asociación con eventos cardiometabólicos en escolares de Sonora, México. **Nutricion Hospitalaria**, v. 3232, n. 4, 2015.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. **Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008**. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.

RETNAKARAN, R. et al. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. **The Journal of Pediatrics**, v. 148, n. 2, p. 176–82, 1 fev. 2006.

RIBAS, S. A.; SANTANA DA SILVA, L. C. Anthropometric indices: predictors of dyslipidemia in children and adolescents from north of Brazil. **Nutricion Hospitalaria**, v. 27, n. 4, p. 1228–35, 2012.

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

ROEHRICH, M.-E. et al. Insulin-secreting β -Cell Dysfunction Induced by Human Lipoproteins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 20, p. 18368–18375, 16 maio 2003.

ROEMMICH, J. et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 5, p. 701–709, 17 maio 2002.

ROMUALDO, M. C. DOS S. et al. Insulin resistance in obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 6, p. 600–607, nov. 2014.

SAVAS ERDEVE, S. et al. Utility of ApoB/ApoA1 Ratio for the Prediction of Cardiovascular Risk in Children with Metabolic Syndrome. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 77, n. 11, p. 1261–1265, 6 nov. 2010.

SHAH, P. K. Targeting endogenous apo A-I—a new approach for raising HDL. **Nature Reviews Cardiology**, v. 8, n. 4, p. 187–188, 1 abr. 2011.

SHULMAN, G. I. et al. Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. **New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 4, p. 223–228, 25 jan. 1990.

SHUNGIN, D. et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 187–196, 2015.

SIERRA-JOHNSON, J. et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. **European Heart Journal**, v. 30, n. 6, p. 710–717, 18 ago. 2008.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E. et al. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal-weight children and adolescents. **Pediatric Research**, v. 82, n. 6, p. 920–925, 30 dez. 2017.

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

UWAIFO, G. I. et al. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. **Diabetes Care**, v. 25, n. 11, p. 2081–7, nov. 2002.

VAN LENNEP, J. E. et al. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 11, p. 2408–13, nov. 2000.

VASQUES, A. C. J. et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 93, n. 3, p. e98–e100, set. 2011.

VERMA, S.; HUSSAIN, M. E. Obesity and diabetes: An update. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, n. 1, p. 73–79, jan. 2017.

VIEIRA, S. A. *Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade*. 2017. 160f, Tese de Doutorado – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2017.

VIZCAÍNO, V. M. et al. Association of adiposity measures with blood lipids and blood pressure in children aged 8–11 years. **Acta Paediatrica**, v. 96, n. 9, p. 1338–1342, set. 2007.

VOSS, L. D. et al. Preventable factors in childhood that lead to insulin resistance, diabetes mellitus and the metabolic syndrome: the EarlyBird diabetes study 1. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM**, v. 16, n. 9, p. 1211–24, dez. 2003.

WALLDIUS, G.; JUNGNER, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: Risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. **Journal of Internal Medicine**, v. 255, n. 2, p. 188–205, 2004.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents**. Geneva: WHO, 2009.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. ONIS M. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**. 85:660-7, 2007.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the Commission on Ending Childhood Obesity**. WHO Library Cataloguing-in-Publication, p. 50, 2016.

6. RESULTADOS EDISCUSSÃO

6.1 Artigo 1:

J Pediatr (Rio J). 2018;xxx(xx):xxx-xxx



Jornal de
Pediatria

www.jpmed.com.br



ORIGINAL ARTICLE

Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children[☆]

Ana Paula Pereira Castro*, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Luana Cupertino Milagres, Fernanda Martins de Albuquerque, Mariana De Santis Filgueiras, Naruna Pereira Rocha, Juliana Farias de Novaes

Universidade Federal de Viçosa (UFV), Departamento de Nutrição e Saúde, Viçosa, MG, Brazil

Received 15 July 2017; accepted 26 December 2017

KEYWORDS

Children;
Dyslipidemias;
Adiposity;
Apolipoproteins

Abstract

Objective: To investigate ApoB/ApoA1 ratio and its association with cardiovascular risk factors in children.

Methods: Cross-sectional study with 258 children aged 8 and 9 years old, enrolled in all urban schools in the city of Viçosa-MG. Anthropometric and body composition assessment, as well as biochemical profile of the children was performed. Socioeconomic variables and sedentary lifestyle were evaluated through a semi-structured questionnaire.

Results: Many children had excess weight (35.2%), abdominal adiposity (10.5%), and body fat (15.6%), as well as increased ApoB/ApoA1 ratio (14.7%), total cholesterol (51.8%), and triglycerides (19.8%). Children with excess weight and total and central fat had a higher prevalence of having a higher ApoB/ApoA1 ratio, as well as those with atherogenic lipid profile (increased LDL-c and triglycerides and low HDL-c). A direct association was found between the number of cardiovascular risk factors and the ApoB/ApoA1 ratio ($p=0.001$), regardless of age and income.

Conclusion: The increased ApoB/ApoA1 ratio was associated with excess weight, body adiposity (total and central), and altered lipid profile in children. Children with a higher number of cardiovascular risk factors had higher ApoB/ApoA1 ratio, in both genders.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Please cite this article as: Castro AP, Hermsdorff HH, Milagres LC, Albuquerque FM, Filgueiras MS, Rocha NP, et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children. J Pediatr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.12.008>

* Corresponding author.

E-mail: anaenut@gmail.com (A.P. Castro).

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.12.008>

0021-7557/© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Crianças;
Distlipidemias;
Adiposidade;
Apolipoproteínas

A razão ApoB/ApoA1 aumentada está associada ao excesso de peso, de adiposidade corporal e ao perfil lipídico alterado em crianças

Resumo

Objetivo: Investigar a razão ApoB/ApoA1 e sua relação com fatores de risco cardiovascular em crianças.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal com 258 crianças de 8 e 9 anos, matriculadas em todas escolas urbanas de Viçosa-MG. Foi realizada avaliação antropométrica, da composição corporal e bioquímica das crianças. As variáveis socioeconômicas e o sedentarismo foram avaliados por questionário semiestruturado.

Resultados: Muitas crianças apresentaram excesso de peso (35,2%), de adiposidade abdominal (10,5%) e de gordura corporal (15,6%), bem como a razão ApoB/ApoA1 (14,7%), colesterol-total (51,8%) e triglicerídeos (19,8%) aumentados. Crianças com excesso de peso e de gordura total e central apresentaram maiores prevalências de maior razão ApoB/ApoA1, bem como as com perfil lipídico aterogênico (LDL-c e triglicerídeos aumentados e baixo HDL-c). Foi encontrada associação direta entre o número de fatores de risco cardiovascular e a razão ApoB/ApoA1 ($p=0,001$), independente da idade e renda.

Conclusão: A razão ApoB/ApoA1 aumentada esteve associada ao excesso de peso, de adiposidade corporal (total e central) e ao perfil lipídico alterado nas crianças. As crianças com maior número de fatores de risco cardiovascular apresentaram maior razão ApoB/ApoA1, em ambos os sexos.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Exposure to the atherogenic lipid profile may induce changes in the arteries and contribute to atherosclerosis development, which may start in childhood.¹ Studies have shown that elevated LDL cholesterol levels in children predict an increase in the intima-media layer thickness of the arteries in adults.² Considering this fact, it is important to measure serum lipid levels in childhood as a strategy aimed to prevent cardiovascular diseases and atherosclerosis.

The ratio between pro-atherogenic (containing ApoB) and anti-atherogenic particles (containing ApoA1) may be associated with cardiovascular diseases.³ ApoA1 is the main protein of the HDL-c particle, responsible for stimulating reverse cholesterol transport, removing excess from the tissues and redirecting it to the liver. Moreover, it can inhibit LDL-c oxidation, helps in the removal of toxic products, and it has anti-inflammatory properties.⁴ In turn, ApoB is part of the atherogenic lipid fractions, including LDL-c, an intermediate-density lipoprotein (IDL), very low-density lipoprotein (VLDL), and lipoprotein (a).⁵

Thus, the ApoB/ApoA1 ratio has been investigated as a possible cardiometabolic predictor for atherosclerosis in adults.⁶ In children, studies have shown that the ApoB/ApoA1 ratio is associated with metabolic syndrome components, such as increased waist circumference and blood pressure, low HDL-c, and high triglycerides.^{7,8} Additionally, lifestyle changes in obese children, such as sedentary lifestyle, seem to influence the higher ApoB/ApoA1 ratio.⁹

However, there is a gap in the knowledge on the association between the ApoB/ApoA1 ratio and cardiovascular risk

factors in children, with this subject being scarcely studied in Brazil¹⁰ and in other countries in this age group.^{7,8}

As the increased ApoB/ApoA1 ratio may contribute to the occurrence of atherosclerotic events in adult life, the aim of this study was to investigate the ApoB/ApoA1 ratio and its association with cardiovascular risk factors in children enrolled in urban schools in the municipality of Viçosa, state of Minas Gerais, Brazil.

Methods**Study population and sampling process**

This is a cross-sectional study conducted between May and December of 2015, with a sample of 258 children aged 8 and 9 years, enrolled in all public ($n=17$) and private ($n=7$) schools in the urban area of the municipality of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. This study is part of a larger project entitled "Vitamin D in childhood: intake, serum levels, and association with cardiovascular risk factors," from the Schoolchildren's Health Assessment Survey (*Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar – PASE*).

The sample was calculated using the OpenEpi statistical program (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 3.01), considering the prevalence of 50% for multiple outcomes, tolerable error of 5%, plus 10% losses and 10% confounding factors, totaling a sample size of 366 children.

For the evaluation of the ApoB/ApoA1 ratio, a subsample of 258 children was used, since the blood volume collected was not enough for the ApoB and ApoA1 measurement in all the children from the original project. It is worth mentioning

that the final sample did not differ from the original sample in relation to gender, age, and cardiovascular risk factors.

A stratified random sampling process was performed on the schoolchildren, in which the number of children to be sampled in each school was related to the weighting by school, according to its size. Subsequently, the children were selected by drawing lots from a random number table, until the number of students needed per school was completed.

After contacting the parents, the children were invited to participate in the study. Those who used medications that interfered with glucose and/or lipid metabolism were not included in the study.

Data collection

Weight and height were measured using an electronic digital scale (Tanita®, model BC 553, IL, USA), with a capacity of 150 kilograms and a sensitivity of 100 grams. Weight was measured with the individuals in the orthostatic position, barefoot, and wearing light clothing. Height was measured using a portable vertical stadiometer (Alturaexata®, MG, Brazil), measuring 2 meters, graduated in centimeters and subdivided into millimeters. Body mass index (BMI) was calculated based on the obtained values. Nutritional status was evaluated based on BMI/age, and children with z-score ≥ -2 and < 1 were considered as having normal weight, whereas those with z-score ≥ 1 were considered as having excess weight (overweight or obesity).¹¹

Waist circumference (WC) was measured at the midpoint between the iliac crest and the last rib using a flexible, inelastic measuring tape, graduated in centimeters and subdivided into millimeters. Excessive abdominal adiposity was considered in the presence of values above the 90th percentile according to age and gender.¹² The waist-to-height ratio (WHtR) was calculated by dividing the waist measurement (cm) by height (cm), and values ≥ 0.5 were used to classify excess abdominal adiposity.¹³

The total and central body fat (android fat [AF] and gynoid fat [GF]) was evaluated in the supine position, using the dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) method in the Diagnostic Imaging Sector of the Health Division of Universidade Federal de Viçosa. The AF comprises the region between the ribs and the pelvis, with the upper marking being made at 20% of the distance from the iliac crest and neck, and the lower marking being made above the pelvis. The gynoid region measurements included the hip, thighs, and overlaps of the leg and trunk regions, with the upper marking being made below the iliac crest at a distance of 1.5 times the android height.¹⁴ Excess body fat was classified with values ≥ 85 th percentile for age and gender, according to McCarthy et al.¹⁵

The neck circumference (NC) was assessed in the Frankfurt horizontal plane, with the child standing erect, using an inextensible measuring tape (TBW®, SP, Brazil), just below the laryngeal prominence in the neck, perpendicular to the largest axis of the neck. Minimal pressure was exerted to allow full contact of the tape with the skin. The increased values were classified according to the cutoff points proposed by Nafieu et al.¹⁶

Waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR), neck circumference, and android/gynoid fat ratio were

considered indicators of central adiposity, whereas BMI was the indicator of total adiposity.

Blood pressure (BP) was measured three times, with the child in the sitting position with five-minute intervals, considering the mean value for BP classification according to the 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. High blood pressure was classified as systolic (SBP) and/or diastolic (DBP) blood pressure above the 95th percentile, according to age, gender, height percentile, on at least three different occasions.¹⁷ BP was measured using the automatic device (Omron®, HEM 907, IL, USA).

Venous blood samples were collected between eight and ten a.m., after overnight fasting, and centrifuged at $1000 \times g$ for 10 min at 4°C. Levels of total cholesterol (TC), HDL-c, LDL-c, triglycerides (TG), and C-reactive protein (CRP) were measured using the colorimetric enzymatic method using a commercial kit (Bioclin®, MG, Brazil) in an automated analyzer (BS-200 Mindray®, China) at the Laboratory of Clinical Analyses (LAC) of the Nutrition and Health Department of Universidade Federal de Viçosa (UFV). Non-HDL-cholesterol was estimated by the formula: Non-HDL-c = TC - HDL-c. The lipid profile classification was performed according to the Brazilian Society of Cardiology.¹⁸ The serum levels of leptin, ApoA1, ApoB and homocysteine were analyzed through commercial ELISA kits, nephelometry (Beckman Coulter, CA, USA), and chemiluminescence (standardized protocols from Diagnóstico Brasil), respectively. Intra-assay variations were 4% for both ApoA1 and ApoB. Because there were no cutoff points for the classification of the ultra-sensitive C-reactive protein, leptin, homocysteine, ApoA1 and ApoB in the studied age group, values ≥ 85 th percentile were considered at risk.

A semi-structured questionnaire was applied personally by trained interviewers to parents or guardians to assess sociodemographic variables, such as gender and family income per capita, and total time of physical activity (TPA). The children were classified as active when they performed 300 minutes or more of moderate or vigorous physical activity weekly and were considered inactive when they performed less than 300 minutes, as classified by the National School Health Survey.¹⁹ It is important to mention that none of the girls had experienced menarche at the time of this study.

Statistical analysis

The normality of the data was verified by the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test were used to compare the prevalence of cardiovascular risk factors between genders and ApoB/ApoA1 values.

Poisson regression was performed with crude and adjusted robust variance to analyze the associations between ApoB/ApoA1 ratio and age, time of physical activity, anthropometric variables, body composition, and clinical and biochemical variables. Variables with a significance level ≤ 0.20 were included in the regression model. According with the linear regression analysis, the ApoB/ApoA1 ratio was also evaluated according to the number of cardiovascular risk factors (TPA, WHtR, CT, HDL-c, LDL-c, TG, non-HDL cholesterol, AF/GF, excess weight).

Table 1 Distribution of the children's age, physical activity time, anthropometric, body composition, and biochemical variables, according to gender; Viçosa, MG, Brazil, 2015.

Variables	Boys, n (%)	Girls, n (%)	p-value
Age			
8 years	60 (53.6)	65 (44.5)	0.149
9 years	52 (46.4)	81 (55.5)	
TPA			
Active (>300 min/week)	78 (69.6)	117 (80.1)	0.052
Inactive (≤300 min/week)	34 (30.4)	29 (19.9)	
Waist/height ratio			
≤0.5	18 (16.1)	30 (20.5)	0.360
>0.5	94 (83.9)	116 (79.5)	
Excess weight			
No (z-score ≥ -2 and <1)	74 (66.1)	93 (63.7)	0.693
Yes (z-score ≥ 1)	38 (33.9)	53 (36.3)	
Neck circumference (cm)			
Normal	97 (86.6)	121 (82.9)	0.412
Increased	15 (13.4)	25 (17.1)	
Waist circumference (cm)			
<90th percentile	100 (89.3)	131 (89.7)	0.909
≥90th percentile	12 (10.7)	15 (10.3)	
Body fat (%)			
<85th percentile	96 (85.7)	121 (82.9)	0.537
≥85th percentile	16 (14.3)	25 (17.1)	
GF/AF (%)			
<85th percentile	95 (84.8)	123 (84.2)	0.899
≥85th percentile	17 (15.2)	23 (15.8)	
SBP (mmHg)			
Normal	105 (93.8)	136 (93.8)	0.989
Increased	7 (6.2)	9 (6.2)	
DBP (mmHg)*			
Normal	108 (96.4)	143 (98.6)	0.408
Increased	4 (3.6)	2 (1.4)	
ApoB (mg/dL)			
<85th percentile	99 (88.4)	122 (83.6)	0.272
≥85th percentile	13 (11.6)	24 (16.4)	
ApoA1 (mg/dL)			
<85th percentile	24 (21.4)	14 (9.6)	0.008
≥85th percentile	88 (78.6)	132 (90.4)	
ApoB/ApoA1			
<85th percentile	99 (88.4)	121 (82.9)	0.215
≥85th percentile	13 (11.6)	25 (17.1)	
Total cholesterol (mg/dL)			
<150	54 (48.2)	70 (48.3)	0.992
≥150	58 (51.8)	75 (51.7)	
Triglycerides (mg/dL)			
<100	98 (87.5)	108 (74.5)	0.009
≥100	14 (12.5)	37 (25.5)	
LDL-c (mg/dL)			
<100	80 (72.1)	104 (71.2)	0.883
≥100	31 (27.9)	42 (28.8)	

Table 1 (Continued)

Variables	Boys, n (%)	Girls, n (%)	p-value
HDL-c (mg/dL)			
<45	87 (77.7)	94 (64.8)	0.025
≥45	25 (22.3)	51 (32.5)	
Non-HDL-c (mg/dL)^a			
<130	110 (98.2)	143 (97.9)	1.00
≥130	2 (1.8)	3 (2.1)	
Ultrasensitive CRP (mg/L)			
<85th percentile	100 (89.3)	135 (92.5)	0.374
≥85th percentile	12 (10.7)	11 (7.5)	
Leptin (ng/mL)			
<85th percentile	99 (89.2)	107 (76.4)	0.009
≥85th percentile	12 (10.8)	33 (23.6)	
Homocysteine (ng/mL)			
<85th percentile	83 (74.1)	113 (77.4)	0.540
≥85th percentile	29 (25.9)	33 (22.6)	

TPA, total time of physical activity; BMI, body mass index; GF, gynoid body fat; AF, android body fat; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ApoB, apolipoprotein B; ApoA1, apolipoprotein A1; LDL-c, low-density lipoprotein; HDL-c, high-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein.

Pearson's chi-squared test.

Bold values represent $p < 0.05$.

^a Fisher's exact test.

Statistical analyses were performed using the software SPSS[®] (SPSS for Windows, Version 16.0., Chicago, USA) and Stata (Stata Statistical Software: Release 10, College Station, TX, USA). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Ethical aspects

This study was carried out in accordance with the guidelines defined in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects were approved by the Human Research Ethics Committee of Universidade Federal de Viçosa (UFV; Opinion No. 663.171/2014). Informed consent was obtained from all parents or legal guardians, after they were informed about the study objectives.

Results

A total of 258 children were evaluated, 56% females. Many children had excess weight (35.2%), abdominal adiposity (10.5%), and body fat (15.6%), as well as increased ApoB/ApoA1 ratio (14.7%), serum levels of total cholesterol (51.8%), and triglycerides (19.8%). Additionally, 8.9%, 17.9%, and 24% of the children had increased serum levels of ultrasensitive CRP, leptin, and homocysteine, respectively. The prevalence of reduced serum ApoA1 and HDL-c levels was higher in boys than in girls. In turn, girls had a higher prevalence of increased serum levels of triglycerides and leptin (Table 1).

Children with a higher ApoB/ApoA1 ratio were more inactive, had increased WHtR, excess weight, and altered lipid profile (Table 2).

In regression models, children with excess of weight and indicators of total and central adiposity (WHtR, waist circumference, body fat, and AF/GF) had a higher prevalence of higher ApoB/ApoA1 ratio (≥85th percentile), regardless of gender, age, and income. Interestingly, children with an atherogenic lipid profile increased (total cholesterol, LDL-c, non-HDL-c, and triglycerides and low HDL-c) also had higher prevalence of a higher ApoB/ApoA1 ratio, regardless of gender, age, income, and body fat (Table 3).

Children with a higher number of cardiovascular risk factors had a higher ApoB/ApoA1 ratio, regardless of age and income, in both girls and boys (Fig. 1).

Discussion

In the present study, a higher ApoB/ApoA1 ratio was associated with excess body weight and adiposity (total and central), as well as an altered lipid profile in children. There was a direct association between the number of cardiovascular risk factors and the ApoB/ApoA1 ratio, regardless of age and income.

In children and adolescents from Canada, an association was also found between the increased ApoB/ApoA1 ratio and excess weight.⁷ In a study carried out in the United States, children and adolescents with normal weight and abdominal obesity (WHtR ≥ 0.5) had a higher number of cardiovascular risk factors, such as hypertension, increased levels of triglycerides, and LDL-c, as well as insulin resistance when compared to those without abdominal obesity.²⁰ In Brazilian children and adolescents, the ApoB/ApoA1 ratio was associated with more than one cardiovascular risk factor (BMI, WC, WHtR, HDL-c, and triglycerides), corroborating the present findings.¹⁰

Table 2 Distribution of children's physical activity time, anthropometric, body composition, and biochemistry variables, according to ApoB/ApoA1 ratio; Viçosa, MG, Brazil, 2015.

Variables	ApoB/ApoA1, <85th percentile, n (%)	ApoB/ApoA1, ≥85th percentile, n (%)	p-value
TPA			
Active (>300 min/week)	172 (78.2)	23 (60.5)	0.019
Inactive (≤ 300 min/week)	48 (21.8)	15 (39.5)	
Waist/height ratio			
≤ 0.5	185 (84.1)	25 (65.8)	0.007
>0.5	35 (15.9)	13 (34.2)	
Excess weight			
No (z-score ≥ -2 and <1)	150 (68.2)	17 (44.7)	0.005
Yes (z-score ≥ 1)	70 (31.8)	21 (55.3)	
Neck circumference (cm)			
Normal	188 (85.5)	30 (78.9)	0.306
Increased	32 (14.5)	8 (21.1)	
Waist circumference (cm)^a			
≤90th percentile	22 (10.0)	5 (13.2)	0.567
>90th percentile	198 (90.0)	33 (86.8)	
Body fat (%)			
<85th percentile	188 (85.5)	29 (76.3)	0.155
≥85th percentile	32 (14.5)	9 (23.7)	
GF/AF (%)			
<85th percentile	190 (86.4)	28 (73.7)	0.046
≥85th percentile	30 (13.6)	10 (26.3)	
Total cholesterol (mg/dL)			
<150	116 (53.0)	8 (21.1)	<0.001
≥150	103 (47.0)	30 (78.9)	
Triglycerides (mg/dL)			
<100	186 (84.9)	20 (52.6)	<0.001
≥100	33 (15.1)	18 (47.4)	
LDL-c (mg/dL)			
<100	171 (78.1)	13 (34.2)	<0.001
≥100	48 (21.9)	25 (65.8)	
HDL-c (mg/dL)			
<45	165 (75.3)	16 (42.1)	<0.001
≥45	54 (24.7)	22 (57.9)	
Non-HDL-c (mg/dL)			
<130	196 (89.1)	21 (55.3)	<0.001
≥130	24 (10.9)	17 (44.7)	
Leptin (ng/mL)			
<85th percentile	178 (83.2)	28 (75.7)	0.272
≥85th percentile	36 (16.8)	9 (24.3)	
PCR (mg/L)			
<85th percentile	187 (85)	30 (78.9)	0.346
≥85th percentile	33 (15)	8 (21.1)	
Homocysteine (ng/mL)			
<85th percentile	168 (76.4)	28 (73.7)	0.686
≥85th percentile	52 (23.6)	10 (26.3)	

TPA, total time of physical activity; BMI, body mass index; GF, gynoid body fat; AF, android body fat; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; ApoB, apolipoprotein B; ApoA1, apolipoprotein A1; LDL-c, low-density lipoprotein; HDL-c, high-density lipoprotein; CRP, C-reactive protein.

Pearson's chi-squared test.

Bold values represent statistic significant values.

^a Fisher's exact test.

Table 3 Association between the increased ApoB/ApoA1 ratio (dependent variable) and anthropometric, body composition, and biochemical variables in children; Viçosa, MG, Brazil, 2015.

Variables	ApoB/ApoA1 (≥ 85 th percentile)		
	PR	95% CI	p-value
TPA^a			
Active (≥ 300 min-utes/week)	1	–	
Inactive (<300 min-utes/week)	1.31	0.63 –2.75	0.432
Nutritional status^b			
Normal weight	1	–	
Excess weight	2.14	1.20 –3.80	0.001
Waist/height ratio^b			
<0.5	1	–	
≥ 0.5	2.21	1.24 –3.94	0.004
Waist circumference^b			
<90 th percentile	1	–	
≥ 90 th percentile	1.82	1.02 –3.25	0.003
Body fat^b			
Boy $<20\%$, girl $<25\%$	1	–	
Boy $\geq 20\%$, girl $\geq 25\%$	1.92	1.02 –3.61	0.009
AF/GF^b			
<85 th percentile	1	–	
≥ 85 th percentile	1.80	0.93 –3.47	0.003
Total cholesterol^c			
<150 mg/dL	1	–	
≥ 150 mg/dL	3.39	1.61 –7.12	<0.001

Table 3 (Continued)

Variables	ApoB/ApoA1 (≥ 85 th percentile)		
	PR	95% CI	p-value
HDL-c^c			
>45 mg/dL	1	–	
<45 mg/dL	2.98	1.62 –5.49	<0.001
LDL-c^c			
<100 mg/dL	1	–	
≥ 100 mg/dL	4.66	2.55 –8.54	<0.001
Non-HDL-c^c			
<130 mg/dL	1	–	
≥ 130 mg/dL	3.49	1.39 –8.77	<0.001
Triglycerides			
<100 mg/dL	1	–	
≥ 100 mg/dL	3.59	2.06 –6.25	<0.001

TPA, time of physical activity; AF, android fat; GF, gynoid fat; HDL-c, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; LDL-c, low density lipoprotein.

Adjusted Poisson regression:

^a Adjustment by gender, age, and income.

^b Adjustment by gender, age, income, and physical activity.

^c Adjustment by gender, age, income, and body fat.

Excess central adiposity has been considered the main component of the metabolic syndrome and is strongly associated with dyslipidemia and an increase in the number of cardiovascular risk factors, both in adults²¹ and children.²² Excess central adiposity may lead to an increased ApoB/ApoA1 ratio through different mechanisms: (1) decreased hepatic LDL receptor and/or decreased lipoprotein lipase (LPL) activity, both important for the removal of remaining chylomicrons from the circulation containing ApoB molecules^{23,24}; (2) increased adipokine secretion by adipose tissue in obese individuals; (3) reduction in serum HDL-c levels, the main characteristic of dyslipidemia associated with central obesity.²⁵ In obese individuals, the low HDL-c level is a consequence of the increase in HDL-c catabolism, thus favoring a decrease in ApoA1 levels.²⁶ Moreover, body fat accumulation is one of the main factors that can modify small-density LDL expression, because in both adults and children, abdominal obesity is

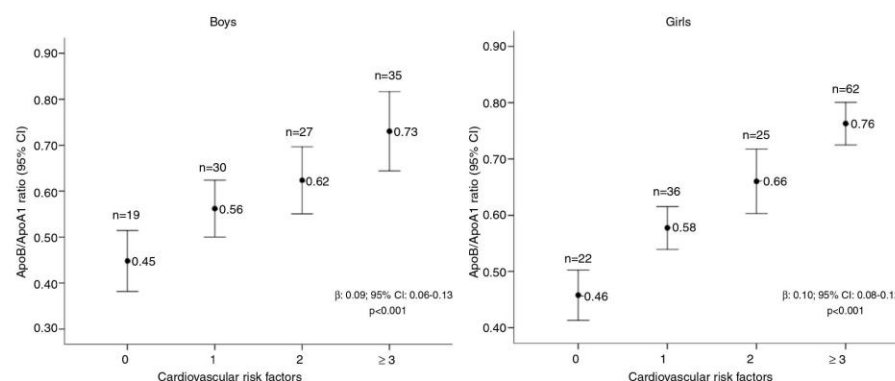


Figure 1 Association between the ApoB/ApoA1 ratio and the number of cardiovascular risk factors in children, according to gender. Mean (95% CI), Linear regression adjusted for age and income; Viçosa, MG, Brazil, 2015.

associated with the lower density and the smaller particle size of LDL-c.²⁷

It is worth mentioning that, in this study, children with three or more cardiovascular risk factors had higher ApoB/ApoA1 ratio values in both genders. This direct association suggests the possible influence of pro-atherogenic particles (containing ApoB) and anti-atherogenic particles (containing ApoA1) on cardiovascular diseases, as there is an increase in the number of risk factors. To date, no similar studies have been found, and thus, the results indicate the precocity of this association occurring as early as in childhood.

The present study showed no association between serum levels of leptin, CRP, and homocysteine with ApoB/ApoA1 ratio. One possible hypothesis is that these markers participate in the cardiometabolic risk through a pathway other than the ApoB/ApoA1 ratio, with these being recognized as important indicators of subclinical inflammation, while apolipoproteins are involved in lipid metabolism.²⁸ However, to date, no other studies have been found that evaluated the association between a higher ApoB/ApoA1 ratio and these cardiometabolic markers, as well as the mechanisms involved.

One limitation of this study is the fact that it has a cross-sectional design, which does not allow for establishing cause-and-effect associations. It is important to emphasize that few Brazilian studies have evaluated non-classical cardiovascular markers, such as the ApoB/ApoA1 ratio, in healthy prepubertal children. As these alterations may contribute to the onset of atherosclerotic disease, early identification is crucial for the planning and implementation of public health policies, with actions directed at food and nutritional education and the stimulation of physical activity. These actions may contribute to reducing future mortality from cardiovascular diseases and other obesity-related diseases.

In summary, a higher ApoB/ApoA1 ratio was associated with excess weight, body adiposity (total and central), and altered lipid profile in children. Children with a higher number of cardiovascular risk factors had higher ApoB/ApoA1 ratio, regardless of age and income.

Funding

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – process n. 478910/2013-4).

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the children and their parents for their participation in the study, to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – process No. 478910/2013-4) for the financial support, and for the HHM Hermsdorff's fellowship in Research Productivity, to Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the scholarships granted to graduate students, and to BioClin for the donation of kits for biochemical analyses.

References

1. Hong MH. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J*. 2010;40:1-9.
2. Raitakari OT, Juonala K, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290:2277-83.
3. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Cabezas MC, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med*. 2006;259:247-58.
4. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:222-32.
5. Kappelle PJ, Gansevoort RT, Hillege JL, Wolffenbuttel BH, Dullaart RP. Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid

- risk factors, albuminuria and C-reactive protein. *J Intern Med.* 2011;269:232–42.
6. Qin G, Tu J, Zhang C, Tang X, Luo L, Wu J, et al. The value of the apoB/apoA1 ratio and the non-HDL-C/HDL-C ratio in predicting carotid atherosclerosis among Chinese individuals with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2015;14:24.
 7. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr.* 2006;148:176–82.
 8. Savas Erdeve S, Simsek E, Dallar Y, Biyikli Z. Utility of ApoB/ApoA1 ratio for the prediction of cardiovascular risk in children with metabolic syndrome. *Indian J Pediatr.* 2010;77:1261–5.
 9. Ben Ounis O, Elloumi M, Makni E, Zouhal H, Amri M, Tabka Z, et al. Exercise improves the ApoB/ApoA-I ratio, a marker of the metabolic syndrome in obese children. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2010;99:1679–85.
 10. Albuquerque MN, Diniz AS, Arruda IK. Apolipoproteins and their association with cardiometabolic risk biomarkers in adolescents. *Nutr Hosp.* 2015;32:2674–83.
 11. World Health Organization. Growth reference data for 5–19 years. Geneva: WHO; 2007.
 12. Filho VC, Lopes AdaS, Fagundes RR, de Campos W. Anthropometric indices among schoolchildren from a municipality in Southern Brazil: a descriptive analysis using the LMS method. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32:333–41.
 13. 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;56:303–7.
 14. Mazes RB, Barden HS, Hanson J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:1106–12.
 15. McCarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond).* 2006;30:598–602.
 16. Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics.* 2010;126:e306–10.
 17. Malachias MV, Souza WK, Plavinsk FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:51–83.
 18. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:51–22.
 19. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar (PeNSE) – 2012. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv64436.pdf> [cited 30.10.15].
 20. Mokha JS, Srinivasan SR, Dasmahapatra P, Fernandez C, Chen W, Xu J, et al. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: the Bogalusa Heart Study. *BMC Pediatr.* 2010;10:73.
 21. Cuschieri S, Vassallo J, Calleja N, Camilleri R, Borg A, Bonnici G, et al. Prevalence of obesity in Malta. *Obes Sci Pract.* 2016;2:466–70.
 22. Vásquez FD, Corvalán CL, Uauy RE, Kain JA. Anthropometric indicators as predictors of total body fat and cardiometabolic risk factors in Chilean children at 4, 7 and 10 years of age. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71:536–43.
 23. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. *J Lipid Res.* 1997;38:2173–92.
 24. Morita SY. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis. *Bio Pharm Bull.* 2016;39:1–24.
 25. Chan CD, Barret HP, Watts GF. Dyslipidemia in visceral obesity. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4:227–46.
 26. Lin GM, Liu K, Colangelo LA, Lakoski GS, Tracy RP, Greenlan P. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2016;183:46–52.
 27. Miyashita M, Okada T, Kuromori Y, Harada K. LDL particle size, fat distribution and insulin resistance in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:416–20.
 28. Navarro P, de Dios O, Gavela-Pérez T, Jois A, Garcés C, Soriano-Guillém L. High-sensitivity C reactive protein and leptin levels related to body mass index changes throughout childhood. *J Pediatr.* 2016;178:178–82.

6.2 **Artigo 2:** O índice TyG aumentado esteve associado ao maior risco cardiometabólico em crianças, independente do IMC (ESTUDO PASE)

Resumo: O índice TyG, definido como o produto entre triglicerídeos (TG) e glicose plasmática de jejum, tem se mostrado um indicador útil para diagnóstico da resistência à insulina (RI), assim como o HOMA-IR.. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos índices TyG e HOMA-IR com o risco cardiometabólico em crianças.

Metodologia: Este é um estudo transversal, com amostra representativa de 251 crianças de 8 e 9 anos matriculadas em escolas urbanas públicas e privadas (n=24) de Viçosa- MG, Brazil. Os perímetros da cintura (PC) e do pescoço (PP), relação cintura/estatura (RCE) e gordura androide/ginoide, foram considerados indicadores de adiposidade central, enquanto o índice de massa corporal (IMC) e a gordura corporal (%), de adiposidade total. Concentrações séricas de colesterol total (CT) e frações, apolipoproteínas A1 e B, proteína C reativa, ácido úrico, homocisteína, leptina, insulina e glicose de jejum foram determinadas. **Resultados:** Os valores de percentil 75 para os índices TyG e HOMA-IR foram de 8,29 e 1,42, respectivamente. A prevalência de crianças com TyG aumentado foi maior entre aquelas com PP, CT e ácido úrico elevados, e baixo HDL-c, independente do IMC. Entretanto, a prevalência de HOMA- IR aumentado foi maior entre aquelas com PP e leptina elevados, somente no modelo não ajustado pelo IMC. Além disso, foi observada associação direta entre o número de fatores de risco cardiometabólico e o índice TyG ($\beta=0,16$; IC 95%: 0,11-0,21; $p<0,001$), independente do IMC. Para o HOMA-IR, esta associação não foi observada. **Conclusão:** O índice TyG aumentado esteve associado a um maior número de fatores de risco cardiometabólico nas crianças, independente do IMC.

Palavras-chaves: criança, resistência à insulina, risco cardiometabólico

Introdução

A resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia, comorbidades associadas à obesidade e síndrome metabólica, contribuem para o desenvolvimento do diabetes e de doenças cardiovasculares (Eddy D et al, 2009; Cleland et al, 2013). Uma vez que o método ouro para avaliar a RI é o *clamp* euglicêmico hiperglicêmico, o qual é de difícil utilização na prática clínica por ser um método invasivo, nesse contexto os índices TyG (Triglyceride glucose index) e HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) têm sido propostos para avaliação da RI em crianças e adultos (Simental Mendia et al, 2017; Lee et al, 2015). Em relação ao TyG, esse utiliza as concentrações séricas de triglicerídeos e glicose, que são rotineiramente avaliadas nos serviços de saúde (De Fronzo et al, 1979; Vasques et al, 2011). Ademais, esse índice tem apresentado boa concordância com o HOMA-IR em crianças mexicanas (Rodriguez Moran et al, 2017), bem como associação direta com o risco cardiovascular (Simental Mendia et al, 2017).

Estudo realizado com crianças brasileiras de 4 a 7 anos, observou que o aumento da obesidade central e total, e a diminuição da prática da atividade física, estiveram associados a RI, avaliada pelo índice TyG (Vieira-Ribeiro et al, 2018). Já em estudos realizados com crianças de países europeus, foi observada associação entre a adiposidade corporal (avaliada pelo IMC e perímetro da cintura) e a RI avaliada pelo HOMA-IR (Peplies et al, 2016).

Contudo, poucos estudos avaliaram qual desses marcadores melhor se associa ao risco cardiometabólico em crianças (Guerrero-Romero F et al, 2010; Sánchez-Íñigo et al, 2015). Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação dos índices TyG e HOMA-IR com fatores de risco cardiometabólico em crianças. A nossa hipótese é que crianças com índice TyG aumentado apresentam maior número de fatores de risco cardiometabólico, em relação ao HOMA-IR.

Métodos

Estudo PASE

Este estudo faz parte da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), um estudo transversal representativo, que avaliou a saúde cardiovascular de crianças em Viçosa, MG, Brasil (Milagres LD et al, 2017). A amostra deste estudo foi constituída de

251 crianças de 8 e 9 anos, matriculadas em escolas públicas (n=17) e privadas (n=7) da área urbana do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

Para o cálculo amostral, utilizou-se o programa OpenEpi, versão 3.03, a partir do número total de crianças matriculadas nas escolas urbanas de Viçosa (n=1.464). Considerou-se a prevalência de 50% para desfechos múltiplos, sendo o erro tolerado e o intervalo de confiança de 5% e 95%, respectivamente. Houve acréscimo de 20% para cobertura das perdas, resultando em um tamanho amostral de 366 crianças. Ao final da coleta de dados, a pesquisa apresentou 5% de perdas devido a não realização de todas as etapas do estudo por algumas crianças, sendo a amostra final constituída por 347 crianças.

Foram considerados como critérios de não inclusão as crianças com alguma alteração de saúde ou em uso de medicamentos que pudessem interferir no metabolismo lipídico e estado nutricional.

O processo de amostragem casual estratificada dos escolares foi realizado, onde o número de crianças a ser amostrado em cada escola foi referente à ponderação por escola em função do seu porte. Posteriormente, foi realizado o sorteio utilizando-se tabela de números aleatórios, até completar o número de alunos necessários por escola.

Variáveis do estudo

A aferição de peso e estatura foi realizada por meio de balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100 gramas. Os indivíduos foram pesados em posição ortostática, descalços e com roupas leves. A estatura foi aferida por meio do estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo horizonte, MG, Brasil) com extensão de 2 metros, graduado em centímetros e subdividido em milímetros. A partir dos valores obtidos, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado. O estado nutricional foi avaliado a partir do IMC/idade, sendo consideradas eutróficas, as crianças que apresentaram $\text{escore-z} \geq -2$ e < 1 , e com excesso de peso (sobrepeso + obesidade) aquelas que apresentaram $\text{escore-z} \geq 1$ (WHO, 2007).

O perímetro da cintura (PC) foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, graduada em centímetros e subdividida em milímetros. Considerou-se adiposidade abdominal excessiva os valores acima do percentil 90 de acordo com idade e sexo (Barbosa Filho et al, 2014). Foi calculada a relação cintura/estatura (RCE) a partir da divisão da medida

da cintura (cm) pela estatura (cm), adotando-se valores maiores ou iguais a 0,5 para classificar o risco (Ashwell M et al, 2005).

A gordura corporal total e central (gordura androide-GA e ginoide-GG) foi avaliada pelo método de absorciometria de dupla energia de raios X na posição supina no setor de Diagnóstico por Imagem na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A GA compreende a região entre as costelas e a pelve, sendo que a demarcação superior foi feita a 20% da distância da crista ilíaca e do pescoço, e a demarcação inferior feita acima da pelve. A medida da região ginoide incluiu o quadril, as coxas e as sobreposições das regiões das pernas e do tronco, sendo a demarcação superior feita abaixo da crista ilíaca em uma distância de 1,5 vezes da altura androide (Mazes RB, et al, 1990). A relação da GG e GA foi estimada e o excesso de gordura corporal foi classificado com valores maiores ou iguais ao percentil 85 para idade e sexo.

O perímetro do pescoço (PP) foi avaliado com a criança em pé, ereta, no plano horizontal de Frankfurt, utilizando uma fita métrica inextensível (TBW®, São Paulo, Brasil), exatamente abaixo da proeminência laríngea no pescoço, perpendicularmente ao maior eixo do pescoço. Foi exercida pressão mínima, com o contato completo da fita com a pele. Os valores aumentados foram classificados de acordo com os pontos de corte propostos por Nafiu et al, 2010.

A pressão arterial foi aferida com a criança sentada em três tempos com intervalo de 5 minutos, sendo considerada a média para classificação de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016). A hipertensão arterial foi classificada quando a pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) foram superiores ao percentil 95, de acordo com a idade, sexo e percentil de altura (Malachias MVB et al, 2016). Foi utilizado equipamento de insuflação automática Omron® (HEM 907, Vernon Hills, IL, EUA).

As amostras de sangue venoso foram coletadas entre 8h e 10h, após o jejum noturno de 12 horas e centrifugadas a 1.000 x g por 10 minutos a 4°C. Determinou-se o colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c, triglicerídeo (TG) e Proteína C reativa ultrasensível (PCR-US) e ácido úrico pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil) e dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China) no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV). As razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c foram calculadas e o colesterol não-HDL-c foi estimado pela fórmula: Colesterol não-HDL-c = CT - HDL-c. A classificação do perfil lipídico foi realizada segundo a Sociedade Brasileira de

Cardiologia (Faludi AA, 2017). As concentrações séricas de leptina, ApoA1, ApoB e homocisteína foram analisadas através de kits comerciais ELISA, nefelometria (Beckman Coulter) e quimioluminescência (protocolos padronizados do Diagnóstico Brasil), respectivamente. As variações intra-ensaio foram 4% tanto para ApoA1, quanto para ApoB. Valores maiores ou iguais ao percentil 85 foram considerados em risco para a classificação da proteína C reativa ultrasensível, leptina, homocisteína, ácido úrico, ApoA1, ApoB e razão ApoB/ApoA1, por não existirem pontos de corte para a faixa etária estudada.

Em relação a atividade física, a metodologia adotada de acordo com Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008. As concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum foram utilizadas para cálculo do modelo de avaliação da homeostase da insulina – resistência à insulina (HOMA-IR), por meio da fórmula: glicemia de jejum (mmol/mL) x insulinemia de jejum (μ U/mL) / 22,5. O TyG foi estimado pela fórmula $\ln [TG \text{ (mg/dl)} \times \text{glicemia (mg/dl)} / 2]$ (Guerrero-Romero et al, 2010). Valores de HOMA-IR e TyG superiores ao percentil 75 da amostra foram considerados elevados e indicativos de resistência à insulina, por não haver pontos de corte estabelecido para crianças menores de 10 anos.

Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os testes Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher foram utilizados para comparar as prevalências de TyG e HOMA-IR aumentados segundo os fatores de riscocardiometa bólico.

Posteriormente, a Regressão de Poisson com variância robusta foi realizada para estimar a associação de fatores de risco cardiometabólico (variável independente) com HOMA-IR e Índice TyG elevados (> percentil 75). A razão de prevalência com intervalo de confiança de 95% foi utilizada para mensurar a força da associação.

Inicialmente, foram estimados modelos brutos para verificar a associação dos fatores de risco cardiometabólico com os índices TyG e HOMA. Depois, todos os fatores foram incluídos conjuntamente nos modelos ajustados por variáveis de confundimento, identificadas com base nos seguintes critérios: $p \leq 0,2$ na análise bruta ou que tem sido associado a variável dependente (Victoria CG et al, 1997). O teste de *goodness-of-fit* foi utilizado para avaliar o ajuste final do modelo. Considerou-se como referência as crianças com índice TyG e HOMA-IR < percentil 75, que correspondem aos valores de 8,29 e 1,42, respectivamente

Para a análise da regressão linear ajustada, as concentrações do TyG e do HOMA-IR (variável dependente) foram avaliadas segundo o número de fatores de risco cardiometabólico (PAS, PAD, ApoB/ApoA1, LDL-c aumentado, HDL-c baixo, PCR-US, leptina, homocisteína e ácido úrico aumentados). As variáveis de ajuste foram sexo, idade e tempo de atividade física (contínua) no modelo 1, acrescido do IMC no modelo 2. As análises estatísticas foram feitas nos softwares *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, versão 13.0, EUA) e Stata (Stata, versão 10.1, EUA). Considerou-se significância estatística os valores de $p < 0,05$.

Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki e todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer nº 663.171/2014). Todos os pais ou responsáveis legais leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram avaliadas 347 crianças, sendo 52,7% do sexo feminino.

Na análise bruta, o TyG aumentado esteve associado aos valores elevados da RCE, IMC, PP, PC, GG/GA, ApoB, ApoB/ApoA1, CT, LDL-c, CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, leptina e ácido úrico, e HDL-c baixo (Tabela 1). No modelo ajustado, a prevalência de TyG aumentado foi maior entre as crianças com PP, CT e ácido úrico elevados, e com HDL-c baixo, independente do ajuste pelo IMC, exceto para o PP (Tabela 2).

Na análise bruta, o HOMA-IR aumentado esteve associado aos valores elevados da RCE, IMC, PP, PC, GG/GA, TG, TG/HDL-c, PCR-US, e leptina, e HDL-c baixo, (Tabela 3). Após o ajuste, a prevalência de HOMA-IR aumentado foi maior entre crianças com PP e leptina elevados somente no modelo não ajustado pelo IMC (Tabela 4).

A análise de regressão linear ajustada mostrou associação direta entre o número de fatores de risco cardiometabólico (≥ 3) e o índice TyG ($\beta=0,11$; IC 95%: 0,05-0,16; $p<0,001$), independente do IMC. Para o HOMA-IR, foi encontrada associação direta entre o número de fatores de risco cardiometabólico (2 e ≥ 3), apenas no modelo não

ajustado pelo IMC ($\beta=0,26$; IC 95%: 0,07-0,45; $p=0,006$ e $\beta=0,76$; IC 95%: 0,40-1,11; $p<0,001$, respectivamente). (Figura 1).

Discussão

Observou-se neste estudo que a prevalência de crianças com índice TyG aumentado foi maior naquelas com CT e ácido úrico elevados, e baixo HDL-c, independente do IMC. Já a prevalência de crianças com HOMA-IR aumentado foi maior naquelas com PP e leptina elevados, somente no modelo não ajustado pelo IMC. Houve associação direta entre o TyG e o maior número de fatores de risco cardiometabólico (≥ 3) nas crianças, independente do IMC, não sendo o mesmo observado para o HOMA-IR.

Neste estudo, o PP aumentado esteve associado ao TyG e ao HOMA-IR elevados, nos modelos não ajustados pelo IMC. Resultados semelhantes foram encontrados por e Androutsos et al (2012) Jung et al (2017). A avaliação do PP é um método simples e não-invasivo, sendo este considerado bom preditor para a obesidade e, em crianças, apresentou boa correlação com alguns componentes da síndrome metabólica, tais como peso, perímetro da cintura e pressão arterial diastólica Hassan et al, 2015. The *Framingham Heart Study* mostrou que o PP esteve associado aos fatores de risco cardiometabólico (hipertensão, HDL-c baixo, triglicerídeos alto, diabetes, síndrome metabólica, HOMA-IR $\geq$ percentil 75), mesmo após o ajuste para o tecido adiposo visceral e subcutâneo. Sugere-se que o tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo pode ser um depósito de gordura diferenciado que confere maior risco cardiovascular que o tecido adiposo central (Preis et al, 2010). A concentração sistêmica de ácidos graxos livres é mais influenciada pela gordura subcutânea da parte superior do corpo, sugerindo que este depósito de gordura tem um importante papel nos fatores de risco cardiovasculares Nielson et al, 2004, uma vez que pode levar a RI, ao aumento da produção de VLDL-c e a disfunção endotelial (Koutsari et al, 2008).

Também foi observada associação direta entre as concentrações séricas de ácido úrico e o índice TyG. Em adultos o ácido úrico esteve associado em indivíduos com síndrome metabólica e LDL-c oxidada Silva et al 2015; Barbosa et al; 2011. O ácido úrico pode ser considerado um importante antioxidante do plasma humano, mas em concentrações séricas aumentadas pode ocasionar lesão direta do endotélio e alterações da função cardiovascular (Marion et al, 2011). Implicações no metabolismo de ácido

graxos, que resultaria no aumento da a concentração de triglicerídeos, podem explicar a associação entre o TyG e o ácido úrico (Matsuzawa Y et al, 1995; Matsuura F et al, 1998) e que esta apresenta-se mais intimamente associada ao aumento da produção do ácido úrico, em relação a gordura subcutânea (Matsuzawa Y et al, 1995). Estudos demonstraram que a concentração sérica de ácido úrico foi o melhor preditor para a gordura visceral em crianças (Mangee et al, 2013; Bassols et al, 2016). Acreditamos que a relação entre o TyG e o ácido úrico seja explicada por mecanismos que transcendem a ação antioxidante, sendo que a adiposidade pode mediar esta associação, já que estudos epidemiológicos identificaram forte associação entre adiposidade e triglicerídeos em crianças (Luciano R et al, 2017; Nielsen et al, 2018).

Neste estudo, o CT aumentado e HDL-c baixo estiveram associados ao TyG aumentado. Estes resultados corroboram com outros estudos em adultos (Sanches-Iñigo et al, 2015) e em crianças (Simental-Mendia et al, 2017). Em indivíduos com RI, ocorre o comprometimento do processo de oxidação dos ácidos graxos, pois o fluxo de ácidos graxos livre do tecido adiposo para outras regiões do organismo encontra-se aumentado (Simental-Mendia et al, 2008). Em indivíduos diabéticos, a dislipidemia é frequente, sendo caracterizada por triglicerídeos e LDL-c elevados, e HDL-c baixo (Abate et al, 1995; Siegel et al, 1996). Estudos mostram que estes achados clínicos podem ser encontrados antes da hiperglicemia, sendo influenciados pela hiperinsulinemia e RI (Tenenbaum et al, 2008; Eckel et al, 2014). Diante disso, acreditamos que mesmo em crianças jovens não diabéticas, a dislipidemia pode estar associada com alterações do metabolismo da glicose. Entretanto, mais estudos tornam-se necessários para investigação destas relações em crianças.

Outro resultado relevante foi que a leptina aumentada esteve associada ao HOMA-IR aumentado, no modelo não ajustado pelo IMC. A leptina é uma das principais adipocinas produzidas pelo tecido adiposo e desempenha papel importante no desfecho cardiometabólico associado ao excesso de peso (Arslan et al, 2010; Pires A et al, 2014). Ela atua na via de sinalização da insulina, alterando a cascata da fosforilação e prejudicando a ligação da insulina ao receptor das células (Niswender KD et al, 2004). Nossos resultados sugerem que crianças com concentração aumentada de leptina apresentaram maior prevalência de alterações no metabolismo da glicose.

No presente estudo, as crianças com três ou mais fatores de risco cardiometabólico apresentaram maiores valores do TyG, independente do IMC, não sendo o mesmo observado para o HOMA-IR. Até o momento, não foram encontrados

trabalhos similares com o índice TyG, de modo que nossos resultados ressaltam a importância desta relação já na infância.

Apesar dos progressos realizados na compreensão das causas e mecanismos envolvidos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes, as estratégias de prevenção têm sido insuficientes. As últimas estimativas mostraram que em 2013, o número de casos prevalentes de diabetes foi de 382 milhões de pessoas, e a expectativa é que atinja 592 milhões em 2035 (Forouhi et al, 2014). Portanto, a avaliação precoce da resistência à insulina torna-se de extrema importância para a identificação de crianças em risco, além dos esforços que devem ser concentrados na redução do peso corporal.

Uma das limitações deste estudo é a ausência de pontes de corte bem estabelecidos para a classificação da RI a partir dos índices TyG e HOMA-IR na faixa etária avaliada. No entanto, os pontos de corte utilizados neste estudo para a classificação do índice TyG (8,29) e HOMA-IR (1,42) aumentados estão próximos aos estabelecidos para crianças de outras faixas etárias, como proposto por Vieira- Ribeiro et al, 2018 que encontraram um valor de 7,88 para o TyG em crianças brasileira de 4 a 7 anos, e por Rocco et al, 2011 que encontraram valor de HOMA-IR para as meninas de 1,65 e para os meninos de 1,95 em adolescentes 10 a 19 anos . Por último, destacamos que o padrão ouro (clamp euglicêmico hiperinsulinêmico) para avaliar a RI não foi avaliado no estudo, e até o momento não foram encontrados trabalhos que avaliar

Conclui-se que o índice TyG aumentado esteve associado ao maior número de fatores de risco cardiometabólico nas crianças, independente do IMC, sugerindo que este possa ser um melhor indicador de resistência à insulina, em relação ao HOMA, na população estudada. Diante disto, e por ser de fácil utilização e de baixo custo, os autores sugerem a utilização do índice TyG para avaliação do risco cardiovascular em crianças saudáveis, tanto em atendimentos clínicos quanto em estudos epidemiológicos, como forma de prevenção das doenças cardiovasculares e diabetes em fase posteriores da vida. Entretanto, mais estudos tornam-se necessários para comparar a capacidade preditiva destes índices para a resistência à insulina, e sua relação com o risco cardiometabólico, de forma a melhor investigar estes achados em outras populações pediátricas.

Agradecimentos

Os autores agradecem as crianças e seus pais pela participação no estudo, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq- processos nº 407547/2012-6 e 478910/2013-4) pelo apoio financeiro e pela bolsa de produtividade de

HHM Hermsdorff, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsas de estudo, à BioClin pela doação de kits bioquímicos e ao Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Referências

- 1-Eddy D, Schlessinger L, Kahan R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009; 32(2): 361-6
- 2-Cleland SJ, Fischer BM, Colhoun HM, Sattar N, Petrie JR. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is “ Double diabetes” and what are the risks? *Diabetologia*. 2013; 56: 1462-1470.
- 3-Simental-Mendia LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in normal- weight children and adolescents. *Pediatr Res*. 2017; 82(6): 920-925.
- 4-Lee SH, Han K, Yang HK, Kim MK, Yoon KH, Kwon HS et al. Identifying subgroups of obesity using the product of triglycerides and glucose: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010. *Clin Endocrinol*. 2015; 82: 213–20.
- 5-DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 233:214–23.
- 6- Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mds S, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93(3): 98-100.
- 7-Rodríguez-Móran M, Simental-Mendia LE, Guerrero Romero F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr*. 2017; 106 (6): 979-983.
- 8- Simental Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Días R, Rodríguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The triglycerides and glucose index is associated with cardiovascular risk factors in norma weight children and adolescents. *Pediatr Res*. 2017; 82(6): 920-925.

- 9-Vieira-Ribeiro S A, Fonseca PCA, Andreoli CS, Ribeiro AQ, Hermsdorff HHM, Pereira PF et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2018
- 10- Peplies J, Bornhorst C, Gunther K, Fraterman A, Russo P, Veidebaum T et al. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFIS. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016; 13:97.
- 11- Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE, González-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity, Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7): 3347-51
- 12- Sánchez-Íñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. The TyG index may predict the development of cardiovascular events. *Eur J Clin Invest*. 2015; 46(2): 189-97.
- 13- Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MS, Albuquerque FM, Castro APP, Pessoa MC et al. Vitamin D insufficiency /deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr*. 2017; 20(16): 2878-2886.
- 14- World Health Organization Growth reference data for 5-19 years. Geneva: WHO; 2007.
- 15- Barbosa-Filho VC, Silva-Lopes A, Fagundes RR, Campos W. Anthropometric indices among schoolchildren from a municipality in Southern Brazil: a descriptive analysis using the LMS method. *Rev Paul Pediatr*. 2014; 32: 333-41.
- 16- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for healthy risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005; 56: 303- 7.
- 17- Mazes RB, Barden HS, Hanson J. Dual-energy X-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51:1106-12.
- 18- Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel- Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high body mass index. *Pediatrics*. 2010; 2016; 126: 306-10.

- 19- Malachias MV, Souza WK, Plavinik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al. VII Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107:1-8.
- 20- Falud AA, Izar COM, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 2(1).
- 21- Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
- 22- Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT: The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol.* 1997. 26(1): 224-227.
- 23- Androutsos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y et al. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatr Obes* 2012;7:187-95.
- 24- Junge J, Engel C, Vogel M, Naumann S, Loffler M, Thiery J et al. Neck circumference for impairment of glucose tolerance as classic anthropometric parameters among healthy and obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30 (6): 643-650.
- 25- Hassan NE, Atef A, El-Masry AS, Ibrahim A, Shady MM, Al-Tohamy M et al. Neck circumference as a predictor of adiposity among Healthy and obese children. *J Med Sci.* 2015; 3(4): 558-62.
- 26- Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(7): 3347-51.
- 27- Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest.* 2004; 113 (11): 1582-8.
- 28- Koutsari C, Dumesic DA, Patterson BW, Votruba SB, Jensen MD. Plasma free fatty acid storage in subcutaneous and visceral adipose tissue in postabsorptive women. *Diabetes.* 2008; 57:1186–1194.
- 29- Silva HA, Carraro JCC, Bressan J, Hermsdorff HHM. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. *Eistein (São Paulo).* 2015; 13(2): 202-208.

- 30- Barbosa KBF, Volp ACP, Hermsdorff HMM, Navarro-Blasco I, Zulet AM et al. Relationship of oxidized low density lipoprotein with lipid profile and oxidative stress markers in healthy Young adults: a translational study. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10:61.
- 31- Marion M, Mainardi de Carvalho JA, Bochi GV, Sangoi MB, Moresco RN. Ácido úrico como fator de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica. *Rev. Bras. Farm.* 2011; 92(1): 3-8.
- 32- Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res* 1995; 3(Suppl. 2): 187S– 194S.
- 33- Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of acid uric than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998; 47(8): 929-33.
- 34- Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21(1): 1-7.
- 35- Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Prats-Puig A, Carreras Badosa G, Díaz-Roldán, Osiniri I et al. Uric acid, carotid intima-media thickness and body composition in prepubertal children. *Pediatr Obes*. 2016; 11(5): 375-82.
- 36- Luciano R, Shasha B, Spreghini MR, Del Fattore A, Rustico C, Sforza RW et al. Percentiles of serum uric acid and cardiometabolic abnormalities in obese italian children and adolescents. *Ital J Pediatr*. 2017; 43(1): 3.
- 37- Nielsen TRH, Fonvig CE, Dahl M, Mollerup PM, Lausten-Thomsen U, Pedersen O et al. Childhood obesity treatment; effects on BMI SDS, body composition, and fasting plasma lipid concentrations. *Plos One*. 2018; 14; 13(2).
- 38- Simental-Mendia LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6(4): 299-304

- 39- Abate N, Vega GL, Garg A, Grundy SM. Abnormal cholesterol distribution among lipoprotein fractions in normolipidemic patients with mild NIDDM. *Atherosclerosis* 1995;118:111–22.
- 40- Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PW. Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. *Metabolism*. 1996;45:1267–72
- 41- Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y. Optimal management of combined dyslipidemia: what have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol*. 2008;45:127–53.
- 42- Eckel RH, Cornier MA. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Med* 2014; 12:115.
- 43- Arslan N, Erdur B, Avdin A. Hormones and cytokines in childhood obesity. *Indian Pediatr*. 2010; 47(10): 829-39.
- 44- Pires A, Martins P, Pereira AM, Marinho J, Silva PV, Marquez M et al. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: Correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(11):691-697.
- 45- Niswender KD, Baskin DG, Schartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15(8): 362-9.
- 46- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014; 42(12): 698-702.
- 47- Rocco ER, Mory DB, Bergamin CS, Valente F, Miranda VL, Calegare BF. Optimal cutoff points for body mass index, waist circumference and HOMA-IR to identify a cluster of cardiometabolic abnormalities in normal glucose-tolerant Brazilian children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55:638–645

Tabela 1. Razão de prevalência bruta do índice TyG aumentado (> 8,29) segundo as variáveis de adiposidade corporal e clínico-metabólicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variável	Prevalência n (%)	RP bruta (IC 95%)	P valor
RCE			
≤ 0,5	64 (21,8)	1	
> 0,5	27 (46,6)	2,13 (1,50-3,03)	< 0,001
IMC (kg/m²)			
< Escore -z +1 e ≥ -2	47 (19,6)	1	
≥ Escore- z +1	44 (39,3)	2,00 (1,42-2,83)	< 0,001
PP (cm)			
Normal	67 (22,5)	1	
Aumentado	24 (45,3)	2,01 (1,39-2,89)	< 0,001
PC (cm)			
< Percentil 90	74 (23,2)	1	
≥ Percentil 90	17 (51,5)	2,22 (1,50-3,27)	< 0,001
GG/GA (%)			
< Percentil 85	69 (22,9)	1	
≥ Percentil 85	22 (43,1)	1,88 (1,28-2,74)	< 0,001
PAS (mmHg)			
Normal	83 (25,6)	1	
Aumentada	8 (29,6)	1,15 (0,62-2,13)	0,641
PAD (mmHg)			
Normal	89 (25,8)	1	
Aumentada	2 (33,3)	1,29 (0,41-4,06)	0,662
ApoB (mg/dl)			
< Percentil 85	51 (22,8)	1	
≥ Percentil 85	19 (51,4)	2,25 (1,51-3,35)	< 0,001
ApoA1 (mg/dl)			
≥ Percentil 85	77 (24,5)	1	
< Percentil 85	13 (25,8)	1,05 (0,63-1,75)	0,842
ApoB/ApoA1			
< Percentil 85	49 (22,1)	1	
≥ Percentil 85	20 (52,6)	2,38 (1,61-3,52)	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)			

Variável	Prevalência n (%)	RP bruta (IC 95%)	P valor
< 170	57 (20,7)	1	
≥ 170	34 (44,7)	2,16 (1,54- 3,04)	< 0,001
LDL-c (mg/dl)			
< 110	69 (22,9)	1	
≥ 110	22 (44,0)	1,91 (1,31-2,79)	< 0,001
HDL-c (mg/dl)			
< 45	41 (35,0)	1	
≥ 45	50 (21,3)	1,64 (1,08-2,48)	0,018
CT/HDL -c			
< Percentil 85	68 (22,7)	1	
≥ Percentil 85	23 (43,4)	1,90 (1,31-2,76)	< 0,001
LDL-c/HDL-c			
< Percentil 85	71 (23,7)	1	
≥ Percentil 85	20 (37,7)	1,26 (1,03-1,54)	0,024
PCR-US (mg/l)			
< Percentil 85	73 (24,6)	1	
≥ Percentil 85	18 (32,7)	1,48 (0,89-2,46)	0,127
Leptina (ng/ml)			
< Percentil 85	68 (23,4)	1	
≥ Percentil 85	19 (38,0)	1,62 (1,07-2,45)	0,020
Homocisteína (ng/ml)			
< Percentil 85	50 (25,3)	1	
≥ Percentil 85	20 (31,7)	1,25 (0,81-1,94)	0,303
Ácido úrico (ng/ml)			
< Percentil 85	47 (20,7)	1	
≥ Percentil 85	44 (35,2)	1,70 (1,19-2,40)	0,003

RCE, relação cintura estatura; IMC, índice de massa corporal; PP, perímetro do pescoço; PC, perímetro da cintura; GG, gordura corporal ginoide; GA, gordura corporal androide; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; ApoB, apolipoproteína B; ApoA1, apolipoproteína A1; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; PCR-US, proteína C-reativa ultrasensível. Regressão de Poisson

Tabela 2. Razão de prevalência ajustada do índice TyG aumentado (> 8,29) segundo as variáveis antropométricas e bioquímicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variáveis do modelo	RPajustada (IC 95%)¹	P valor	RP ajustada (IC 95%)²	P valor
PP (cm)				
Normal	1		1	
Aumentado	1,79 (1,23-2,59)	0,002	1,41 (0,88-2,23)	0,144
CT (mg/dl)				
< 170	1		1	
≥ 170	2,47 (1,76-3,45)	< 0,001	2,41 (1,72-3,36)	< 0,001
HDL-c (mg/dl)				
≥ 45	1		1	
< 45	1,52 (1,09-2,13)	0,013	1,61 (1,12-2,31)	0,009
Ácido úrico (ng/ml)				
< Percentil 85	1		1	
≥ Percentil 85	1,52 (1,09-2,13)	0,013	1,44 (1,02-2,03)	0,039

PP; Perímetro do pescoço; HDL-c, lipoproteína de alta densidade. ¹Modelo 1: ajuste por sexo, tempo de atividade física e idade. ²Modelo 2: Modelo 1+ IMC. Regressão de Poisson.

Tabela 3. Razão de prevalência bruta do HOMA-IR aumentado ($> 1,42$) segundo as variáveis de adiposidade corporal e clínico-metabólicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015

Variável	Prevalência n (%)	RP bruta (IC 95%)	P valor
RCE			
$\leq 0,5$	54 (18,5)	1	
$> 0,5$	34 (58,6)	3,16 (2,29-4,38)	$< 0,001$
IMC (kg/m^2)			
$< \text{Escore } -z +1 \text{ e } \geq -2$	36 (15,1)	1	
$\geq \text{Escore } -z +1$	52 (46,4)	3,06 (2,13-4,40)	$< 0,001$
PP (cm)			
Normal	56 (18,9)	1	
Aumentado	32 (60,4)	3,19 (2,31-4,40)	$< 0,001$
PC (cm)			
$< \text{Percentil } 90$	64 (20,2)	1	
$\geq \text{Percentil } 90$	24 (72,7)	3,60 (2,66-4,87)	$< 0,001$
GG/GA (%)			
$< \text{Percentil } 85$	66 (22,1)	1	
$\geq \text{Percentil } 85$	22 (43,1)	1,95 (1,33-2,86)	$< 0,001$
PAS (mmHg)			
Normal	79 (24,5)	1	
Aumentada	9 (34,6)	1,41 (0,80-2,48)	0,226
PAD (mmHg)			
Normal	86 (25,1)	1	
Aumentada	2 (33,3)	1,32 (0,42-4,18)	0,627
ApoB (mg/dl)			
$< \text{Percentil } 85$	55 (24,7)	1	
$\geq \text{Percentil } 85$	8 (21,6)	0,87 (0,45-1,68)	0,694
ApoA1 (mg/dl)			
$\geq \text{Percentil } 85$	10 (18,9)	1	
$< \text{Percentil } 85$	78 (26,3)	1,39 (0,77-2,51)	0,273
ApoB/ApoA1			
$< \text{Percentil } 85$	54 (24,3)	1	
$\geq \text{Percentil } 85$	9 (23,7)	0,97 (0,52-1,80)	0,933

Variável	Prevalêncian(%)	RPbruta(IC95%)	P valor
Colesterol total (mg/dl)			
< 170	69 (25,1)	1	
≥ 170	19 (25,3)	1,00 (0,65-1,56)	0,966
Triglicerídeos (mg/dl)[†]			
< 75	45 (19,4)	1	
≥ 75	43 (36,4)	1,87 (1,23-2,85)	< 0,001
LDL-c (mg/dl)			
< 110	76 (25,3)	1	
≥ 110	12 (24,5)	0,96 (0,56-1,64)	0,900
HDL-c (mg/dl)			
< 45	34 (29,3)	1	
≥ 45	54 (23,1)	1,87 (1,23-2,85)	0,003
Não HDL-c (mg/dl)			
< 130	79 (25,4)	1	
≥ 130	9 (23,1)	0,90 (0,49-1,66)	0,756
CT/HDL-c			
< Percentil 85	70 (23,5)	1	
≥ Percentil 85	18 (34,6)	1,47 (0,96-2,25)	0,075
LDL-c/HDL-c			
< Percentil 85	75 (25,2)	1	
≥ Percentil 85	13 (25,0)	0,99 (0,77-1,28)	0,980
TG/HDL-c			
< Percentil 85	70 (23,3)	1	
≥ Percentil 85	18 (36,7)	1,57 (1,03-2,40)	0,034
Não HDL-c/HDL-c			
< Percentil 85	71 (23,8)	1	
≥ Percentil 85	17 (32,7)	1,37 (0,80-2,32)	0,241
PCR-US (mg/l)			
< Percentil 85	67 (22,7)	1	
≥ Percentil 85	21 (38,2)	1,68 (1,12-2,50)	0,010
Leptina (ng/ml)			
< Percentil 85	60 (20,6)	1	
≥ Percentil 85	26 (52,0)	2,52 (1,77-3,57)	< 0,001

Variável	Prevalência (n%)	RP bruta (IC 95%)	Pvalor
Homocisteína (ng/ml)			
< Percentil 85	45 (22,8)	1	
≥ Percentil 85	18 (22,8)	1,25 (0,78-1,99)	0,349
Ácido úrico (ng/ml)			
< Percentil 85	52 (23,0)	1	
≥ Percentil 85	36 (29,0)	1,26 (0,87-1,81)	0,211

IMC, índice de massa corporal; GG, gordura corporal ginoide; GA, gordura corporal androide; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; ApoB, apolipoproteína B; ApoA1, apolipoproteína A1; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; PCR-US, proteína C-reativa ultrasensível. Regressão de Poisson

Tabela 4. Razão de prevalência ajustada do HOMA-IR aumentado (> 1,42) segundo as variáveis antropométricas e bioquímicas das crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015

Variáveis do modelo	RPajustada (IC 95%)¹	P valor	RPajustada (IC 95%)²	P valor
PP (cm)				
Normal	1		1	
Aumentado	2,68 (1,81-3,97)	<0,001	1,46 (0,90-2,39)	0,121
Leptina (ng/ml)				
< Percentil 85	1		1	
≥ Percentil 85	1,53 (1,01-2,32)	0,046	1,10 (0,72-1,67)	0,643

PP; Perímetro do pescoço; ¹Modelo 1: ajuste por sexo, tempo de atividade física e idade. ²Modelo 2: Modelo 1 + IMC. Regressão de Poisson.

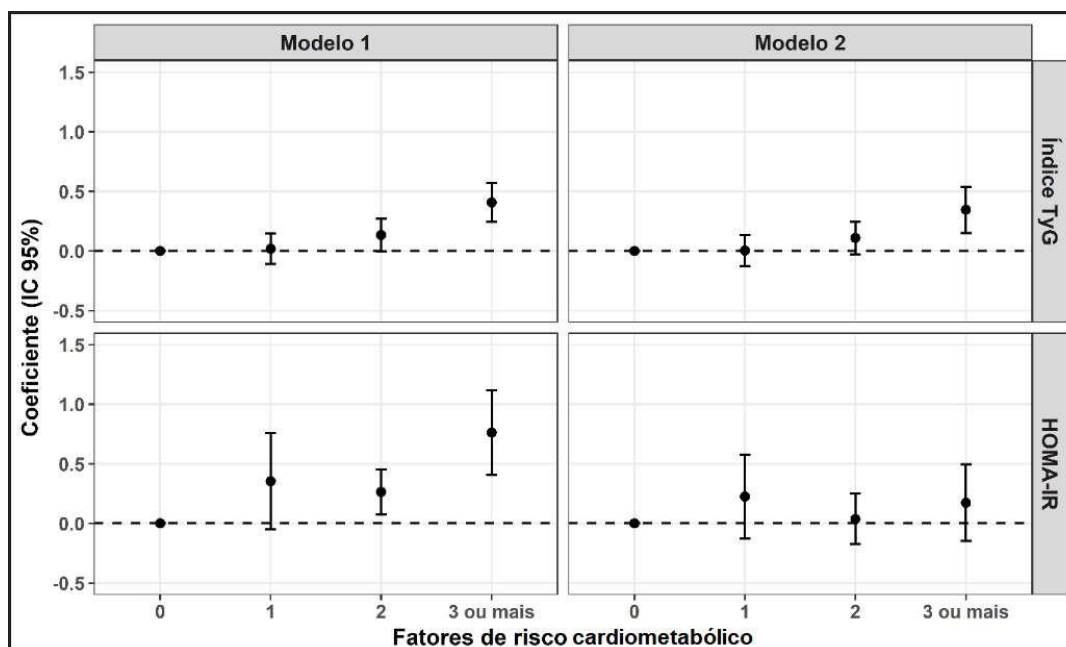


Figura 1: Associação do Índice TyG e HOMA-IR com o número de fatores de risco cardiometabólico em crianças. Modelo 1: ajustado por por sexo, idade e tempo de atividade física. Modelo 2 = Modelo 1 + IMC. Modelo de regressão linear múltipla ajustada.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das evidências sobre a razão ApoB/ApoA1 na patogênese das doenças cardiovasculares em adultos, este estudo se destaca por apresentar que mesmo em crianças saudáveis, essas alterações já podem estar presentes. De fato, alterações precoces no metabolismo lipídico podem aumentar a chance de eventos ateroscleróticos futuros. Não obstante, o acúmulo de fatores de risco cardiovasculares em crianças com razão ApoB/ApoA1 aumentada, reforça a ideia de que as doenças crônico-degenerativas são multifatoriais e que a presença de um fator de risco pode contribuir para a ocorrência dos demais. Isto reflete a complexidade das ações de intervenção em saúde. Além disto, é importante destacar que a identificação destes marcadores na infância, pode ajudar na prevenção de doenças futuras, pois a intervenção em crianças, público que está em fase de construção do estilo de vida, tende a ser mais eficaz que na população adulta.

Outro achado importante deste trabalho, foi que o Índice TyG esteve associado a um maior número de fatores de risco cardiometabólico, independente do IMC, não sendo o mesmo observado para o HOMA-IR. Uma vez que a prevalência do diabetes tipo 2 tem aumentado em muitos países, o uso de métodos mais simples e econômicos para a identificação de alterações no metabolismo da glicose é importante para as ações de saúde. Este estudo avaliou que, mesmo em crianças saudáveis, as alterações do metabolismo da glicose podem estar presentes, o que não necessariamente implica na ocorrência da doença, pois o diabetes, assim como as outras doenças crônicas degenerativas, tendem a ocorrer a longo prazo.

8. CONCLUSÕES GERAIS

No presente estudo, a maior razão ApoB/ApoA1 esteve associada ao excesso de peso e de adiposidade corporal (total e central), além do perfil lipídico alterado nas crianças. Além disso, houve associação direta entre a razão ApoB/ApoA1 e o número de fatores de risco cardiovascular, independentemente da idade e renda.

Destaca-se a utilização da razão ApoB/ApoA1 na prática clínica, por ser um importante indicador aterogênico para a predição do risco cardiovascular já na infância, de forma a complementar os parâmetros lipídicos convencionais, mesmo em crianças saudáveis. Em função do alto custo das dosagens destas lipoproteínas não-convencionais, o seu uso em pesquisas epidemiológicas se torna mais limitado.

Com relação a resistência à insulina, o índice TyG aumentado esteve associado ao maior número de fatores de risco cardiometabólico nas crianças, independente do IMC, o que sugere que este possa ser um melhor indicador de resistência à insulina, em relação ao HOMA, na população estudada. Diante disto, e por ser de fácil utilização e de baixo custo, os autores sugerem a utilização do índice TyG para avaliação do risco cardiovascular já na infância, tanto em atendimentos clínicos quanto em estudos epidemiológicos, como forma de prevenção das doenças cardiovasculares e diabetes em fase posteriores da vida. Entretanto, mais estudos tornam-se necessários para comparar a capacidade preditiva destes índices para a resistência à insulina, e sua relação com o risco cardiometabólico, de forma a melhor investigar estes achados em outras populações pediátricas.

Conclui-se que os marcadores cardiometabólicos não tradicionais, tais como a razão ApoB/ApoA1 e o índice TyG, estiveram associados ao maior risco cardiovascular em crianças saudáveis.

9. ANEXO

Anexo - Carta de aprovação do comitê de ética

10. APÊNDICES

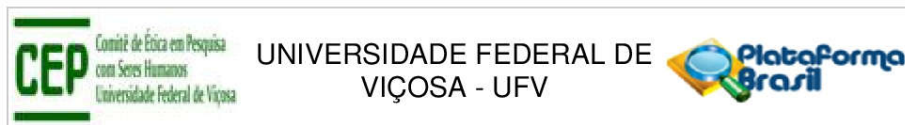
Apêndice A- Questionário PASE

Apêndice B- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice C- Questionário de frequência de consumo alimentar

Apêndice C- Lista de escolas públicas e particulares do estudo

Apêndice E- Desenho elaborado pelas crianças do estudo



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: Juliana Farias de Novaes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19532414.9.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 663.171

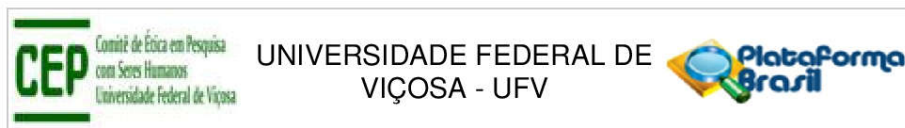
Data da Relatoria: 03/06/2014

Apresentação do Projeto:

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

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

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



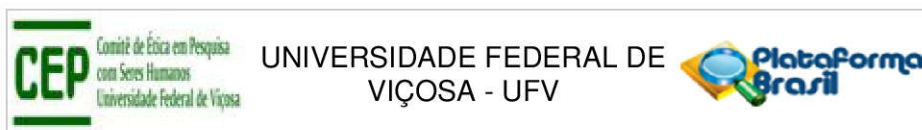
Continuação do Parecer: 663.171

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 663.171

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

Objetivo da Pesquisa:

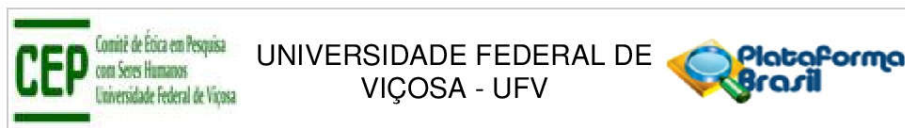
De acordo com o documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", o objetivo do projeto é: "Avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores indicam no documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", os seguintes Riscos: "A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores." e os seguintes benefícios: "Os resultados de ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância serão apresentados para a Prefeitura Municipal de Viçosa com o objetivo de subsidiar as políticas públicas de saúde, bem como os programas de atenção à saúde de crianças, de forma a aprimorar a prática dos profissionais envolvidos na área de saúde pública, especialmente aqueles do município de Viçosa e microrregião. O objetivo é estabelecer uma relação de diálogo entre pesquisadores e sociedade, fortalecendo a integração ensino-pesquisa

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

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



Continuação do Parecer: 663.171

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

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Projeto analisado durante a 3ª reunião de 2014.

VICOSA, 27 de Maio de 2014

Assinado por:
Patrícia Aurélia Del Nero
(Coordenador)

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



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

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



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

PASE

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



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

PASE

Câncer	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		AVCM	
Derrame/AVC	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		DISM	
Dislipidemia	(0) Não (1) Sim (77) NI/NSA			
47. A mãe/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____			MFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACM			QUACM	
48. O pai/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____			PFUMA	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACP			QUACP	
49. A mãe consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____			MBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEM			QBEM	
50. O pai consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): _____			PBEBE	
CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEP			QBEP	
51. A criança possui algum problema crônico de saúde (ASMA, DM, DISLIPIDEMIA, HAS, CÂNCER)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____			PRSAU	
52. A criança possui algum tipo de restrição alimentar (alergia/intolerância alimentar)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual restrição? _____			RESAL	
53. A criança usa alguma medicação? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____			MED	
54. A criança foi amamentada? (0) Sim (1) Não (77) NI CASO A RESPOSTA SEJA NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NAS QUESTÕES 47 E 48.			AMAM	
55. Qual foi a duração do aleitamento materno exclusivo? _____ () dias () meses (77) NI			AME (DIAS)	
56. Qual foi a duração do aleitamento materno TOTAL? _____ () dias () meses (77) NI			AMC (DIAS)	
57. A criança utilizou fórmula infantil/leite em pó/leite de vaca antes de completar 6 meses de nascimento? (0) Não (1) Sim (77) NI			FORM	
58. Qual o peso da criança ao nascer? _____ g (77) NI			PN	
PERCEPÇÃO ATIVIDADE FÍSICA SEGUNDO OS PAIS				
59. Quanto tempo diariamente a criança passa em frente à TV, <i>video game</i> , computador? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			TEMDI	
60. A criança pratica alguma atividade física fora da escola? (0) Sim (1) Não *CASO A RESPOSTA SEJA (1) NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA EM DURAÇÃO.			ESPOR	
Qual: _____ Duração: _____ Hora/semana			DURA	
61. Quanto tempo a criança passa sentada brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			CRISEN	
62. Quanto tempo a criança realiza atividades mais intensas (bola, bicicleta, brincando na rua)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			CRIBRI	
63. Quanto tempo ao longo do dia a criança se expõe ao sol (ir a pé para a escola, brincar rua/quintal)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas			EXPSO	
64. Você tem o hábito de passar filtro solar na criança? (1) Todos os dias (2) As vezes (3) Nunca			HFS	
PERCEPÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA PELOS PAIS				
65. Você tem o conhecimento da alimentação que é servida na escola do para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI			CONH	
66. Você gosta da merenda que é servida para a criança na escola? (0) Sim (1) Não (77) NI			GOALI	
67. Em sua opinião, a quantidade servida é satisfatória? (0) Sim (1) Não (77) NI			QUAS	
68. Caso a escola não forneça mais a merenda, você teria condições financeiras de mandar lanche todos os dias para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI			COND	
69. Você costuma mandar algum lanche para a criança na escola quando ele/a está na escola? (0) Sim (1) Não Qual? _____ Por quê? _____			LANC	



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

PASE

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

Prof^a. Juliana Farias de Novaes
Coordenadora do projeto –
DNS/UFV

Ana Paula Pereira Castro
Doutoranda

Luana Cupertino Milagres
Mestranda

Fernanda M. de Albuquerque
Mestranda

Mariana De Santis Filgueiras
Mestranda

Naruna Pereira Rocha
Mestranda

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

Eu, _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo acima descrito, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro também que autorizo de livre e espontânea vontade, a participação do meu filho(a) _____ e que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
Viçosa, ____ de _____ de 2015
Assinatura: _____

Apêndice C





