

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**COMPARAÇÃO DOS COMPONENTES
DA SÍNDROME METABÓLICA EM
ADOLESCENTES EM DOIS PERÍODOS
TEMPORAIS**

TESE DE DOUTORADO

MIRIAM BEATRÍS RECKZIEGEL

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

**COMPARAÇÃO DOS COMPONENTES
DA SÍNDROME METABÓLICA EM
ADOLESCENTES EM DOIS PERÍODOS
TEMPORAIS**

MIRIAM BEATRÍS RECKZIEGEL

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutora.

Orientadora: Prof^a. Dra. Elza Daniel de Mello

Porto Alegre, Brasil

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Reckziegel, Miriam Beatrís
COMPARAÇÃO DOS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA
EM ADOLESCENTES EM DOIS PERÍODOS TEMPORAIS / Miriam
Beatrís Reckziegel. -- 2019.
203 f.
Orientadora: Elza Daniel de Mello.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes.
2. Resistência à insulina. 3. Obesidade. 4. Técnicas
de Diagnóstico . 5. Estudos longitudinais. I. Mello,
Elza Daniel de, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

09 / 12 / 2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dra. Juliana Paludo Vallandro
Escola de Ciências da Saúde/Curso de Nutrição
Centro Universitário Ritter dos Reis

Prof. Dr. Guilherme Guaragna Filho
Departamento de Pediatria/Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Clécio Homrich da Silva
Departamento de Pediatria/PPGSCA
Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

*Dedico este trabalho aos seres humanos
iluminados de todos momentos
Ao Paulo, Bernardo e Helena, meus amores e
parceiros além da vida.
À minha mãe, exemplo de mulher, meu porto
seguro*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Elza Daniel de Mello, por sua participação nesse processo de construção de conhecimento e por me oportunizar momentos de convívio e crescimento pessoal e profissional.

À Dra. Hildegard Hedwig Pohl, por todo o apoio recebido, desde o ingresso como professora da Universidade. Pela amizade, exemplo e parceria.

À professora Dr. Miria Susana Burgos (*in memoriam*), por compartilhar o ideal de buscar a promoção da saúde das crianças e adolescentes, iniciando de forma conjunta o projeto Saúde dos Escolares, em 2004 na UNISC. Sua determinação e dedicação à nossa profissão inspiram as pessoas que a conheceram.

Aos bolsistas do Laboratório de Atividade física e Saúde – LAFISA, que compartilham nosso ideal de ensino, pesquisa e extensão com vistas à promoção da saúde.

As crianças e adolescentes da pesquisa “Saúde dos Escolares”, por participarem das coletas de dados, e a seus pais pelo consentimento, por acreditarem na nossa proposta e contribuírem para o desenvolvimento desta área na Universidade.

À secretaria do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, em nome de Rosane Blanguer, pelo auxílio em todo processo.

A todos que de uma forma ou outra contribuíram e torceram pela minha conquista, obrigada de coração!

RESUMO

Introdução: Nas últimas décadas, considerando a epidemia da obesidade infanto-juvenil, ganha destaque a sua relação com a resistência à insulina (RI), representando a base fisiopatológica para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM). Muito tem sido publicado sobre o diagnóstico de SM nesta faixa etária, entretanto, a maioria dos estudos tem o delineamento transversal, permanecendo pontos que devem ser elucidados com pesquisas que analisem alterações dos componentes da SM da infância à adolescência, principalmente no Brasil. Na perspectiva de ampliar o diagnóstico precoce, o índice TyG, um produto a partir dos níveis de triglicérides (TG) e glicemia (G) em jejum, tem sido proposto como uma expressão logarítmica, com resultados promissores como um marcador de baixo custo para determinação de RI. Entretanto, valores para idade e sexo não estão ainda bem estabelecidos, necessitando ser mais amplamente investigados, principalmente na população pediátrica. O acompanhamento da evolução das crianças com alteração nos componentes da SM por um período de tempo, poderá possibilitar a obtenção da incidência de agravos nestes componentes, uma vez que alterações metabólicas, clínicas e antropométricas são mutáveis, principalmente no período da puberdade, justificando-se a importância de estudos longitudinais. **Objetivo:** Analisar incidência, persistência e resolução dos componentes da SM (obesidade, RI, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica), na transição da infância à adolescência e sua relação com o escore contínuo de risco metabólico (cMets). Identificar qual dos componentes da SM avaliados melhor prediz a evolução do risco cardiometabólico nos dois períodos temporais. **Método:** Estudo de coorte observacional de base populacional escolar, que contou com 469 crianças e adolescentes avaliadas na linha de base (T0) e reavaliadas após seguimento médio de 3 anos (T1). Foram estudadas variáveis antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas de forma individual e agrupadas pelo cMetS em dois períodos temporais. A RI foi avaliada pelo índice TyG ($\text{Log}_n [\text{TG (mg/dL)} \times \text{G em jejum (mg/dL)} / 2]$), após definição de pontos de corte para a população pediátrica. O cMetS foi calculado utilizando a soma do escore Z de componentes de risco da SM: circunferência da cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), TG, colesterol de alta densidade (HDL-c; *high density lipoprotein*) e G. Os valores de HDL-c foram multiplicados por - 1, por indicarem uma relação inversa com os fatores de risco às doenças cardiovasculares. O risco cardiometabólico foi definido como “elevado” quando cMetS apresentava-se ≥ 1 desvio padrão acima da média na população estudada. Posteriormente, com o delta entre T1 e T0, os sujeitos foram categorizados pela presença de risco em grupos controle (GC), resolução (GR), incidente (GI) e persistente (GP), dicotomizando a SM. A estabilidade e instabilidade da SM da infância à adolescência foi definida pela manutenção ou não da classificação da SM nos dois períodos temporais. Os valores de corte do TyG para RI foram obtidos usando a *receiver operation characteristic* (ROC), com definição de sensibilidade (S), especificidade (E) e a *area under the curve* (AUC) ROC, tendo como padrão de referência o *Homeostatic Model Assessment of Insuline Resistance* (HOMA-IR). Modelos da Regressão de Poisson foram utilizados para avaliar a relação entre as trajetórias dos grupos (GC, GR, GI e GP), ajustados pela condição socioeconômica, tipo e localização da escola. **Resultados:** O TyG se mostrou um instrumento útil na identificação da RI, sendo proposto ponto de corte para adolescentes de $\geq 7,94$, apresentando curva ROC de 0,64, que demonstra um poder discriminativo moderado. Entretanto, quando acrescido de variáveis antropométricas de excesso de peso (TyG-índice de massa corporal (IMC) e gordura visceral (TyG-CC) estes índices atingiram valores superiores a 0,79, ampliando a utilidade potencial para diagnóstico. Os resultados do estudo longitudinal indicam que crianças e adolescentes avaliadas apresentaram agravos individualmente nas variáveis de CC, PAS e PAD, e melhoras no perfil HDL-c, no período de seguimento de 3 anos. Já na análise do risco metabólico, a maioria apresentou estabilidade, mantendo-se no GP ou GC. O excesso de peso em T0, avaliado

pelo IMC, configurou 4,16 vezes mais chance de ter incidência da SM em T1, quando comparado com baixo peso/eutrófico. Já no risco aumentado pela CC, a chance foi 2,69 vezes maior de SM. Baixos valores de TyG-IMC, indicador de RI, mostrou-se um fator protetor para a resolução da SM, no período de seguimento. **Conclusões:** Os resultados apontam o TyG com bom poder discriminatório para o diagnóstico de RI em adolescentes, principalmente quando associados ao IMC e à CC. A elevação do IMC e CC na infância confere substancial aumento na incidência do risco cardiometabólico na adolescência, e uma redução TyG-IMC, melhora a resolução. As evidências sugerem que o acompanhamento de variáveis antropométricas (CC e IMC) e metabólicas (TyG-IMC) na infância pode predizer a SM em períodos posteriores. O excesso de peso aumentou a incidência nesse período temporal, enquanto ter baixa RI apresentou ser um fator de resolução da SM. Enfrentar um problema tão complexo como a SM e os resultados conflitantes na literatura destaca a necessidade de priorizar estudos longitudinais sobre a SM e seus componentes nessa faixa etária, crucial quando se prima pela promoção da saúde e prevenção de desfechos cardiovasculares.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; Criança; Adolescente, Resistência à Insulina, Obesidade; Sensibilidade e Especificidade; Estudos Longitudinais; Técnicas de Diagnóstico, Endócrino; Endocrinologia.

ABSTRACT

Introduction: In the last decades, considering the epidemic of obesity in children and adolescents, its relationship with insulin resistance (IR) has come forward, representing the pathophysiological basis for the development of metabolic syndrome (MS). Much has been published about the diagnosis of MS in this age group, however, most studies have a cross-sectional design, and points should be elucidated with studies that analyze changes in the components of MS from childhood to adolescence, especially in Brazil. Intending to increase the chance for early diagnosis, the TyG index, a product based on fasting triglyceride (TG) and glucose (G) levels, has been proposed as a logarithmic expression, with promising results as a low cost marker to determine IR; however, values for age and gender are not yet well established, needing to be further investigated, especially in the pediatric population. Monitoring the components of MS over a period of time may enable to obtain the incidence of deterioration in these components, since metabolic, clinical and anthropometric changes vary, especially during puberty, therefore justifying the importance of longitudinal studies.

Objective: To analyze the incidence, persistence and resolution of the components of MS (obesity, IR, dyslipidemia, and systemic arterial hypertension) in the transition from childhood to adolescence and their relationship to the continuous metabolic score (cMets) in order to identify which of the evaluated MS components best predicts the progression of cardiometabolic risk in both time periods. **Method:** A observational scholar population-based cohort study of 469 children and adolescents assessed at baseline (T0) and reassessed after a mean follow-up of 3 years (T1). Anthropometric, biochemical, blood pressure and metabolic variables were studied individually and grouped by cMetS in two time periods. IR was assessed by the TyG index ($\text{Log}_n [\text{TG (mg/dL)} \times \text{fasting G (mg/dL)} / 2]$) after setting cutoff points for the pediatric population. The cMetS was calculated using the sum of the Z-scores of MS risk components: waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), TG, high density cholesterol (HDL-c; high density lipoprotein) and G. HDL-c values were multiplied by -1, since they have an inverse relationship with risk factors for cardiovascular disease. Cardiometabolic risk was defined as “high” when cMetS was ≥ 1 standard deviation above average in the population studied. With the delta between T1 and T0, the subjects were classified by risk in control (CG), resolution (RG), incidence (IG), and persistence (PG) groups, dichotomizing MS. The stability and instability of MS from childhood to adolescence was defined by persistence or not of the MS classification in both time periods. TyG cutoff values for IR were obtained using the receiver operation characteristic (ROC), with definition for sensitivity (Sen), specificity (Sp) and ROC area under the curve (AUC), using the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) as a reference standard. Poisson regression models were used to evaluate the relationship between group progression (CG, RG, IG, and PG), adjusted for socioeconomic status, type, and school location. **Results:** TyG proved to be a useful tool in the identification of IR; a cut-off point of ≥ 7.94 was proposed for adolescents, with a ROC curve of 0.64, a moderate discriminative power. However, when added to anthropometric variables of excess weight (TyG-body mass index (BMI) and visceral fat (TyG-WC)), these indices reached values above 0.79, increasing the diagnostic potential. The results of the longitudinal study indicate that the children and adolescents evaluated presented individual deterioration in the variables of WC, SBP and DBP, and improvements in the HDL-c profile during the 3-year follow-up. In the metabolic risk analysis, the majority presented stability, remaining in the PG or CG. Children with excess weight at T0, assessed by BMI, were 4.16 times more likely to have MS, as compared with low/normal weight. Those with increased risk according to WC, had 2.69 times higher chance for MS. Low values of TyG-BMI, indicator of IR, proved to be a protective factor for the resolution of MS in the follow-up period. **Conclusions:** The results indicate that TyG has good discriminatory power for the diagnosis of

IR in adolescents, especially when associated with BMI and WC. High BMI and WC in childhood bring a substantial increase in the incidence of cardiometabolic risk in adolescence, and a reduction in TyG-BMI improves resolution. Evidence suggests that monitoring anthropometric (WC and BMI) and metabolic (TyG-BMI) variables in childhood may predict MS later in life. Excess weight increased the incidence in this time period, while having low IR was a factor in favor of MS resolution. Facing a problem as complex as MS and the conflicting results in the literature emphasize the need to prioritize longitudinal studies on MS and its components in this age group, crucial when it comes to health promotion and prevention of cardiovascular results.

.

Keywords: Metabolic Syndrome; Child; Adolescent, Insuline Resistance, Obesity; Sensitivity and Specificity; Diagnostic Techniques, Endocrine; Endocrinology; Longitudinal Studies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Fluxograma das coletas de dados e sua relação com os objetivos do estudo...	43
Quadro 2 – Fluxograma das análises de dados em resposta ao objetivo geral do estudo...	43
Artigo 1 – O ÍNDICE TRIGLICERÍDIO-GLICOSE (TYG) COMO INDICADOR DE RESISTÊNCIA À INSULINA E RISCO CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES	
Figura 1 – Curvas ROC do índice triglicérides/glicemia (TyG) por média do <i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i> (HOMA-IR) geral e por sexo.....	69
Figura 2 – Curvas ROC do índice triglicérides/glicemia (TyG), do índice triglicérides/glicemia e circunferência da cintura (TyG-CC) e do índice triglicérides/glicemia e índice de massa corporal (TyG-IMC) por média do <i>homeostatic model assessment of insulin resistance</i> : geral, por sexo e faixa etária.....	71
Quadro 1 – Características da amostra e pontos de corte do TyG de estudos com crianças e adolescentes, em ordem cronológica.....	74
Artigo 1 – THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX (TYG) AS AN INDICATOR OF INSULIN RESISTANCE AND CARDIOMETABOLIC RISK IN ADOLESCENTS	
Figure 1 – ROC curves for the triglycerides/glucose index (TyG) homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) mean, total, and sex stratified.....	95
Figure 2 – ROC for triglycerides/glucose index (TyG), triglycerides/glucose index and waist circumference index (TyG-WC), and triglycerides/glucose index and body mass index (TyG-BMI) per mean of the homeostatic model assessment of insulin resistance: general, per sex, per age group.....	98
Tableau 1 – Sample characteristics and TyG cutoff points from studies in children and adolescents, in chronological order.....	101
Artigo 2 – COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: acompanhamento em dois períodos temporais	
Figura 1 – Comparativo da avaliação dos componentes do risco cardiometabólico individuais nos dois períodos temporais (T0 – 2011 e T1 – 2014).....	124

Figura 2 – Descrição dos componentes da síndrome metabólica, subdivididos para representar a proporção de cada categoria: incidente, resolução, persistente e controle. A direita a categorização do escore de risco metabólico contínuo, como referência..... 125

Artigo 2 – METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN ADOLESCENTS:

Follow-up over two time periods

Figure 1 – Comparison of the components of individual cardiometabolic risks in the two time periods (T0 – 2011 and T1 – 2014)..... 159

Figure 2 – Description of the components of metabolic syndrome subdivided to represent proportion of each category: incidence, resolution, persistence and control. As reference, the continuous metabolic risk score is at the right..... 159

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – População e amostra dos alunos de Santa Cruz do Sul.....	41
 Artigo 1 – O ÍNDICE TRIGLICERÍDIO-GLICOSE (TYG) COMO INDICADOR DE RESISTÊNCIA À INSULINA E RISCO CARDIOMETABÓLICO EM ADOLESCENTES	
Tabela 1 – Características antropométricas e bioquímicas dos adolescentes por sexo...	67
Tabela 2 – Distribuição dos percentis do índice triglicerídeos/glicemia (TyG) por sexo e faixa etária dos adolescentes.....	68
Tabela 3 – Valores dos pontos de corte do índice triglicerídeos/glicemia (TyG) para resistência insulínica, com sensibilidade e especificidade, conforme sexo e faixa etária	69
Tabela 4 – Caracterização das variáveis analisadas de acordo com o ponto de corte para resistência à insulina e do índice triglicerídeo/glicemia (TyG), por sexo.....	70
Tabela 5 – Comparativo dos índices triglicerídeos/glicemia (TyG), triglicerídeos/glicemia e circunferência da cintura (TyG-CC) e triglicerídeos/glicemia e índice de massa corporal (TyG-IMC) para predição de resistência insulínica conforme sexo e faixa etária.....	72
 Artigo 1 – THE TRIGLYCERIDE-GLUCOSE INDEX (TYG) AS AN INDICATOR OF INSULIN RESISTANCE AND CARDIOMETABOLIC RISK IN ADOLESCENTS	
Table 1 – Anthropometric and biochemical characteristics of the adolescents according to sex.....	94
Table 2 – Percentiles distribution of the triglycerides/glucose indexes (TyG) according to sex and age group.....	95
Table 3 – Values for cutoff points for the triglycerides/glucose index (TyG) for insulin resistance, with sensitivity and specificity, according to sex and age group.....	96
Table 4 – Variables analyzed according to the cutoff points for insulin resistance and the triglyceride/glucose index (TyG), according to sex.....	97
Table 5 – Comparison of the triglycerides/glucose (TyG), triglycerides/glucose and waist circumference (TyG-WC), and triglycerides/glucose and body mass indexes (TyG-BMI) to predict insulin resistance according to sex and age group.....	99

Artigo 2 – COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: acompanhamento em dois períodos temporais

Tabela 1 – Caracterização antropométrica, bioquímicas, fisiológica e metabólica das crianças e adolescentes, nos dois períodos temporais (2011 e 2014).....	123
Tabela 2 – Estabilidade e instabilidade da classificação do risco metabólico, um comparativo entre T0 e T1.....	125
Tabela 3 – Componentes da síndrome metabólica e variáveis associadas de acordo com grupos incidente, persistente, resolução e controle.....	127
Tabela 4 – Componentes da síndrome metabólica e variáveis associadas nos modelos de Regressão de Poisson.....	126

Artigo 2 – METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN ADOLESCENTS: Follow-up over two time periods

Table 1 – Anthropometric, biochemical, physiological and metabolic characteristics of children and adolescents, in both time periods (2011 e 2014).....	158
Table 2 – Stability and instability of the metabolic risk classification, comparison between T0 and T1.....	160
Table 3 – Components of metabolic syndrome and variables associated according to the groups incidence, persistence, resolution, and control.....	161
Table 4 – Components of metabolic syndrome and variables associated in the Poisson Regression models.....	162

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AGL	Ácido Graxo Livre
AHA	American Heart Association
ATP III	Adult Treatment Panel III
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CC	Circunferência da Cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
C/HTG	Cintura Hipertrigliceridêmica
cMetS	<i>Continuous Metabolic Risk Score</i>
CP	Circunferência do Pescoço
CT	Colesterol Total
DC	Dislipidemia Combinada
DCV	Doença Cardiovascular
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>
E	Especificidade
G	Glicose
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	<i>High-density lipoprotein cholesterol</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HTG	Hipertrigliceridemia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IDL-c	<i>Intermedial-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LAP	Produto de Acúmulo de Lipídios
LDL-c	<i>Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>

NCEP	National Cholesterol Education Program
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
siMS	<i>Continuous MS Score</i>
PsiMS	<i>Pediatric siMS Score</i>
RCE	Relação Cintura-Estatura
RCE/HTG	Cintura/Estatura Hipertrigliciridêmica
RI	Resistência à Insulina
RM	Risco Metabólico
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
S	Sensibilidade
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SM	Síndrome Metabólica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TG/HDL-c	Relação TG e HDL-c
TyG	Índice Triglicerideo e Glicose
TyG-IMC	Produto TyG e IMC
TyG-CC	Produto TyG e CC
UNISC	Universidade de Santa Cruz do Sul
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VAI	Índice de Adiposidade Visceral
VMCUN	Coorte Vascular Metabólica CUN
VLDL-c	<i>Very Low-Density Lipoprotein Cholesterol</i>
%G	Percentual de Gordura Corporal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	20
2.2	PRINCIPAIS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA.....	20
2.2.1	Obesidade total e central.....	21
2.2.2	Dislipidemias.....	22
2.2.3	Hipertensão arterial sistêmica.....	24
2.2.4	Resistência à insulina.....	25
2.3	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA.....	27
2.3.1	Risco cardiometabólico contínuo.....	28
2.3.1.1	Escore de risco cardiometabólico.....	29
2.3.1.2	Índice pediátrico da síndrome metabólica.....	30
2.3.2	Marcadores de resistência à insulina.....	31
2.3.2.1	Índice <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>	32
2.3.2.2	Índice triglicérido x glicemia.....	33
3	JUSTIFICATIVA.....	37
4	OBJETIVOS.....	39
4.1	OBJETIVO GERAL.....	39
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
5	MÉTODOS.....	40
5.1	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	40
5.2	DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	42
5.3	FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ESTUDO.....	42
5.4	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE COLETA.....	44
5.4.1	Avaliações antropométricas.....	44
5.4.2	Avaliações pressóricas.....	45
5.4.3	Avaliações lipídicas.....	45
5.4.4	Avaliação da resistência à insulina.....	46
5.4.5	Avaliação dos componentes da síndrome metabólica.....	47
5.5	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	48

5.6	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	49
	REFERÊNCIAS.....	51
6	ARTIGOS ORIGINAIS.....	61
6.1	ARTIGO 1 – PORTUGUÊS.....	61
6.2	ARTIGO 1 – INGLÊS.....	88
6.3	ARTIGO 2 – PORTUGUÊS.....	114
6.4	ARTIGO 2 – INGLÊS.....	149
7	CONCLUSÕES.....	182
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	186
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	188
	ANEXO A – CARTA DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS.....	191
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA NA PLATAFORMA BRASIL.....	192
	APÊNDICE A – TCLE – COLETA FASE II – 2011.....	196
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO – COLETA FASE II – 2011.....	198
	APÊNDICE C – TCLE – COLETA FASE III – 2014.....	199
	APÊNDICE D – TERMO DE ASSENTIMENTO COLETA FASE III – 2014.....	202

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, considerando a epidemia da obesidade infanto-juvenil, ganha destaque a sua relação com a resistência à insulina (RI), representando a base fisiopatológica para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM). O enfoque abordado nesse estudo é importante, pois, muitas vezes antes de se observar as alterações dos componentes necessárias para o diagnóstico da SM, já existe um estado inflamatório e a presença de RI (LOUREIRO *et al.*, 2015; REAVEN, 2011).

Na perspectiva de detectar precocemente as alterações relacionadas à SM na infância e adolescência, tem sido preconizado a aplicação de um escore de risco cardiometabólico (cMetS), através da soma do escore Z de diferentes fatores de risco cardiovasculares (EISENMANN *et al.*, 2010; VIITASALO *et al.*, 2014). Entretanto, cabe ressaltar a falta de unanimidade na utilização destes critérios, nessa faixa etária (TITMUSS; SRINIVASAN, 2016), sendo necessário ampliar o espectro de estudos, envolvendo os principais componentes da SM, entre os quais a obesidade, a RI, as dislipidemias e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (EISENMANN *et al.*, 2010; MOTA *et al.*, 2013).

Nessa direção, o índice TyG, um produto a partir dos níveis de triglicédeos (TG) e glicose (G) em jejum, ($\text{Logn} [\text{TG (mg/dL)} \times \text{G em jejum (mg/dL)} / 2]$), foi proposto por Simental-Mendía e colaboradores (2008) e Guerrero-Romero e colaboradores (2010), com resultados promissores como um marcador de baixo custo para determinação de RI (ER *et al.*, 2016; SBD, 2016). Entretanto, valores para idade e sexo não estão ainda bem estabelecidos, necessitando ser mais amplamente investigados, principalmente na população pediátrica (KANG *et al.*, 2017; LIANG *et al.*, 2015; MOHD-NOR *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-MORÁN *et al.*, 2017).

Muito tem sido publicado sobre o diagnóstico de SM nesta faixa etária (DAMIANI *et*

al., 2015; ROMERO-VELARDE *et al.*, 2016), entretanto, permanecem pontos que podem ser elucidados com estudos de acompanhamento, que analisem as alterações metabólicas dos adolescentes no passar dos anos (DAMIANI *et al.*, 2011). A maioria das pesquisas tem o delineamento transversal que traz algumas limitações aos achados atuais, principalmente se considerarmos que a patogênese da SM é configurada a partir da exposição continuada a fatores de risco metabólicos (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2008). Assim, as alterações metabólicas, clínicas e antropométricas que compõem a SM são mutáveis, principalmente no período da puberdade, podendo haver alterações na classificação de um mesmo indivíduo em curto espaço de tempo, justificando-se a importância de estudos longitudinais.

Pesquisas de acompanhamento da ocorrência da SM, na transição da infância à adolescência, são limitadas, sendo ainda mais escassas as que relacionam os componentes da SM em adolescentes (GIGANTE *et al.*, 2003), principalmente no Brasil. Este acompanhamento por um período de tempo, permitiu observar a variação dos componentes da síndrome metabólica, bem como fornecer subsídios para ações de promoção e prevenção da saúde nessa faixa etária.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A obesidade é um distúrbio metabólico de prevalência mundial crescente, principalmente nas últimas quatro décadas, com índices dez vezes maiores em crianças e adolescentes (NCD-RisC, 2017). Este quadro de excesso de peso também pode ser observado no Brasil, como foi divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), em estudo nacional, indicando o crescimento da obesidade entre jovens de 10 a 19 anos, principalmente no sexo masculino. A região Sul do Brasil, apresenta ainda taxas mais elevadas que as nacionais, de acordo com estudo populacional de base escolar – ERICA (BLOCH *et al.*, 2016).

Com a evolução no número de obesos, tornam-se mais evidentes as comorbidades associadas, uma vez que é considerado um fator chave da RI, da SM e do *Diabetes Mellitus* (DM), todos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) (PRIETO *et al.*, 2014).

A SM, definida como um grupo de fatores de risco isolados ou sinergicamente combinados, é um preditor independente do *Diabetes Mellitus Tipo 2* (DM2) e da DCV, dois dos maiores problemas de saúde pública que requerem ações urgentes de contenção. Esse *cluster* de fatores de risco cardiometabólicos incluem obesidade abdominal, dislipidemia, HAS e RI (ALBERTI *et al.*, 2006 *apud* PEREIRA *et al.*, 2019; MASQUIO *et al.*, 2015).

Considerando que os precursores da SM já estão presentes desde o início da infância, e, agrupados, conferem risco substancial para o agravamento da SM (LEE *et al.*, 2018) e para incidência de doenças não transmissíveis na idade adulta (AGIRBASLI *et al.*, 2016; CAMHI; KATZMARZIK, 2010; KHOSHALI *et al.*, 2019; LIN *et al.*, 2019; MAGNUSSEN *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2019; STEINBERGER; URBINA, 2016), a detecção de fatores de risco cardiometabólicos nesse estágio da vida pode auxiliar na prevenção do desenvolvimento da SM em período posterior (KIM *et al.*, 2017; PARK *et al.*, 2013; PEREZ-BEY *et al.*, 2018).

2.1 SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

As alterações causadas pela SM surgem progressivamente ao longo dos anos, mas podem começar em uma idade pediátrica (ORTEGA-CORTÉS *et al.*, 2016). Damiani e colaboradores (2011) afirmam que estas alterações, apesar de se apresentarem sutis antes dos 10 anos de idade, evoluem progressivamente, sendo importante a identificação precoce, principalmente em crianças e adolescentes que apresentem excesso de peso.

Não se tem clareza de como os diferentes componentes da SM, como a dislipidemia, a HAS e as alterações da G, levam à aterosclerose coronariana, mas a RI e a obesidade, presentes em muitos desses indivíduos, parecem ter um papel importante na sua fisiopatologia. A origem do problema pode estar no perfil de risco em crianças e adolescentes, nos quais as alterações iniciais de cada um desses fatores podem ocorrer em associações variadas que, mesmo de pequena expressão, determinam um perfil cardiovascular desfavorável para esses jovens (DAMIANI *et al.*, 2015). Em estudo com crianças e adolescentes obesos Ozer e colaboradores (2015) destacaram a obesidade e a RI como fatores significativos para o desenvolvimento da SM, enquanto níveis mais elevados de HDL-c como fator preventivo.

2.2 PRINCIPAIS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

Considerando a importância da avaliação dos componentes da SM em uma população pediátrica, para definir a prevalência bem como o acompanhamento das modificações deste perfil de risco metabólico, Armas e colaboradores (2012) buscaram comparar os parâmetros antropométricos e bioquímicos de grupos com um ou dois parâmetros alterados, com aqueles que atendiam completamente os critérios da SM. O estudo mostrou que a HAS e hipertrigliceridemia (HTG) são as alterações metabólicas com alta prevalência. Entretanto a

obesidade e a RI foram significativamente maiores quanto maior o número de critérios de SM encontrados.

Assim, componentes que devem ser enfatizados nos estudos que buscam elucidar a SM são: a deterioração do metabolismo da G e consequente RI, as dislipidemias, pelo aumento das lipoproteínas de muito baixa densidade - *very low-density lipoprotein* (VLDL-c) e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c), a obesidade e a HAS (SBD, 2016).

2.2.1 Obesidade total e central

A obesidade, como componente da SM, é um importante problema de saúde, principalmente entre crianças e adolescentes (TAILOR *et al.*, 2010), pois é considerada um dos principais desencadeadores das alterações metabólicas (GUZMÁN-GUZMÁN *et al.*, 2014), especialmente a obesidade visceral (WANG *et al.*, 2013).

Esta relação pode ser explicada por diferentes e complexos mecanismos. Um destes mecanismos está relacionado ao estado lipolítico do tecido adiposo visceral, que expõe o fígado (através da circulação portal) a elevadas concentrações de ácidos graxos livres (AGL), o que interfere nos processos metabólicos hepáticos, que reduzem a sensibilidade à insulina, aumentando a produção da G, da secreção de VLDL-c e de HTG (DESPRES *et al.*, 2008). Elevadas concentrações séricas de AGL produzem adipocinas, aumentando o estado pró-inflamatório e o tônus simpático, influenciando na sinalização insulínica e no aumento da pressão arterial (PA) (DAMIANI *et al.*, 2015), o que é explicado pela sobrecarga muscular e hepática, o que induz a um quadro de RI (AHA, 2004).

A fisiopatologia da obesidade induz a alterações na sensibilidade à insulina, a dislipidemias e, mais importante, à inflamação, o que é explicado por o tecido adiposo apresentar uma importante atividade metabólica e ter efeito biológico sobre RI. Este secreta

níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias que interferem na disfunção vascular, promovendo desta forma RI no músculo esquelético, no fígado e em outros tecidos como nas células endoteliais (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2012; PRIETO *et al.*, 2014).

Nessa direção, Alonso e González-Jiménez (2013) destacaram a obesidade central no desenvolvimento prematuro de distúrbios metabólicos, que geralmente não se manifestam até a idade adulta, sendo indicada como ponto de partida, juntamente com a RI, na prevenção e controle de doenças não-transmissíveis (PEREIRA *et al.*, 2014). Assim, a obesidade visceral é essencial no diagnóstico da SM, por estar relacionada à RI, dislipidemia, HAS e alterações nos níveis de marcadores inflamatórios, indicadores associados ao desenvolvimento de DM2 e DCV.

Para o diagnóstico da obesidade total e central na população pediátrica existem diferentes instrumentos avaliativos, entre os quais pode se destacar o índice de massa corporal (IMC), a circunferência da cintura (CC) (MASQUIO *et al.*, 2015), a relação cintura-estatura (RCE) (LO *et al.*, 2016) e a circunferência do pescoço (CP) (SILVA *et al.*, 2014). As variáveis obesidade total e obesidade central são destacadas como fatores preditivos da RI, uma vez que o IMC e a CC apresentam relação com resultados do *clamp euglicêmico*, e, em consequência com os demais componentes da SM (SBD, 2016).

2.2.2 Dislipidemias

Os lipídios representam um grupo heterogêneo de compostos, relacionados direta ou indiretamente com os AGL e representados principalmente por triglicerídeos (TG), fosfolipídeos e colesterol, sintetizados pelas células intestinais. O fígado exporta as lipoproteínas que, uma vez na circulação, são novamente hidrolisadas, gerando *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), *intermedial-density lipoprotein cholesterol* (IDL-c) e HDL-c.

Essas partículas de HDL-c são as nascentes, ricas em colesterol livre, funcionando como excelentes aceptoras de colesterol dos tecidos e das células, sendo eliminadas pela bile ou excretadas pelos rins. Ambas são vias antiaterogênicas e constituem o transporte reverso do colesterol, que através do qual as HDL-c retiram o colesterol dos tecidos periféricos, principalmente da parede arterial. Além disso, a HDL-c possui atividades antitrombóticas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Contudo, frente ao excesso de TG circulante, seja pelo aumento da ingestão calórica ou pela RI, haverá um estímulo à síntese hepática de lipoproteínas ricas em TG, como as LDL-c pequenas, densas e as HDL-c ricas em TG, que são disfuncionais e excretadas pelos rins. Tais eventos causam HTG, aumento de LDL-c e redução das concentrações do HDL-c, caracterizando a dislipidemia (DAMIANI *et al.*, 2015).

A HTG é uma dislipidemia secundária à RI, pois, como relatam Unger e colaboradores (2014), níveis de TG elevados interferem no metabolismo da G nos músculos, o que coincide com a hipótese de que a elevação de TG no soro e tecidos está relacionada com a diminuição da sensibilidade da insulina. As concentrações de TG elevados ricos em partículas de VLDL-c poderia impedir a ação da insulina através da inibição da ligação do receptor da insulina, tanto a nível hepático como muscular (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2015).

Estudos que associam obesidade central e HTG, pela combinação da CC e TG, buscam explicar que o fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica (C/HTG) tem poder de predição de anormalidades metabólicas (BAILEY *et al.*, 2013; BARREIRO-RIBEIRO *et al.*, 2016; KELISHADI *et al.*, 2016). Conceição-Machado e colaboradores (2013) avaliaram a prevalência de HTG em adolescentes, e sua associação com alterações metabólicas. Demonstraram que HTG está relacionada a um perfil lipídico aterogênico, sugerindo a avaliação deste fenótipo como uma ferramenta de triagem para identificar adolescentes com alterações metabólicas. Contribuindo com o diagnóstico desta relação entre obesidade central e HTG, Ma e colaboradores (2015) definiram pontos de corte da relação cintura/estatura hipertrigliceridêmica

(RCE/HTG) em adolescentes.

A dislipidemia combinada (DC) é outro marcador a ser analisado, uma vez que este padrão dislipidêmico atualmente predomina na infância, caracterizado por elevação moderada à grave de TG e LDL-c, associados ou não a redução de HDL-c, um padrão altamente aterogênico. Na juventude, DC ocorre quase exclusivamente com obesidade e é altamente prevalente, observado em mais de 40% dos adolescentes obesos. Neste sentido, a DC na infância prediz evidências patológicas de aterosclerose e disfunção vascular na adolescência e na idade adulta jovem, e eventos clínicos precoces na vida adulta. Há uma estreita relação entre DC, adiposidade visceral, RI, doença hepática gordurosa não alcoólica e SM, sugerindo uma resposta fisiopatológica integrada ao ganho de peso excessivo (KAVEI, 2015).

2.2.3 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é uma doença multifatorial que se manifesta pela interação entre fatores genéticos, socioeconômico-culturais e étnicos. Peso ao nascer, obesidade, ingestão excessiva de sal, sedentarismo e história familiar também estão envolvidos, respondendo a hereditariedade por 50% a 79% da variação da PA (DAMIANI *et al.*, 2015). Está associada à SM uma vez que interage com os demais fatores, como obesidade e RI, para apresentar alterações metabólicas, tanto em adultos como em crianças e adolescentes.

A interação da HAS com os demais componentes da SM pode ser explicada, uma vez que a obesidade reduz a secreção de adiponectina e aumento de resistina, interleucina-6, angiotensina I e II, fator de necrose tumoral e tônus simpático, eventos que também interferem com a sinalização insulínica e elevam a PA. Existe uma interação entre os receptores da angiotensina e da insulina, de modo que a RI estimula a secreção de angiotensina II pelos adipócitos hipertrofiados. A angiotensina II, por sua vez, atua no receptor insulínico inibindo a

geração de óxido nítrico nas células endoteliais, levando à vasoconstrição (DAMIANI *et al.*, 2015; ECKEL *et al.*, 2005; UNGER *et al.*, 2014). Todos esses fatores, juntamente com a hiperinsulinemia compensatória à RI, contribuem para a retenção renal de água e sódio e hipertensão diastólica, proliferação da camada médio-íntima das artérias e alterações pró-inflamatórias e pró-trombóticas, com aumento de secreção do inibidor do ativador do plasminogênio 1 e fibrinogênio (DAMIANI *et al.*, 2015; TITMUSS; SRINIVASAN, 2016).

Assim, o diagnóstico de HAS em crianças e adolescentes é um aspecto a ser considerado, analisando os percentis pela idade cronológica, sexo e estatura. A HAS pediátrica é definida a partir de valores iguais ou maiores que o p95 para a idade, sexo e percentil da estatura, já a pré-hipertensão, pressão arterial limítrofe, recentemente adotada para a faixa etária pediátrica, é definida a partir de valores da PA entre os percentis 90 e 95 ou se a PA exceder 120/80 mmHg e inferiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura (DAMIANI *et al.*, 2015; SBC/SBH/SBN, 2010).

2.2.4 Resistência à insulina

A RI envolve a diminuição da sensibilidade das células à insulina, sendo considerado característica central da SM, uma vez que predispõe a várias desordens metabólicas, como hiperglicemia, HAS e dislipidemia, todas associadas a DM, aterosclerose e DCV (UNGER *et al.*, 2014). Esta relação entre RI e outras desordens metabólicas tem sido associada com um perfil aterogênico ocasionado pela alteração na atividade de enzimas reguladas pela insulina (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2012). Assim a RI é considerada uma alteração fisiopatológica de base, precedendo (mesmo por vários anos) e/ou contribuindo para o surgimento da respectiva condição patológica (SBD, 2016).

A presença constante de AG na circulação pode causar RI pois estimulam a produção

de G, TG e VLDL-c, ocasionando anormalidades no metabolismo dos lipídios e lipoproteínas, através do aumento do LDL-c e diminuição do HDL-c. Os AGL, por sua vez, também reduzem a sensibilidade à insulina no músculo, através da diminuição de absorção da G, acarretando em diminuição de glicogênio e aumento dos TG, o que resulta em um aumento da G na corrente sanguínea. Esta associação de reações provocam o aumento da secreção de insulina, ocasionando hiperinsulinemia, que pode induzir a um aumento da reabsorção de sódio, bem como da atividade do sistema nervoso simpático, contribuindo para o desenvolvimento da HAS (ECKEL *et al.*, 2005).

O perfil lipídico, por sua vez, quando alterado, também está relacionado à RI, pois indivíduos com RI apresentam modificações metabólicas nas lipoproteínas, que são mais pronunciadas em obesos hipertrigliceridêmicos, salientando o papel do TG nesta patogênese, bem como da associação com alterações progressivas da G (MA *et al.*, 2015).

Alterações metabólicas, como a inflamação endotelial e RI, apresentam, entre outras características, um aumento nos níveis dos marcadores inflamatórios no plasma, como a proteína C reativa de alta sensibilidade e o inibidor do ativador do plasminogênio 1. Estes níveis aumentam proporcionalmente ao maior número de componentes da SM (LOUREIRO *et al.*, 2015).

Em crianças e adolescentes, a associação da RI com os demais componentes da SM tem sido evidenciada por estudos como de Romero-Velardi e colaboradores (2016), que, utilizando critérios de presença da SM apresentadas pela National Cholesterol Education Program/Adult Trial Panel III (ATPIII), Organização Mundial da Saúde (OMS) e International Diabetes Federation (IDF), encontraram associação entre o elevado peso ao nascer e a RI. Também o estudo de Romualdo e colaboradores (2014), que, através de uma coorte retrospectiva, analisaram medidas antropométricas, dados clínicos e bioquímicos e encontraram associação de alterações metabólicas com RI, avaliado pelo modelo de homeostase para o índice de

resistência à insulina (HOMA-IR), condição esta que representa um risco aumentado de desenvolver distúrbios metabólicos na idade adulta.

2.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Nos últimos anos, observou-se um importante aumento da prevalência dos distúrbios metabólicos na infância e adolescência, associados aos índices epidêmicos da obesidade nesta faixa etária (EISENMANN *et al.*, 2010). Nesse sentido, Assunção e colaboradores (2018), Sebekova e Sebek (2018), Titmuss e Sirisnavan (2016), entre outros, afirmam a importância do diagnóstico precoce destas alterações metabólicas, antes da manifestação dos sintomas clínicos, como forma de subsidiar ações preventivas em saúde pública, bem como oferecer alternativas de diagnóstico e classificação da SM nessa faixa etária.

No entanto, os diferentes critérios utilizados dificultam a comparação dos estudos epidemiológicos sobre os componentes da SM (DAMIANI *et al.*, 2015; SBD, 2016). A variabilidade da prevalência da SM encontrada nos estudos deve-se em parte pelas diferentes abordagens (PEREIRA *et al.*, 2019) e a definição dos componentes determinantes da SM, entre os quais destacam-se adiposidade, lipídios, fatores metabólicos e fisiológicos, o que limita a necessária padronização por sexo e faixa etária (MAGNUSSEN *et al.*, 2017), bem como a interpretação e comparação dos resultados (HE *et al.*, 2015; RODRIGUEZ-COLON *et al.*, 2015).

De uma forma geral, as prevalências encontradas, tanto em estudos internacionais (BARSTAD, 2018; BENESTAD *et al.*, 2019; FRIEND *et al.*, 2013; HESSE *et al.*, 2016) como nacionais (BARBALHO *et al.*, 2017; KUSCHNIR *et al.*, 2016; PRETTO, 2015; REUTER *et al.*, 2018), foram realizadas com diferentes populações e critérios adotados na definição da SM,

além de diversos grupos de idade, sexo, raça, estágio puberal e estado nutricional, não permitindo padronizar parâmetros comparativos. Entretanto, há de se considerar evidências prévias de maior prevalência de SM crianças e adolescentes com excesso de peso em relação aos de peso adequado, oscilando de 3,3% para 11,9% e 29,2% em jovens com sobrepeso e obesidade, respectivamente (FRIEND *et al.*, 2013).

2.3.1 Risco cardiometabólico contínuo

A definição de critérios diagnósticos da SM na infância e adolescência são fundamentais para elaboração de ações preventivas, porém não há definição padronizada para a população infanto-juvenil, sendo utilizados adaptações de critérios para adultos (PERGHER *et al.*, 2010). Entre estes critérios de diagnóstico pode se destacar os preconizados pela IDF, ATP III e American Heart Association (AHA) (DAMIANI *et al.*, 2015).

Na recomendação da IDF e da NCEP-ATP III, quaisquer três dos cinco critérios propostos caracteriza SM, sendo estes critérios posteriormente modificados por Cook e colaboradores (2003) e Ferranti e colaboradores (2004). Nas propostas da IDF e da AHA há necessidade de obesidade central (CC aumentada) mais dois dos demais critérios, para caracterizar a síndrome. Por outro lado, a IDF separa as faixas etárias de 10 a 16 anos das dos maiores de 16 anos e não recomenda que se diagnostique SM em menores de 10 anos.

Os diferentes critérios utilizados dificultam a comparação entre os estudos, por isso ultimamente o termo "risco cardiometabólico" vem sendo proposto, por ser mais abrangente na definição de risco cardiovascular (DAMIANI *et al.*, 2015), entretanto, o termo SM continua sendo largamente utilizado nos artigos científicos desta faixa etária (ROMERO-VELARDI *et al.*, 2016).

2.3.1.1 Escore de risco cardiometabólico

O risco cardiometabólico tem sido classificado com base em critérios dicotômicos, de presença ou ausência de SM, que não considera que o risco exista num espectro. Esta natureza dicotômica das definições da SM em jovens resulta em perda de informações (DE BOER; GURKA, 2017). Atualmente a aplicação de um escore de risco cardiometabólico (cMetS), através da soma dos escores Z de fatores de risco, está sendo utilizado por 90% dos estudos (KAMEL *et al.*, 2018), com intuito de rastrear o risco relacionado a SM, ao longo do tempo, gerando pontuações específicas para sexo e idade (DE BOER; GURKA, 2017; EISENMANN *et al.*, 2010; VIITASALO *et al.*, 2014).

O cMetS é considerado apropriado para investigar a associação entre potenciais fatores de risco para a SM, assim como para estudos epidemiológicos na área pediátrica (HESHMAT *et al.*, 2018). Índice útil para acompanhamento individual, principalmente quando a doença ainda não se manifestou (DE BOER; GURKA, 2017; LEE *et al.*, 2018; SEBEKOVA; SEBEK, 2018; SOLDATOVIC *et al.*, 2016). Para calcular o cMetS assume-se que todos os componentes da SM são igualmente importantes e responsáveis na determinação do risco cardiovascular (GURKA *et al.*, 2012), sendo os componentes mais comuns os utilizados nesse estudo: a CC, pressão arterial sistólica (PAS), G, HDL-c e TG (KAMEL *et al.*, 2018).

A divergência entre os índices de SM em crianças ou adolescentes representa um desafio à associação de estudos com o uso da variável binária (definida pela presença de pelo menos três fatores de risco), entretanto a ambiguidade da abordagem dicotômica pode ser superada usando o cMetS, como uma medida mais sensível (KHOSHALI *et al.*, 2019). Este foi proposto por Eisenmann e colaboradores (2008) sugerindo que tenha capacidade de considerar as alterações advindas pelo crescimento e desenvolvimento adequados na transição da infância para a adolescência (HESSE *et al.*, 2016).

2.3.1.2 Índice pediátrico da síndrome metabólica

Vários estudos que obtiveram uma pontuação contínua para avaliar a SM utilizaram abordagem do escore Z, análise fatorial, análise por componentes principais ou análise fatorial confirmatória (EISENMANN, 2010; HESHMAT *et al.*, 2017; HESSE *et al.*, 2016, SHI *et al.*, 2015). As pontuações cMetS que produzem esses métodos são específicas da amostra, portanto, a pontuação média da SM derivada de um estudo não pode ser comparada a outros estudos, a menos que as características demográficas, a distribuição dos dados, as medidas de tendência central e a variabilidade sejam semelhantes em diferentes amostras (EISENMANN *et al.*, 2008) Também estas abordagens podem incluir o uso de diferentes variáveis e análises estatística portanto é necessário desenvolver critérios universais para escores pediátricos (KHOSHALI *et al.*, 2019).

Recentemente, outro índice, chamado escore de risco cardiometabólico contínuo - siMS, foi desenvolvido para superar deficiências das pontuações anteriores do cMetS, com base nos critérios da IDF para a população adulta (SOLDATOVIC *et al.*, 2016) e, posteriormente para população pediátrica, o escore pediátrico contínuo da síndrome metabólica - PsiMS (VUKOVIC *et al.*, 2017). Considerando que o cálculo, pela fórmula $\text{PsiMS} = (2 \times \text{Waist} / \text{Altura}) + (\text{G (mmol / l)} / 5,6) + (\text{TG (mmol / l)} / 1,7) + (\text{PAS} / 130) - (\text{HDL-c (mmol / l)} / 1,02)$ (VUKOVIC *et al.*, 2018), e as pontuações do PsiMS são simples, práticos e precisos para jovens. Khoshhali e colaboradores (2019) sugerem o seu uso na prática clínica e de pesquisa.

Outro aspecto a ser considerado é que o PsiMS não é específico da amostra, o que permite a comparação entre os estudos, bem como acompanhar alterações na pontuação de um único adolescente. No entanto, mais pesquisas necessitam ser realizadas para validar as pontuações do PsiMS em diferentes etnias (VUKOVIC *et al.*, 2017).

2.3.2 Marcadores de resistência à insulina

Considerando o papel fundamental de RI na SM, destaca-se a importância do diagnóstico precoce no desenvolvimento de alterações metabólicas (LEE *et al.*, 2015). A avaliação do RI requer métodos sofisticados que não estão disponíveis para uso na prática clínica diária, sendo necessário métodos alternativos que permitam o diagnóstico precoce da RI, possibilitando intervenções multidisciplinares com vistas à promoção da saúde desta população (MUNIYAPPA *et al.*, 2007; UNGER *et al.*, 2014).

Entre os métodos existentes para avaliar a RI podem ser citados os métodos diretos, como o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e *clamp* hiperglicêmico, realizado a partir da medida da ação da insulina exógena, sendo o primeiro, considerado o procedimento "padrão-ouro". Entretanto, é difícil de executar na prática diária pelo desconforto do paciente, alto custo, dificuldade técnica e tempo de execução (UNGER *et al.*, 2014).

Vários marcadores substitutos foram propostos, como o modelo de avaliação homeostática de RI (HOMA-IR), um dos métodos considerados indiretos, mais amplamente utilizados, principalmente pela vantagem de ser calculado a partir de uma única amostra de sangue obtida em jejum (UNGER *et al.*, 2014) e validado para medir a RI em jejum e ser utilizado em estudos clínicos e epidemiológicos (CUTFIELD *et al.*, 2003). Entretanto, pela necessidade de avaliação laboratorial da insulina plasmática e o alto custo associado, não são usados em grande proporção na prática clínica.

Como forma de ampliar o espectro de utilização, outros índices estão surgindo para o diagnóstico em um número ampliado de sujeitos, como é o caso da razão TG/HDL-c e do índice que relaciona TG e G em jejum - TyG (SBD, 2016). O TG/HDL-c, a relação entre TG com HDL-c, foi validado em comparação com o HOMA-IR em crianças e adolescentes obesos, indicando ter um poder potencial na detecção da SM na população pediátrica da China (LIANG

et al., 2015). Da mesma forma, estudo transversal constatou que a relação TG / HDL-c foi útil como ferramenta de diagnóstico da triagem de tolerância à G, possibilitando prever um aumento na espessura íntima da carótida, considerado um preditor de risco cardiovascular (LEE *et al.*, 2015).

Já o TyG, expressão logarítmica que prediz o grau de RI, a partir do TG e G, foi proposto por Simental-Mendía e colaboradores (2008) e Guerrero-Romero e colaboradores (2010), como marcador acessível e de baixo custo. Este apresentou resultados positivos como marcador substituto para avaliação do RI tanto em estudos internacionais com adultos (ER *et al.*, 2016; IRACE *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2018), como com crianças e adolescentes (ANGOORANI *et al.*, 2018; KANG *et al.*, 2017; MOHD-NOR *et al.*, 2016; RODRIGUEZ-MORÁN *et al.*, 2017). No Brasil, foram encontrados poucos estudos com população adulta (VASQUES *et al.*, 2011) e pediátrica (VIEIRA-RIBEIRO *et al.*, 2019). Lee e colaboradores (2015) destacaram o valor do índice TyG na discriminação de indivíduos com maiores riscos de doenças metabólicas, entretanto, salientaram a necessidade de estudos que ampliem a população estudada, principalmente com crianças e adolescentes que apresentem peso adequado.

2.3.2.1 Índice HOMA-IR

O índice HOMA-IR constitui-se um método confiável para avaliar precocemente a RI em crianças e adolescentes, e pode ser útil na intervenção preventiva e diagnóstica, desde que utilize pontos de corte adequados à realidade da população estudada, (ANDRADE *et al.*, 2016; YIN *et al.*, 2013). Entretanto, o cálculo do HOMA-IR requer valores de insulina e G de jejum (UNGER *et al.*, 2014), que demandam coletas invasivas, com procedimentos que dificultam a utilização deste índice, especialmente quando na avaliação diagnóstica de grandes grupos populacionais (HUANG *et al.*, 2002).

Yin e colaboradores (2013) avaliaram a associação entre o grau de RI e os diferentes componentes da SM, entre crianças e adolescentes chineses, utilizando a avaliação do HOMA-IR determinando os pontos de corte, com relação ao risco de SM. Os autores encontraram que os participantes do quintil superior de HOMA-IR foram cerca de 60 vezes mais propensos a ser classificados com SM, do que aqueles do quintil mais baixo, assim como os valores médios de insulina e HOMA-IR aumentaram com o número de componentes da SM, apresentando alta sensibilidade e moderada especificidade para teste de triagem.

O HOMA-IR, entretanto, apresenta algumas restrições no que se refere a pontos de corte para crianças e adolescentes (NOGUEIRA-ALMEIDA; MELLO, 2018). Em estudo de identificação de pontos de corte e discussão da sua aplicabilidade para diagnóstico de RI em adolescentes brasileiros, Andrade e colaboradores (2016) observaram valores de corte e, analisando estudos de validade externa, recomendaram o uso do corte HOMA-IR > 2,5 para ambos os sexos. Considerando a variabilidade entre os pontos de corte do HOMA-IR (2,0 a 3,43) sugeridos por diferentes estudos (ALMEIDA *et al.*, 2008; BURROWS *et al.*, 2016; GARCÍA-CUARTERO *et al.*, 2007; SHASHAJ *et al.*, 2016; SINGH *et al.*, 2013), optou-se nesta pesquisa pela utilização do ponto fixo de 3,16 (KESKIN *et al.*, 2005), utilizado mais amplamente nos artigos científicos e recomendado pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (SBC, 2005).

2.3.2.2 Índice triglicérido x glicemia – TyG

O índice TyG é um modelo matemático que prediz o grau de RI a partir dos TG e da G de jejum $[\log(\text{TG de jejum (mg/dl)} \times \text{G de jejum (mg/dL)})/2]$, sendo um dos marcadores de RI mais acessível (SIMENTAL-MENDIA *et al.*, 2008). É indicado pela Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016) entre os principais marcadores para estimar em adultos a

sensibilidade/RI e na prática clínica, sendo comparado ao *clamp* euglicêmico, apresentando boa especificidade e sensibilidade com diferentes graus de tolerância a G.

Em estudo inicial com adultos, o TyG mostrou alta sensibilidade e baixa especificidade (alta proporção de falsos positivos), podendo detectar precocemente indivíduos de risco (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2008). Foi validado com diferentes populações e comparado com índices diversos: entre os quais o índice HOMA-IR, em adultos saudáveis e indivíduos diabéticos (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2008); com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, na população mexicana (GUERRERO-ROMERO *et al.*, 2010); em adultos com peso adequado, mas metabolicamente obesos, indicando capacidade de detectar risco de DM (LEE *et al.*, 2015). Posteriormente, o TyG foi associado a outros indicadores de SM, TG/HDL-c, por Unger e colaboradores (2014), analisando adultos com e sem a SM; também a sua associação com aterosclerose da carótida (IRACE *et al.*, 2013). No Brasil, o estudo pioneiro com a população adulta, foi realizado por Vasques e colaboradores (2011).

Lee e colaboradores (2014) identificaram como pontos de corte do TyG=4,68 para o diagnóstico de RI em adultos, sugerindo que poderia ser útil para a identificação de indivíduos com sensibilidade à insulina diminuída, em diferentes populações. Com destaque para identificação dos indivíduos metabolicamente obesos mas com peso adequado e os metabolicamente saudáveis mas obesos, destacando o valor do índice TyG na discriminação de indivíduos com maiores riscos de doenças metabólicas. O valor preditivo do índice TyG foi comparável as demais variáveis metabólicas saudáveis (LEE *et al.*, 2015; LEE *et al.*, 2016).

O TyG comparado com demais marcadores de RI, apresentou estimativas similares com TG/HDL-c e níveis de insulina em jejum (UNGER *et al.*, 2014). Outros índices como cintura hipertrigliceridêmica (C/HTG) e relação TG e HDL-c (TG/HDL-c) apresentaram menor correlação com HOMA-IR, assim como superioridade do modelo preditivo de DM do índice TyG, quando comparado com TG/HDL-c e HOMA-IR em um estudo de coorte com adultos

(LEE *et al.*, 2014). Du e colaboradores (2014) analisaram diversas razões lipídicas com HOMA-IR, os resultados indicaram como melhores marcadores para identificação precoce de RI os índices TG/HDL-c, TyG e índice de adiposidade visceral (VAI). Sánchez-Íñigo e colaboradores (2016) avaliaram a associação entre o índice de TyG e DCV, em uma coorte vascular metabólica CUN (coorte VMCUN), com adultos acompanhados por um período médio de 10 anos, verificando que níveis mais elevados de TyG estavam associados com um risco aumentado de desenvolvimento de DCV.

Confirmando aspectos positivos de sua utilização na população adulta, um estudo de validação, com indivíduos adultos brasileiros com diversos níveis de adiposidade e tolerância à G, encontrou relação entre o TyG com distribuição de gordura e demais parâmetros metabólicos, bem como com marcadores de aterosclerose subclínica, confirmando a sensibilidade e a especificidade deste índice, compatível com outros marcadores de RI (VASQUES *et al.*, 2011).

A utilização do índice TyG na população pediátrica foi investigada por Mohd-Nor e colaboradores (2015), com sujeitos de 10 a 20 anos de idade, concluindo que o TyG poderia ser um substituo útil na estimativa da sensibilidade à insulina, e ser utilizado tanto em estudos epidemiológicos observacionais e/ou de intervenção no acompanhamento de indivíduos obesos ou em risco de DM2. Índice este também utilizado por Mericq e colaboradores (2013) em um estudo randomizado controlado com crianças em tratamento pós transplante renal, identificando, pelo decréscimo do TyG, melhoras na sensibilidade à insulina. Entretanto, considerando que os espectros de TG e dos níveis de RI variam de acordo com diferentes fatores, é necessário ampliar os estudos de validação deste índice, permitindo a aplicação do mesmo em diferentes populações.

Com intuito de ampliar a identificação de RI, Er e colaboradores (2016) avaliaram a utilidade clínica de outros parâmetros em adultos, entre os quais as derivações do TyG,

associadas com estado de adiposidade (TyG-IMC e TyG-CC). A relação TyG-IMC e a relação leptina-adiponectina foram fortemente associadas ao HOMA-IR. Uma análise de curva ROC indicou que o índice TyG-IMC foi considerado um marcador substituto simples, poderoso e clinicamente útil para identificação precoce de RI. Já em estudo de Zheng e colaboradores (2016), IMC, CC, VAI, TyG, TyG-IMC e TyG-CC foram descritos como marcadores de RI ou DM2, sendo o TyG-CC o mais fortemente associado com a prevalência de pré-diabetes e DM2, e elevado valor preditivo no estudo de seguimento.

A simplicidade do cálculo do TyG, a partir de dois testes de rotina, e as medições bioquímicas de baixo custo, auxiliam a detecção de indivíduos com risco cardiometabólica elevado, facilitando a prevenção do desenvolvimento de doenças crônicas associadas à RI. Entretanto, a validação deste índice para crianças e adolescentes, encontra-se incipiente, devendo ser consolidada na implementação de estudos.

3 JUSTIFICATIVA

A DCV é a principal causa mundial de morbidade e mortalidade. A detecção precoce de risco de pessoas aparentemente saudáveis antes do início das DCV tem relevância clínica na prevenção de eventos cardiovasculares (SÁNCHEZ-ÍÑIGO *et al.*, 2016). A inflamação endotelial e a RI começam na infância e constituem a base fisiopatológica da SM, sendo assim, subsidiar ações o mais precoce possível supõe atuação do âmbito da atenção primária, com ênfase na promoção da saúde e prevenção de riscos (LOUREIRO *et al.*, 2015).

A avaliação da RI requer metodologia sofisticada de difícil aplicação a um grande número de sujeitos. Com o intuito de massificar a identificação destas alterações tem sido sugerido diferentes marcadores, entre os quais o TyG, já validado para população adulta (ESPINEL-BERMÚDEZ *et al.*, 2015; GUERRERO-ROMERO *et al.*, 2010; UNGER *et al.*, 2014). Entretanto, estudos que utilizem estes índices em crianças e adolescentes necessitam ser implementados com vistas a validação, considerando que os teste diretos como o *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico, e indiretos, que utilizam a avaliação da insulina, como o HOMA-IR, não são viáveis para aplicação em grande escala (IRACE *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2016; MOHD-NOR *et al.*, 2016). Portanto, este estudo busca validar o índice TyG no diagnóstico da RI para população pediátrica, tendo como base a avaliação do HOMA-IR.

Avaliar avaliar crianças e adolescentes diagnosticadas com de RI, pelo TyG, e caracterizar as mesmas com relação aos demais componentes e marcadores da SM, acompanhando-as por um período de tempo, permitirá obter a incidência, persistência e resolução das alterações apresentadas pelos componentes da SM, relacionando se índices alterados estão associados ao risco cardiometabólico, no decorrer de 3 anos. Identificando qual dos componentes da SM melhor prediz a evolução do risco cardiometabólico nos dois períodos temporais.

A avaliação dos componentes associados à SM é muito importante na prática clínica. A análise das variáveis antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas permitem um diagnóstico otimizado da SM, que, por sua vez, relaciona-se com a presença de risco cardiometabólico aumentado (PAVANELLO, 2018). Este estudo proporcionou nova abordagem da SM na população pediátrica, que necessita de diagnóstico precoce de alterações metabólicas, quando se busca a promoção da saúde e a prevenção de doenças. Alternativa de fornecimento de ferramentas, com exames bioquímicos básicos e disponíveis, e de maior compreensão da evolução do quadro de risco metabólico na transição da infância à adolescência, permitirá a implementação de ações farmacológicas e não farmacológicas requeridas em crianças e adolescentes em risco de desenvolver doenças crônico-degenerativas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar incidência, persistência ou resolução das alterações dos componentes da síndrome metabólica na transição da infância à adolescência mediante o escore contínuo de risco cardiometabólico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar qual dos componentes da síndrome metabólica melhor prediz a evolução do risco cardiometabólico em dois períodos temporais.
- b) Avaliar o índice triglicérideos e glicose como indicador de resistência à insulina em adolescentes.
- c) Definir pontos de corte para o índice triglicérideos e glicose, para a população pediátrica, a partir do HOMA-IR.
- d) Descrever o perfil dos componentes da síndrome metabólica (variáveis antropométricas, lipídicas, metabólicas e de níveis pressóricos) em crianças e adolescentes, em dois períodos temporais.
- e) Comparar o perfil do risco cardiometabólico avaliado por diferentes métodos diagnósticos.
- f) Verificar a evolução dos componentes da síndrome metabólica, em crianças e adolescentes, em dois períodos temporais, associando as variáveis predictoras (obesidade total e visceral, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e resistência à insulina) com o desfecho (risco cardiometabólico).

5 MÉTODOS

5.1 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população deste estudo constou de crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idades entre sete e dezessete anos, matriculados em escolas públicas e privadas, da zona urbana e rural do município de Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. A amostra foi constituída pelos sujeitos avaliados em dois períodos temporais no “Projeto Saúde dos Escolares – fase II e III”, que ocorreram em 2011 e 2014, que avaliam e acompanham, periodicamente, indicadores bioquímicos e hematológicos, e fatores relacionados ao estilo de vida.

Destes projetos participaram crianças e adolescentes de 25 escolas, estratificados por conglomerado, a partir de levantamento de dados da população de escolares junto a 6ª Coordenadoria Regional de Educação e Secretaria Municipal de Educação de Santa Cruz do Sul, totalizando 20.540 escolares. Para o cálculo do tamanho amostral dos projetos, utilizou-se a fórmula de Gil (1999), com nível de significância de 5%, estimando-se uma amostra de aproximadamente 400 sujeitos para ser representativa da população analisada. Na tabela 1, encontra-se de forma detalhada a população de escolares de Santa Cruz do Sul, bem como o tamanho amostral necessário para que o estudo ser representativo do referido município, estratificado por região (centro, norte, sul, leste e oeste), zona (urbana e rural) e dependência administrativa da escola (municipal, estadual e particular).

De forma específica este estudo envolveu uma população dinâmica, definindo-se a partir do total de crianças e adolescentes avaliados simultaneamente em 2011 (n=1.949) e em 2014 (n=2.502) uma coorte com população fixa de escolares que foram estudados em ambas ocasiões (n=469).

A partir do cálculo amostral, foram avaliadas, respectivamente nos anos de 2011 e 2014,

1.949 e 2.502 crianças e adolescentes, que compuseram o banco de dados utilizado neste estudo. Para seleção dos sujeitos observou-se os critérios de inclusão mencionados abaixo, totalizando 469 escolares.

Tabela 1 – População e amostra dos alunos do ensino fundamental e médio de Santa Cruz do Sul

Região	Centro	Zona Urbana										Zona Rural		Total	
		Norte		Sul		Leste		Oeste		AL	ESC	AL	ESC		
Dependência Admin.	AL	ESC	AL	ESC	AL	ESC	AL	ESC	AL	ESC	AL	ESC	AL	ESC	
Part. EF	1488	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1488	4	
Part. EM	560	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	560	4	
Est.	EF	2135	4	698	3	3381	6	285	1	750	2	768	5	8017	21
	EM	1694	3	258	1	1575	4	0	0	0	0	135	1	3662	9
Mun.	0	0	312	2	4198	10	328	2	317	1	1658	16	6813	31	
Σ	5877	15	1268	6	9154	20	613	3	1067	3	2561	22	20540	69	
%	29	22	6	9	45	29	3	4	5	4	12	32	100	100	
N	115	2	30	2	166	3	11	2	21	2	49	4	392	15	

Part.: Particular; Est.: Estadual; Mun.: Municipal; EF: ensino fundamental; EM: ensino médio; AL: número de alunos; ESC: número de escolas; N: número estimado para um erro de 5% para a amostra ser representativa do município.

Para escolhas das crianças e adolescentes foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Ter participado das avaliações nos anos de 2011 e 2014;
- Ter realizado avaliações antropométricas (IMC, CC, RCE, IC. %G), bioquímicas (TG, CT, G, HDL-c, LDL-c, Insulina em jejum), pressóricas (PAS, PAD) e metabólicas (Insulina e G), para determinação dos componentes da SM;
- Estar na faixa etária entre sete e dezessete anos na avaliação e reavaliação;
- Ter assinado o termo de assentimento e seus pais ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido em ambas avaliações, com aceitação da utilização dos dados em estudos futuros.

Já como critério de exclusão:

- a) Não ter realizado pelo menos um dos testes a serem utilizados na pesquisa;
- b) Apresentar inconsistência dos dados;
- c) Estar usando medicamentos que interfiram no metabolismo da G e da insulina;
- d) Não ter amostra suficiente de sangue para análise bioquímica em triplicata.

5.2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

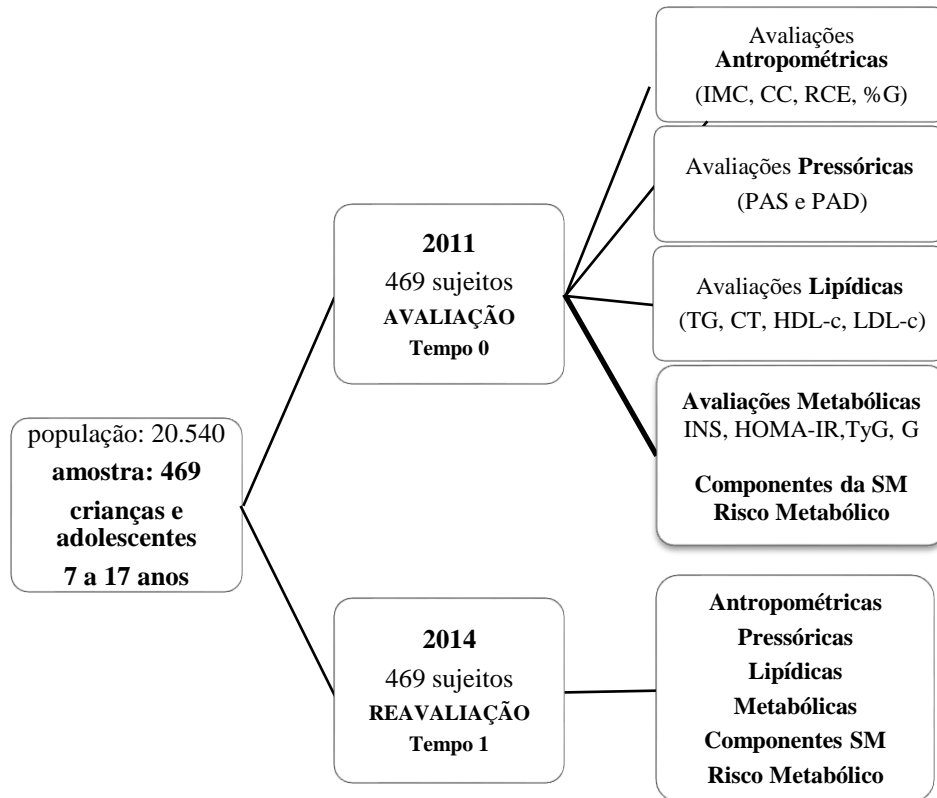
Esta pesquisa se caracterizou, quanto a complexidade, como pesquisa analítica, que procura relacionar causa e efeito, na tentativa de explicar o contexto de um fenômeno no âmbito de uma população, fazendo inferências estatísticas pela aplicação de testes de hipótese. Estudo longitudinal, que objetiva destacar o efeito de um ou mais fatores com o seguimento dos sujeitos ao longo do tempo, de coorte, com aferições da linha de base e do seguimento em tempo passado (HULLEY *et al.*, 2015).

A partir do delineamento deste estudo e, considerando os critérios de inclusão dos sujeitos, a amostra estudada se encontrou pré-definida (469 sujeitos). Neste caso estima-se a magnitude de efeito, que considerou poder estatístico de 80%, a partir de $\alpha=0,05$ e $\beta=0,2$ ($E = S * E / S=0,262$) (HULLEY *et al.*, 2015).

5.3 FLUXOGRAMA DAS ETAPAS DO ESTUDO

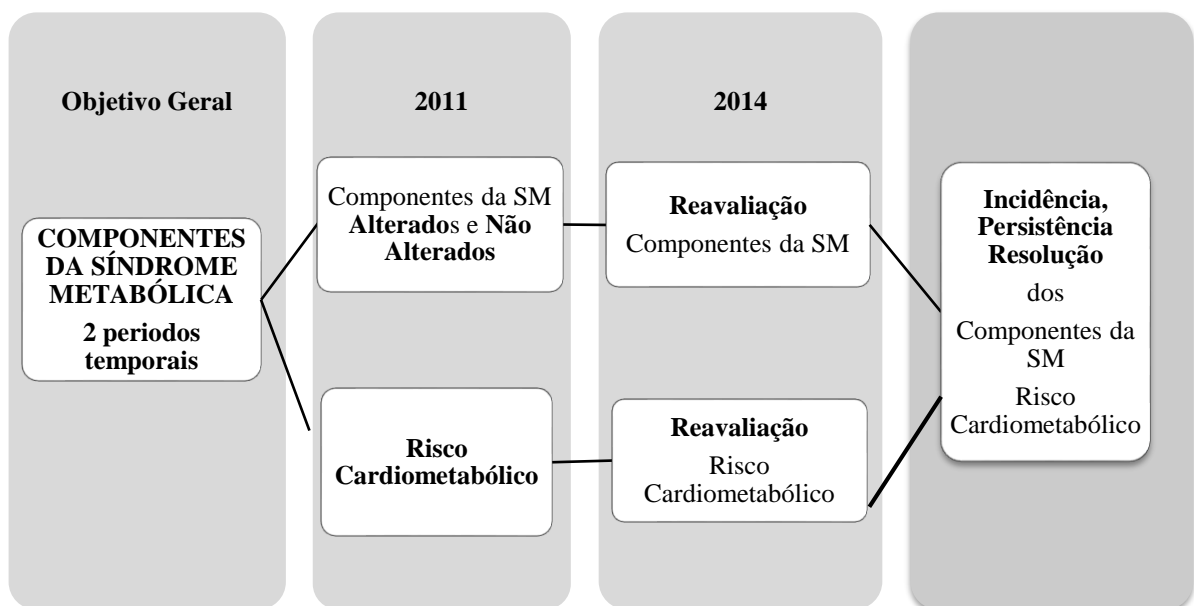
Nos quadros a seguir são apresentados os fluxogramas das coletas de dados e sua relação com os objetivos do estudo.

Quadro 1 – Fluxograma das coletas de dados e sua relação com os objetivos do estudo



Legenda: IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; RCE: relação cintura-estatura; %G: percentual de gordura corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: low-density lipoprotein cholesterol; INS: insulina em jejum; HOMA-IR: ; TyG: índice ; G: glicose; RI: resistente à insulina; SM: síndrome metabólica

Quadro 2 – Fluxograma das análises de dados em resposta ao objetivo geral do estudo



Legenda: SM: síndrome metabólica.

5.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE COLETA

Este estudo envolveu dados secundários, as técnicas e instrumentos descritos a seguir foram aplicadas na coleta de dados na linha de base (2011) e no seguimento médio de 3 anos (2014). Estas envolveram avaliações: antropométricas, dos níveis pressóricos, do perfil lipídico e metabólicas (marcadores de RI). Outras medidas foram registradas por questionário auto referido, entrevista ou registros anteriormente descritos. O perfil socioeconômico foi avaliado de acordo com os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2016). A avaliação puberal foi autorreferida, realizada individualmente, em ambiente privado, por profissional qualificado e do mesmo sexo do avaliado a partir da autoavaliação pelo adolescente das imagens de Marshall e Tanner (1969; 1970), classificando em estágios maturacionais (I – pré púberes; II, III e IV – púberes; V – pós púberes). Como a equipe principal foi a mesma durante as duas coletas, todas metodologias foram rigorosamente seguidas.

5.4.1 Avaliações antropométricas

a) Índice de massa corporal: Para aferição do peso dos escolares foi utilizada balança com toesa (Welmy®) e a estatura com estadiômetro acoplado a mesma. Os sujeitos estavam descalços, em pé, com pés unidos, em posição de Frankfurt. O IMC foi calculado utilizando-se a fórmula $IMC = \text{peso} / \text{estatura}^2$ (Kg/m²). Os resultados foram classificados de acordo com as curvas de percentis recomendadas pela Organização Mundial da Saúde – OMS (WHO, 2007), para idade e sexo, sendo os indivíduos categorizados em sobrepeso (Z-IMC >+ 1 DP) e obesidade (Z-IMC >+ 2 DP).

b) Circunferência da cintura: Aferida por meio de fita métrica inelástica, com resolução de 1 mm (Cardiomed®), utilizando como referência a parte mais estreita do tronco

entre a última costela flutuante e a crista ilíaca, sendo classificada de acordo com critérios estabelecidos por Fernández e colaboradores (2004), considerando risco normal $p \leq 75$ e risco aumentado $P > 75$, de acordo com sexo e idade.

c) Relação cintura/estatura: Calculado pela divisão da CC pela estatura. Considerando $RCE \geq 0,5$ risco de obesidade abdominal (WHO, 2007).

d) Percentual de gordura: Foram avaliadas as dobras cutâneas tricóptica e subescapular, utilizando o compasso de Lange® (MultiMed Skinfold Caliper, EUA). O cálculo do %G foi realizado utilizando-se a equação de Slaughter e colaboradores (1988) e classificação de Lohman (1987).

5.4.2 Avaliações pressóricas

A avaliação pressórica foi realizada pela PAS e diastólica PAD aferida com o sujeito sentado, no braço direito, em repouso, sendo utilizados esfigmomanômetros e estetoscópios, com tamanhos adequados ao perímetro braquial, de acordo com critérios das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (MALACHIAS *et al.*, 2016). A pressão arterial média (PAM) foi calculada com a fórmula $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$.

5.4.3 Avaliações lipídicas

A coleta sanguínea foi realizada na veia braquial com o adolescente descansado, em jejum prévio de 12 horas e respeitando as normas de biossegurança. O perfil lipídico - HDL-c, CT, LDL-c, TG - e a G foram analisados no Miura One® (I.S.E., Rome, Italy), utilizando kits comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). O LDL-c foi calculado através da equação de Friedwald e colaboradores (1972). Os pontos de corte, para definir normalidade de

perfil lipídico e G, foram os propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2013) e IDF (ZIMMET *et al.*, 2007): HDL-c ≥ 45 mg/dL, CT <150 , LDL-c <100 , TG <100 mg/dL e G <100 mg/dL.

5.4.4 Avaliação da resistência à insulina

a) **Glicemia:** A glicemia em jejum foi avaliada no equipamento automatizado Miura One® (I.S.E., Rome, Italy), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Germany).

b) **Insulina:** A insulina foi analisada através de amostra de soro por ensaio ARCHITECT Insulin, imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA), para determinação quantitativa da insulina humana, no analisador ARCHITECT i1000SR®, kit da Abbott, com valor de referência de 1,9 a 23,0 μ UI/ML.

c) **Índice homeostase glicêmica (HOMA-IR):** O HOMA-IR foi determinado pela proposta de Matthews e colaboradores (1985) [G plasmática (mmol/dL) x insulina plasmática (μ UI/mL)/22,5], tendo sido considerado ponto de corte fixo de 3,16 (KESKIN *et al.*, 2005), recomendado pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (SBC, 2005).

d) **Índice TyG:** O TyG foi calculado pela equação $TyG = \text{Logn} [TG \text{ (mg/dL)} \times G \text{ em jejum (mg/dL)/2}]$ e os resultados expressos em escala logarítmica (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2008). Adaptações do TyG com relação à CC (TyG-CC) e ao IMC (TyG-IMC), sugeridas por Er e colaboradores (2016), também foram estudadas multiplicando TyG pelo IMC (TyG-IMC) e pela CC (TyG-CC). Para o TyG e demais índices adaptados foi considerado sexo e faixa etária dos adolescentes (10 a 12 anos, 13 a 14 anos e 15 a 17 anos de idade).

5.4.5 Avaliação dos componentes da síndrome metabólica

Todas as variáveis associadas aos componentes da SM foram posteriormente dicotomizadas em alteradas e inalteradas, considerando alteradas as que atenderam os seguintes critérios: CC >p75 para idade e sexo (FERNÁNDEZ *et al.*, 2004); HDL-c \leq 40 mg/dL (NCEP, 2011); TG > 130 mg/dL (NCEP, 2011); G \geq 100 mg/dL (ADA, 2013); PAS \geq percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura (MALACHIAS *et al.*, 2016); TyG \geq 7,94, definido neste estudo, considerado para indicar a RI. O número de componentes alterados foi utilizado como um dos métodos de avaliação da SM.

O risco cardiometabólico foi avaliado pelo cMetS, que possibilita, a partir da regressão de cada componente individual, agrupá-los, através do somatório dos valores padronizados (Z-score) específicos da população, por idade e sexo (EISENMANN *et al.*, 2008; EISENMANN *et al.*, 2010). O cMetS utilizado nesse estudo, foi preconizado por Pereira e colaboradores (2019), Bugge e colaboradores (2018) e Soldatovic e colaboradores (2016). Foi selecionado o uso da G por ser o critério mais utilizado nos critérios da ATP-III e da IDF (OKOSUN *et al.*, 2010).

O escore Z, para cada variável, foi calculado da seguinte forma: $Z = ([\text{valor da variável contínua} - \text{média}] / \text{SD})$. O escore Z do HDL-c foi multiplicado por -1 por ser inversamente relacionado com a SM (VUKOVIC *et al.*, 2017). Uma pontuação mais alta do cMetS indica perfil menos favorável para a presença de SM (LEE, 2019). O risco cardiometabólico foi definido como “elevado” quando cMets apresentava com ≥ 1 desvio padrão acima da média na população estudada (ADEGBOYE *et al.*, 2011; AGBAJE *et al.*, 2019; ANDERSEN *et al.*, 2006; KAMEL *et al.*, 2018; SANGRADOR; OCHOA-BREZMES, 2018; SARDINHA *et al.*, 2016).

O delta Z das variáveis, entre os valores de T1 (2014) e T0 (2011), foi calculado para

descrever as possíveis alterações nos dois períodos temporais. Então, os participantes foram classificados em 4 grupos, sugeridos por Koskinen e colaboradores (2010), comparando a linha de base com o acompanhamento (T0 – T1): incidente – sem SM/com SM; resolução – com SM/sem SM; persistente – com SM/com SM; e controle – sem SM/sem SM. A incidência, resolução, persistência e controle da SM foram avaliados comparando a fase 1 e o desfecho (fase 2). Posteriormente dicotomizados em risco metabólico instável (se incidente ou resolução) e estável (persistente ou controle).

Foram definidas trajetórias distintas no que se refere ao escore de risco metabólico: estável e instável. Na trajetória estável estão caracterizadas as crianças e adolescentes que no seguimento mantiveram a classificação da linha de base: sem risco (Controle-GC) e com risco (Persistente-GP). Já a instável, aqueles que alteraram essa classificação entre os dois períodos temporais: com risco no T0 e sem risco no T1 (resolução-GR) e sem risco no T0 e com risco no T1 (incidente-GI).

5.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados foi através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0 (IBM, Chicago, USA) sendo todas variáveis verificadas quanto a normalidade de distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão, mediana e amplitude interquartílico ou frequência e percentual. Para comparar as médias entre os grupos foi utilizado o Teste t de *Student* ou U *Mann-Whitney* e para comparar as proporções de acordo com a idade e o sexo, o teste do qui-quadrado ou Teste Exato de Fischer, conforme normalidade dos dados.

Para estimar os valores de corte válidos de TyG para a predição da RI, foi utilizada a receiver operation characteristic (ROC), analisando sensibilidade (S) e especificidade (E),

considerando grupos por sexo e idade. Os valores de corte foram calculados pela soma máxima de S e E, usando o teste de Delong e o índice Youden, no software MediCalc 18.2.1. A área sob a curva ROC (AUC) mostrou a capacidade dos pontos de corte do TyG de discriminar os adolescentes com e sem RI, preditas pelo ponto de corte do HOMA-IR, na classificação de Borges (2016).

Para comparar médias entre os períodos (2011 e 2014) foi aplicado o Teste t-Student para amostras pareadas, e na comparação de proporções, o teste de McNemar. Já para comparar médias entre os grupos (controle, resolução, incidente e persistente), foi utilizada Análise de Variância (ANOVA), complementada pelo teste de Tukey. Para o controle de fatores confundidores na predição de casos incidentes e de resolução, a análise de Regressão de Poisson foi aplicada, considerando os sujeitos sem SM (GC) e com SM (GP) em T0, respectivamente, como parâmetros (PEPLIES *et al.*, 2016). O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise bivariada. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

5.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo é um recorte de banco de dados de duas pesquisas mais amplas, desenvolvidas na Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), denominadas: “Saúde dos escolares – Fase II, Avaliação de indicadores bioquímicos de saúde de escolares usando espectroscopia no infravermelho, polimorfismos, saúde bucal e fatores relacionados ao estilo de vida: um estudo em Santa Cruz do Sul” e “Saúde dos escolares - Fase III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde bucal, fatores de risco às doenças cardiovasculares e estilo de vida de escolares: estudo em Santa Cruz do Sul-RS”. Pesquisas estas já aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com

Seres Humanos (CEP) da UNISC, respectivamente, sob parecer número 2959/2011 (CAAE - 0267.0.109.000-11) e 714.216/2014 (CAAE: 31576714.6.0000.5343). Ressalta-se que os dados a serem utilizados foram coletados em 2011 e 2014 (março a dezembro), sendo a utilização dos mesmos autorizada pela coordenadora da referida pesquisa, Dra. Miria Suzana Burgos, docente do Departamento de Educação Física e Saúde da UNISC (ANEXO A).

Este projeto, por sua vez, também foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNISC, sob o protocolo nº 1885957 (CAAE 63187316.0.0000.5343) em conformidade com a Declaração de Helsinki (ANEXO B).

As crianças e adolescentes participantes deste estudo foram convidados a participar da pesquisa, o aceite registrado pelo termo de assentimento, e entregue aos pais ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), obrigatoriamente assinado pelos mesmos. Termos esses assinados também pelos pesquisadores com o comprometimento de manter os dados em sigilo, sendo os sujeitos identificados por códigos, respeitando a privacidade dos mesmos, como também pela segurança dos procedimentos realizados (APÊNDICES A, B, C e D). De forma específica, como esse projeto utiliza dados secundários dos projetos supracitados, de acordo com a Resolução 466/2012, justifica a ausência do TCLE.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP). **Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016**. 2016. Disponível em: <www.abep.org>. Acesso em: 10 maio 2019.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes-2013. **Diabetes Care**, v. 36, supl. 1, p. S11-S66, 2013.

ADEGBOYE, A. R. *et al.* Recommended aerobic fitness level for metabolic health in children and adolescents: a study of diagnostic accuracy. **Br. J. Sports Med.**, v. 45, n. 9, p. 722-728, 2011.

AGBAJE, A. O. *et al.* Peak oxygen uptake cut-points to identify children at increased cardiometabolic risk - The PANIC Study. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 29, n. 1, p. 16-24, 2019.

AGIRBASLI, M. *et al.* Metabolic syndrome: bridging the gap from childhood to adulthood. **Cardiovasc. Ther.**, v. 34, n. 1, p. 30-36, 2016.

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, v. 109, n. 3, p. 433-38, 2004.

ALMEIDA, C. A. N. *et al.* Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 84, n. 2, p. 136-140, 2008.

ALONSO, M. A. M.; GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E. Valoración del estado nutricional, resistencia insulínica y riesgo cardiovascular en una población de adolescentes de la ciudades de Granada y Almería. **Nutr. Hosp.**, v. 28, n. 3, p. 802-806, 2013.

ANDERSEN, L. B. *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). **Lancet**, v. 368, n. 9532, p. 299-304, 2006.

ANDRADE, M. I. S. *et al.* Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 34, n. 2, p. 234-242, 2016.

ANGOORANI, P. *et al.* Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. **Eat. Weight. Disord.**, v. 23, n. 6, p. 877-883, 2018.

ARMAS, M. G. G. *et al.* Prevalencia de síndrome metabólico en una población de niños y adolescentes con obesidad. **Endocrinol. Nutr.**, v. 59, n. 3, p. 155-159, 2012.

ASSUNÇÃO, S. N. F. *et al.* Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese

children and adolescents. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 94, n. 3, p. 268-272, 2018.

BAILEY, D. P. *et al.* The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. **J. Pediatr.**, v. 162, n. 4, p. 746-52, 2013.

BARBALHO, S. M. *et al.* Metabolic syndrome and atherogenic indices in school children: A worrying panorama in Brazil. **Diabetes Metab. Syndr.**, v. 11, supl. 1, p. S397-S401, 2017.

BARREIRO-RIBEIRO, F. *et al.* Hypertriglyceridemic waist phenotype indicates insulin resistance in adolescents according to the clamp technique in the BRAMS Study. **Child Obes.**, v. 12, n. 6, p. 446-454, 2016.

BARSTAD, L. H. *et al.* Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity. **BMC Pediatr.**, v. 18, n. 1, p. 61, 2018.

BENESTAD, B. *et al.* Cardiometabolic risk factors differ among adolescents with obesity in three European countries - a cross-sectional study. **Acta Paediatr.**, v. 108, n. 3, p. 493-501, 2019.

BLOCH, K. V. *et al.* ÉRICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. **Rev. Saude Publ.**, v. 50, supl. 1, p. 1s-9s, 2016.

BUGGE, A. *et al.* Associations between waist circumference, metabolic risk and executive function in adolescents: a cross-sectional mediation analysis. **PLoS One**, v. 13, n. 6, e0199281, 2018.

BURROWS, R. *et al.* High cardiometabolic risk in healthy chilean adolescents: associations with anthropometric, biological and lifestyle factors. **Public Health Nutr.**, v. 19, n. 3, p. 468-493, 2016.

CAMHI, S. M.; KATZMARZYK, P. T. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. **Int. J. Pediatr. Obes.**, v. 5, n. 2, p. 122-9, 2010.

CONCEIÇÃO-MACHADO, M. E. P. *et al.* Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 89, n. 1, p. 56-63, 2013.

COOK, S. *et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 157, p. 821-827, 2003.

CUARTERO, B. *et al.* The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. **An. Pediatr. (Barc.)**, v. 66, n. 5, p. 481-490, 2007.

CUTFIELD, W. S. *et al.* Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. **Pediatr. Diabetes**, v. 4, p. 119-125, 2003.

DAMIANI, D. *et al.* Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na

terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 55, n. 8, p. 576-82, 2011.

DAMIANI, D. *et al.* Síndrome metabólica na criança e no adolescente. **Pediatr. Mod.**, v. 51, n. 5, p. 156-165, 2015.

DEBOER, M. D.; GURKA, M. J. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. **Diabetes Metab. Syndr. Obes.**, v. 10, p. 65-72, 2017.

DESPRÉS, J. P. *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v.28, n. 6, p. 1039-49, 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. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 13, p. 146, 2014.

ECKEL, R. H. *et al.* The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, p. 1415-1428, 2005.

EISENMANN, J. C. *et al.* Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. **Diabetol. Metab. Syndr.**, v. 2, p. 1-8, 2010.

EISENMANN, J. C. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 7, p. 17, 2008.

ER, L. K. *et al.* Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. **PLoS ONE**, v. 11, n. 3, e0149731, 2016.

ESPINEL-BERMÚDEZ, M. C. *et al.* Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. **J. Investig. Med.**, v. 63, n. 2, p. 247-50, 2015.

FERNÁNDEZ, J. R. *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **J. Pediatr.**, v. 145, n. 4, p. 439-44, 2004.

FERRANTI, S. D. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation**, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.

FRIEDWALD, W. T. *et al.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FRIEND, A. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 11, n. 2, p. 71-80, 2013.

GIGANTE, D. P. *et al.* Tendências no perfil nutricional das crianças nascidas em 1993 em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: análises longitudinais. **Cad. Saude Publ.**, v. 19, supl. 1, p. S141-S147, 2003.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. São Paulo: Atlas, 1999.

GUERRERO-ROMERO, F. *et al.* The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 7, p. 3347-51, 2010.

GURKA, M. J. *et al.* A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. **Cardiovasc. Diabetol.**, v. 11, n. 1, p. 128, 2012.

GUZMÁN-GUZMÁN, I. P. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in children with and without obesity. **Med. Clin.**, v. 144, n. 5, p. 198-203, 2014.

HE, F. *et al.* Abdominal obesity and metabolic syndrome burden in adolescents--Penn State Children Cohort Study. **J. Clin. Densitom.**, v. 18, n. 1, p. 30-36, 2015.

HESHMAT, R. *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. **J. Cardiovasc. Thorac. Res.**, v. 10, n. 4, p. 214-220, 2018.

HESHMAT, R. *et al.* Validity of a continuous metabolic syndrome score as an index for modeling metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. **Diabetol. Metab. Syndr.**, v. 9, p. 89, 2017.

HESSE, M. B. *et al.* Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 29, n. 4, p. 451-458, 2016.

HUANG, T. T. *et al.* Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1203-10, 2002.

HULLEY, S. B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009**: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

IRACE, C. *et al.* Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **Int. J. Pract.**, v. 67, n. 7, p. 665-72, 2013.

KAMEL, M. *et al.* Continuous cardiometabolic risk score definitions in early childhood: a scoping review. **Obes. Rev.**, v. 19, n. 12, p. 1688-1699, 2018.

KANG, B. *et al.* Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **Int. J. Obes.**, v. 41, n. 5, p. 789-792, 2017.

KAVEI, R. E. Combined dyslipidemia in childhood. **J. Clin. Lipidol.**, v. 9, supl. 5, p. S41-56, 2015.

KELISHADI R. *et al.* A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. **J. Res. Med. Sci.**, v. 21, p. 90, 2016.

KESKIN, M. *et al.* Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, v. 115, n. 4, p. e500-3, 2005.

KHOSHHALI, M. *et al.* Comparing the validity of continuous metabolic syndrome risk scores for predicting pediatric metabolic syndrome: the CASPIAN-V Study. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 32, n. 4, p. 383-389, 2019.

KIM, J. *et al.* Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Nurs.**, v. 26, n. 23-24, p. 3869-3880, 2017.

KOSKINEN, J. *et al.* Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. **Circulation**, v. 121, n. 3, p. 392-400, 2010.

KUSCHNIR, M. C. C. *et al.* ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. **Rev. Saude Publ.**, v. 50, supl. 1, p. 1s-11s, 2016.

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, e90430, 2014.

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

LEE, B. J. *et al.* Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. **BMC Complement. Altern. Med.**, v. 16, p. 59, 2016.

LEE, J. W. *et al.* The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. **BMC Endocr. Disord.**, v. 18, n. 1, p. 33, 2018.

LEE, J. M. Insulin resistance in children and adolescents. **Rev. Endocr. Metab. Disord.**, v. 7, n. 3, p. 141-7, 2006.

LEE, K. Comparison of body mass index percentiles to detect metabolic syndrome using the Korean, United States Centers for Disease Control and Prevention, and World Health Organization references in Korean children aged 10-16 years. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 17, n. 4, p. 210-216, 2019.

LIANG, J. *et al.* Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the Chinese obese children: a cross section study. **BMC Pediatr.**, v. 15, p. 138, 2015.

LIN, W. T. *et al.* Clustering of metabolic risk components and associated lifestyle factors: a

Nationwide Adolescent Study in Taiwan. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 1-17, 2019.

LOHMAN, T.G. The use of skinfold to estimate body fatness on children and youth. **JOPERD.**, v. 58, n. 9, p. 98-103, 1987.

LOUREIRO, C. *et al.* Metabolic syndrome and its components are strongly associated with an inflammatory state and insulin resistance in the pediatric population. **Nutr. Hosp.**, v. 31, n. 4, p. 1513-1518, 2015.

MA, C. M. *et al.* Hypertriglyceridemic waist-to-height ratio phenotype: association with atherogenic lipid profile in han adolescents. **Eur. J. Pediatr.**, v. 174, n. 9, p. 1175-1181, 2015.

MAGNUSSEN, C. G. *et al.* Continuous and dichotomous metabolic syndrome definitions in youth predict adult type 2 diabetes and carotid artery intima media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **J. Pediatr.**, v. 171, p. 97-103, 2016.

MAGNUSSEN, C. G. *et al.* Pediatric metabolic syndrome: long-term risks for type 2 diabetes and cardiovascular disease 2017. *In*: FREEMARK, M. S. (Ed.). **Pediatr. Obes.** New York City: Humana Press, 2017.

MALACHIAS, M. V. B. *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 107, n. 3 (supl. 3), p. 1-83, 2016.

MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. **Arch. Dis. Child.**, v. 44, n. 235, p. 291-303, 1969.

MARSHALL, W. A., TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in boys. **Arch. Dis. Child.**, v. 45, n. 239, p. 13-23, 1970.

MASQUIO, D. C. L. *et al.* Cut-off values of waist circumference to predict metabolic syndrome in obese adolescents. **Nutr. Hosp.**, v. 31, n. 4, p. 1540-1550, 2015.

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

MERICQ, V. *et al.* Steroid withdrawal in pediatric kidney transplant allows better growth, lipids and body composition: a randomized controlled trial. **Horm. Res. Paediatr.**, v. 79, p. 88-96, 2013.

MOHD-NOR, N. S. *et al.* Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. **Pediatr. Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458-465, 2016.

MOTA, J. *et al.* Cardiorespiratory fitness and TV viewing in relation to metabolic risk factors in portuguese adolescents. **Ann. Hum. Biol.**, v. 40, n. 2, p. 157-162, 2013.

MUNIYAPPA, R. *et al.* Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in

vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 294, n. 1, p. E-15-26, 2008.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, v. 390, p. 2627–2642, 2017.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 128, suppl. 5, p. S213-S256, 2011.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A.; MELLO, E. D. Different criteria for the definition of insulin resistance and its relation with dyslipidemia in overweight and obese children and adolescents. **Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.**, v. 21, n. 1, p. 59-67, 2018.

OKOSUN, I. S. *et al.* Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. **Ann. Epidemiol.**, v. 20, n. 11, p. 843-851, 2010.

ORTEGA-CORTÉS, A. *et al.* Models predictive of metabolic syndrome components in obese pediatric patients. **Arch. Med. Res.**, v. 47, p. 40-48, 2016.

OZER, S. *et al.* Higher HDL levels are a preventive factor for metabolic syndrome in obese turkish children. **Nutr. Hosp.**, v. 31, n. 1, p. 307-312, 2015.

PARK, M. H. *et al.* Overweight in childhood, adolescence and adulthood and cardiovascular risk in later life: pooled analysis of three british birth cohorts. **PLoS One**, v. 8, n. 7, e70684, 2013.

PAVANELLO, C. *et al.* Influence of body variables in the development of metabolic syndrome- a long term follow-up study. **PLoS One**, v. 13, n. 2, e0192751, 2018.

PEPLIES, J. *et al.* Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. **Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.**, v. 13, n. 1, p. 97, 2016.

PEREIRA, P. F. *et al.* Glycemic index role on visceral obesity, subclinical inflammation and associated chronic diseases. **Nutr. Hosp.**, v. 30, p.237-243, 2014.

PEREIRA, S. *et al.* Sibling similarity in metabolic syndrome: The Portuguese Sibling Study on Growth, Fitness, Lifestyle and Health. **Behav. Genet.**, v. 49, n. 3, p. 299-309, 2019.

PÉREZ-BEY, A. *et al.* The role of adiposity in the association between muscular fitness and cardiovascular disease. **J. Pediatr.**, v. 199, p. 178-185, 2018.

PERGHER, R. N. Q. *et al.* Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 86, n. 2, p. 101-108, 2010.

PRETTO, A. D. B. *et al.* Prevalence of factors associated to metabolic syndrome in a cohort of children in South Brazil. **Nutr. Hosp.**, v. 32, n. 1, p. 118-123, 2015.

PIETRO, D.; CONTRERAS, C.; SANCHÉZ, A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, v. 12, n. 3, p. 412-426, 2014.

REAVEN, G. M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. **Med. Clin. N. Am.**, v. 95, p. 875-892, 2011.

REUTER, C. P. *et al.* Comparison between different criteria for metabolic syndrome in schoolchildren from southern Brazil. **Eur. J. Pediatr.**, v. 177, n. 10, p. 1471-1477, 2018.

RODRÍGUEZ-COLÓN, S. M. *et al.* Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents are adversely associated with cardiac autonomic modulation- Penn State Children Cohort. **Metabolism**, v. 65, n. 5, p. 626-632, 2015.

RODRIGUEZ-MORAN, M. *et al.* The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. **Acta Paediatr.**, v. 106, n. 6, p. 979-983, 2017.

ROMERO-VELARDE, E. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity. **Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.**, v. 54, n. 5, p. 568-575, 2016.

ROMUALDO, M. C. S. *et al.* Insulin resistance in obese children and adolescents. **J. Pediatr. (Rio J)**, v. 90, n. 6, p. 600-607, 2014.

SÁNCHEZ-ÍÑIGO, L. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN Cohort. **Prev. Med.**, v. 86, p. 99-105, 2016.

SANGRADOR, C. O.; OCHOA-BREZMES, J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. **Pediatr. Obes.**, v. 13, n. 7, p. 421-432, 2018.

SARDINHA, L. B. *et al.* A Comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. **PLoS One**, v. 11, n. 2, e0149351, 2016.

SHI, P. *et al.* Continuous metabolic syndrome scores for children using salivary biomarkers. **PLoS One**, v. 10, n. 9, e0138979, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). **I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência**. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s6/v85s6a01.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). **V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. 2013. Disponível em: <http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf>. Acesso em: 16 set. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBC/SBH/SBN). VI

Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 95, supl. 1, p. 1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. 2016. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2019.

SEBEKOVA, K.; SEBEK, J. Continuous metabolic syndrome score (siMS) enables quantification of severity of cardiometabolic affliction in individuals not presenting with metabolic syndrome. **Bratisl. Med. J.**, v. 119, n. 11, p. 675-678, 2018.

SHASHAJ, B. *et al.* Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young caucasians. **Acta Diabetol.**, v. 53, n. 2, p. 251-260, 2016.

SILVA, C. C. *et al.* Neck circumference as a new anthropometric indicator for prediction of insulin resistance and components of metabolic syndrome in adolescents: Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Rev. Paul. Pediatr.**, v. 32, n. 2, p. 221-229, 2014.

SIMENTAL-MENDIA, L. E. *et al.* The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

SINGH, Y. *et al.* A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban indian adolescents. **J. Clin. Pediatr. Endocrinol.**, v. 5, n. 4, p. 245-251, 2013.

SLAUGHTER, M. H. *et al.* Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Hum. Biol.**, v. 60, n. 5, p. 709-723, 1988.

SOLDATOVIC, I. *et al.* siMS Score: simple method for quantifying metabolic syndrome. **PLoS One**, v. 11, n. 1, e0146143, 2016.

STEINBERGER, J.; URBINA, E. M. Childhood metabolic syndrome is a poor predictor of adult cardiovascular outcomes. **J. Pediatr.**, v. 171, p. 14-15, 2016.

TAILOR, A. M. *et al.* An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. **Int. J. Pediatr. Obes.**, v. 5, n. 3, p. 202-213, 2010.

TITMUSS, A. T.; SRINIVASAN, S. Metabolic syndrome in children and adolescents: old concepts in a young population. **J. Paediatr. Child Health**, v. 52, n. 10, p. 928-934, 2016.

UNGER, G. *et al.* Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. **Endocrinol. Nutr.**, v. 61, n. 10, p. 533-540, 2014.

VASQUES, A. C. *et al.* TyG index performs better than HOMA in a brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 93, n. 3, p. e98-e100, 2011.

VIEIRA-RIBEIRO, S. A. *et al.* The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 95, n. 2, p. 217-223, 2019.

VIITASALO, A. *et al.* Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. **Diabetologia**, v. 57, n. 5, p. 940-949, 2014.

VUKOVIC, R. *et al.* Pediatric siMS score: A new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. **PLoS One**, v. 12, n. 12, e0189232, 2017.

VUKOVIC, R. *et al.* Pediatric continuous metabolic syndrome score (PsiMS score): use in everyday clinical practice. 57th Annual Meeting of the ESPE. **Horm. Res. Paediatr.**, v. 90, suppl. 1, p. 1-680, 2018.

WANG, Q. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of chinese schoolchildren: comparison of two definitions and assessment of adipokines as components by factor analysis. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1-12, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Growth reference data for 5-19 years**. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/en/>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

YIN, J. *et al.* Insulin resistance determined by Homeostasis Model Assessment (HOMA) and associations with metabolic syndrome among chinese children and teenagers. **Diabetol. Metab. Syndr.**, v. 5, p. 71, 2013.

ZHENG, S. *et al.* Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. **J. Transl. Med.**, v. 14, p. 260, 2016.

ZIMMET, P. *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. **Pediatr. Diabetes**, v. 8, n. 5, p. 299-306, 2007.

6 ARTIGOS ORIGINAIS

6.1 ARTIGO 1 – PORTUGUÊS

O índice triglicerídio-glicose (TyG) como indicador de resistência à insulina e risco cardiometabólico em adolescentes

Miriam Beatrís Reckziegel^{1,2*}, Tania Machado¹, Jane Dagmar Renner³, Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida⁴, Elza Daniel de Mello¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina. Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR). São Carlos, SP, Brasil.

***Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: miriam@unisc.br

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) e as escolas parceiras do município de Santa Cruz do Sul/RS.

**Artigo elaborado nas normas do periódico *Journal of Pediatrics*.

RESUMO

Objetivo: Definir pontos de corte para o índice de triglicerídeos e glicose (TyG), enquanto marcador de resistência à insulina (RI), para a população pediátrica. **Métodos:** Estudo transversal aninhado a coorte, com dados de base populacional escolar, com 377 adolescentes, de 10 a 17 anos de idade, de ambos os sexos. Foram estudadas variáveis metabólicas associadas a indicadores de RI, como insulina e glicemia em jejum, para cálculo do *homeostatic model assessment* (HOMA-IR), e triglicerídeos (TG), para o índice TyG. Os valores de corte do TyG para RI foram obtidos usando a *receiver operation characteristic* (ROC), com definição de sensibilidade (S), especificidade (E) e a área sob a curva ROC (AUC), tendo como padrão de referência HOMA-IR. **Resultados:** Os pontos de corte do índice TyG para RI em adolescentes foram de 7,94 (S 75,0%; E 50,5%) em ambos os sexos; 7,91 (S 92,9%; E 51,0%) para o sexo masculino e 7,94 (S71,1%; E48,3%) para o feminino, com AUC de 0,64 (0,59-0,69); 0,75 (0,67-0,81) e 0,59 (0,52-0,66), respectivamente, indicando moderado poder discriminativo. Quando também considerado variáveis antropométricas de excesso de peso [TyG-IMC (índice de massa corporal)] e de indicadores de gordura visceral [TyG-CC (circunferência da cintura)] estes índices atingiram valores da curva AUC superiores a 0,72, ampliando a utilidade potencial para um bom diagnóstico. Para esses pontos de corte, a RI foi encontrada em 54,1% dos adolescentes (52,7% para o sexo masculino e 55,2%, para o feminino). **Conclusão:** O TyG apresentou ser um instrumento útil para identificar RI na triagem de saúde de adolescentes, com maior capacidade de discriminação quando acrescido de variáveis antropométricas, sendo uma alternativa viável e menos dispendiosa para diagnóstico precoce de RI.

Palavras-chave: resistência à insulina; adolescentes; sensibilidade e especificidade; técnicas de diagnóstico, endócrino; endocrinologia; síndrome metabólica.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) envolve a diminuição da sensibilidade das células à insulina, sendo considerada característica central da síndrome metabólica (SM), uma vez que predispõe a várias desordens, como hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia.^{1,2} O diagnóstico precoce das alterações dos componentes da SM poderia subsidiar ações preventivas em saúde pública.³ Oferecer uma alternativa de diagnóstico de RI, que é a base fisiopatológica para o desenvolvimento da SM, é um dos objetivos desse estudo.

Entre os métodos de avaliação da RI, o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, que analisa a ação da insulina exógena, é considerado o "padrão ouro", mas é difícil de executar na prática clínica devido a fatores como desconforto do paciente, alto custo, dificuldade técnica e tempo de execução. Vários indicadores substitutos foram propostos, como o *Homeostatic Model Assessment* de IR (HOMA-IR), método indireto, com a vantagem de ser calculado a partir de uma única amostra de sangue obtida em jejum, de glicemia e insulina.² O HOMA-IR, entretanto, apresenta algumas restrições no que se refere a pontos de corte para crianças e adolescentes.⁴ Outros índices surgiram como forma de ampliar o espectro de análise de RI em estudos epidemiológicos, como é o caso da razão triglicerídeos (TG)/ *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e do índice que relaciona TG e glicemia (G) em jejum - TyG.⁵

O índice TyG, uma expressão logarítmica, foi proposto por Simental-Mendía e colaboradores⁶ e Guerrero-Romero e colaboradores⁷, como marcador de baixo custo para determinação de RI.^{5,8} Estudos mostraram que o aumento de TG pode comprometer o metabolismo da glicose muscular, levando a diminuição da sensibilidade à insulina.^{9,10} Entretanto, valores para idade e sexo não estão ainda estabelecidos, necessitando ser mais amplamente investigados, principalmente na população pediátrica.¹¹⁻¹⁵

Este estudo teve como objetivo descrever o TyG como indicador de RI em adolescentes, definindo pontos de corte para a população pediátrica a partir do HOMA-IR.

MATERIAIS E MÉTODOS

A população deste estudo são adolescentes, de ambos os sexos, com idades entre 10 e 17 anos, matriculados em escolas públicas e privadas, da zona urbana e rural do município de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. Foram selecionados, do total de sujeitos avaliados no período de 2014/2015, aqueles que participaram de uma coorte com linha de base em 2011/2012. Dados secundários da pesquisa “Saúde dos Escolares – Fase III”, que avalia e acompanha, de dois em dois anos, indicadores bioquímicos e hematológicos, e fatores de risco relacionados ao estilo de vida. Os sujeitos eram provenientes de 25 escolas, estratificados por conglomerado, a partir de mais de 20.000 estudantes, sendo a amostra representativa do referido município, observando a proporcionalidade da região, zona e dependência administrativa da escola, assim como do sexo e da faixa etária. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob o protocolo nº 1885957 (CAAE 63187316.0.0000.5343).

Este estudo, aninhado a um estudo de coorte, envolveu adolescentes participantes de uma coorte, avaliados em 2014/2015, totalizando 469 escolares. Como se trata de amostra pré-definida, estimou-se a magnitude de efeito, com poder estatístico de 80%, $\alpha=0,05$ e $\beta=0,2$ ($E = S * E / S = 0,262$).¹⁶ O tamanho da amostra, foi calculado com base em um nível de significância de 5%, e uma prevalência de RI de 10,3% em adolescentes brasileiros, de 10 a 19 anos.¹⁷

Para inclusão dos indivíduos foi considerado: ter dados completos das avaliações antropométricas e bioquímicas; ter assinado o termo de assentimento e seus pais ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido, com aceitação da utilização dos dados em estudos futuros. Os critérios de exclusão foram: apresentar inconsistência dos dados, estar usando medicamentos que interfiram no metabolismo da G e da insulina e por amostra insuficiente de sangue para análise bioquímica em triplicata.

Para caracterização da amostra foram considerados: sexo, idade, etnia, nível

socioeconômico e estágio maturacional. A avaliação puberal foi realizada individualmente, em ambiente privado, por profissional qualificado e do mesmo sexo do avaliado a partir da autoavaliação pelo adolescente das imagens de Marshall e Tanner,^{18,19} classificando em estágios maturacionais (I – pré púberes; II, III e IV – púberes; V – pós púberes).

As técnicas e instrumentos utilizados nas coletas envolveram antropometria, perfil lipídico e marcadores de RI. Em relação à antropometria foram aferidos peso, estatura e circunferência da cintura (CC), de acordo com recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS).²⁰ Posteriormente foi calculado o índice de massa corporal (IMC), e o estado nutricional classificado pelo escore Z de IMC, de acordo com os critérios propostos pela OMS,²⁰ sendo os indivíduos categorizados em baixo peso ($Z\text{-IMC} > -1\text{DP}$), eutrofia ($\geq -1\text{DP}$ $Z\text{-IMC} \leq +1\text{DP}$), sobrepeso ($Z\text{-IMC} > +1\text{DP}$) e obesidade ($Z\text{-IMC} > +2\text{DP}$). A CC foi classificada de acordo com critérios estabelecidos por Fernández e colaboradores²¹, considerando risco normal $p \leq 75$ e risco aumentado $P > 75$, de acordo com sexo e idade. Foi também estudada a relação cintura/estatura (RCE), dividindo a CC pela estatura, considerando $RCE \geq 0,5$ risco de obesidade abdominal.²⁰

A coleta sanguínea foi realizada na veia braquial com o adolescente descansado, em jejum prévio de 12 horas e respeitando as normas de biossegurança. O perfil lipídico [HDL-c, colesterol total (CT), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c)], os TG e a G foram analisados no Miura One (I.S.E., Rome, Italy), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). Os pontos de corte, para definir normalidade de perfil lipídico e glicemia, foram os propostos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia²² e International Diabetes Federation:²³ HDL-c ≥ 45 mg/dL, CT < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, TG < 100 mg/dL e G < 100 mg/dL. A insulina foi analisada através de amostra de soro pelo método de quimioluminescência, no analisador ARCHITECT *i1000SR*.

O HOMA-IR foi determinada pela proposta de Matthews e colaboradores²⁴ [glicose

plasmática (mmol/dL) x insulina plasmática ($\mu\text{UI/mL}$)/22,5], tendo sido considerado ponto de corte fixo de 3,16,²⁵ recomendado pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência.²⁶

A RI avaliada pela relação do TG com a G, TyG, foi calculada pela equação $\text{TyG} = \text{Log}_n [\text{TG (mg/dL)} \times \text{G em jejum (mg/dL)}/2]$ e os resultados expressos em escala logarítmica.⁶ Adaptações do TyG com relação à CC (TyG-CC) e ao IMC (TyG-IMC), sugeridas por Er e colaboradores⁸, também foram estudadas multiplicando TyG pelo IMC (TyG-IMC) e pela CC (TyG-CC). Para o TyG e demais índices adaptados foi considerado sexo e faixa etária dos adolescentes (10 a 12 anos, 13 a 14 anos e 15 a 17 anos de idade).

A análise dos dados foi realizada através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23.0 (IBM, Chicago, USA), sendo todas as variáveis verificadas quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. Para caracterização da amostra foram determinados média \pm desvio padrão, mediana e amplitude interquartilica ou número (percentual). Para comparar as médias entre os grupos foi utilizado o Teste t de *Student* ou *U Mann-Whitney* e para comparar as proporções de acordo com a idade e o sexo, o teste do qui-quadrado ou Teste Exato de Fischer, conforme normalidade dos dados.

Para estimar os valores de corte válidos de TyG para a predição da RI, foi utilizada a *receiver operation characteristic* (ROC), analisando sensibilidade (S) e especificidade (E), considerando grupos por sexo e idade. Os valores de corte foram calculados pela soma máxima de S e E, usando o teste de Delong e o índice Youden, no *software MediCalc 18.2.1*. A área sob a curva ROC (AUC) mostrou a capacidade dos pontos de corte do TyG de discriminar os adolescentes com e sem RI, preditas pelo ponto de corte do HOMA-IR, na classificação de Borges.²⁷

RESULTADOS

Foram avaliados 377 adolescentes (55,7% do sexo feminino), a amostra, inicialmente foi composta por 469 adolescentes, mas houve perda de 18% pela necessidade da quantidade de amostra de sangue. A média de idade de $12,79 \pm 1,96$ anos. 84,2% encontravam-se entre os estágios II e IV de Tanner, 78,2% de etnia branca, e 54,2% classe socioeconômica “C”. Foram constatados que 132 adolescentes apresentavam excesso de peso (63 do sexo masculino) e, desses, 47 eram obesos (28 do sexo masculino). Em relação ao excesso de gordura abdominal, avaliado pela CC, 23,1% apresentavam-se em risco aumentado (25,7 e 21,0%, respectivamente nos sexos masculino e feminino). As características antropométricas e bioquímicas dos participantes, de acordo com sexo, estão descritas na Tabela 1. Observam-se diferenças significativas entre os sexos, estando o masculino com valores superiores de CC e de G, e inferiores de LDL-c, TG, insulina e HOMA-IR.

Tabela 1: Características antropométricas e bioquímicas dos adolescentes por sexo.

Variáveis	Masculino (167)	Feminino (210)	p-valor
Idade	12,75±2,01 (IC 95% 12,45-13,06)	12,83±1,91 (IC 95% 12,57-13,09)	0,729
IMC-z	0,020±1,025 (IC 95% -0,137-0,176)	-0,156±0,982 (IC 95% -0,149-0,118)	0,734
CC-z	0,143±1,087 (IC 95% -0,023-0,309)	-0,114±0,912 (IC 95% -0,238-0,010)	0,013
RCE-z	0,101±1,056 (IC 95% -0,060-0,262)	-0,802±0,948 (IC 95% -0,209-0,488)	0,081
HDL-c	63,21±12,86 (IC 95% 61,25-65,18)	60,92±12,41 (IC 95% 59,23-62,61)	0,071
LDL-c	79,93±26,08 (IC 95% 75,94-83,91)	85,63±26,83 (IC 95% 82,32-88,94)	0,023
CT	155,87±33,79 (IC 95% 150,71-161,03)	160,1±33,86 (IC 95% 155,49-164,7)	0,104
TG	65,46±32,14 (IC 95% 60,55-70,37)	75,66±39,88 (IC 95% 70,23-81,08)	0,030
G	92,56±11,56 (IC 95% 90,79-94,32)	89,36±10,44 (IC 95% 87,94-90,78)	0,005
Insulina	7,81±4,46 9 (IC 95% 7,13-8,49)	10,30±5,74 (IC 95% 9,51-11,08)	0,001
HOMA-IR	1,83±1,3 (IC 95% 1,63-2,03)	2,28±1,3 (IC 95% 2,1-2,45)	0,001

Legenda: IMC-z= escore Z do índice de massa corporal; CC-z=escore Z da circunferência da cintura; RCE-z=escore Z da relação cintura-estatura; HDLc=*high-density lipoprotein cholesterol*; LDL-c=*low-density lipoprotein cholesterol*; CT=colesterol total; TG=triglicerídeos; G=glicemia, HOMA-IR=*homeostatic model assessment of insulin resistance*. Teste t de Student ou Mann-Whitney, expressos em média \pm DP e IC, intervalo de confiança (IC).

Os valores do TyG e sua distribuição por sexo e faixa etária encontram-se na Tabela 2. Observam-se valores diferentes entre os sexos e aumento progressivo até os 13 a 14 anos, com posterior redução na faixa dos 15 aos 17 anos de idade.

Tabela 2: Distribuição dos percentis do índice triglicérides/glicemia (TyG) por sexo e faixa etária dos adolescentes.

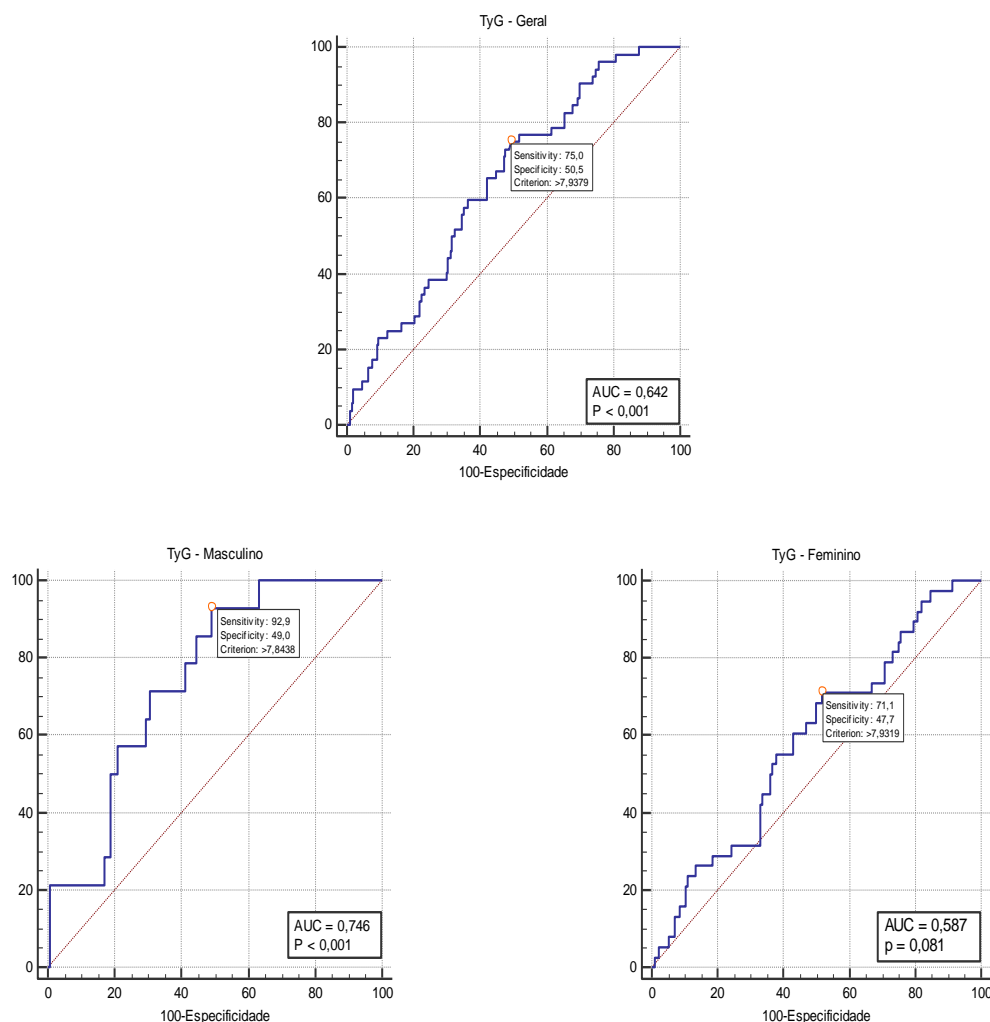
Características	Percentis												
	P5	P10	P20	P25	P30	P40	P50	P60	P70	P75	P80	P90	P95
Geral	7,17	7,39	7,62	7,68	7,74	7,83	7,97	8,07	8,20	8,26	8,34	8,53	8,80
Sexo													
M	7,06	7,33	7,53	7,61	7,67	7,79	7,95	8,04	8,17	8,24	8,29	8,49	8,82
F	7,29	7,51	7,68	7,74	7,79	7,90	8,00	8,09	8,22	8,30	8,36	8,54	8,77
Faixa Etária													
10 a 12 anos	7,11	7,35	7,56	7,66	7,72	7,82	7,95	8,03	8,14	8,18	8,25	8,46	8,67
13 a 14 anos	7,34	7,51	7,68	7,71	7,79	7,92	8,00	8,13	8,27	8,32	8,39	8,54	8,81
15 a 17 anos	7,12	7,37	7,62	7,65	7,74	7,83	8,00	8,15	8,26	8,35	8,48	8,85	9,13

Legenda: M=masculino; F=feminino. Percentis de TyG definidos pela curva ROC, tendo referência HOMA-IR (3,16).

As curvas ROC do TyG para RI, de acordo com HOMA-IR, são apresentados na Figura 1, geral e estratificada por sexo. A AUC revelou valores de 0,64 para a totalidade do grupo, sendo o valor preditivo positivo 13,79% e negativo de 86,21%, com índice de Youden 0,2546. A AUC foi de 0,75 e 0,59, respectivamente, para o sexo masculino e feminino (Figura 1).

Os valores de corte do TyG e correspondentes S, E e AUC para RI, geral, por sexo e faixa etária, estão apresentados na Tabela 3. Os valores de corte do TyG foram $\geq 7,94$ (S75,0%; E50,5%) no total de participantes, $\geq 7,91$ (S92,9%; E51,0%) no sexo masculino e $\geq 7,94$ (S71,1%; E48,3%) no sexo feminino. Observou-se um aumento na faixa etária de 10 a 12 anos, comparado à de 13 a 14 anos ($\geq 8,07$ x $\geq 8,48$), e um declínio na faixa etária de 15 a 17 anos ($\geq 7,93$).

Figura 1: Curvas ROC do índice triglicérides/glicemia (TyG) por média do *homeostatic model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) geral e por sexo.



Legenda: TyG= índice triglicérido/glicose; AUC: *area under the curve*.

Tabela 3: Valores dos pontos de corte do índice triglicérides/glicemia (TyG) para resistência insulínica, com sensibilidade e especificidade, conforme sexo e faixa etária.

	Ponto de corte TyG	Sensibilidade (95%IC)	Especificidade (95%IC)	AUC (95%IC)	Youden
Geral	≥ 7,94	75,0 (61,1-86,0)	50,5 (44,9-56,0)	0,64 (0,59-0,69) ^a	0,2546
Masculino	≥ 7,91	92,9 (66,1-99,8)	51,0 (42,8-59,1)	0,75 (0,67-0,81) ^a	0,4384
Feminino	≥ 7,94	71,1 (54,1-84,6)	48,3 (40,6-56,0)	0,59 (0,52-0,66)	0,1931
10 a 12 anos	≥ 8,07	60,9 (38,5-80,3)	67,5 (59,7-74,7)	0,64 (0,57-0,71) ^a	0,2837
13 a 14 anos	≥ 8,48	35,3 (14,2-61,7)	91,3 (83,6-96,2)	0,63 (0,53-0,72)	0,2660
15 a 17 anos	≥ 7,93	83,3 (51,6-97,9)	49,3 (37,4-61,3)	0,65 (0,54-0,75) ^b	0,3265

Legenda: TyG= índice triglicérido/glicose; IC: intervalo de confiança; AUC: *area under the curve*; Teste de Delong e colaboradores (1988), pontos de corte definidos pelo Índice Youden; ^ap<0,001; ^bp<0,05.

A partir da definição dos pontos de corte do TyG para RI, a Tabela 4 apresenta um comparativo de adolescentes caracterizados com RI e não resistentes à insulina (ÑRI). Observa-se que os pontos de corte estabelecidos para RI diferenciaram variáveis antropométricas e bioquímicas entre o grupo com RI e ÑRI, quando se analisa o grupo como um todo e os sujeitos do sexo masculino. Para o feminino, essa diferença somente é significativa nas variáveis bioquímicas. Os adolescentes classificados com RI apresentaram excesso de peso (83 RI *versus* 49 ÑRI) e de gordura localizada (avaliado pela CC – 53 RI *versus* 34 ÑRI), além de um perfil bioquímico desfavorável à saúde (inadequado para: CT em 137 adolescentes com RI; LDL-c em 56; TG em 54; G em 43).

Tabela 4: Caracterização das variáveis analisadas de acordo com o ponto de corte para resistência à insulina e do índice triglicérido/glicemia (TyG), por sexo.

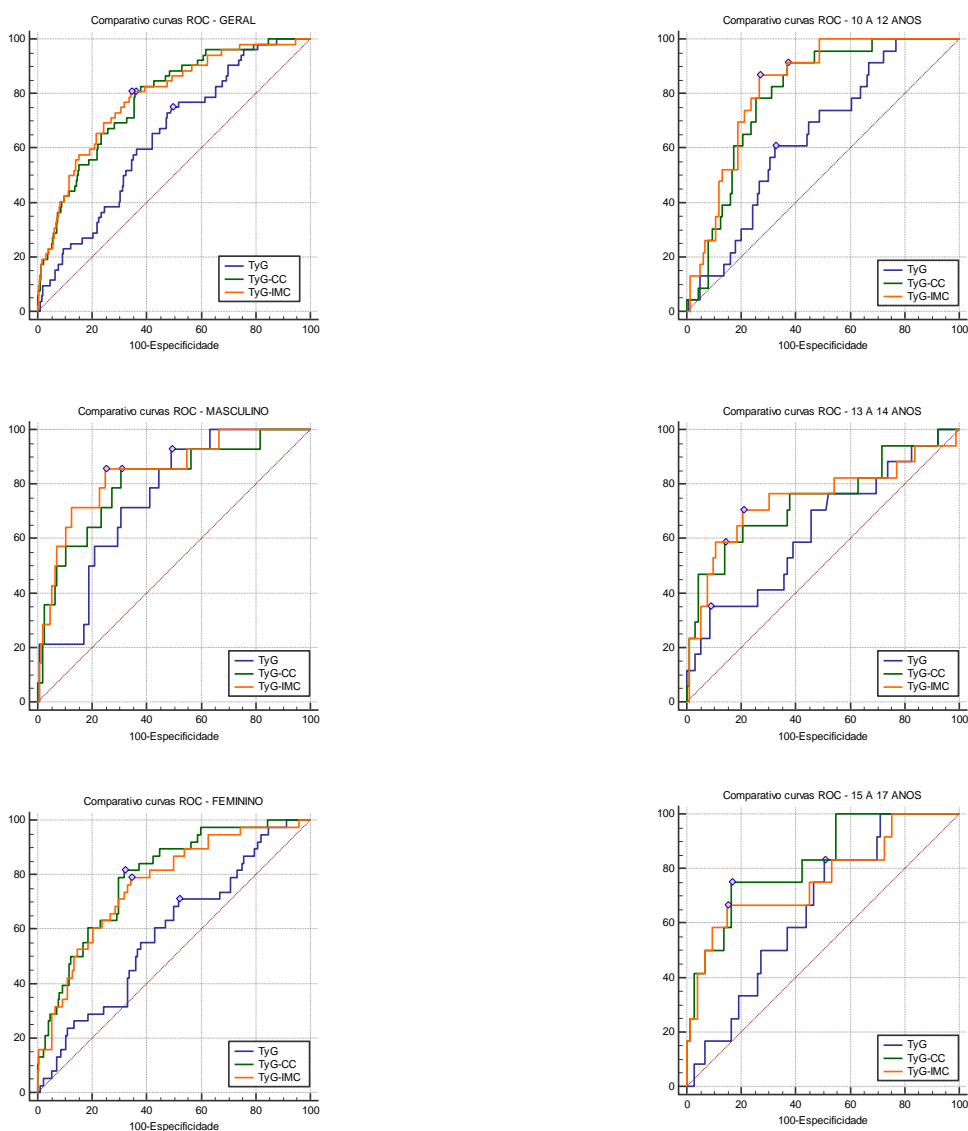
TyG	Masculino ($\geq 7,91$)		Feminino ($\geq 7,94$)		Total	
	ÑRI	RI	ÑRI	RI	ÑRI	RI
	79	88	94	116	173	204
IMC-z	-0,196 \pm 0,946	0,213 \pm 1,059 ^b	-0,100 \pm 0,864	0,524 \pm 1,067	-0,144 \pm 0,901	0,122 \pm 1,064 ^b
CC-z	-0,057 \pm 1,130	0,322 \pm 1,020 ^c	-0,241 \pm 0,805	-0,010 \pm 0,981	-0,157 \pm 0,969	0,133 \pm 1,009 ^b
RCE-z	-0,567 \pm 1,035	0,242 \pm 1,060	-0,209 \pm 0,850	0,024 \pm 1,013	-0,139 \pm 0,939	0,118 \pm 1,036 ^c
HDLc	65,90 \pm 13,61	60,81 \pm 11,72 ^b	61,69 \pm 13,44	60,31 \pm 11,54	63,61 \pm 13,65	60,53 \pm 11,59 ^c
LDLc	75,05 \pm 22,86	84,31 \pm 28,08 ^c	82,32 \pm 28,00	87,43 \pm 24,88	79,00 \pm 25,96	86,09 \pm 26,29 ^b
CT	148,39 \pm 32,12	162,59 \pm 34,03 ^b	153,60 \pm 34,13	166,72 \pm 29,30 ^b	151,22 \pm 33,23	164,94 \pm 31,41 ^a
TG	42,61 \pm 9,88	87,30 \pm 33,15 ^a	50,21 \pm 12,77	95,29 \pm 41,62 ^a	46,74 \pm 12,12	91,84 \pm 38,31 ^a
Glicose	88,62 \pm 10,88	96,10 \pm 11,06 ^a	85,45 \pm 11,24	92,54 \pm 8,57 ^a	86,90 \pm 11,15	94,08 \pm 9,86 ^a
Insulina	6,20 \pm 3,00	9,26 \pm 5,05 ^a	9,14 \pm 4,93	11,25 \pm 6,19 ^b	7,80 \pm 4,40	10,39 \pm 5,80 ^a
HOMA-IR	1,36 \pm 0,70	2,25 \pm 1,56 ^a	1,92 \pm 1,05	2,57 \pm 1,43 ^a	1,66 \pm 0,95	2,43 \pm 1,49 ^a

Legenda: IMC-z=escore Z do índice de massa corporal; CC-z=escore Z da circunferência da cintura; RCE-z=escore Z da relação cintura-estatura; HDLc=*high-density lipoprotein cholesterol*; LDLc=*low-density lipoprotein cholesterol*; CT=colesterol total; TG=triglicéridos; HOMA-IR= *homeostatic model assessment of insulin resistance*; TyG= índice triglicérido/glicose; ÑRI=não resistente à insulina. Teste t de Student ou Mann-Whitney, expressos em média \pm DP e IC, intervalo de confiança (IC). a $p < 0,0001$; b $p < 0,01$; c $p < 0,05$

Para aprimorar as curvas de diagnóstico de RI associada a riscos metabólicos acrescentou-se, para análise preliminar, variáveis de excesso de peso e obesidade visceral (IMC

e CC), além da idade e do sexo, ao TyG, conforme já preconizado para população adulta.^{8,28,29} Na Figura 2 estão apresentados os valores das curvas ROC para TyG, TyG-CC e TyG-IMC no geral, por sexo e faixa etária dos adolescentes. Observam-se curvas com maior acurácia quando TyG está relacionado com CC e IMC, aprimorando a capacidade de diagnóstico deste índice, principalmente nos dados gerais, sexo feminino e faixa etária dos 10 aos 12 anos de idade.

Figura 2: Curvas ROC do índice triglicerídeos/glicemia (TyG), do índice triglicerídeos/glicemia e circunferência da cintura (TyG-CC) e do índice triglicerídeos/glicemia e índice de massa corporal (TyG-IMC) por média do *homeostatic model assessment of insulin resistance*: geral, por sexo e faixa etária.



Legenda: TyG = índice triglicerídeos/glicemia; CC= circunferência da cintura; IMC= índice de massa corporal; ROC: *receiver operating characteristic curve*.

A partir da análise associada do TyG com CC e IMC, respectivamente, identifica-se aumento no poder de predição em todas as categorias analisadas (Tabela 5).

Tabela 5: Comparativo dos índices triglicerídeos/glicemia (TyG), triglicerídeos/glicemia e circunferência da cintura (TyG-CC) e triglicerídeos/glicemia e índice de massa corporal (TyG-IMC) para predição de resistência insulínica conforme sexo e faixa etária.

	Geral	Masculino	Feminino	10 a 12 anos	13 a 14 anos	15 a 17 anos
TYG						
Pto de corte	≥ 7,94	≥ 7,91	≥ 7,94	≥ 8,07	≥ 8,48	≥ 7,93
S	75,0 (61,1-86,0)	92,9 (66,1-99,8)	71,1 (54,1-84,6)	60,9 (38,5-80,3)	35,3 (14,2-61,7)	83,3 (51,6-97,9)
E	50,5 (44,9-56,0)	51,0 (42,8-59,1)	48,3 (40,6-56,0)	67,5 (59,7-74,7)	91,3 (83,6-96,2)	49,3 (37,4-61,3)
AUC (95%IC)	0,64 (0,59-0,69) ^a	0,75 (0,67-0,81) ^a	0,59 (0,52-0,66)	0,64 (0,57-0,71) ^b	0,63 (0,53-0,72)	0,65 (0,54-0,75) ^b
TYG-CC						
Pto de corte	< 555,00	< 577,08	< 551,89	< 526,64	< 615,82	< 624,70
S	80,8 (67,5-90,4)	85,7 (57,2-98,2)	81,6 (65,7-92,3)	91,3 (72,0-98,9)	58,8 (32,9-81,6)	75,0 (42,8-94,5)
E	64,3 (58,8-69,5)	69,3 (61,3-76,5)	68,0 (60,5-74,9)	63,1 (55,1-70,6)	85,9 (77,0-93,3)	85,6 (73,0-91,2)
AUC (95%IC)	0,78 (0,74-0,82) ^a	0,81 (0,74-0,86) ^a	0,79 (0,73-0,85) ^a	0,80 (0,73-0,85) ^a	0,74 (0,65-0,82) ^b	0,82 (0,73-0,90) ^a
TYG-IMC						
Pto de corte	< 168,95	< 177,84	< 168,64	< 168,01	< 181,15	< 197,85
S	80,8 (67,5-90,4)	85,7 (57,2-98,2)	79,0 (68,2-90,4)	87,0 (66,4-97,2)	70,6 (44,0-89,7)	66,7 (34,9-90,1)
E	65,9 (60,4-71,0)	75,2 (67,5-81,8)	65,7 (58,1-72,8)	73,1 (65,6-79,8)	79,4 (69,6-87,1)	84,9 (74,6-92,2)
AUC (95%IC)	0,79 (0,74-0,83) ^a	0,84 (0,78-0,90) ^a	0,77 (0,70-0,82) ^a	0,83 (0,76-0,88) ^a	0,74 (0,65-0,82) ^b	0,76 (0,66-0,85) ^b

Legenda: Pto de corte: ponto de corte; TYG = índice triglicerídeos/glicemia; S= sensibilidade; E=especificidade; TYG-CC= triglicerídeos/glicemia e circunferência da cintura; TyG-IMC= triglicerídeos/glicemia e índice de massa corporal. AUC: *area under the curve*; Teste de Delong e colaboradores (1988) Pontos de corte definidos pelo Índice de Youden; ^ap<0,001; ^bp<0,05.

DISCUSSÃO

As prevalências de SM e RI na faixa pediátrica são crescentes em todo mundo.^{30,31} Estudos com população adulta de diferentes países associaram o TyG com RI, SM e risco cardiovascular. Lee, Lim e Park³² e Irace e colaboradores³³ encontraram melhor relação entre TyG e rigidez arterial que com o HOMA-IR. Em comparação com *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, o TyG apresentou maior acurácia.³⁴⁻³⁷

Várias pesquisas mostraram vantagens clínicas do TyG para o diagnóstico de RI em

adultos.^{2,33,36,38-42} Contudo, poucos estudos examinaram valores de corte do índice na população pediátrica,^{10,12,13,14} sendo encontrado somente um estudo realizado no Brasil.⁴³

Nesse sentido, procurou-se determinar a distribuição por percentil do TyG como um índice indireto de RI, seus valores de corte para adolescentes brasileiros, com o objetivo de triagem em grupos de risco à RI e, em consequência, à SM. Também, a análise das curvas ROC do índice TyG para RI, de acordo com o índice HOMA-IR, para buscar valores de corte válidos para essa população.

Considerando a variabilidade entre os pontos de corte do HOMA-IR (2,0 a 3,43) sugeridos por diferentes estudos,⁴⁴⁻⁴⁸ optou-se nesta pesquisa pela utilização do ponto fixo de 3,16,²⁵ utilizado mais amplamente nos artigos científicos e recomendado pelas I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência.²⁶ A ilustração gráfica da AUC possibilitou dividir a população em saudável e não saudável, indicando o poder discriminativo de um teste diagnóstico, sendo 1,0 o valor máximo e abaixo de 0,50 valores não discriminantes.²⁷ A AUC do TyG para RI, nos adolescentes avaliados, foi de 0,64 (0,59-0,69), demonstrando um suficiente poder discriminativo. No entanto, quando acrescido de variáveis antropométricas, estes índices atingiram valores superiores a 0,79, com bom poder de discriminação, ampliando a utilidade potencial para diagnóstico de SM.

O ponto de corte do TyG encontrado nesse estudo foi de $\geq 7,94$ (AUC=0,64), diagnosticando RI em 54,3%. Resultado de certa forma semelhante ao estudo de Vieira-Ribeiro e colaboradores⁴³ que identificou TyG $\geq 7,88$ (AUC=0,63), em crianças brasileiras de 4 a 7 anos de idade, encontrando 42,3% de RI. Gesteiro e colaboradores⁴⁹, em estudo com recém-nascidos da Espanha, afirmaram que o TyG tem um bom poder discriminatório para diagnosticar RI. Kang e colaboradores¹³, por sua vez, estudando adolescentes coreanos, compararam TyG com outros marcadores de RI, encontrando pontos de corte de TyG $\geq 8,18$ (Quadro 1).

Quadro 1: Características da amostra e pontos de corte do TyG de estudos com crianças e adolescentes, em ordem cronológica.

Autores	Características da amostra	Método Referência	TyG	Sens(%)	Espec(%)	AUC
Vieira-Ribeiro <i>et al.</i> (2019)	Suj: 402 crianças brasileiras I: 4 a 7 anos S: 55,0% masculino EN: 25,6% SP e 26,8%OB RI: 42,3%	RI Coorte retrospectiva HOMA-IR	$\geq 7,88$ (G)	80,0	53,2	0,630
Gesteiro <i>et al.</i> (2018)	Suj: 196 recém-nascidos espanhóis I: entre 37 e <42 semanas gestacionais EN: 100% peso normal Etnia: caucasianos	RI Estudo transversal HOMA-IR, QUICKI TG/HDL-c	$\geq 7,80$ (G)	-	-	-
Angoorani <i>et al.</i> (2018)	Suj: 3843 crianças e adolescentes iranianos I: 7 a 18 anos (12,45 \pm 3,04 anos) S: 53,2% masculino EN: 9,4% SP; 11,4% OB	SM Inquérito Nacional de Vigilância Escolar Preditores da SM	$\geq 8,33$ (G) $\geq 8,33$ (F) $\geq 8,47$ (M) $\geq 8,47$ (7 a 12 anos) $\geq 8,34$ (13 a 18 anos)	87,0 90,0 77,0 75,0 89,0	68,0 67,0 78,0 78,0 68,0	0,830 0,830 0,830 0,830 0,830
Kang <i>et al.</i> (2017)	Suj: 221 adolescentes coreanos I: 9 a 13 anos (11,1 \pm 1,5 anos) S: 76,0% masculino EN: 14,0% SP 11,3% OB RI: 9,9%	RI Estudo transversal HOMA-IR (>P95)	$\geq 8,18$ (G)	77,3	68,3	0,734
Rodriguez-Morán <i>et al.</i> (2017)*	Suj: 2.779 crianças e adolescentes mexicanos I: 7 a 17 anos (12,9 \pm 2,4 anos) EN: 21,0% SP; 22,4% OB Suj: 124 (sub-amostra) EP: 19,9% pré-púbere; 80,1% púbere	RI HOMA-IR Estudo Transversal Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico	$\geq 4,65$ (Pré-púbere M e F) $\geq 4,75$ (Púbere F) $\geq 4,70$ (Púbere M)	83,1 88,5 88,0	74,5 78,1 76,8	0,721 0,747 0,745
Simental-Mendía <i>et al.</i> (2017)*	Suj: 2.117 crianças e adolescentes mexicanos I: 6 a 15 anos (10,8 \pm 2,3 anos) S: 49,0% masculino EN: 100% N RC: 50,9%	RC Estudo transversal, base populacional Coorte (não publicada)	$\geq 4,65$ (crianças) $\geq 4,72$ (adolescentes)	- -	- -	- -

Kim <i>et al.</i> (2016)	Suj: 3313 adolescentes coreanos I: 10 a 18 anos S: 53,0% masculino	SM (3 diferentes critérios) HOMA-IR	$\geq 8,41$ (Ferranti <i>et al.</i> , 2004) $\geq 8,38$ (Cook <i>et al.</i> , 2003) $\geq 8,66$ (IDF, 2007)	95,6 96,3 94,4	79,9 81,1 78,8	0,915 0,878 0,940
Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2016)*	Suj: 5.538 jovens adultos mexicanos I: 18 a 23 anos (19,2 \pm 1,4 anos) S: 68% masculino EN: 24,5% SP; 9,9% OB RI: 9,1% M; 15,9% F Suj: 75 sub-amostra	RI Estudo transversal, base populacional HOMA-IR Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico	$\geq 4,55$ (F) $\geq 4,68$ (M)	68,7 67,3	66,2 72,9	- -
Mohd-Nor <i>et al.</i> (2016)	Suj: 225 adolescentes americanos I: 10 a 20 anos (14,2 \pm 1,9 anos) S: 56,7% masculino EN: 100% OB EP: 100% púbere GE: 122 negros; 103 brancos TG: 69,4% N; 16,4%PD; 14,2% D	RI Estudo Transversal Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico	$\geq 8,52$ (G) $\geq 8,93$ (B) $\geq 8,43$ (N)	69,1	71,7	0,750 0,713 0,797 0,753 (F) 0,765 (M)

Legenda: TyG: índice triglicérido e glicose ; Sens: sensibilidade; Espec: especificidade; AUC: *área under curve*; Suj: sujeitos; I: idade; S: sexo; M: masculino; F: feminino; G: geral; EN: estado nutricional; SP: sobrepeso; OB: obeso; EP: estágio puberal; GE: grupo étnico; B: branco; N: negro; TG: tolerância à glicose; N: normal; PD: pré diabético; D: diabético; RI: resistência à insulina; RC: risco cardíaco; SM: síndrome metabólica. * uso diferenciado da fórmula do TyG.

Rodriguez-Morán e colaboradores¹⁴, Guerrero-Romero e colaboradores⁵⁰ e Simental-Mendía e colaboradores⁵¹ encontraram valores inferiores aos do presente estudo, o que pode ser atribuído à forma com que a fórmula é empregada⁵² e quando o cálculo é realizado, utilizando o TyG com uma função do log, ao invés do Ln (log natural).⁶ Entretanto, independente da forma de cálculo do TyG, observa-se variabilidade entre os pontos de corte sugeridos por diferentes autores em estudos com crianças e adolescentes, que oscilam de $\geq 7,80$ ⁴⁹ a $\geq 8,66$ ¹⁵ e de TyG $\geq 4,55$ ⁵⁰ até $\geq 4,75$.¹⁴ Estas variações podem estar relacionadas a diferentes características da população pesquisada e do estudo realizado, como: faixa etária, estágio maturacional, sexo misto *versus* sexo feminino ou masculino, diferentes grupos étnicos, obesos *versus* peso saudável, tamanho da amostra e diferentes padrões de referência, entre outros.

Considerando sexo e faixa etária, Angoorani e colaboradores¹⁰ em estudo com características similares ao nosso, avaliaram o TyG como um dos preditores da SM e obtiveram pontos de corte de TyG $\geq 8,33$, no geral, $\geq 8,33$ e $\geq 8,47$, para o sexo feminino e masculino, respectivamente, $\geq 8,47$, para 7 a 12 anos, e $\geq 8,34$ de 13 a 18 anos. No presente estudo, foram encontrados pontos de cortes inferiores: TyG $\geq 7,94$, no geral; $\geq 7,94$ e $\geq 7,91$ (sexo feminino e masculino), $\geq 8,07$ (10 a 12 anos), $\geq 8,48$ (13 a 14 anos) e $\geq 7,93$ (15 a 17 anos). Entretanto, pode ser observado que os índices de TyG são crescentes no início da adolescência e posteriormente reduzem. Neste sentido, Lee e colaboradores⁵³ ressaltaram a importância de reconhecer alterações fisiológicas e não-fisiológicas de RI nesta faixa etária, uma vez que a sensibilidade à insulina reduz significativamente com a puberdade, assim como a insulina em jejum aumenta aproximadamente em 50%,⁴⁵ ocorrendo um estado natural de “RI fisiológica”, independente das mudanças na composição corporal.¹⁴ Observa-se desta forma aumento gradual da RI até 12-13 anos, atingindo um platô, com posterior redução a valores pré-puberai,⁵⁴ tanto no sexo feminino como no masculino,⁴⁸ comportamento este também observado em neste estudo.

Para melhor caracterização das alterações da RI na população pediátrica Mohd-Nor e colaboradores¹² consideraram em suas análises o estágio puberal e grupos étnicos, definindo $TyG \geq 8,52$ para triagem e diagnóstico da RI de adolescentes classificados entre os estágios II e IV de Tanner. No presente estudo, 84,2% dos adolescentes se encontravam nesta mesma classificação, ficando evidente a redução da RI após os 15 anos de idade, similar ao estudo de García-Cuartero e colaboradores⁴⁷, onde a maioria já se caracterizava no Estágio V. Estas alterações observadas na puberdade podem ser explicadas pela depuração de 30% da glicose que ocorre do Estágio II para o IV, com ápice no III, retornando aos níveis pré-púberes no V.^{46,55}

A gordura abdominal, resultante da maturação sexual, e a menarca precoce podem estar associadas a maior RI, assim como a redução da testosterona nos meninos.⁵⁶ De acordo com Arslanian e colaboradores⁵⁵, o impacto da obesidade sobre a sensibilidade à insulina pode ser mais expressivo na juventude do que nos adultos fenotipicamente semelhantes (ou seja, em termos de sexo, raça, IMC e adiposidade corporal), principalmente com relação a deposição da gordura visceral.¹⁴ A puberdade tem efeito na oxidação de gordura, que explicaria as alterações na RI⁵⁷, uma vez que nesta fase há redistribuição fisiológica da gordura das extremidades para o tronco, principalmente no sexo feminino.^{17,58} No presente estudo foi verificado que 35,0% dos adolescentes apresentavam excesso de peso (destes 13,0% com obesidade), índices inferiores aos apresentados em outros estudos com crianças e adolescentes, o que pode justificar os pontos de corte inferiores encontrados.

Considerando o papel determinante da obesidade para a RI e, com intuito de melhorar índices de sensibilidade e especificidade do TyG, Zheng e colaboradores²⁸ sugeriram acrescentar variáveis de excesso de peso ou de gordura visceral a esse índice. Assim, Er e colaboradores⁸ e Hameed²⁹ avaliaram o potencial uso do TyG e seus índices derivados (TyG-CC e TyG-IMC) em adultos, e correlacionaram com o HOMA-IR apresentando o TyG-IMC

como melhor indicador substituto de RI, corroborado por Almeda-Valdés e colaboradores⁵⁹ em estudo com *Clamp* Euglicêmico Hipertinsulinêmica, com TyG-IMC como índice de maior S e E. De forma similar ao observado no presente estudo, o primeiro a utilizar esses índices derivados em adolescentes, observou-se aumento no poder de discriminação de RI em todas as categorias analisadas. Curvas ROC de TyG com AUC de 0,64; 0,59 e 0,75 (geral, feminino e masculino, respectivamente) para TyG-CC de 0,78; 0,79 e 0,81 e de TyG-IMC de 0,79; 0,77 e 0,84.

Assim, TyG-CC e TyG-IMC demonstraram desempenho superior no reconhecimento de RI, podendo ser considerados substitutos clinicamente úteis neste diagnóstico, pois combinam TG, G em jejum e adiposidade, parâmetros estes bem validados no reconhecimento de RI.⁸ Em nossa investigação, TyG-IMC teve um desempenho mais eficiente, em algumas categorias, do que o TyG-CC na identificação da RI, entretanto ambas com bom poder de discriminação. O IMC é simples de medir e é comumente adotado como um indicador útil de obesidade geral e outras anormalidades metabólicas, apesar de não distinguir gordura corporal da massa livre de gordura, já a obesidade abdominal inclui tecidos adiposos subcutâneos e viscerais, estes cruciais para identificar a RI. Neste estudo, TyG, TyG-CC e TyG-IMC se mostraram eficientes, sugerindo que a lipotoxicidade e a glicotoxicidade são fundamentais na modulação da RI.⁸

Em síntese, a RI tem sido associada à obesidade e demais componentes da SM, tanto em adultos com em crianças e adolescentes. Nesse sentido, destaca-se a importância do TyG para discriminar RI, o que pode ser explicado pelo fato de que um dos principais mecanismos de modulação da RI seja a glicolipotoxicidade. Os triglicerídeos, independente da G, influenciam nos resultados, uma vez que a hipertrigliceridemia é causa e consequência do metabolismo alterado da G.⁴¹ Quando há acúmulo ectópico de lipídios no fígado e no músculo esquelético, a ação da insulina pode ser impedida pelo receptor da ligação com a insulina,

levando a redução da síntese de glicogênio hepático e captação reduzida da G muscular. Em outras palavras, a utilização da G pela ação da insulina é limitada pelo aumento da oxidação dos ácidos graxos.⁶⁰

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, não foi possível avaliar a causalidade, devido à natureza transversal do estudo, sendo necessária a implementação de pesquisas que confirmem o uso do TyG em adolescentes para prever a ocorrência futura de RI. Segundo o HOMA-IR é um método validado e amplamente utilizado para o diagnóstico de RI; entretanto, seria útil se pudessemos avaliar o poder discriminatório dos indicadores, usando *clamp* hiperinsulinêmico-euglicêmico como referência (teste padrão-ouro). Em terceiro lugar, foram utilizados dados secundários; no entanto, foi realizada avaliação rigorosa da qualidade dos mesmos a fim de reduzir ao máximo a possibilidade de viés. Por outro lado, a amostra apropriada, permitiu alto poder estatístico, além de ser o primeiro estudo que utilizou os parâmetros derivados do TyG (TyG-CC e TyG-IMC) na população de adolescentes, sendo estes os principais pontos fortes deste estudo.

CONCLUSÃO

O TyG é um instrumento útil na identificação da RI. Este estudo propõe ponto de corte do índice TyG para adolescentes de $\geq 7,94$, apresentando curva ROC de 0,64, que demonstra um poder discriminativo moderado. Entretanto, quando acrescido de variáveis antropométricas de excesso de peso (TyG-IMC) e gordura visceral (TyG-CC) estes índices atingiram valores superiores a 0,79, ampliando a utilidade potencial para diagnóstico. Os resultados apontam o TyG com bom poder discriminatório para o diagnóstico de RI em adolescentes, principalmente quando associados ao IMC e à CC.

REFERÊNCIAS

- 1 – Espinel-Bermúdez MC, Robles-Cervantes JA, del Sagrario Villarreal-Hernández L, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González-Ortiz M, et al. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. *J Investig Med* 2015; 63(2):247-50.
- 2 – Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinologia y Nutricion* 2014; 61(10):533-540.
- 3 – Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: old concepts in a young population. *J Paediatr Child Health* 2016; 52(10):928-934.
- 4 – Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. Different criteria for the definition of insulin resistance and its relation with dyslipidemia in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018; 21(1):59-67.
- 5 – Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) [Internet]. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. [2016; cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
- 6 – Simental-Medía 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.
- 7 – Guerrero-Romero F, Simental-Medía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, 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.
- 8 – Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PloS One* 2016; 11(3):e0149731.

- 9 – Kelley DE, Goopaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24(5):933-941.
- 10 – Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, et al. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord* 2018; 23(6):877-883.
- 11 – Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. TriGlycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr* 2015; 15:138.
- 12 – Mohd-Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(6):458-465.
- 13 – Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes* 2017; 41(5):789-792.
- 14 – Rodríguez-Morán M, Simental-Medía LE, Guerrero-Romero F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr* 2017; 106(6):979-983.
- 15 – Kim JW, Park SH, Kim Y, Im M, Han HS. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21(3):143-148.
- 16 – Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*. 4th ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
- 17 – Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Sant’Ana LFR, Novaes JF, et al.

Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58(6):610-618.

18 – Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44(235):291-303.

19 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239):13-23.

20 – World Health Organization (WHO). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42.

21 – Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145(4):439-44.

22 – Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) [Internet]. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. [2013; cited 2019 Aug 2]. Available from: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf

23 – Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):299-306.

24 – Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-9.

25 – Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents.

Pediatrics 2005; 115(4):e500-3.

26 - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) [Internet]. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. [2005; cited 2019 Aug 2]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s6/v85s6a01.pdf>

27 – Borges LSR. Medidas de acurácia diagnóstica na pesquisa cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci* 2016; 29(3):218-222.

28 – Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y, et al. Triglicéridos circunferência glucose-cintura, um romance e eficaz preditor de diabetes em parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes tipo 2: transversal e estudo prospectivo de coorte. *J Transl Med* 2016; 14(1):260.

29 – Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1):560-563.

30 – Damiani D, Damiani D, Kuba V, Cominato, L. Síndrome metabólica na criança e no adolescente. *Pediatria Moderna* 2015; 51(5):156-165.

31 – Romero-Velarde E, Aguirre-Salas LM, Álvarez-Román YA, Vásquez-Garibay EM, Casillas-Toral E, Fonseca-Reyes S. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54(5):568-75.

32 – Lee JW, Lim NK, Park HY. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1):33.

33 – Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Pract* 2013; 67(7):665-72.

34 – Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, et al. Fasting triglycerides and glucose index as a

diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res* 2016; 47(5):382-387.

35 – Kim HJ, Moon JS, Park IR, Kim JH, Yoon JS, Won KC, et al. A novel index using soluble cd36 is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus: comparison study with triglyceride-glucose index. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32(3):375-382.

36 – Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda 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):e98-e100.

37 – Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med* 2016; 86:99-105.

38 – Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: a cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res* 2017; 6:1337.

39 – Moon S, Park JH, Jang EJ, Park YK, Yuy JM, Park JS, et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin sensitivity in a healthy population in Korea according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2007–2010. *J Korean Med Sci* 2018; 33(29):e197.

40 – Qu C, Zhou X, Yang G, Li L, Liu H, Liang Z. The natural logarithm of zinc-a2-glycoprotein/HOMA-IR is a better predictor of insulin sensitivity than the product of triglycerides and glucose and the other lipid ratios. *Cytokine* 2016; 79:96-102.

41 – Espinel-Bermúdez MC, Robles-Cervantes JÁ, del Sagrario Villarreal-Hernández L, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González-Ortiz M, et al. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. *J Investig Med* 2015; 63(2):247-50.

- 42 – Lee SH, Kwon HS, Park Ym, Ha HS, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PloS One* 2014; 9(2):e90430.
- 43- Vieira-Ribeiro SA, 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)* 2019; 95(2):217-223.
- 44 – Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2013; 5(4):245-51.
- 45 – Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean adolescents with HOMA-IR ≥ 2.6 have increased cardiometabolic risk: association with genetic, biological, and environmental factors. *J Diabetes Res* 2015; 2015:783296.
- 46 – Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol* 2016; 53(2):251-260.
- 47 – García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(5):481-490.
- 48 – Almeida CAN, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(2):136-140.
- 49 – Gesteiro E, Bastida S, Barrios L, Sánchez-Muniz FJ. The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker in newborns? *Eur J Pediatr* 2018; 177(4):513-520.
- 50 – Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendía LE,

- Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res* 2016; 47(5):382-387.
- 51 – Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, Rodríguez-Morán 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.
- 52 – Hosseini SM. Triglyceride-glucose (TyG) index computation and cut-off. *Acta Endocrinol (Buc)* 2015; 11(1):130-131.
- 53 – Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29(11):2427-32.
- 54 – Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2):301-306.
- 55 – Arslanian S, Kim JY, Nasr A, Bacha F, Tfayli H, Lee S, et al. Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: who is worse off? *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2):205-211.
- 56 – Moriarty-Kelsey M, Hardwood JEF, Travers SH, Zeitler PS, Nadeau KJ. Testosterone, obesity and insulin resistance in young males: evidence for an association between gonadal dysfunction and insulin resistance during puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(12):1281-1287.
- 57 – Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2016; 16(1):8.
- 58 – Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Barros Filho AA, Hessel G. Síndrome

metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(1):55-62.

59 – Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex* 2018; 154(Supp 2):S50-S55.

60 – Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palaios S, Pantoja-Torres B, et al. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1):272-277.

6.2 ARTIGO 1 – INGLÊS

The triglyceride-glucose index (TyG) as an indicator of insulin resistance and cardiometabolic risk in adolescents

Miriam Beatrís Reckziegel^{1,2*}, Tania Machado¹, Jane Dagmar Renner³, Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida⁴, Elza Daniel de Mello¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

⁴ Departamento de Medicina. Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR)

***Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: miriam@unisc.br

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) e as escolas parceiras do município de Santa Cruz do Sul/RS.

**Artigo elaborado nas normas do periódico *Journal of Pediatrics*.

ABSTRACT

Objective: To set cutoff points for the triglyceride and glucose index (TyG) as a marker of insulin resistance (IR) for the pediatric population. **Methods:** Cross-sectional study linked to cohort, with scholar population-based data, using data of 377 school-children, aged 10 to 17 years, of both sexes. Metabolic variables associated with IR indicators such as fasting insulin and blood glucose were studied in order to calculate the homeostatic model assessment (HOMA-IR), and triglycerides (TG) for the TyG index. TyG cutoff values for IR were obtained using the receiver operation characteristic (ROC), with definitions of sensitivity (Sen), specificity (Spe), and area under the ROC curve (AUC), having the HOMA-IR as reference. **Results:** The cutoff points of TyG index for IR in adolescents are 7.94 (Sen 75.0%; Spe 50.5%) for both sexes; 7.91 (Sen 92.9%; Spe 51.0%) for males, and 7.94 (Sen 71.1%; Spe 48.3%) for females, with AUC 0.64 (0.59 - 0.69); 0.75 (0.67-0.81) and 0.59 (0.52-0.66), respectively, indicating moderate discriminatory power. When anthropometric variables of excess weight [TyG-BMI (body mass index)] and visceral fat [TyG-WC (waist circumference)] were also considered, these indexes reached values of AUC higher than 0.72, enhancing the potential use for a good diagnosis. For these cutoff points, IR was found in 54.1% of the adolescents (52.7% for males and 55.2% for females). **Conclusion:** TyG has shown to be a useful instrument to identify IR in adolescent health screening, with major discrimination capacity when added to anthropometric variables, being a feasible and less expensive alternative.

Keywords: insulin resistance; adolescent; sensitivity and specificity; diagnostic techniques, endocrine; endocrinology; metabolic syndrome.

BACKGROUND

Insulin resistance (IR) presents decreased sensitivity of cells to insulin and is considered a main feature of metabolic syndrome (MS), as it predisposes to several disorders such as elevated blood glucose, systemic arterial hypertension, and dyslipidemia.^{1,2} Early diagnosis of changes in the features of MS could support preventive actions in public health.³ Offering an alternative diagnosis of IR, which is the pathophysiological basis for the development of MS, is one of the objectives of this study.

Among the methods to assess IR, the hyperinsulinemic-euglycemic clamp, which analyzes the action of exogenous insulin, is considered the "gold standard". However, it is difficult to be carried out in clinical practice because of patient discomfort, high cost, difficult technique, and duration. Several surrogate indicators have been proposed, such as the IR Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR), an indirect method, with the advantage of being calculated from one single fasting blood sample for glucose and insulin.² HOMA-IR, however, has some cutoff restrictions when used for children or adolescents.⁴ Other indexes have emerged as a way to broaden the spectrum of analyzing IR in epidemiological studies, such as the triglyceride (TG)/high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) ratio and the fasting TG and glucose (G) ratio - TyG.⁵

The TyG index, a logarithmic expression, was proposed by Simental-Mendía *et al.*⁶ and Guerrero-Romero *et al.*⁷, as a low cost marker to assess IR.^{5,8} Studies have shown that increased TG may compromise muscle glucose metabolism, leading to decreased insulin sensitivity.^{9,10} However, values for age and sex have not yet been established and need to be further investigated, especially in the pediatric population.¹¹⁻¹⁵

This study intended to describe TyG as an indicator of IR in adolescents, defining cutoffs for the pediatric population based on HOMA-IR.

MATERIALS AND METHODS

The population of this study is of female and male adolescents, aged between 10 and 17 years, enrolled in public and private schools, in the urban and rural areas of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. From the total subjects evaluated in the 2014/2015 period, those who participated in a cohort with baseline in 2011/2012 were selected. Secondary data from the “Health of Schoolchildren - Phase III” survey, which assesses and monitors biochemical and hematological indicators and lifestyle-related risk factors every two years were also used. The subjects came from 25 schools, stratified by conglomerate from more than 20,000 students; the sample was representative of that municipality, respecting the proportionality of the region, zone and administrative relation of the school, as well as sex and age group. Study approved by the Human Research Ethics Committee of the University of Santa Cruz do Sul (UNISC), under protocol No. 1885957 (CAAE 63187316.0.0000.5343).

This study, linked to a cohort study, included a total of 469 students participants of a cohort, evaluated in 2014/2015. As this is a predefined sample, the magnitude of the effect was estimated, with statistical power of 80%, $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.2$ ($Spe = Sen * Spe / Sen = 0.262$).¹⁶ The sample size was calculated based on a 5% significance level and IR prevalence of 10.3% in Brazilian adolescents aged 10 to 19 years.¹⁷

Data considered for inclusion were: to have completed the data of the anthropometric and biochemical evaluations, and signed the assent form and their parents or guardians the free and informed consent form, accepting the use of the data in future studies. Exclusion criteria were: inconsistent data, use of drugs that interfere with glucose and insulin metabolism, and insufficient blood sample for triplicate biochemical analysis.

To characterize the sample, sex, age, ethnicity, socioeconomic level, and pubertal stage were registered. The pubertal evaluation was conducted individually, in a private environment, by a qualified and same-sex professional, with the adolescents self-evaluating Marshall and

Tanner's^{18,19} images, classifying them into maturational stages (I - prepubescent; II, III and IV - pubescent; V – post pubescent).

The techniques and instruments used in the collections were anthropometry, lipid profile and IR markers. Regarding anthropometry, weight, height and waist circumference (WC) were measured according to the recommendations of the World Health Organization (WHO).²⁰ Subsequently, the body mass index (BMI) was calculated, and the nutritional status classified by the BMI Z-score according to the criteria proposed by the WHO,²⁰ and the subjects were classified as underweight (Z-BMI >-1SD), normal weight ($\geq -1SD$ Z-BMI $\leq +1SD$), overweight (BMI (z-score) > + 1 SD) and obese (Z-BMI >+ 2 SD). WC was classified according to the criteria established by Fernández *et al.*²¹, considering normal risk $p \leq 75$ and increased risk $p > 75$, according to sex and age. Waist/height ratio (WHtR) was also studied, dividing WC by height, considering $WHtR \geq 0.5$ as risk for abdominal obesity.²⁰

Blood was drawn from the brachial vein with the adolescent rested, having fasted for 12 hours, and respecting biosecurity standards. Lipid profile [high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c)], TG, and glucose (G) were analyzed on Miura One (I.S.E., Rome, Italy) using commercial DiaSys kits (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). The cutoff points to define normality of lipid profile and blood glucose were those proposed by the Brazilian Society of Cardiology²² and the International Diabetes Federation - IDF:²³ HDL-c ≥ 45 mg/dL, TC < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, TG < 100 mg/dL, and G < 100mg/dL. Insulin was analyzed in serum sample by the chemiluminescence method on the ARCHITECT i1000SR analyzer.

The HOMA-IR was determined according to the proposal of Matthews *et al.*²⁴ [plasma glucose (mmol/dL) x plasma insulin (μ UI/mL)/22.5], having been considered a fixed cutoff of 3.16,²⁵ recommended by the I Guidelines of Prevention of Atherosclerosis in Children and Adolescents.²⁶

The IR assessed by the ratio of TG to G, TyG, was calculated by the equation $TyG = \text{Log}_n [TG \text{ (mg/dL)} \times \text{fasting G (mg/dL)/2}]$ and the results expressed in logarithmic scale.⁶ TyG adaptations regarding WC (TyG-WC) and BMI (TyG-BMI), suggested by ER *et al.*,⁸ were also studied by multiplying TyG by BMI (TyG-BMI) and by WC (TyG-WC). For the TyG and other adapted indexes, sex and age range (10 to 12 years, 13 to 14 years and 15 to 17 years) were considered.

Data analysis was carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 23.0 (IBM, Chicago, USA), and all variables were checked for normal distribution by the Shapiro-Wilk test. For sample characterization, mean \pm standard deviation, median and interquartile range or amount (percentage) were determined. In order to compare the means between groups, Student's *t*-test or Mann-Whitney U test were used and to compare the proportions according to age and sex, the chi-square test or Fischer's exact test, was used according to the normality of data.

In order to estimate valid TyG cutoff points for the prediction of IR, the receiver operation characteristic (ROC) was used, analyzing sensitivity (Sen) and specificity (Spe), considering the groups according to sex and age. The cutoff points were calculated by the maximum sum of Sen and Spe using the DeLong test and the Youden index in the MediCalc 18.2.1 software. The area under the ROC curve (AUC) showed the ability of TyG cutoffs to discriminate adolescents with and without IR, predicted by the HOMA-IR cutoff, according to the Borges²⁷ classification.

RESULTS

A total of 377 adolescents (55.7% female) were evaluated, with a mean age of 12.79 ± 1.96 years. Regarding Tanner stages, 84.2% were between II and IV, 78.2% were Caucasian, and 54.2% of socioeconomic class "C". There were 132 adolescents with excess weight (63

males) and of those, 47 were obese (28 males). Regarding excess abdominal fat assessed by WC, 23.1% were at increased risk (25.7% males and 21.0% females). The anthropometric and biochemical characteristics of the participants, according to sex, are depicted in Table 1. Significant differences between the sex are noted, males having higher values of WC, WHtR, and G, and lower LDL-c, TG, insulin and HOMA-IR.

Table 1: Anthropometric and biochemical characteristics of the adolescents according to sex.

Variables	Male (167)	Female (210)	p-value
Age	12.75±2.01 (95% CI 12.45-13.06)	12.83±1.91 (95% CI 12.57-13.09)	0.729
BMI-z	0.020±1.025 (95% CI -0.137-0.176)	-0.156±0.982 (95% CI -0.149-0.118)	0.734
WC-z	0.143±1.087 (95% CI -0.023-0.309)	-0.114±0.912 (95% CI -0.238-0.010)	0.013
WHtR-z	0.101±1.056 (95% CI -0.060-0.262)	-0.802±0.948 (95% CI -0.209-0.488)	0.081
HDL-c	63.21±12.86 (95% CI 61.25-65.18)	60.92±12.41 (95% CI 59.23-62.61)	0.071
LDL-c	79.93±26.08 (95% CI 75.94-83.91)	85.63±26.83 (95% CI 82.32-88.94)	0.023
TC	155.87±33.79 (95% CI 150.71-161.03)	160.1±33.86 (95% CI 155.49-164.7)	0.104
TG	65.46±32.14 (95% CI 60.55-70.37)	75.66±39.88 (95% CI 70.23-81.08)	0.030
G	92.56±11.56 (95% CI 90.79-94.32)	89.36±10.44 (95% CI 87.94-90.78)	0.005
Insulin	7.81±4.46 9 (95% CI 7.13-8.49)	10.30±5.74 (95% CI 9.51-11.08)	0.001
HOMA-IR	1.83±1.3 (95% CI 1.63-2.03)	2.28±1.3 (95% CI 2.1-2.45)	0.001

Legend: BMI-z = z score for body mass index; WC-z = z score for waist circumference; WHtR-z = z score for waist to height ratio; HDLc = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; G = glucose, HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance. Student's *t* or Mann-Whitney test, expressed as mean ± SD and CI, confidence interval (CI).

TyG values and their sex and age distribution are depicted in Table 2. Values are different between sexes and there is progressive increase until 13 and 14 years of age, and decrease from 15 to 17 years.

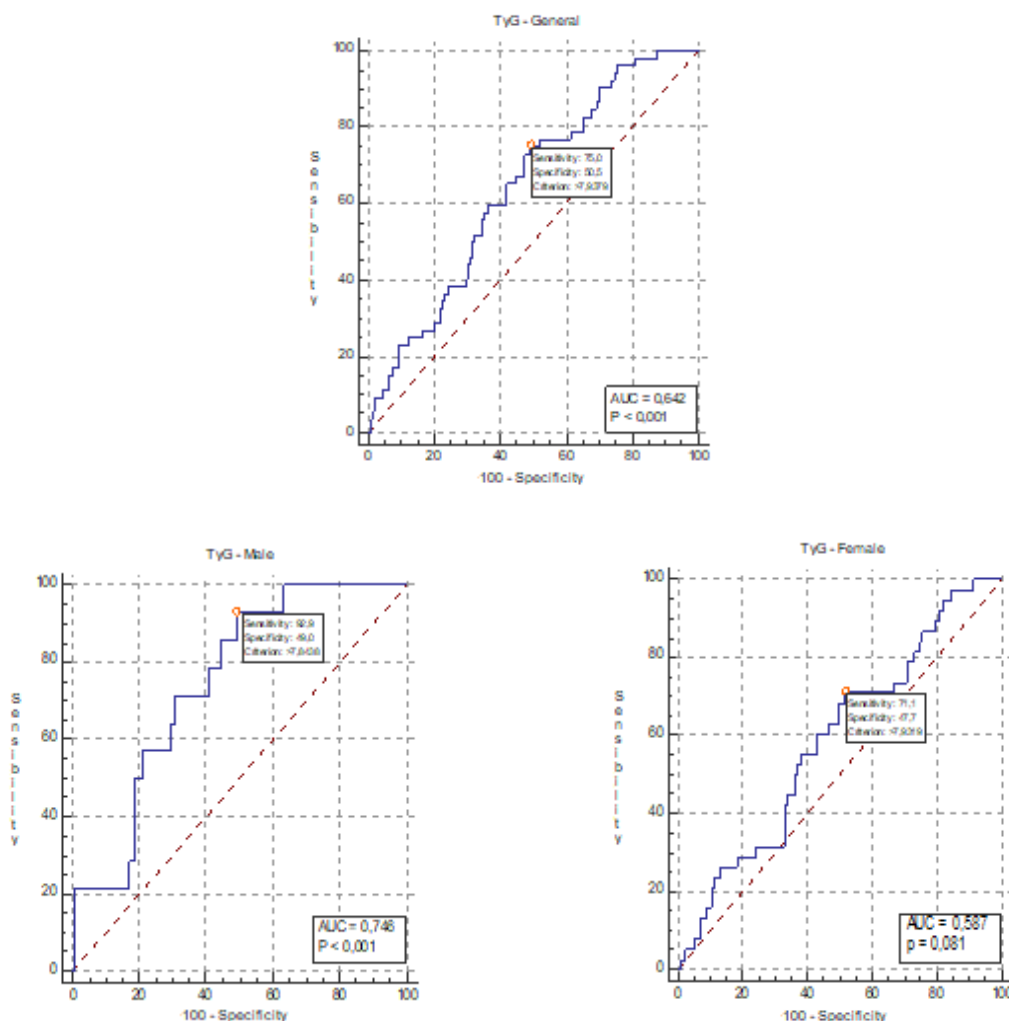
TyG ROC curves for IR, according to the HOMA-IR, both general and sex-stratified are depicted in Figure 1. The area under curve (AUC) is of 0.64 for the total of the group, and the positive predictive value is 13.79%, and negative predictive value, 86.21%, Youden index 0.2546. AUC was 0.75 and 0.59, for males and females respectively (Figure 1).

Table 2: Percentiles distribution of the triglycerides/glucose indexes (TyG) according to sex and age group.

Characteristics	Percentiles												
	5P	10P	20P	25P	30P	40P	50P	60P	70P	75P	80P	90P	95P
General	7.17	7.39	7.62	7.68	7.74	7.83	7.97	8.07	8.20	8.26	8.34	8.53	8.80
Sex													
M	7.06	7.33	7.53	7.61	7.67	7.79	7.95	8.04	8.17	8.24	8.29	8.49	8.82
F	7.29	7.51	7.68	7.74	7.79	7.90	8.00	8.09	8.22	8.30	8.36	8.54	8.77
Age group													
10 to 12 years	7.11	7.35	7.56	7.66	7.72	7.82	7.95	8.03	8.14	8.18	8.25	8.46	8.67
13 to 14 years	7.34	7.51	7.68	7.71	7.79	7.92	8.00	8.13	8.27	8.32	8.39	8.54	8.81
15 to 17 years	7.12	7.37	7.62	7.65	7.74	7.83	8.00	8.15	8.26	8.35	8.48	8.85	9.13

Legend: M = male; F = female. TyG percentiles defined by the ROC curve, HOMA-IR (3.16) used as reference.

Figure 1: ROC curves for the triglycerides/glucose index (TyG) homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) mean, total, and sex stratified.



Legend: TyG= tryglicerides/glucose index; AUC: area under the curve.

The TyG cutoff points and corresponding Sen, Spe, and AUC for IR for the total sample, as well as divided by sex and age group, are depicted on Table 3. The TyG cutoff values are ≥ 7.94 (Sen 75.0%; Spe 50.5%) for all participants; ≥ 7.91 (Sen 92.9%; Spe 51.0%) for males, and ≥ 7.94 (Sen 71.1%; Spe 48.3%) for females. There was an increase in the age group 10 to 12 years, as compared to 13 to 14 years (≥ 8.07 x ≥ 8.48), and a decrease in the age group 15 to 17 years (≥ 7.93).

Table 3: Values for cutoff points for the triglycerides/glucose index (TyG) for insulin resistance, with sensitivity and specificity, according to sex and age group.

	TyG cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUC (95% CI)	Youden
Total	≥ 7.94	75.0 (61.1-86.0)	50.5 (44.9-56.0)	0.64 (0.59-0.69) ^a	0.2546
Male	≥ 7.91	92.9 (66.1-99.8)	51.0 (42.8-59.1)	0.75 (0.67-0.81) ^a	0.4384
Female	≥ 7.94	71.1 (54.1-84.6)	48.3 (40.6-56.0)	0.59 (0.52-0.66)	0.1931
10-12 years	≥ 8.07	60.9 (38.5-80.3)	67.5 (59.7-74.7)	0.64 (0.57-0.71) ^a	0.2837
13-14 years	≥ 8.48	35.3 (14.2-61.7)	91.3 (83.6-96.2)	0.63 (0.53-0.72)	0.2660
15-17 years	≥ 7.93	83.3 (51.6-97.9)	49.3 (37.4-61.3)	0.65 (0.54-0.75) ^b	0.3265

Legend: TyG= triglyceride/glucose index; CI: confidence interval; AUC: area under the curve; DeLong *et al.* test (1988), Youden index-defined cutoff points; ^ap < 0.001; ^bp < 0.05.

From the definition of TyG cutoff points for IR, Table 4 presents a comparison of adolescents with IR and with no insulin resistant (NIR). The cutoff points established for IR differentiated anthropometric and biochemical variables between the groups, IR and NIR, when analyzing the group as a whole and the male subjects. For the females, this difference is only significant in the biochemical variables. Adolescents classified with IR had excess weight (83 IR *versus* 49 NIR) and localized fat (assessed by WC - 53 IR *versus* 34 NIR), as well as a health unfavorable biochemical profile (inadequate for: TC in 137 adolescents with IR; LDL-c in 56; TG in 54; G in 43).

Table 4: Variables analyzed according to the cutoff points for insulin resistance and the triglyceride/glucose index (TyG), according to sex.

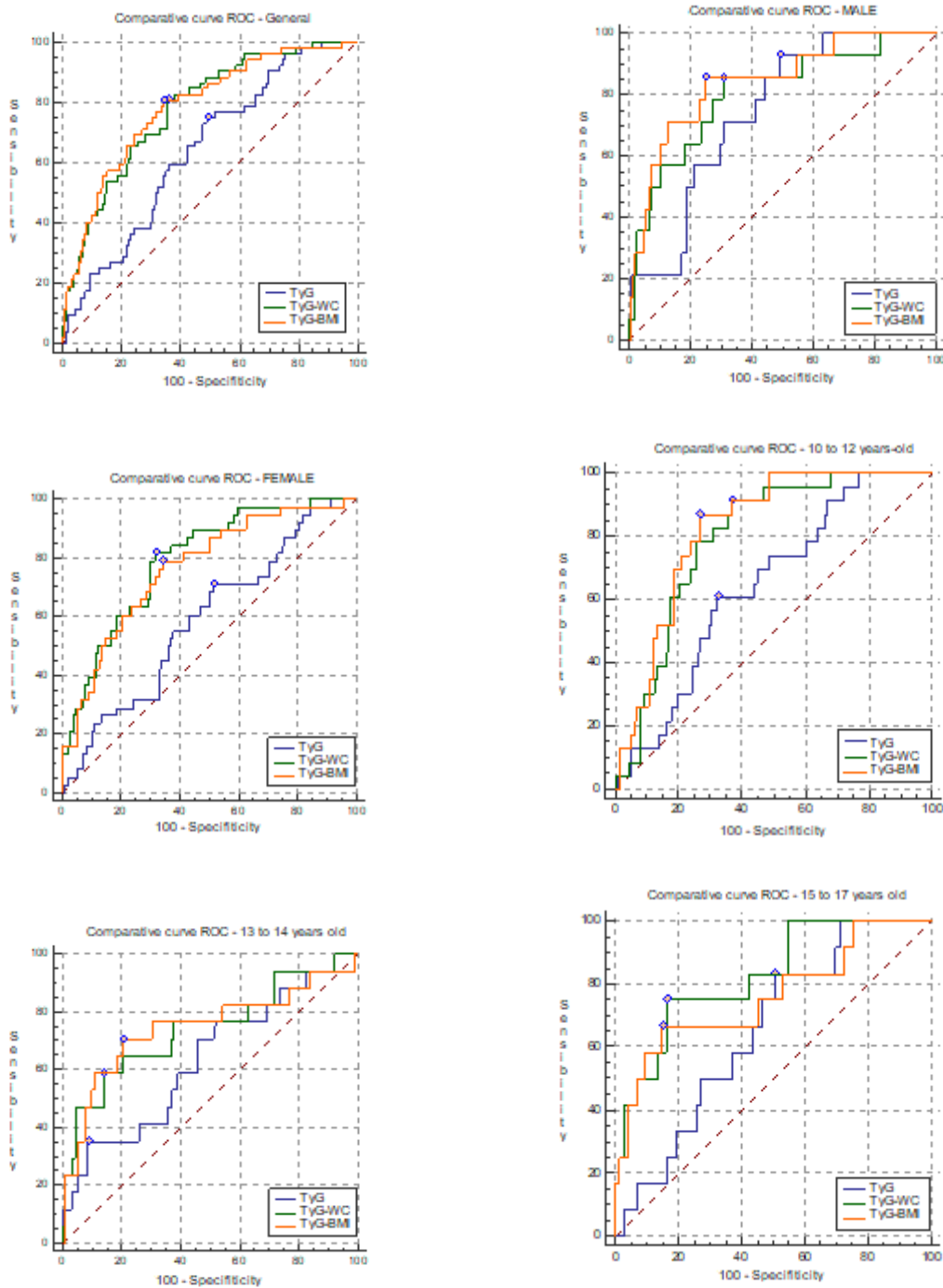
TyG	Male (≥ 7.91)		Female (≥ 7.94)		Total	
	NIR	IR	NIR	IR	NIR	IR
	79	88	94	116	173	204
BMI-z	-0.196 \pm 0.946	0.213 \pm 1.059 ^b	-0.100 \pm 0.864	0.524 \pm 1.067	-0.144 \pm 0.901	0.122 \pm 1.064 ^b
WC-z	-0.057 \pm 1.130	0.322 \pm 1.020 ^c	-0.241 \pm 0.805	-0.010 \pm 0.981	-0.157 \pm 0.969	0.133 \pm 1.009 ^b
WHtR-z	-0.567 \pm 1.035	0.242 \pm 1.060	-0.209 \pm 0.850	0.024 \pm 1.013	-0.139 \pm 0.939	0.118 \pm 1.036 ^c
HDLc	65.90 \pm 13.61	60.81 \pm 11.72 ^b	61.69 \pm 13.44	60.31 \pm 11.54	63.61 \pm 13.65	60.53 \pm 11.59 ^c
LDLc	75.05 \pm 22.86	84.31 \pm 28.08 ^c	82.32 \pm 28.00	87.43 \pm 24.88	79.00 \pm 25.96	86.09 \pm 26.29 ^b
TC	148.39 \pm 32.12	162.59 \pm 34.03 ^b	153.60 \pm 34.13	166.72 \pm 29.30 ^b	151.22 \pm 33.23	164.94 \pm 31.41 ^a
TG	42.61 \pm 9.88	87.30 \pm 33.15 ^a	50.21 \pm 12.77	95.29 \pm 41.62 ^a	46.74 \pm 12.12	91.84 \pm 38.31 ^a
Glucose	88.62 \pm 10.88	96.10 \pm 11.06 ^a	85.45 \pm 11.24	92.54 \pm 8.57 ^a	86.90 \pm 11.15	94.08 \pm 9.86 ^a
Insulin	6.20 \pm 3.00	9.26 \pm 5.05 ^a	9.14 \pm 4.93	11.25 \pm 6.19 ^b	7.80 \pm 4.40	10.39 \pm 5.80 ^a
HOMA-IR	1.36 \pm 0.70	2.25 \pm 1.56 ^a	1.92 \pm 1.05	2.57 \pm 1.43 ^a	1.66 \pm 0.95	2.43 \pm 1.49 ^a

Legend: BMI-z = z score for body mass index; WC-z = z score for waist circumference; WHtR-z = z score for the waist-height rate; HDLc = high-density lipoprotein cholesterol; LDLc = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance; TyG = triglyceride/glucose index; NIR = no insulin resistance. Student's *t* or Mann-Whitney tests, expressed as mean \pm SD and CI, confidence interval (CI). a $p < 0.0001$; b $p < 0.01$; c $p < 0.05$

In order to improve the diagnostic curves of metabolic risk-related IR, excess weight and visceral obesity variables (BMI and WC), as well as age and sex were added to TyG for the preliminary analyses, as already recommended for the adult population.^{8,28,29} Figure 2 depicts the ROC curve total values for TyG, TyG-WC, and TyG-BMI, as well as for sex and age range of the adolescents. Curves are more accurate when TyG is related to WC and BMI, improving the diagnostic capacity of this index, especially in the total data, females, and age range from 10 to 12 years old.

Greater predictive power was identified in all categories studied after analyzing TyG jointly with WC and with BMI (Table 5).

Figure 2: ROC for triglycerides/glucose index (TyG), triglycerides/glucose index and waist circumference index (TyG-WC), and triglycerides/glucose index and body mass index (TyG-BMI) per mean of the homeostatic model assessment of insulin resistance: general, per sex, per age group.



Legend: TyG = tryglicerides/glucose index; TyG-CC = tryglicerides/glucose index and waist circumference; TyG-BMI: tryglicerides/glucose index and body mass index; ROC = receiver operating characteristic curve.

Table 5: Comparison of the triglycerides/glucose (TyG), triglycerides/glucose and waist circumference (TyG-WC), and triglycerides/glucose and body mass indexes (TyG-BMI) to predict insulin resistance according to sex and age group.

	General	Male	Female	10 to 12 years	13 to 14 years	15 to 17 years
TYG						
Cutoff point	≥ 7.94	≥ 7.91	≥ 7.94	≥ 8.07	≥ 8.48	≥ 7.93
Sen	75.0 (61.1-86.0)	92.9 (66.1-99.8)	71.1 (54.1-84.6)	60.9 (38.5-80.3)	35.3 (14.2-61.7)	83.3 (51.6-97.9)
Spe	50.5 (44.9-56.0)	51.0 (42.8-59.1)	48.3 (40.6-56.0)	67.5 (59.7-74.7)	91.3 (83.6-96.2)	49.3 (37.4-61.3)
AUC (95%CI)	0.64 (0.59-0.69)^a	0.75 (0.67-0.81)^a	0.59 (0.52-0.66)	0.64 (0.57-0.71)^b	0.63 (0.53-0.72)	0.65 (0.54-0.75)^b
TYG-WC						
Cutoff point	< 555.00	< 577.08	< 551.89	< 526.64	< 615.82	< 624.70
Sen	80.8 (67.5-90.4)	85.7 (57.2-98.2)	81.6 (65.7-92.3)	91.3 (72.0-98.9)	58.8 (32.9-81.6)	75.0 (42.8-94.5)
Spe	64.3 (58.8-69.5)	69.3 (61.3-76.5)	68.0 (60.5-74.9)	63.1 (55.1-70.6)	85.9 (77.0-93.3)	85.6 (73.0-91.2)
AUC (95%CI)	0.78 (0.74-0.82)^a	0.81 (0.74-0.86)^a	0.79 (0.73-0.85)^a	0.80 (0.73-0.85)^a	0.74 (0.65-0.82)^b	0.82 (0.73-0.90)^a
TYG-BMI						
Cutoff point	< 168.95	< 177.84	< 168.64	< 168.01	< 181.15	< 197.85
Sen	80.8 (67.5-90.4)	85.7 (57.2-98.2)	79.0 (68.2-90.4)	87.0 (66.4-97.2)	70.6 (44.0-89.7)	66.7 (34.9-90.1)
Spe	65.9 (60.4-71.0)	75.2 (67.5-81.8)	65.7 (58.1-72.8)	73.1 (65.6-79.8)	79.4 (69.6-87.1)	84.9 (74.6-92.2)
AUC (95%CI)	0.79 (0.74-0.83)^a	0.84 (0.78-0.90)^a	0.77 (0.70-0.82)^a	0.83 (0.76-0.88)^a	0.74 (0.65-0.82)^b	0.76 (0.66-0.85)^b

Legend: TYG = triglycerides/glucose index; Sen = sensitivity; Spe = specificity; TYG-WC= triglycerides/glucose and waist circumference; TyG-BMI = triglycerides/glucose and body mass index; AUC: area under the curve; DeLong *et al.* (1988) test Youden index-defined cutoff points; ^ap < 0.001; ^bp < 0.05.

DISCUSSION

The prevalence of MS and IR in the pediatric population is increasing worldwide.^{30,31} Studies with adult populations from different countries have associated TyG with IR, MS, and cardiovascular risk. Lee, Lim and Park³² and Irace *et al.*³³ found more correlation of TyG than of HOMA-IR to arterial stiffness. Compared to hyperinsulinemic-euglycemic clamp, TyG was more accurate.³⁴⁻³⁷

Several studies have shown clinical advantages of TyG for the diagnosis of IR in adults.^{2,33,36,38-42} However, few studies have examined cutoff values of the indexes in the pediatric population,^{10,12-14} one single study conducted in Brazil was found.⁴³

We hence intended to determine the distribution by TyG percentile as an indirect index of IR, its cutoff values for Brazilian adolescents, aiming at screening risk groups for IR and, as

a consequence, for MS. The analysis of the ROC curves of the TyG index for IR, according to the HOMA-IR index, to find cutoff points valid for this population was also an objective.

Considering the variability between HOMA-IR cutoffs (2.0 to 3.43) suggested by different studies,⁴⁴⁻⁴⁸ we chose to use the fixed point 3.16,²⁵ which is widely used in scientific publications and recommended by the I Guidelines for the Prevention of Atherosclerosis in Children and Adolescents.²⁶ The graphic illustration of the area under the ROC curve (AUC) made it possible to divide the population into healthy and unhealthy, indicating the discriminative power of a diagnostic test, with 1.0 being the maximum value and below 0.50 non-discriminating values.²⁷ TyG AUC for IR in the adolescents evaluated was 0.64 (0.59-0.69), demonstrating sufficient discriminative power. However, when added to anthropometric variables, these indexes reached values higher than 0.79, with good discrimination power, increasing the potential utility for the diagnosis of MS.

The TyG cutoff found in this study was ≥ 7.94 (AUC = 0.64), diagnosing IR in 54.3% of the subjects. This result was somewhat similar to the study by Vieira-Ribeiro *et al.*⁴³ who identified TyG ≥ 7.88 (AUC = 0.63) in Brazilian children aged 4 to 7 years, finding 42.3% of IR. Gesteiro *et al.*⁴⁹, in a study with newborns from Spain, stated that TyG had a good discriminatory power to diagnose IR. Kang *et al.*¹³, in turn, studying Korean adolescents, compared TyG with other IR markers, finding TyG ≥ 8.18 (Tableau 1).

Tableau 1: Sample characteristics and TyG cutoff points from studies in children and adolescents, in chronological order.

Authors	Sample characteristics	Reference method	TyG	Sen (%)	Spe (%)	AUC
Vieira-Ribeiro <i>et al.</i> (2019)	Subj: 402 Brazilian children A: 4 to 7 years G: 55.0% male NS: 25.6% OW and 26.8% OB IR: 42.3%	IR Retrospective cohort HOMA-IR	≥ 7.88 (T)	80.0	53.2	0.630
Gesteiro <i>et al.</i> (2018)	Subj: 196 Spanish newborns A: between 37 and < 42 gestational age NS: 100% normal weight Ethnicity: Caucasian	IR Cross-sectional study HOMA-IR, QUCIKI TG/HDL-c	≥ 7.80 (T)	-	-	-
Angoorani <i>et al.</i> (2018)	Subj: 3843 Iranian children and adolescents A: 7 to 18 years (12.45 ± 3.04 years) G: 53.2% male NS: 9.4% OW; 11.4% OB	MS National Inquire on School Surveillance MS Predictors	≥ 8.33 (T) ≥ 8.33 (F) ≥ 8.47 (M) ≥ 8.47 (7 to 12 years) ≥ 8.34 (13 to 18 years)	87.0 90.0 77.0 75.0 89.0	68.0 67.0 78.0 78.0 68.0	0.830 0.830 0.830 0.830 0.830
Kang <i>et al.</i> (2017)	Subj: 221 Korean adolescents A: 9 to 13 years (11.1 ± 1.5 years) G: 76.0% male NS: 14.0% OW; 11.3% OB IR: 9.9%	IR Cross-sectional study HOMA-IR (> P95)	≥ 8.18 (T)	77.3	68.3	0.734
Rodriguez-Morán <i>et al.</i> (2017)*	Subj: 2,779 Mexican children and adolescents A: 7 to 17 years (12.9 ± 2.4 years) NS: 21.0% OW; 22.4% OB Subj: 124 (sub sample) PS: 19.9% pre pubertal; 80.1% pubertal	IR HOMA-IR Cross-sectional study Hyperinsulinemic- Euglycemic Clamp	≥ 4.65 (Pre Pubertal M and F) ≥ 4.75 (Pubertal F) ≥ 4.70 (Pubertal M)	83.1 88.5 88.0	74.5 78.1 76.8	0.721 0.747 0.745
Simental-Mendía <i>et al.</i> (2017)*	Subj: 2,117 Mexican children and adolescents A: 6 to 15 years (10.8 ± 2.3 years) G: 49.0% male NS: 100% N CR: 50.9%	RC Cross-sectional study, population-based cohort (unpublished)	≥ 4.65 (children) ≥ 4.72 (adolescents)	- -	- -	- -

Kim <i>et al.</i> (2016)	Subj: 3313 Korean adolescents A: 10 to 18 years G: 53.0% male	MS (3 different criteria) HOMA-IR	≥ 8.41 (Ferranti <i>et al.</i> 2004) ≥ 8.38 (Cook <i>et al.</i> , 2003) ≥ 8.66 (IDF, 2007)	95.6 96.3 94.4	79.9 81.1 78.8	0.915 0.878 0.940
Guerrero-Romero <i>et al.</i> (2016)*	Subj: 5.538 Mexican young adults A: 18 to 23 years (19.2 ± 1.4 years) G: 68% male NS: 24.5% OW; 9.9% OB IR: 9.1% M; 15.9% F Subj: 75 sub sample	IR Cross-sectional study, population-based HOMA-IR Hyperinsulinemic- Euglycemic Clamp	≥ 4.55 (F) ≥ 4.68 (M)	68.7 67.3	66.2 72.9	- -
Mohd-Nor <i>et al.</i> (2016)	Subj: 225 American adolescents A: 10 to 20 years (14.2 ± 1.9 years) G: 56.7% male NS: 100% OB PS: 100% pubertal EG: 122 Afro descendants; 103 Caucasian GT: 69.4% N; 16.4% PD; 14.2% D	IR Cross-sectional study Hyperinsulinemic- Euglycemic Clamp	≥ 8.52 (T) ≥ 8.93 (C) ≥ 8.43 (Ad)	69.1	71.7	0.750 0.713 0.797 0.753 (F) 0.765 (M)

Legend: TyG: triglyceride and glucose index; Sens: sensitivity; Spe: specificity; AUC: area under curve; Subj: subjects; A: age; G: gender; M: male; F: female; T: total; NS: nutritional status; OW: overweight; OB: obese; PS: pubertal stage; EG: ethnic group; C: Caucasian; Ad: Afro descendant; GT: glucose tolerance; N: normal; PD: pre diabetic; D: diabetic; IR: insulin resistance; CR: cardiac risk; MS: metabolic syndrome. * differentiated use of the TyG formula.

Rodríguez-Morán *et al.*¹⁴, Guerrero-Romero *et al.*,⁵⁰ and Simental-Mendía *et al.*⁵¹ found lower values than this study, what can be attributed to the way the formula is used⁵² and when the calculation is carried out using TyG with a log function instead of Ln (natural log).⁶ However, regardless of the TyG calculation method, there is variability between the cutoff points suggested by different authors in studies with children and adolescents, ranging from ≥ 7.80 ⁴⁹ to ≥ 8.66 ¹⁵ and of TyG ≥ 4.55 ⁵⁰ to ≥ 4.75 .¹⁴ These variations may be related to different characteristics of the population studied and the study conducted, such as: age group, maturation stage, mixed sex versus female or male sex, different ethnic groups, obese versus healthy weight, sample size, and different reference standards, among others.

Considering sex and age group, Angoorani *et al.*¹⁰ in a study with characteristics similar to ours, evaluated TyG as one of the predictors of MS and obtained cutoff points of TyG ≥ 8.33 in general, ≥ 8.33 and ≥ 8.47 , for female and male, respectively; ≥ 8.47 for ages 7 to 12 years, and ≥ 8.34 for 13 to 18 years. In this study, lower cutoff points were found: TyG ≥ 7.94 in general; ≥ 7.94 and ≥ 7.91 (female and male), ≥ 8.07 (10 to 12 years), ≥ 8.48 (13 to 14 years) and ≥ 7.93 (15 to 17 years). However, TyG rates increase in early adolescence and subsequently decrease. Lee *et al.*⁵³ stressed the importance of recognizing physiological and non-physiological changes in IR in this age group, since insulin sensitivity significantly decreases with puberty, as fasting insulin increases approximately by 50%,⁴⁵ occurring a natural state of “physiological IR”, regardless of changes in body composition.¹⁴ A gradual increase of IR is noted therefore until 12-13 years, reaching a plateau, with subsequent reduction to pre-pubertal values,⁵⁴ both in female and male,⁴⁸ also found in this study.

In order to better characterize the changes found in IR in the pediatric population, Mohd-Nor *et al.*¹² took into consideration the pubertal stage and ethnic groups, defining TyG ≥ 8.52 for screening and diagnosis of IR in adolescents classified as Tanner stages II and IV. In our study 84.2% of adolescents were in that classification, and the reduction of IR after 15 years of

age was evident, similar to the study by Cuartero *et al.*⁴⁷, where most were already Stage V. These changes seen in puberty can be explained by the 30% clearance of glucose that occurs from Stage II to IV, at its peak in Stage III, returning to pre pubertal levels in V.^{46,55}

Abdominal fat resulting from sexual maturation, and early menarche as well as reduced testosterone in obese boys, may be associated with higher IR.⁵⁶ According to Arslanian *et al.*⁵⁵ the impact of obesity on insulin sensitivity may be more significant in youth than in phenotypically similar adults (*i.e.*, in terms of sex, race, BMI, and body adiposity), especially with regard to visceral fat deposition.¹⁴ Puberty has an effect on fat oxidation, what would explain changes in IR⁵⁷ since at this stage there is physiological redistribution of fat from the extremities to the trunk, especially in females.^{17,58} In this study, 35.0% of adolescents had excess weight (13.0% of them obese), lower than the rates reported in other studies with children and adolescents, what may justify the lower cutoffs found.

Considering the determining role of obesity for IR and in order to improve TyG sensitivity and specificity indexes, Zheng *et al.*²⁸ suggested adding variables of excess weight or visceral fat to this index. Er *et al.*⁸ and Hameed *et al.*²⁹ therefore evaluated the potential use of TyG and its related indexes (TyG-WC and TyG-BMI) in adults, and correlated with HOMA-IR presenting TyG-BMI as a better substitute indicator for IR, corroborated by Almeda-Valdés *et al.*⁵⁹ in a study with hyperinsulinemic-euglycemic clamp, with TyG-BMI as the index of higher sensitivity and specificity. Similar to that found in this study, the first to use these related indexes in adolescents, there was an increase in the power of IR discrimination in all categories analyzed. TyG ROC curves with 0.64 AUC; 0.59 and 0.75 (general, female and male, respectively) for TyG-WC of 0.78; 0.79 and 0.81, and TyG-BMI of 0.79; 0.77 and 0.84.

Therefore, TyG-WC and TyG-BMI had better performance in IR recognition and can be considered clinically useful substitutes in this diagnosis, since they combine GT, fasting glucose and adiposity, parameters well validated in IR recognition.⁸ In our investigation TyG-

BMI performed more efficiently in some categories than TyG-WC in identifying IR, however both had good discriminating power. BMI is simple to measure and is commonly adopted as a useful indicator of general obesity and other metabolic abnormalities, although it does not distinguish body fat from fat-free mass, while abdominal obesity includes subcutaneous and visceral adipose tissues, key for identifying IR. In this study, TyG, TyG-WC and TyG-BMI proved to be efficient, suggesting that lipotoxicity and glucotoxicity are key in IR modulation.⁸

In summary, IR has been associated with obesity and other components of MS, in adults as well as in children and adolescents. Considering this, the importance of TyG to discriminate IR stands out, which can be explained by the fact that one of the main mechanisms of IR modulation is glucolipotoxicity. Triglycerides, regardless of glucose, influence the results, since hypertriglyceridemia is cause and consequence of abnormal glucose metabolism.⁴¹ When ectopic lipid accumulation in the liver and skeletal muscle occur, insulin action can be prevented by the insulin binding receptor, leading to reduced hepatic glycogen synthesis and reduced uptake of muscle glucose. In other words, the utilization of glucose by the action of insulin is limited by increased fatty acid oxidation.⁶⁰

This study has some limitations. First, it was not possible to assess causality due to the cross-sectional nature of the study, and implementing research that confirms the use of TyG in adolescents to predict the future occurrence of IR is necessary. Second, HOMA-IR is a validated and widely used method for the diagnosis of IR; however, it would be helpful if we could assess the discriminatory power of the indicators using hyperinsulinemic-euglycemic clamp as reference (gold standard test). Third, secondary data were used; however, rigorous quality assessment was conducted in order to minimize the possibility of bias. On the other hand, the appropriate sample renders high statistical power, besides being the first study that used TyG-related parameters (TyG-WC and TyG-BMI) in the adolescent population, which are the main strengths of this study.

CONCLUSION

TyG is a useful instrument for IR identification. This study proposes a cutoff point for the TyG index ≥ 7.94 for adolescents, ROC curve 0.64, which demonstrates moderate discriminative power. However, when added to anthropometric variables of excess weight (TyG-BMI) and visceral fat (TyG-WC), these indexes met values above 0.79, increasing the potential use for diagnosis. The results point to good discriminatory power of TyG for the diagnosis of IR in adolescents, especially when associated to BMI and WC.

REFERENCES

- 1 – Espinel-Bermúdez MC, Robles-Cervantes JA, del Sagrario Villarreal-Hernández L, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González-Ortiz M, et al. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. *J Investig Med* 2015; 63(2):247-50.
- 2 – Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinologia y Nutricion* 2014; 61(10):533-540.
- 3 – Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: old concepts in a young population. *J Paediatr Child Health* 2016; 52(10):928-934.
- 4 – Nogueira-de-Almeida CA, Mello ED. Different criteria for the definition of insulin resistance and its relation with dyslipidemia in overweight and obese children and adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018; 21(1):59-67.
- 5 – Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) [Internet]. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. [2016; cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>
- 6 – Simental-Medía 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.

7 – Guerrero-Romero F, Simental-Medía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO, 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.

8 – Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC, et al. Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PloS One* 2016; 11(3):e0149731.

9 – Kelley DE, Goopaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24(5):933-941.

10 – Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, et al. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord* 2018; 23(6):877-883.

11 – Liang J, Fu J, Jiang Y, Dong G, Wang X, Wu W. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the chinese obese children: a cross section study. *BMC Pediatr* 2015; 15:138.

12 – Mohd-Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 2016; 17(6):458-465.

13 – Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes* 2017; 41(5):789-792.

14 – Rodríguez-Morán M, Simental-Medía LE, Guerrero-Romero F. The triglyceride and

glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr* 2017; 106(6):979-983.

15 – Kim JW, Park SH, Kim Y, Im M, Han HS. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21(3):143-148.

16 – Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*. 4th ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.

17 – Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Sant’Ana LFR, Novaes JF, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58(6):610-618.

18 – Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44(235):291-303.

19 - Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970; 45(239):13-23.

20 – World Health Organization (WHO). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390:2627-42.

21 – Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145(4):439-44.

22 – Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) [Internet]. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. [2013; cited 2019 Aug 2]. Available from: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/V_Diretriz_Brasileira_de_Dislipidemias.pdf

23 – Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The

metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5):299-306.

24 – Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-9.

25 – Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4):e500-3.

26 - Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) [Internet]. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. [2005; cited 2019 Aug 2]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v85s6/v85s6a01.pdf>

27 – Borges LSR. Medidas de acurácia diagnóstica na pesquisa cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci* 2016; 29(3):218-222.

28 – Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y, et al. Triglicéridos circunferência glucose-cintura, um romance e eficaz preditor de diabetes em parentes de primeiro grau de pacientes com diabetes tipo 2: transversal e estudo prospectivo de coorte. *J Transl Med* 2016; 14(1):260.

29 – Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1):560-563.

30 – Damiani D, Damiani D, Kuba V, Cominato, L. Síndrome metabólica na criança e no adolescente. *Pediatrica Moderna* 2015; 51(5):156-165.

31 – Romero-Velarde E, Aguirre-Salas LM, Álvarez-Román YA, Vásquez-Garibay EM, Casillas-Toral E, Fonseca-Reyes S. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; 54(5):568-75.

- 32 – Lee JW, Lim NK, Park HY. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord* 2018; 18(1):33.
- 33 – Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C, et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Pract* 2013; 67(7):665-72.
- 34 – Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res* 2016; 47(5):382-387.
- 35 – Kim HJ, Moon JS, Park IR, Kim JH, Yoon JS, Won KC, et al. A novel index using soluble cd36 is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus: comparison study with triglyceride-glucose index. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32(3):375-382.
- 36 – Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira Mda 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):e98-e100.
- 37 – Navarro-González D, Sánchez-Íñigo L, Pastrana-Delgado J, Fernández-Montero A, Martínez JA. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med* 2016; 86:99-105.
- 38 – Salazar J, Bermúdez V, Calvo M, Olivar LC, Luzardo E, Navarro C, et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. *F1000Res* 2017; 6:1337.
- 39 – Moon S, Park JH, Jang EJ, Park YK, Yuy JM, Park JS, et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin sensitivity in a healthy population in Korea according to the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2007–2010. *J*

Korean Med Sci 2018; 33(29):e197.

40 – Qu C, Zhou X, Yang G, Li L, Liu H, Liang Z. The natural logarithm of zinc-a2-glycoprotein/HOMA-IR is a better predictor of insulin sensitivity than the product of triglycerides and glucose and the other lipid ratios. *Cytokine* 2016; 79:96-102.

41 – Espinel-Bermúdez MC, Robles-Cervantes JÁ, del Sagrario Villarreal-Hernández L, Villaseñor-Romero JP, Hernández-González SO, González-Ortiz M, et al. Insulin resistance in adult primary care patients with a surrogate index, Guadalajara, Mexico, 2012. *J Investig Med* 2015; 63(2):247-50.

42 – Lee SH, Kwon HS, Park Ym, Ha HS, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PloS One* 2014; 9(2):e90430.

43- Vieira-Ribeiro SA, 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)* 2019; 95(2):217-223.

44 – Singh Y, Garg MK, Tandon N, Marwaha RK. A study of insulin resistance by HOMA-IR and its cut-off value to identify metabolic syndrome in urban Indian adolescents. *J Clin Pediatr Endocrinol* 2013; 5(4):245-51.

45 – Burrows R, Correa-Burrows P, Reyes M, Blanco E, Albala C, Gahagan S. Healthy Chilean adolescents with HOMA-IR ≥ 2.6 have increased cardiometabolic risk: association with genetic, biological, and environmental factors. *J Diabetes Res* 2015; 2015:783296.

46 – Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young caucasians. *Acta Diabetol* 2016; 53(2):251-260.

47 – García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels

in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(5):481-490.

48 – Almeida CAN, Pinho AP, Ricco RG, Pepato MT, Brunetti IL. Determination of glycemia and insulinemia and the homeostasis model assessment (HOMA) in schoolchildren and adolescents with normal body mass index. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(2):136-140.

49 – Gesteiro E, Bastida S, Barrios L, Sánchez-Muniz FJ. The triglyceride-glucose index, an insulin resistance marker in newborns? *Eur J Pediatr* 2018; 177(4):513-520.

50 – Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendía LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, et al. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Arch Med Res* 2016; 47(5):382-387.

51 – Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Gómez-Díaz R, Rodríguez-Morán 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.

52 – Hosseini SM. Triglyceride-glucose (TyG) index computation and cut-off. *Acta Endocrinol (Buc)* 2015; 11(1):130-131.

53 – Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29(11):2427-32.

54 – Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(2):301-306.

55 – Arslanian S, Kim JY, Nasr A, Bacha F, Tfayli H, Lee S, et al. Insulin sensitivity across the lifespan from obese adolescents to obese adults with impaired glucose tolerance: who is worse off? *Pediatr Diabetes* 2018; 19(2):205-211.

56 – Moriarty-Kelsey M, Hardwood JEF, Travers SH, Zeitler PS, Nadeau KJ. Testosterone, obesity and insulin resistance in young males: evidence for an association between gonadal dysfunction and insulin resistance during puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(12):1281-1287.

57 – Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Curr Diab Rep* 2016; 16(1):8.

58 – Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Barros Filho AA, Hessel G. Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(1):55-62.

59 – Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex* 2018; 154(Supp 2):S50-S55.

60 – Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palaios S, Pantoja-Torres B, et al. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1):272-277.

6.3 ARTIGO 2 – PORTUGUÊS

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: acompanhamento em dois períodos temporais

Miriam Beatrís Reckziegel^{1,2*}, Patrik Nepomuceno³, Hildegard Hedwig Pohl^{2,3}, Elza Daniel de Mello¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

***Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: miriam@unisc.br

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) e as escolas parceiras do município de Santa Cruz do Sul/RS.

**Artigo elaborado nas normas do periódico *International Journal of Obesity*.

RESUMO

Objetivo: Analisar incidência, persistência ou resolução das alterações dos componentes da síndrome metabólica (SM) na transição da infância à adolescência, e sua relação com o escore contínuo de risco cardiometabólico (cMetS). **Métodos:** Estudo de coorte observacional de base populacional escolar, que contou com 450 crianças e adolescentes avaliadas na linha de base (T0) e reavaliadas após seguimento médio de 3 anos (T1). Foram estudadas variáveis antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas de forma individual e agrupadas pelo cMetS em dois períodos temporais. Posteriormente, com o delta entre T1 e T0, os sujeitos foram categorizados pela presença de risco em grupos controle, resolução, incidente e persistente quanto a dicotomização da SM. Modelos da Regressão de Poisson foram utilizados para avaliar a relação entre as trajetórias dos grupos, ajustados pela condição socioeconômica, tipo e localização da escola. **Resultados:** Crianças e adolescentes com excesso de peso em T0, avaliados pelo índice de massa corporal (IMC), apresentaram 4,16 vezes mais chance de apresentar SM, quando comparados com baixo peso/eutrófico. Também aqueles que com risco aumentado pela circunferência da cintura (CC) a chance foi 2,68 vezes maior de SM. Já o TyG ($\text{Log}_n [\text{TG (mg/dL)} \times \text{G em jejum (mg/dL)} / 2] / \text{IMC}$, indicador de resistência insulínica (RI), se mostrou um fator protetor para a resolução da SM, no período de seguimento. **Conclusão:** A elevação do IMC e CC na infância confere substancial aumento na incidência do risco cardiometabólico na adolescência, e uma redução TyG-IMC - marcador de RI, uma melhora na resolução.

Palavras-chave: criança; adolescente; síndrome metabólica; estudos longitudinais; obesidade; resistência à insulina

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, considerando os índices epidêmicos da obesidade infanto-juvenil, tem-se observado um importante aumento da prevalência de distúrbios metabólicos (ref. 1). O diagnóstico precoce destas alterações, antes dos sintomas clínicos, poderia subsidiar ações preventivas em saúde pública (ref. 2-4).

A síndrome metabólica (SM), definida como um grupo de fatores de risco isolados ou sinergicamente combinados, é um preditor independente do diabetes tipo 2 (DM2) e da doença cardiovascular (DCV) em adultos. Esse *cluster* de fatores de risco cardiometabólicos incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina (RI) (ref. 5). Os precursores da SM já estão presentes desde o início da infância e, quando agrupados, conferem risco substancial para o agravamento da SM (ref. 6) e para incidência de doenças não transmissíveis na idade adulta (ref. 5, 7-12). A detecção de fatores de risco cardiometabólicos nesse estágio da vida pode auxiliar na prevenção do desenvolvimento da SM em período posterior (ref. 13, 14, 15).

A variabilidade da prevalência da SM encontrada nos estudos deve-se, em parte, pelos diferentes protocolos de classificação (ref. 5, 16, 17, 18). Tradicionalmente tem sido utilizado critérios dicotômicos que não consideram que o risco relacionado à SM exista num espectro. A natureza dicotômica da definição da SM em jovens resulta em perda de informações (ref. 19), sendo atualmente difundida a aplicação de um escore de risco cardiometabólico (cMetS), obtido pela soma dos escores Z de fatores de risco (ref. 20), com intuito de rastrear o risco relacionado a SM, ao longo do tempo, gerando pontuações específicas para sexo e idade (ref. 1, 19, 21).

O cMetS é considerado apropriado para investigar a associação entre potenciais fatores de risco para a SM, assim como para estudos epidemiológicos na área pediátrica (ref. 22). Índice útil para acompanhamento individual, principalmente quando a doença ainda não se manifestou (ref. 3, 6, 19, 23). Para calcular o cMetS, assume-se que todos os componentes da SM são

igualmente importantes e responsáveis na determinação do risco cardiovascular (ref. 24), sendo os componentes mais comuns a circunferência da cintura (CC), a pressão arterial sistólica (PAS), a glicemia em jejum (G), o *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e os triglicerídeos (TG) (ref. 20).

Muito tem sido publicado sobre o diagnóstico de SM nesta faixa etária (ref. 25, 26), entretanto, a maioria dos estudos tem o delineamento transversal, permanecendo aspectos que devem ser elucidados com estudos que analisem alterações dos componentes da SM da infância à adolescência (ref. 6, 27, 28), principalmente no Brasil. O acompanhamento por um período de tempo, talvez permita se obter a incidência de agravos nestes componentes, uma vez que alterações metabólicas, clínicas e antropométricas são mutáveis, principalmente no período da puberdade, justificando-se a importância de estudos longitudinais (ref. 29).

Assim, este estudo teve como objetivo analisar incidência, persistência e resolução das alterações dos componentes da SM (obesidade, RI, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica), na transição da infância à adolescência e sua relação com o cMets. Identificar qual dos componentes da SM avaliados neste estudo melhor prediz a evolução do risco cardiometabólico nos dois períodos temporais.

MÉTODOS

A população deste estudo são crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idades entre 7 e 17 anos, matriculados em escolas públicas e privadas, da zona urbana e rural do município de Santa Cruz do Sul, RS, Brasil. A amostra foi constituída pelos sujeitos avaliados em dois períodos temporais no “Projeto Saúde dos Escolares – fase II e III”, que ocorreram em 2011 e 2014, que avalia e acompanha, de dois em dois anos, indicadores bioquímicos e hematológicos, e fatores de risco relacionados ao estilo de vida. Os sujeitos eram provenientes de 25 escolas, estratificados por conglomerado, a partir de 20.540 estudantes, sendo a amostra

representativa do referido município, observando a proporcionalidade da região, zona e dependência administrativa da escola, assim como do sexo e da faixa etária. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob o protocolo nº 1885957 (CAAE 63187316.0.0000.5343).

De forma específica, este estudo de coorte, observacional, envolveu uma população dinâmica, definindo-se a partir do total de crianças e adolescentes avaliados simultaneamente em 2011 (n=1949) e em 2014 (n=2502), uma coorte com população fixa de escolares que foram estudados em ambas ocasiões, totalizando 469 sujeitos. Como se trata de amostra pré-definida, estimou-se a magnitude de efeito, com poder estatístico de 80%, $\alpha=0,05$ e $\beta=0,2$ ($E = S * E / S=0,262$) (ref. 30). O tamanho da amostra, foi calculado com base em um nível de significância de 5%, e uma prevalência de SM de 9,1% em adolescentes brasileiros, de 10 a 19 anos (ref. 31).

Para inclusão dos indivíduos foi considerado: ter participado das avaliações antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas em 2011 e 2014; ter assinado o termo de assentimento e seus pais ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido, com aceitação da utilização dos dados em estudos futuros. Os critérios de exclusão foram: apresentar inconsistência ou dados faltantes (19 sujeitos). Para caracterização da amostra identificou-se o sexo, idade, etnia, nível socioeconômico, tipo e região da escola.

As técnicas e instrumentos utilizados nas coletas na linha de base (2011) e no seguimento médio de 3 anos (2014) envolveram avaliações antropométricas, bioquímicas (do perfil lipídico), pressóricas e metabólicas (marcadores de RI). Outras medidas foram registradas por questionário auto referido, entrevista ou registros anteriormente descritos. O *status* socioeconômico foi avaliado de acordo com os critérios da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2016). Como a equipe principal foi a mesma durante as duas coletas, todas metodologias foram rigorosamente seguidas.

Em relação à antropometria, foram aferidos peso, estatura e CC, de acordo com

recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (ref. 32). Posteriormente foi calculado o índice de massa corporal (IMC), e o estado nutricional classificado pelo escore Z de IMC, calculado pelo software *WHO Anthro* e *Antroplus*, propostos pela OMS (ref. 32), sendo os indivíduos categorizados em sobrepeso (Z-IMC >+ 1 DP) e obesidade (Z-IMC >+ 2 DP). A CC foi classificada de acordo com critérios estabelecidos por Fernández e colaboradores (ref. 33), considerando risco normal $p \leq 75$ e risco aumentado $P > 75$, de acordo com sexo e idade. Foi também estudada a relação cintura/estatura (RCE), dividindo a CC pela estatura, considerando $RCE \geq 0,5$ risco de obesidade abdominal (ref. 32). O percentual de gordura corporal (%GC) foi calculado pela equação de Slaughter e colaboradores (ref. 34) e classificado por Lohman (ref. 35), utilizando-se as dobras cutâneas tricipital e subescapular.

A coleta sanguínea foi realizada na veia braquial com indivíduo em repouso, em jejum prévio de 12 horas e respeitando as normas de biossegurança. O perfil lipídico [*high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c), colesterol total (CT), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), os triglicerídeos (TG) e a glicemia (G) foram analisados no Miura One (I.S.E., Rome, Italy), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). Os pontos de corte, para definir normalidade de perfil lipídico e glicemia, foram as propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (ref. 36) e International Diabetes Federation (IDF) (ref. 37): HDL-c ≥ 45 mg/dL, CT < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, TG < 100 mg/dL e G < 100 mg/dL.

A avaliação pressórica foi realizada pela pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) aferida com o sujeito sentado, no braço direito, em repouso, sendo utilizados esfigmomanômetros e estetoscópios, com tamanhos adequados ao perímetro braquial, de acordo com critérios das VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (ref. 38). A pressão arterial média (PAM) foi calculada com a fórmula $PAM = (PAS + 2 \times PAD) / 3$.

A RI avaliada pela relação do TG com a G, o TyG, que foi calculado pela equação $TyG = \text{Log}_n [TG \text{ (mg/dL)} \times G \text{ em jejum (mg/dL)} / 2]$ e os resultados expressos em escala logarítmica

(ref. 39). Adaptações do TyG com relação à CC (TyG-CC) e ao IMC (TyG-IMC), sugeridas por Er e colaboradores (ref. 40), também foram estudadas multiplicando TyG pelo IMC (TyG-IMC) e pela CC (TyG-CC).

Para definição do risco cardiometabólico foi utilizado o cMetS, que possibilita, a partir da regressão de cada componente individual, agrupá-los, através do somatório dos valores padronizados (*Z-score*) específicos da população, por idade e sexo (ref. 1, 41). O cMetS utilizado nesse estudo, foi preconizado por Pereira e colaboradores (ref. 5), Bugge e colaboradores (ref. 42) e Soldatovic e colaboradores (ref. 23). Foi selecionado o uso da G por ser o critério mais utilizado nos critérios da National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) e da International Diabetes Federation - IDF (ref. 43). O escore Z, para cada variável, foi calculado da seguinte forma: $Z = ([\text{valor da variável contínua} - \text{média}] / \text{SD})$. O escore Z do HDL-c foi multiplicado por -1 por ser inversamente relacionado com a SM (ref. 44). Uma pontuação mais alta do cMetS indica perfil menos favorável para a presença de SM (ref. 6). O risco cardiometabólico foi definido como “elevado” quando cMets apresentava com ≥ 1 desvio padrão acima da média na população estudada (ref. 20, 45-49).

O delta Z das variáveis, entre os valores de T1 (2014) e T0 (2011), foi calculado para descrever as possíveis alterações nos dois períodos temporais. Então, os participantes foram classificados em 4 grupos, sugeridos por Koskinen e colaboradores (ref. 50), comparando a linha de base com o acompanhamento (T0 – T1): incidente – sem SM/com SM; resolução – com SM/sem SM; persistente – com SM/com SM; e controle – sem SM/sem SM. A incidência, resolução, persistência e controle da SM foram avaliados comparando a fase 1 e o desfecho (fase 2). Posteriormente dicotomizados em risco metabólico instável (se incidente ou resolução) e estável (persistente ou controle).

Foram definidas trajetórias distintas no que se refere ao escore de risco metabólico: estável e instável. Na trajetória estável estão caracterizadas as crianças e adolescentes que no

seguimento mantiveram a classificação da linha de base: sem risco (**Controle-GC**) e com risco (**Persistente-GP**). Já a instável, aqueles que alteraram essa classificação entre os dois períodos temporais: com risco no T0 e sem risco no T1 (**resolução-GR**) e sem risco no T0 e com risco no T1 (**incidente-GI**).

A análise dos dados foi realizada através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 23,0 (IBM, Chicago, USA), sendo todas as variáveis verificadas quanto à normalidade de distribuição pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão e as categóricas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre os períodos (2011 e 2014) foi aplicado o Teste t-*Student* para amostras pareadas, e na comparação de proporções, o teste de McNemar. Já para comparar médias entre os grupos (controle, resolução, incidente e persistente), foi utilizada Análise de Variância (ANOVA), complementada pelo teste de Tukey. Para comparar a estabilidade do perfil de risco cardiometabólico dos adolescentes com a instabilidade foi utilizado o teste Binomial ou o teste do Qui-quadrado. Para o controle de fatores confundidores na predição de casos incidentes e de resolução, a análise de Regressão de Poisson foi aplicada, considerando os sujeitos sem SM (grupo controle) e com SM (grupo persistente) em T0, respectivamente, como parâmetros (ref. 51). O critério para a entrada da variável no modelo multivariado foi de que a mesma apresentasse um valor $p < 0,20$ na análise bivariada. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 450 crianças e adolescentes em dois períodos temporais T0 (2011/2012) e T1 (2014/2015), sendo 249 (55,3) do sexo feminino. Em T0 apresentavam média de idade de $10,5 \pm 2,0$ anos, 349 (77,6%) etnia branca, 191 (42,5%) e 146 (32,4%) classe socioeconômica B e C, respectivamente. Estudavam 243 (54,0%) em escolas municipais, 202

(44,9%) na periferia e 198 (44,0%) na zona rural do município. Observou-se 163 (36,2%) com IMC caracterizado com excesso de peso; 110 (24,4%) e 73 (16,2%) com risco aumentado pela CC e RCE, respectivamente, e 72 (16,0%) com intolerância à glicose, pelo TyG, 72 (16,0%) com risco metabólico pelo cMetS e 34 (7,6%) com 3 ou mais fatores de risco para SM.

Analisando o comparativo das características antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas avaliadas em T0 e T1 (**Tabela 1**) observa-se que no período de seguimento médio de $2,7\pm 0,4$ anos, as variáveis antropométricas de IMC, CC, RCE e a G não apresentaram alteração. Já o %G, LDL-c, CT e HDL-c indicaram melhoras nos perfis adversos à saúde. No entanto, TG, PAS, PAD e TyG manifestaram agravos à saúde. Padrão este observado no geral e no sexo masculino. No feminino somente houveram alterações positivas no CT e HDL-c e negativas na PAS e PAD. De acordo com o número de componentes alterados, no geral 7,6% e 8,9% apresentaram mais de 3 fatores alterados, respectivamente em T0 e T1, caracterizando a presença da SM com variáveis dicotômicas. Já o risco cardiometabólico avaliado pelo cMets foi de 16,0% e 14,9% nos referidos períodos.

O comportamento dos componentes do risco cardiometabólico de forma isolada entre os dois períodos temporais podem ser visualizados na figura 1. Pode se perceber que CC, PAS e PAD apresentaram incremento significativo em ambos os sexos. Padrão este também identificado no TG e TyG no sexo masculino. O HDL-c apresentou aumento em ambos os sexos, entre T0 e T1, indicando neste quesito melhora no perfil de saúde.

A partir da classificação do risco cardiometabólico e análise da variação entre T1 e T0, os componentes foram categorizados em quatro grupos: GC, GR, GI e GP. A figura 2 apresenta a descrição de cada componente da SM, subdivididos nas proporções de cada categoria. Os componentes individualmente apresentaram maiores percentuais nos dois grupos estáveis (GC e GP). Entretanto na análise por grupo identifica-se maior percentual de incidência (GI) em PAS (18,4%) e TG (14,0%); resolução (GR) em HDL-c (13,3%) e G (11,3%); e persistência

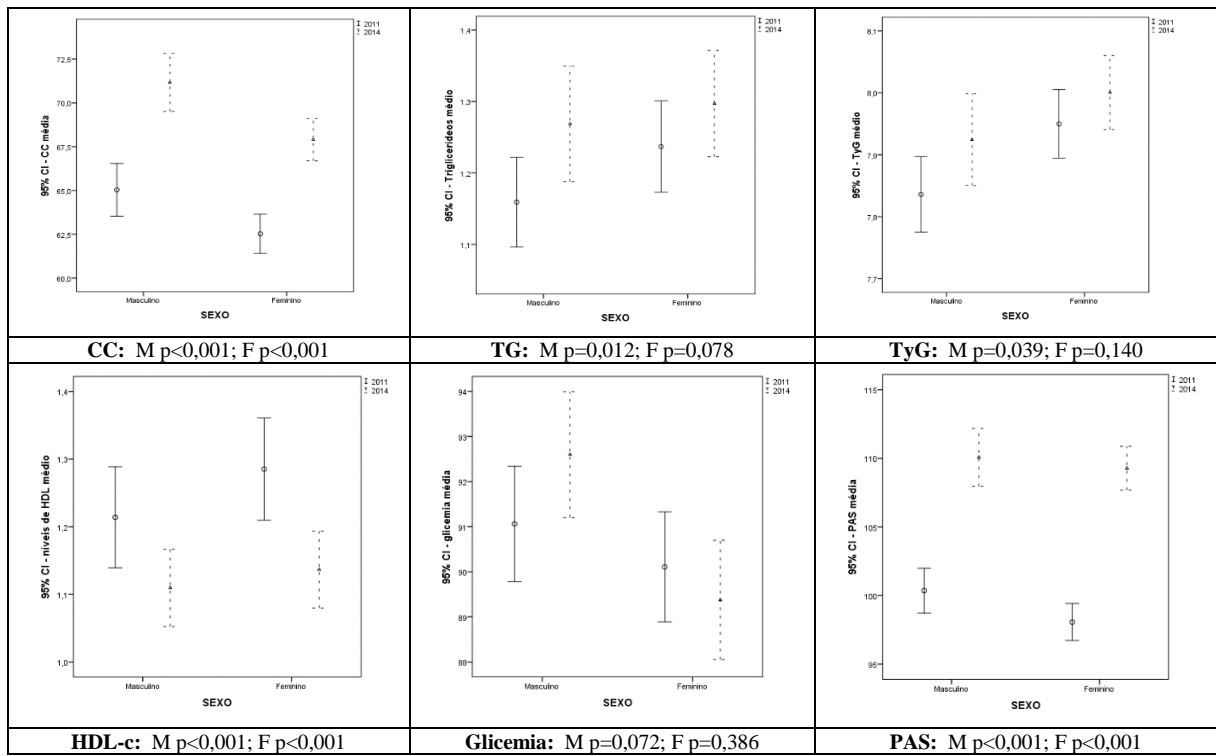
em CC (18,4%).

Tabela 1: Caracterização antropométrica, bioquímicas, fisiológica e metabólica das crianças e adolescentes, nos dois períodos temporais (2011 e 2014)

Variáveis	Total			Masculino			Feminino		
	2011 n (%)	2014 n (%)	p	2011 n (%)	2014 n (%)	p	2011 n (%)	2014 n (%)	p
IMC									
Magreza	43 (9,6)	37 (8,2)	0,819	15 (7,5)	12 (6,0)	0,792	28 (11,2)	25 (10,0)	0,854
Eutrofia	244 (54,2)	253 (56,2)		104 (51,7)	112 (55,7)		140 (56,2)	141 (56,6)	
Sobrepeso	103 (22,9)	97 (21,6)		48 (23,9)	41 (20,4)		55 (22,1)	56 (22,5)	
Obesidade	60 (13,3)	63 (14,0)		34 (16,9)	36 (17,9)		26 (10,4)	27 (10,8)	
CC									
Baixo risco	340 (75,6)	346 (76,9)	0,471	148 (73,6)	151 (75,1)	0,648	192 (77,1)	195 (78,3)	0,711
Risco aumentado	110 (24,4)	104 (23,1)		53 (26,4)	50 (24,9)		57 (22,9)	54 (21,7)	
RCE									
Baixo risco	377 (83,8)	374 (83,1)	0,749	164 (81,6)	161 (80,1)	0,581	213 (85,5)	213 (85,5)	1,000
Risco aumentado	73 (16,2)	76 (16,9)		37 (18,4)	40 (19,9)		36 (14,5)	36 (14,5)	
%GC									
Muito baixo/baixo	26 (5,8)	48 (10,7)	0,001	12 (6,0)	29 (14,4)	0,002	14 (5,6)	19 (7,6)	0,331
Ótima/Mod. Alta	337 (74,9)	331 (74,9)		133 (66,2)	126 (62,7)		204 (81,9)	205 (82,3)	
Alta/Muito alta	87 (19,3)	71 (15,8)		56 (27,8)	46 (22,9)		31 (12,4)	25 (10,0)	
LDL-c									
Adequado	269 (59,8)	377 (83,8)	<0,001	124 (61,7)	180 (89,6)	<0,001	145 (58,2)	197 (79,1)	0,076
Inadequado	181 (40,2)	73 (16,2)		77 (38,3)	21 (10,4)		104 (41,8)	52 (20,9)	
CT									
Adequado	183 (40,7)	279 (62,0)	<0,001	94 (46,8)	127 (63,2)	<0,001	89 (35,7)	152 (61,0)	<0,001
Inadequado	267 (59,3)	171 (38,0)		107 (53,2)	74 (36,8)		160 (64,3)	97 (39,0)	
HDL-c									
Adequado	380 (84,4)	413 (91,8)	<0,001	174 (86,6)	186 (92,5)	0,014	206 (82,7)	227 (91,2)	<0,001
Inadequado	70 (15,6)	37 (8,2)		27 (13,4)	15 (7,5)		43 (17,3)	22 (8,8)	
TG									
Adequado	376 (83,6)	354 (78,7)	0,037	176 (87,6)	161 (80,1)	0,024	200 (80,3)	193 (77,5)	0,450
Inadequado	74 (16,4)	96 (21,3)		25 (12,4)	40 (19,9)		49 (19,7)	56 (22,5)	
PAS									
Normal	417 (92,7)	351 (78,0)	<0,001	182 (90,5)	155 (77,1)	0,001	235 (94,4)	196 (78,7)	<0,001
Límitrofe	17 (3,8)	45 (10,0)		10 (5,0)	19 (9,5)		7 (2,8)	26 (10,4)	
Hipertensão	16 (3,6)	54 (12,0)		9 (4,5)	27 (13,4)		7 (2,8)	27 (10,8)	
PAD									
Normal	408 (90,7)	357 (79,3)	<0,001	180 (89,6)	161 (80,1)	<0,001	228 (91,6)	196 (78,7)	<0,001
Límitrofe	14 (3,1)	70 (15,6)		6 (3,0)	30 (14,9)		8 (3,2)	40 (16,1)	
Hipertensão	28 (6,2)	23 (5,1)		15 (7,5)	10 (5,0)		13 (5,2)	13 (5,2)	
G									
Normal	378 (84,0)	386 (85,8)	0,475	167 (83,1)	170 (84,6)	0,771	211 (84,7)	216 (86,7)	0,568
Alterado	72 (16,0)	64 (14,2)		34 (16,9)	31 (15,4)		38 (15,3)	33 (13,3)	
TYG									
Não RI	255 (56,7)	214 (47,6)	0,004	122 (60,7)	100 (49,8)	0,025	133 (53,4)	114 (45,8)	0,076
RI	195 (43,3)	236 (52,4)		79 (39,3)	101 (50,2)		116 (46,6)	135 (54,2)	
cMetS									
Sem Risco	378 (84,0)	383 (85,1)	0,640	169 (84,1)	173 (86,1)	0,597	209 (83,9)	210 (84,3)	1,000
Com Risco	72 (16,0)	67 (14,9)		32 (15,9)	28 (13,9)		40 (16,1)	39 (15,7)	
Nº Componentes									
Menos de 3	416 (92,4)	410 (91,1)	0,497	186 (92,5)	183 (91,0)	0,664	230 (92,4)	227 (91,2)	0,728
Mais de 3	34 (7,6)	40 (8,9)		15 (7,5)	18 (9,0)		19 (7,6)	22 (8,8)	

Legenda: IMC=índice de massa corporal; CC=circunferência da cintura; RCE=relação cintura-estatura; %GC=percentual de gordura corporal; LDL-c=*low-density lipoprotein cholesterol*; CT=colesterol total; HDLc=*high-density lipoprotein cholesterol*; TG=triglicerídeos; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; G=glicose; TyG=índice triglicerídeo/glicose; RI: resistente à insulina; cMetS=escore contínuo de risco metabólico; cMetS; Nº Componentes=número de componentes da síndrome metabólica alterados.

Figura 1: Comparativo da avaliação dos componentes do risco cardiometabólico individuais nos dois períodos temporais (T0 – 2011 e T1 – 2014)



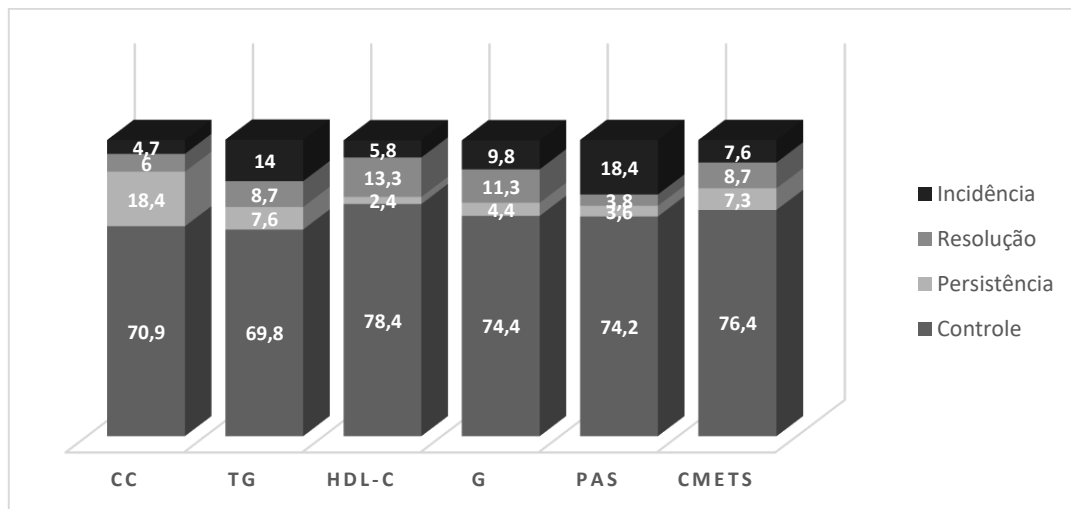
Legenda: IMC=índice de massa corporal; CC=circunferência da cintura; HDLc=*high-density lipoprotein cholesterol*; TG=triglicerídeos; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; G=glicemia; TyG=índice triglicérideo/glicose; M=masculino; F=feminino.

Ao analisar os componentes agrupados, através do cMetS, quanto a estabilidade (soma dos que mantiveram a mesma classificação nos dois períodos temporais, com ou sem SM, GC+GP) e instabilidade no decorrer dos dois períodos temporais (GI+GR), de uma forma geral observa-se que 377 dos escolares avaliados (83,8%) apresentaram o escore estável, característica essa predominante e, ambos os sexos e faixas etárias em T0 (Tabela 2). Maiores índices de estabilidade foram evidenciados no sexo masculino e na faixa etária de 10 a 14 anos.

No período de acompanhamento de aproximadamente 3 anos, 34 (7,6%) sujeitos na coorte desenvolveram o risco metabólico (GI) e 39 (8,7%) deixaram de ser classificados com este risco (GR). Os grupos categorizados pela incidência, resolução, persistência e controle foram semelhantes em idade e sexo, no entanto apresentaram diferentes padrões nas variáveis associadas a SM (Tabela 3). Observa-se que o GI apresentou maiores aumentos nas variáveis antropométricas (IMC-z, CC, CC-z, RCE, RCE-z), além do TG, TyG, TyG-IMC, TyG-CC e TG-HDL, bem como maiores reduções de HDL-c, apontando agravamento no perfil de risco

cardiometabólico. Já o grupo GR apresentou maior redução de TG, TyG, G, TyG-IMC, TyG-CC e TG-HDL assim como nos escores agrupados do PsiMS, indicando alterações positivas quando comparado com os demais grupos.

Figura 2: Descrição dos componentes da síndrome metabólica, subdivididos para representar a proporção de cada categoria: incidente, resolução, persistente e controle. A direita a categorização do escore de risco metabólico contínuo, como referência.



Legenda: CC=circunferência da cintura; HDLc = *high-density lipoprotein cholesterol*; TG=triglicerídeos; PAS=pressão arterial sistólica; G=glicemia; cMetS=escore contínuo de risco metabólico.

Tabela 2: Estabilidade e instabilidade da classificação do risco metabólico, um comparativo entre T0 e T1.

Risco Metabólico	Estável n (%)	Instável n (%)	p
Geral	377 (83,8)	73 (16,2)	<0,001*
Sexo			
M	169 (84,1)	32 (15,9)	0,978**
F	208 (83,5)	41 (16,5)	
Faixa etária (T0)			
6 a 9 anos	162 (81,0)	38 (19,0)	0,193**
10 a 14 anos	215 (86,0)	35 (14,0)	
Faixa etária (T0) e sexo			
M – 6 a 9 anos	69 (79,3)	18 (20,7)	0,156**
M – 10 a 14 anos	100 (87,7)	14 (12,3)	
F – 6 a 9 anos	93 (82,3)	20 (17,7)	0,759**
F – 10 a 14 anos	115 (84,6)	21 (15,4)	

Legenda: Estável = sujeitos do grupo de persistência e controle; Instável: sujeitos do grupo incidente e resolução; T0=avaliado na linha de base, tempo zero; M=masculino; F=feminino. * Teste Binomial; ** Teste Qui-quadrado.

Analisando o risco relativo (RR), obtido através da Regressão de Poisson para cada um destes grupos, ajustados pelo tipo e localização da escola e pela classe socioeconômica, os resultados apontam que crianças e adolescentes com excesso de peso, avaliados pelo IMC, em T0, apresentaram 4,16 vezes mais chance de ter incidência da SM, no período de seguimento, quando comparados com baixo peso/eutrófico. Também aqueles que com risco aumentado pelo CC em T0, a chance foi 2,69 vezes maior de SM em T1.

Por outro lado, com intuito de destacar quais os componentes e variáveis associadas que poderiam prever a recuperação da SM, observou-se que o TyG-IMC, indicador de RI, permaneceu no modelo. Indicando que um índice TyG-IMC baixo em T0, indicador de baixa RI, se mostrou um fator de proteção para a resolução da SM no seguimento.

Tabela 4: Componentes da síndrome metabólica e variáveis associadas nos modelos de Regressão de Poisson

Variáveis	Incidência de SM		Resolução de SM	
	RR (IC 95%)	p	RR (IC 95%)	p
TyG/IMC	0,99 (0,98 – 1,02)	0,820	0,99 (0,98 – 0,99)	0,030
TyG/CC	-	-	0,99 (0,99 – 1,00)	0,074
PAS	1,03 (0,99 – 1,06)	0,105	-	-
IMC				
Baixo peso/Eutrófico	1,00		1,16 (0,64 – 2,11)	0,634
Excesso de peso	4,16 (1,64 – 10,6)	0,003	1,00	
CC				
Baixo risco	1,00		1,32 (0,80 – 2,17)	0,277
Risco aumentado	2,69 (1,09 – 6,65)	0,031	1,00	
RCE				
Baixo risco	-	-	1,01 (0,57 – 1,78)	0,986
Risco aumentado	-	-	1,00	
%GC				
Moderadamente alta	-	-	1,26 (0,68 – 2,34)	0,466
Alta/Muito alta	-	-	1,00	

Legenda: Incidência de SM=grupo que adquiriu SM; Resolução=grupo que deixou de ter SM; RR=risco relativo; IC=intervalo de confiança; TyG-IMC=índice TyG e IMC; TyG-CC=índice TyG e CC; PAS=pressão arterial sistólica; IMC=índice de massa corporal; CC=circunferência da cintura; Σ DC=somatório de dobras cutâneas; RCE=relação cintura-estatura; %GC=percentual de gordura corporal.

Tabela 3: Componentes da síndrome metabólica e variáveis associadas de acordo com grupos incidente, persistente, resolução e controle.

Componentes da SM e variáveis associadas Delta (Δ T1-T0)	Grupos de Escore de Risco Metabólico Contínuo				p
	GC (n=344; 76,4)	GR (n=39; 8,7%)	GI (n=34; 7,6%)	GP (n=33; 7,3%)	
	x \pm DP	x \pm DP	x \pm DP	x \pm DP	
Sexo - feminino (n/%)	189 (54,9)	21 (53,8)	20 (58,8)	19 (57,6)	0,962
Idade – anos (T1)	13,19 \pm 1,96	13,18 \pm 2,06	12,77 \pm 1,93	13,03 \pm 1,78	0,665
Tempo (anos)	2,69 \pm 0,38 ^{ab}	2,81 \pm 0,29 ^b	2,68 \pm 0,39 ^{ab}	2,55 \pm 0,45 ^a	0,038
Obesidade					
Peso-z	-0,02 \pm 0,41 ^{ab}	-0,12 \pm 0,52 ^a	0,21 \pm 0,52 ^b	0,13 \pm 0,53 ^b	0,002
IMC-z	0,02 \pm 0,74 ^{ab}	-0,35 \pm 0,54 ^a	0,21 \pm 0,59 ^b	-0,05 \pm 0,58 ^{ab}	0,005
CC-z	0,00 \pm 0,51 ^a	-0,31 \pm 0,72 ^a	0,32 \pm 0,91 ^b	-0,05 \pm 0,65 ^a	<0,001
RCE-z	0,01 \pm 0,52 ^a	-0,29 \pm 0,65 ^a	0,32 \pm 0,79 ^b	-0,13 \pm 0,71 ^a	<0,001
Dislipidemia					
LDL-c (mmol/L)	-20,88 \pm 34,39 ^b	-36,10 \pm 25,99 ^b	-1,78 \pm 29,69 ^b	-31,44 \pm 28,27 ^b	<0,001
CT (mmol/L)	-19,81 \pm 37,36	-29,67 \pm 38,03	-14,26 \pm 39,92	-26,00 \pm 23,12	0,238
HDL-c (mmol/L)	5,79 \pm 13,25 ^b	9,21 \pm 17,39 ^b	-3,64 \pm 12,25 ^a	4,10 \pm 11,45 ^b	<0,001
TG (mmol/L)	7,33 \pm 32,73 ^b	-41,52 \pm 66,09 ^a	41,51 \pm 53,71 ^c	11,21 \pm 45,27 ^b	<0,001
Hipertensão Arterial					
PAS (mm Hg)	10,45 \pm 12,78 ^{ab}	3,69 \pm 14,37 ^a	17,00 \pm 12,42 ^b	12,85 \pm 14,30 ^b	<0,001
PAD (mm Hg)	7,10 \pm 11,96 ^b	0,28 \pm 14,29 ^a	10,44 \pm 11,95 ^b	4,03 \pm 16,55 ^{ab}	0,002
PAM (mm Hg)	8,22 \pm 11,49 ^b	1,42 \pm 13,51 ^a	12,63 \pm 11,01 ^b	6,97 \pm 14,38 ^{ab}	0,001
Resistência à Insulina					
TYG	0,09 \pm 0,52 ^b	-0,60 \pm 0,58 ^a	0,53 \pm 0,52 ^c	0,13 \pm 0,44 ^b	<0,001
TYG-IMC	17,17 \pm 19,36 ^b	-3,04 \pm 20,95 ^a	38,84 \pm 19,46 ^c	27,84 \pm 28,27 ^b	<0,001
TYG-CC	48,53 \pm 54,51 ^b	-11,78 \pm 65,75 ^a	116,67 \pm 76,46 ^c	64,84 \pm 61,25 ^b	<0,001
G (mmol/L)	0,63 \pm 12,19 ^b	-9,19 \pm 13,01 ^a	6,74 \pm 14,59 ^b	1,12 \pm 11,94 ^b	<0,001
TG-HDL	0,02 \pm 0,63 ^b	-1,09 \pm 1,23 ^a	0,95 \pm 1,60 ^c	0,08 \pm 1,13 ^b	<0,001
Escore Risco Metabólico					
PsiMS	0,28 \pm 0,45 ^b	-0,14 \pm 0,70 ^a	0,42 \pm 0,52 ^b	0,28 \pm 0,43 ^b	<0,001

Legenda: GC=grupo controle; GR=grupo resolução; GI=grupo incidente; GP=grupo persistente; cMets=escore contínuo de risco metabólico; peso-z=escore Z do peso; IMC=índice de massa corporal; IMC-z=escore Z do IMC; CC=circunferência da cintura; CC-z=escore Z da CC; RCE=relação cintura-estatura; RCE-z=escore Z da RCE; LDL-c=*low-density lipoprotein cholesterol*; CT=colesterol total; HDLc=*high-density lipoprotein cholesterol*; TG=triglicerídeos; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; PAM=pressão arterial média (PAS+2xPAD); TyG=índice triglicérido/glicose; TyG-IMC=índice TyG e IMC; TyG-CC=índice TyG e CC; G=glicose; TG-HDL=índice TG e HDL-c; PsiMS (*Pediatric siMS score*)=escore pediátrico contínuo da síndrome metabólica com uso da CC, PAS, TG, HDL-c e Glicose (preconizado e validado para crianças e adolescentes (VUKOVIC et al., 2017)). ^{a,b,c,d} Letras iguais não diferem pelo teste de Tukey a 5% de significância

DISCUSSÃO

A avaliação dos componentes associados à SM é muito importante na prática clínica. A análise das variáveis antropométricas, bioquímicas, pressóricas e metabólicas permitem um diagnóstico otimizado da SM, que, por sua vez, relaciona-se com a presença de risco cardiometabólico aumentado (ref. 52).

O perfil de risco cardiometabólico adverso, encontrado nas crianças e adolescentes avaliados nesse estudo, foi observado de forma diferenciada de acordo com o método utilizado. Quando o parâmetro foi a presença de 3 ou mais fatores de risco alterados para SM, a prevalência em T0 e T1, respectivamente, foi de 7,6 e 8,9%. Já, tendo como referência o cMetS, pela soma dos escores Z das variáveis avaliadas (CC, PAS, HDL-c, TG e G) 16,0 e 14,9% apresentaram risco, respectivamente nos referidos períodos temporais. Prevalência essa similar a alguns estudos (ref. 53) e divergente de outros (ref. 22, 54).

As prevalências encontradas tanto em estudos internacionais (ref. 55, 56, 57, 58, 59) como nacionais (ref. 54, 60, 61, 62) foram realizadas com diferentes populações e critérios para a definição da SM, além de diversos grupos de idade, sexo, raça, estágio puberal e estado nutricional, não permitindo padronizar parâmetros comparativos. Há de se considerar evidências prévias (ref. 59) de maior prevalência de SM em crianças e adolescentes com excesso de peso em relação aos de peso saudável, oscilando de 3,3% para 11,9% e 29,2% em jovens com sobrepeso e obesidade, respectivamente.

Em função da divergência entre os critérios de SM em crianças ou adolescentes, é um desafio conduzir a associação de estudos utilizando a variável binária, entretanto a ambiguidade da abordagem dicotômica pode ser superada usando cMetS. A escolha por essa abordagem, justifica-se, uma vez que avaliar o cMetS em crianças pode predizer doenças cardiometabólicas no adulto (ref. 63). Este agrupamento de fatores de risco possibilita uma avaliação clinicamente mais sensível e relevante do risco cardiometabólico, pois ao mesmo tempo que utiliza a sensibilidade de fatores de risco individuais, quando analisado em conjunto minimiza as flutuações diárias dos mesmos (ref. 45, 64, 65), ampliando o poder do estudo (ref. 66).

Independentemente do método de avaliação utilizado, assim como da análise dos dados ser dos componentes do risco cardiometabólico isolados ou agrupados, destaca-se que alterações encontradas na transição da infância para a adolescência e a permanência das mesmas

para a idade adulta aumentam os agravos à saúde. Nesse sentido evidencia-se a importância de estudos longitudinais, que associem SM na infância a um aumento do risco de desenvolver DM2 (ref. 67, 68), rigidez arterial (ref. 69, 70), SM e doença cardiovascular (ref. 71) no adulto. Importante salientar que aqueles que possuem SM na infância e melhoram o perfil na idade adulta apresentam riscos similares aos que nunca apresentaram SM, destacando a importância da reversão desse quadro na transição da infância para a adolescência (ref. 70). Crianças que mudam de sobrepeso para peso adequado melhoram seus perfis cardiovasculares em comparação com aquelas que permanecem acima do peso na infância e adolescência (ref. 72, 73). Neste estudo, evidencia-se que adolescentes que foram classificados no GR da SM apresentaram maiores reduções nas variáveis antropométricas, IMC-z, CC-z e RCE-z, podendo-se apontar que melhoras no perfil de obesidade podem auxiliar na resolução da SM.

Os resultados deste estudo, de uma forma geral, apontaram que a maioria das classificações das variáveis antropométricas, juntamente com a G em jejum, o cMetS e o número de componentes da SM inadequados, não apresentaram alteração entre os dois períodos temporais estudados. Heshmat e colaboradores (ref. 22) estudando 3.843 crianças e adolescentes, de 7 a 18 anos, com acompanhamento médio de 12 anos, identificou aumento no cMetS e no número de fatores da SM alterados, diferente deste estudo, o que pode estar associado ao menor tempo de acompanhamento. As variáveis lipídicas indicaram melhoras nos perfis adversos à saúde, entretanto as pressóricas, o TG e o TyG manifestaram agravos à saúde.

Analisando os componentes individuais da SM, pelas variáveis contínuas, se observa agravo nos mesmos, além do esperado na transição da infância à adolescência, com destaque para CC, PAS e PAD no geral, e no sexo masculino também TG e TyG. Ata e colaboradores (ref. 74) em estudo com curvas percentílicas de variáveis metabólicas no período de transição puberal, identificou aumento linear do TG e da insulina, além de um aumento do HDL-c na fase inicial da adolescência, de forma similar ao presente estudo. Stanley, Chen e Goodman (ref. 75)

afirmam, em estudo de coorte, que o HDL-c mostrou o maior grau de instabilidade no acompanhamento, confirmando alterações relacionadas a essa fase de transição. Com relação ao aumento no TG, este foi observado também por Hesse, Young e Murray (ref. 57), principalmente em crianças caucasianas, etnia que prevalece neste estudo. Resultados similares de aumentos de TG foram mencionados por Stavnsbo e colaboradores (ref. 76).

Para melhor análise das alterações ocorridas no período, as crianças e adolescentes foram agrupados pela classificação de risco do cMetS em grupo incidente (GI), resolução (GR), persistente (GP) e controle (GC). Considerando os resultados individuais de cada componente da SM, observa-se que apresentaram desempenhos estáveis entre os dois períodos analisados, o que ocorreu também quando esses componentes foram agrupados pelo cMetS. No geral, observou-se 83,8% dos sujeitos apresentaram escores estáveis, sendo a maior estabilidade evidenciada no sexo masculino, na faixa etária de 10 a 14 anos. Katzmarzik e colaboradores (ref. 77) confirmou esses achados em seu estudo de acompanhamento da infância e adolescência até a idade adulta jovem, indicando que o risco é moderadamente estável, que a partir das observações na infância à adolescência podemos prever a SM nos adultos. Entretanto destaca que esta estabilidade ocorre tanto no índice do fator de risco composto como nos indicadores individuais da SM.

A maioria das crianças e adolescentes avaliadas apresentaram cMets estável, tanto para o sexo masculino e feminino, como para diferentes faixas etárias, entretanto cabe destacar que 31 (7,6%) sujeitos na coorte desenvolveram o risco metabólico (GI), 39 (8,7%) deixaram de ser classificados com este risco (GR), 33 (7,3%) permaneceram com risco (GP) e 76,4% não apresentaram risco em T0 e T1 (GC). Estudo de Stanley, Chen e Goodman (ref. 75) com adolescentes, em acompanhamento de 9 anos, apresentou valores similares de incidência (16,4%) e controle (76,9%), entretanto divergente nos demais grupos (GR 5,7%; GP 1,1%). Cabe destacar que foi utilizado no estudo citado o método de classificação da SM pela IDF,

diferente do utilizado em neste estudo, apresentando um índice superior de instabilidade (61,5% *versus* 16,2%).

Os grupos analisados neste estudo apresentaram diferentes padrões nas variáveis associadas à SM. Em IMC, CC, RCE, TG, TyG-IMC, TyG-CC e TG-HDL, os deltas foram significativamente maiores em GI, associados a uma maior redução de HDL-c, apontando risco cardiometabólico aumentado. O GR apresentou maiores reduções em TG, TyG-IMC e TyG-CC, TG-HDL e PsiMS, indicando melhora no quadro de saúde. Posteriormente, as variáveis associadas à SM foram analisadas pela regressão de Poisson, quanto a incidência e a resolução, permanecendo no modelo para incidência, as variáveis associadas à obesidade (IMC e CC), e para resolução, a de RI (TyG-IMC). Resultados estes similares aos encontrados por Stanley, Chen e Goodman (ref. 75) que afirmam que ter obesidade no início do estudo aumentou as chances de SM persistente, instável e incidente em 9 anos de acompanhamento.

No presente estudo, crianças e adolescentes com excesso de peso, avaliados pelo IMC, em T0, apresentaram 4,16 vezes mais chance de ter incidência da SM, no período de seguimento, quando comparados com baixo peso/eutrófico. Ter excesso de peso na infância conferiu um risco aumentado de ter cMetS alterado na adolescência, quando comparado com possuir peso adequado para a estatura. Alguns autores apontaram IMC como melhor parâmetro antropométrico para detectar SM em crianças e adolescentes (ref. 78), identificando razões de chance de 6,2 para IMC-z (ref. 79), 6,2 (ref. 80) e 4,0 (ref. 81) para excesso de peso. Esses achados são corroborados por Lawlor e colaboradores (ref. 73) ao afirmar que o IMC na infância identifica adequadamente aqueles que estarão em risco aumentado de perfis cardiovasculares adversos na adolescência.

Destaca-se também neste estudo que para aquelas crianças e adolescentes com risco aumentado pelo CC em T0 a chance foi 2,69 vezes maior de SM em T1. A gordura abdominal na infância representou no geral um risco aumentado de ter incidência de SM no decorrer de 3

anos. Ahadi e colaboradores (ref. 82) encontrou que para cada unidade de aumento na CC, um aumento de 7% no risco de SM. De forma similar a este estudo Okobata e colaboradores (ref. 83) ressaltou a CC como forte contribuinte para a incidência da SM, seguido por outros componentes diagnósticos (baixo HDL-c, TG elevado, hipertensão e hiperglicemia) que apresentaram *odds ratio* similares. Entretanto, diferente do presente estudo que encontrou o IMC como melhor forma de predição, Perona e colaboradores (ref. 84) indicaram preferencialmente a CC na predição da SM em crianças e adolescentes.

Diante destes achados pode se apontar que a determinação CC, além de IMC, melhora a capacidade preditiva do risco de SM em adolescentes com excesso de peso (ref. 85). De forma similar a este estudo Wicklow e colaboradores (ref. 78) encontrou pelo IMC-z e do CC, RR superior no IMC-z, tanto no sexo feminino (2,52 *versus* 1,56) como no masculino (2,86 *versus* 2,09). Já Jago e colaboradores (ref. 86), em estudo de coorte com crianças e adolescentes dos Estados Unidos, encontraram que IMC e CC tem similar magnitude de associação para predição de fatores de risco cardiometabólicos. Visão corroborada por Klakk e colaboradores (ref. 87), utilizando IMC-z e CC-z numa coorte de crianças dinamarquesas.

A magnitude da manutenção de um perfil obesogênico na infância a adolescência está diretamente associada a morbimortalidade para DCV, o que foi apresentado por Rodrigues, Pombo e Koifman (ref. 88), no Bogalusa Heart Study, onde crianças com excesso de peso apresentaram 4,5 vezes maior chance de ter aumento de PAS, 7,1 vezes maior TG e 12,6 vezes maior da insulina. Resultados estes corroborados por Koskinen e colaboradores (ref. 50), crianças com excesso de peso com maior risco de doenças cardiovasculares futuras, independentemente de outros fatores de risco. De fato, excesso de adiposidade parece ser o principal fator envolvido no desenvolvimento de subseqüente doença cardiometabólica e, portanto, pode ser um primeiro alvo crítico para identificar os que estão em risco na população pediátrica (ref. 16).

Esta relação entre obesidade e risco cardiometabólico pode ser justificada por ser o tecido adiposo uma das principais fontes de espécies reativas de oxigênio, associadas a problemas metabólicos, incluindo RI (ref. 89). Assim níveis mais altos de IMC somados à insulina em jejum, são contribuintes essenciais ao perfil metabólico anormal (ref. 82). Já Reinehr, Sousa e Andler (ref. 90) afirmaram ser RI a anormalidade central que contribui para os fatores de risco cardiovasculares, uma vez que em seu estudo com crianças obesas, identificaram redução de PA e TG com qualquer grau de diminuição do *Homeostatic Model Assessment* (HOMA), independente das mudanças no status do peso, destacando a importância do controle da RI, para tratar hipertensão e dislipidemia nessa população. O que foi corroborado por Andaki (ref. 91). De forma similar, a este estudo a resolução do quadro de saúde metabólica foi beneficiada por valores baixos de TyG-IMC, marcador de RI, sendo considerado um fator protetor. Crianças que apresentavam TyG-IMC reduzidos tinham menor chance de desenvolver SM no seguimento.

O produto do TG e G (TyG) e demais parâmetros relacionados a este índice, como o *status* de obesidade (TyG-IMC e TyG-CC), são marcadores substitutos simples, efetivos e clinicamente úteis para a identificação precoce da RI, podendo atuar como fenótipos metabólicos, preditores de SM e diabetes (ref. 92). Nessa direção, Zhang e colaboradores (ref. 93), num estudo longitudinal, com acompanhamento de 6 anos, observaram que o quartil superior do TyG na linha de base estava associado a maior incidência de risco cardiometabólico no acompanhamento. Zheng e colaboradores (ref. 94) destacou o TyG-CC como o mais forte marcador à prevalência de pré-diabetes e diabetes, com *odds ratio* de 11,19 para aqueles no quartil superior do TyG-CC. Os indivíduos no quartil mais alto de TyG-CC tinham risco 3,7 vezes maior de ter diabetes. Por outro lado, diferente do presente estudo, Obokata e colaboradores (ref. 83), num estudo de coorte, identificaram o HDL reduzido como o mais forte determinante para a recuperação da SM, entretanto por estarmos estudando a transição da

infância e adolescência e o HDL-c ser um fator instável, pode se justificar, nesse caso a proteção estar relacionada a valores reduzidos de RI. Embora a RI seja conhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de SM este estudo destacou sua importância do ponto de vista da resolução, sendo pioneiro na indicação do TyG-IMC para essa população.

Por fim, em relação aos componentes mais fortemente associados a SM ressalta-se a obesidade e a RI, indicando um risco aumentado na associação destas variáveis. Koskinen e colaboradores (ref. 95) identificou nas crianças com peso adequado e alterações metabólicas 1,8 vezes maior risco de SM, nas obesas com mais de um fator de risco 2,3 vezes maior, e com as duas alterações maior aumento (5,2 vezes). O resultado deste estudo longitudinal com crianças e adolescentes indica que o nível de variáveis antropométricas avaliadas na linha de base é diretamente associado com a incidência da SM, num seguimento de 3 anos, após ajuste para fatores socioeconômicos e tipo de escola. Também observamos que ter baixos índices de TyG-IMC, como representantes de RI, é um fator protetor do risco cardiometabólico, sugerindo que esteja associado com a resolução da SM.

Como pontos fortes desse estudo pode se destacar que o mesmo representa um avanço na compreensão do risco metabólico na transição da infância para a adolescência, permitindo avaliar a temporalidade exposição-resultado. Destaca-se por acompanhar as alterações dos componentes da SM num período de aproximadamente 3 anos, buscando evidenciar quais destas exercem maior influência na resolução de alterações iniciais e das maiores contributivas para a incidência ou agravos dos riscos cardiometabólicos. É um estudo de coorte com padronização nas medidas antropométricas, fisiológicas e laboratoriais, uma vez que a equipe avaliadora foi capacitada e permaneceu em ambos períodos.

Algumas limitações que podem ser mencionadas. São a ausência de consenso sobre as variáveis no cálculo do cMetS em crianças e adolescentes, embora muitos estudos anteriores tenham incluído CC, PAS, TG, HDL-c e G, alguns utilizaram níveis de insulina ou marcadores

de RI (ref. 57). Nesse estudo foi utilizado a glicemia em jejum por não ter sido coletado na linha de base a insulina para o cálculo do índice HOMA-IR e o estágio maturacional. Estudos futuros são necessários para confirmar estes achados em outras populações de adolescentes submetidos à transição puberal e para explorar essas associações além da puberdade.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo indicaram que as crianças e adolescentes avaliados apresentaram agravos individualmente nas variáveis de TG, TyG, PAS e PAD, e melhoras no perfil de %G, LDL-c, CT e HDL-c, no período de seguimento de aproximadamente 3 anos. Entretanto, quando analisado o quadro de risco metabólico, a maioria apresentou estabilidade, mantendo-se no grupo persistente ou controle.

Essa pesquisa encontrou evidências que o acompanhamento de variáveis antropométricas (CC e IMC) e metabólicas (TyG-IMC) na infância pode predizer a SM em períodos posteriores. O excesso de peso aumentou a incidência nesse período temporal, enquanto ter baixa RI apresentou ser um fator de resolução da SM.

Enfrentar um problema tão complexo como a SM e os resultados conflitantes na literatura destacam a necessidade de priorizar estudos longitudinais sobre a SM e seus componentes nessa faixa etária, crucial quando se prima pela promoção da saúde e prevenção de desfechos cardiovasculares.

Conflitos de interesses: Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010; **2**: 8.
2. Assunção SNF, Boa Sorte NCA, Alvez CAD, Mendes PSA, Alvez CRB, Silva LR. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. *J Pediatr* 2018; **94**(3): 268-272.
3. Sebekova K, Sebek J. Continuous metabolic syndrome score (siMS) enables quantification of severity of cardiometabolic affliction in individuals not presenting with metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2018; **119**(11): 675-678.
4. Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: old concepts in a young population. *J Paediatr Child Health* 2016; **52**(10): 928-934.
5. Pereira S, Karzmarzyk PT, Gomes TN, Buranarugsa R, Moura-Dos-Santos MA, Hedeker D *et al.* Sibling similarity in metabolic syndrome: The Portuguese Sibling Study on Growth, Fitness, Lifestyle and Health. *Behav Genet* 2019; **49**(3): 299-309.
6. Lee K. Comparison of body mass index percentiles to detect metabolic syndrome using the Korean, United States Centers for Disease Control and Prevention, and World Health Organization References in Korean children aged 10-16 years. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; **17**(4): 210-216.
7. Lin WT, Lee CY, Tsai S, Huang HL, Wu PW, Chin YT *et al.* Clustering of metabolic risk components and associated lifestyle factors: a nationwide adolescent study in Taiwan. *Nutrients* 2019; **11**(3): 584.
8. Khoshhali M, Heshmat R, Esmail Motlagh, Ziaodini H, Hadian M, Aminaei T *et al.* Comparing the validity of continuous metabolic syndrome risk scores for predicting pediatric metabolic syndrome: the CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; **32**(4): 383-389.

9. Magnussen CG, Cheriyan S, Sabin MA, Juonala M, Koskinen J, Thomson R *et al.* Continuous and dichotomous metabolic syndrome definitions in youth predict adult type 2 diabetes and carotid artery intima media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2016; **171**: 97-103.e1-3.
10. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic syndrome: bridging the gap from childhood to adulthood. *Cardiovasc Ther* 2016; **34**(1): 30-36.
11. Steinberger J, Urbina EM. Childhood metabolic syndrome is a poor predictor of adult cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2016; **171**: 14-5.
12. Camhi SM, Ketzmarzyk PT. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *Int J Pediatr Obes* 2010; **5**(2): 122-9.
13. Pérez-Bey A, Segura-Jiménez V, Fernández-Santos JDR, Esteban-Cornejo I, Gómez-Martínez S, Veiga OL *et al.* The role of adiposity in the association between muscular fitness and cardiovascular disease. *J Pediatr* 2018; **199**: 178-185.e4.
14. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2017; **26**(23-24): 3869-3880.
15. Park MH, Sovio U, Viner RM, Hardy RJ, Kinra S. Overweight in childhood, adolescence and adulthood and cardiovascular risk in later life: pooled analysis of three british birth cohorts. *PLoS One* 2013; **8**(7): e70684.
16. Magnussen CG, Fraser BJ, Raitakari OT. Pediatric metabolic syndrome: long-term risks for type 2 diabetes and cardiovascular disease 2017. In: Freemark MS (ed). *Pediatric Obesity: Contemporary Endocrinology*, 1st edn. Humana Press: New York City, NY, USA, 2017.

17. He F, Rodriguez-Colon S, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Bixler EO, Berg A *et al.* Abdominal obesity and metabolic syndrome burden in adolescents--Penn State Children Cohort Study. *J Clin Densitom* 2015; **18**(1): 30-6.
18. Rodríguez-Cólon SM, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Calhoun S *et al.* Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents are adversely associated with cardiac autonomic modulation- Penn State Children Cohort. *Metabolism* 2015; **64**(5): 626-32.
19. DeBoer MD, Gurka MJ. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; **10**: 65-72.
20. Kamel M, Smith BT, Wahi G, Carsley S, Birken CS, Anderson LN. Continuous cardiometabolic risk score definitions in early childhood: a scoping review. *Obes Rev* 2018; **19**(12): 1688-1699.
21. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M *et al.* Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia* 2014; **57**(5): 940-9.
22. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Nabizadeh Asl L, Motlagh ME, Ziaodini H *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018; **10**(4): 214-220.
23. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajiv M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS score: simple method for quantifying metabolic syndrome. *PLoS One* 2016; **11**(1): e0146143.
24. Gurka MJ, Ice CL, Sun SS, Deboer MD. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**:128.

25. Damiani D, Damiani D, Kuba V, Cominato L. Síndrome metabólica na criança e no adolescente. *Pediatr Mod* 2015; **51**(5): 156-165.
26. Romero-Velarde E, Aguirre-Salas LM, Álvarez-Román YA, Vásques-Garibay EM, Casillas-Toral E, Fonseca-Reyes S. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; **54**(5): 568-75.
27. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani N, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; **55**(8): 576-82.
28. Gigante DP, Victoria CG, Araujo CLP, Barros FC. Tendências no perfil nutricional das crianças nascidas em 1993 em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: análises longitudinais. *Cad Saúde Pública* 2003; **19**(suppl 1): S141-S147.
29. Motlagh ME, Ziaodini H, Qorbani M, Taheri M, Aminaei T, Goodarzi A *et al.* Methodology and early findings of the fifth survey of childhood and adolescence surveillance and prevention of adult noncommunicable disease: The CASPIAN-V study. *Int J Prev Med* 2017; **8**: 4.
30. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*, 4th edn. Artmed: Porto Alegre, BR, 2015.
31. Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Sant'Ana LFR, Novaes JF *et al.* Insulin resistance and components of metabolic syndrome, analysis by gender and stage of adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; **58**(6): 610-618.
32. World Health Organization (WHO) [Internet]. Growth reference data for 5-19 years. [2007; cited 2019 Aug 2]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>

33. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; **145**(4): 439-44.
34. Slaughter MG, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD *et al.* Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; **60**(5): 709-23.
35. Lohman TG. The use of skinfold to estimate body fatness on children and youth. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance* 1987; **58**(9): 98-103.
36. Oliveira JEP, Vencio S (orgs). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)*, 1st edn. A.C. Farmacêutica: São Paulo, BR, 2016.
37. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; **8**(5): 299-306.
38. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Nevetes MFT *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; **107**(suppl 3): 1-83.
39. Simental-Medía 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.
40. Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC *et al.* Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PloS One* 2016; **11**(3): e0149731.
41. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol* 2008; **7**: 17.

42. Bugge A, Möller S, Westfall DR, Tarp J, Gejl AK, Wedderkopp N *et al.* Associations between waist circumference, metabolic risk and executive function in adolescents: a cross-sectional mediation analysis. *PLoS One* 2018; **13**(6): e0199281.
43. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol* 2010; **20**(11): 843-51.
44. Vukovic R, Milenkovic T, Stojan G, Vukovic A, Mitrovic K, Todorovic S *et al.* Pediatric siMS score: a new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. *PLoS One* 2017; **12**(12): e0189232.
45. Agbaje AO, Haapala EA, Lintu N, Viitasalo A, Barker AR, Takken T *et al.* Peak oxygen uptake cut-points to identify children at increased cardiometabolic risk - The PANIC Study. *Scand J Med Sci Sports* 2019; **29**(1): 16-24.
46. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes* 2018; **13**(7): 421-432.
47. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grontved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One* 2016; **11**(2): e0149351.
48. Adegboye AR, Anderssen AS, Froberg K, Sardinha LB, Heitmann BL, Steene-Jogannessen J *et al.* Recommended aerobic fitness level for metabolic health in children and adolescents: a study of diagnostic accuracy. *Br J Sports Med* 2011; **45**(9): 722-8.
49. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006; **368**(9532): 299-304.

50. Koskinen J, Magnussen CG, Taittonen L, Räsänen L, Mikkilä V, Laitinen T *et al.* Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; **121**(3): 392-400.
51. Peplies J, Börnhorst C, Günther 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 IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016; **13**(1): 97.
52. Pavanello C, Zanaboni AM, Gaito S, Botta M, Mombelli G, Sirtori CR *et al.* Influence of body variables in the development of metabolic syndrome-a long term follow-up study. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0192751.
53. Mastroeni SSBS, Mastroeni MF, Ekwaru JP, Setayeshgar S, Veugelers PJ, Gonçalves MC *et al.* Anthropometric measurements as a potential non-invasive alternative for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Arch Endocrinol Metab* 2019; **63**(1): 30-39.
54. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA *et al.* ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**(suppl 1): 1s-11s.
55. Benestad B, Júlíusson PB, Siegfried W, Lekhal S, Smastuen MC, Hertel JK *et al.* Cardiometabolic risk factors differ among adolescents with obesity in three European countries - a cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2019; **108**(3): 493-501.
56. Barstad LH, Júlíusson PB, Johnson LK, Hertel JK, Lekhal S, Hjelmeasaeth J. Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity. *BMC Pediatr* 2018; **18**(1): 61.
57. Hesse MB, Young G, Murray RD. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; **29**(4): 451-8.

58. Kelishadi R, Hovsepian S, Djalalinia S, Jamshidi F, Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J Res Med Sci* 2016; **21**: 90.
59. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; **11**(2): 71-80.
60. Reuter CP, Burgos MS, Barbian CD, Renner JDP, Franke SIR, de Mello ED. Comparison between different criteria for metabolic syndrome in schoolchildren from southern Brazil. *Eur J Pediatr* 2018; **177**(10): 1471-1477.
61. Pretto ADB, Kaufmann, CC, Dutra GFM, Albernaz EP. Prevalence of factors associated to metabolic syndrome in a cohort of children in South Brazil. *Nutr Hosp* 2015; **32**(1): 118-123.
62. Barbalho SM, Oshiiwa M, Sato Fontana LC, Ribeiro Finalli EF, Paiva Filho ME, Machado Spada AP. Metabolic syndrome and atherogenic indices in school children: a worrying panorama in Brazil. *Diabetes Metab Syndr* 2017; **11**(suppl 1): S397-S401.
63. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr *et al.* Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc* 2017; **6**(8): e005632.
64. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: The European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes* 2008; **3**(suppl 1): 58-66.
65. Andersen LB, Lauersen JB, Brond JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Stene-Johannessen J. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res* 2015, **2015**: 539835.

66. Resaland GK, Aadland E, Nilsen AKO, Bartholomew JB, Andersen LB, Anderssen SA. The effect of a two-year school-based daily physical activity intervention on a clustered CVD risk factor score—The Sogndal school-intervention study. *Scand J Med Sci Sports* 2018; **28**(3): 1027-1035.
67. DeBoer MD, Gurka MJ, Woo JG, Morrison JA. Severity of metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes between childhood and adulthood: The Princeton Lipid Research Cohort Study. *Diabetologia* 2015; **58**(12): 2745-2752.
68. Magnuseen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan *et al.* Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; **122**(16): 1604-11.
69. Pandit D, Chiplonkar S, Khadilkar A, Kinare A, Khaldilkar V. Efficacy of a ;continuous metabolic syndrome score in Indian children for detecting subclinical atherosclerotic risk. *Int J Obes (Lond)* 2011; **35**(10): 1318-24.
70. Magnussen CG, Koskinen J, Juonala M, Chen W, Srinivasan SR, Sabin MA *et al.* A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: The Bogalusa Heart and Cardiovascular Risk in Young Finns Studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**(17): 1631-9.
71. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008; **152**(2): 201-6.
72. Quadros TMB, Gordia AP, Silva LR. Antropometria e fatores de risco cardiometabólico agrupados em jovens: revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2017; **35**(3): 340-350.

73. Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A *et al.* Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c6224.
74. Ata N, Maguire B, Hamilton DC, Kuhle S. Percentile curves for cardiometabolic disease markers in Canadian children and youth: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2018; **18**(1): 314.
75. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**(3): 1044-1052.
76. Stavnsbo M, Resaland GK, Anderssen SA, Steene-Johannessen J, Domazet SL, Skrede T. Reference values for cardiometabolic risk scores in children and adolescents: Suggesting a common standard. *Atherosclerosis* 2018; **278**: 299-306.
77. Katzmarzyk PT, Pérusse L, Malina RM, Bergeron J, Després JP, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: The Québec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**(2): 190-5.
78. Wicklow BA, Becker A, Chateau D, Palmer K, Kozyrskij A, Sellers EA. Comparison of anthropometric measurements in children to predict metabolic syndrome in adolescence: analysis of prospective cohort data. *Int J Obes (Lond)* 2015; **39**(7): 1070-8.
79. Weber DR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**(9): 3208-16.
80. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Nabizadeh Asl L, Motlagh ME, Ziaodini H *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018; **10**(4): 214-220.

81. Graves L, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Ness A, Sattar N. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatr Obes* 2014; **9**(5): 327-38.
82. Ahadi Z, Bahreynian M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, Shafiee G *et al.* Association of anthropometric measures and cardio-metabolic risk factors in normal-weight children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; **31**(8): 847-854.
83. Obokata M, Negishi K, Ohyama Y, Okada H, Imai K, Kurabayashi M. A risk score with additional four independent factors to predict the incidence and recovery from metabolic syndrome: development and validation in large japanese cohorts. *PLoS One* 2015; **10**(7): e0133884.
84. Perona JS, Schmidt-RioValle J, Rueda-Medina B, Correa-Rodríguez M, González-Jiménez E. Waist circumference shows the highest predictive value for metabolic syndrome, and waist-to-hip ratio for its components, in Spanish adolescents. *Nutr Res* 2017; **45**: 38-45.
85. Patel HP, Saland JM, Ng DK, Jiang S, Warandy BA, Furth SL, Flynn JT. Waist circumference and body mass index in children with chronic kidney disease and metabolic, cardiovascular, and renal outcomes. *J Pediatr* 2017; **191**: 133-139.
86. Jago R, Mendoza JA, Chen T, Baranowski T. Longitudinal associations between BMI, waist circumference, and cardiometabolic risk in US youth: monitoring implications. *Obesity (Silver Spring)* 2013; **21**(3): E271-9.
87. Klakk H, Grontved A, Moller NC, Heidemann M, Andersen LB, Wedderkopp N. Prospective association of adiposity and cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in healthy children. *Scand J Med Sci Sports* 2014; **24**(4): e275-82.

88. Rodrigues LC, Pombo N, Koifman S. Prevalência de alterações metabólicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2011; **29**(2): 277-288.
89. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* 2013; **7**(5): e330-41.
90. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res* 2005; **13**(10): 1824-33.
91. Andaki ACR, Mendes EL, Santos A, Brito CJ, Tinôco ALA, Mota J. Waist circumference percentile curves as a screening tool to predict cardiovascular risk factors and metabolic syndrome risk in Brazilian children. *Cad Saúde Pública* 2018; **34**(9): e00105317.
92. Teng MS, Wu S, Er LK, Hsu LA, Chou HH, Ko YL. LIPC variants as genetic determinants of adiposity status, visceral adiposity indicators, and triglyceride-glucose (TyG) index-related parameters mediated by serum triglyceride levels. *Diabetol Metab Syndr* 2018; **10**: 79.
93. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C *et al.* Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; **16**(1): 30.
94. Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y *et al.* Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *J Transl Med* 2016; **14**: 260.
95. Koskinen J, Magnussen CG, Sabin MA, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T *et al.* Youth overweight and metabolic disturbances in predicting carotid intima-media

thickness, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Diabetes Care* 2014; **37**(7): 1870-7.

6.4 ARTIGO 2 – INGLÊS

METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN ADOLESCENTS:**Follow-up over two time periods**

Miriam Beatrís Reckziegel^{1,2*}, Patrik Nepomuceno³, Hildegard Hedwig Pohl^{2,3}, Elza Daniel de Mello¹

¹ Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

³ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

***Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC. Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: miriam@unisc.br

Agradecimentos

Agradecemos o apoio financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) e as escolas parceiras do município de Santa Cruz do Sul/RS.

**Artigo elaborado nas normas do periódico *International Journal of Obesity*.

ABSTRACT

Objective: To analyze the incidence, persistence or resolution of the components of metabolic syndrome (MS) in the transition from childhood to adolescence, and their relationship to the continuous cardiometabolic risk score (cMetS). **Methods:** This is an observational, school population-based cohort study of 450 children and adolescents assessed at baseline (T0) and reassessed after a mean follow-up of 3 years (T1). Anthropometric, biochemical, blood pressure, and metabolic variables were studied individually and grouped by cMetS in two time periods. With the delta between T1 and T0, the subjects were distributed in four groups according to risk: control, resolution, incidence, and persistence, regarding the dichotomization of MS. The relationship between group progression, was evaluated by Poisson regression models, adjusting for socioeconomic status, type and school location. **Results:** Children and adolescents with excess weight at T0, assessed by body mass index (BMI), had 4.16 times more chances of having MS as compared with low/normal weight. In addition, for those with increased risk according to waist circumference (WC), the chance was 2.68 times higher for MS. The TyG ($\text{Log}_n [\text{TG (mg/dL)} \times \text{fasting G (mg/dL)/2}] / \text{BMI}$), indicator of insulin resistance (IR), proved to be a protective factor for the resolution of MS in the follow-up period. **Conclusion:** Increased BMI and WC in childhood result in an important increase in the incidence of cardiometabolic risk in adolescence, and a reduction in TyG-BMI – IR marker.

Keywords: children; adolescent; metabolic syndrome; longitudinal studies, obesity; insulin resistance.

INTRODUCTION

In recent decades, considering the epidemic rates of obesity in children and adolescents, a significant increase has been noted in the prevalence of metabolic disorders (ref. 1). Early diagnosis of these changes before clinical symptoms could sustain preventive actions in public health (ref. 2-4).

Metabolic syndrome (MS), defined as a group of isolated or synergistically combined risk factors, is an independent predictor of type 2 diabetes (DM2) and cardiovascular disease (CVD) in adults. This cluster of cardiometabolic risk factors includes abdominal obesity, dyslipidemia, high blood pressure, and insulin resistance (IR) (ref. 5). Precursors of MS are present in early childhood and, when grouped together, present a substantial risk for deterioration of MS (ref. 6) and for the incidence of non-communicable diseases in adulthood (ref. 5, 7-12). Detecting cardiometabolic risk factors at this stage of life may help preventing the development of MS later (ref. 13-15).

The prevalence of MS varies greatly in the studies partly due to the different classification protocols (ref. 5, 16-18). Traditionally dichotomous criteria that do not consider that the risk related to -MS exists in a spectrum have been used. The dichotomous nature of the definition of MS in youth results in loss of information (ref. 19). Currently, the application of a cardiometabolic risk score (cMetS), obtained by the sum of the risk factor Z scores (ref. 20), is quite disseminated. The intention is to track the risk related to MS over time, generating specific scores for sex and age (ref. 1, 19, 21).

The cMetS is considered appropriate to investigate the association between potential risk factors for MS, as well as for epidemiological studies in the pediatric population (ref. 22). It is a useful index for individual follow-up, especially when the disease has not yet manifested itself (ref. 3, 6, 19, 23). To calculate cMetS, all components of MS are considered equally important and causative in determining cardiovascular risk (ref. 24); the most common components are

waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), fasting blood glucose (G), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triglycerides (TG) (ref. 20).

Much has been published about the diagnosis of MS in this age group (ref. 25, 26), however, most studies have a cross-sectional design, and aspects that should be elucidated with studies that analyze changes in the components of MS from childhood to adolescence remain unclear (ref. 6, 27, 28), especially in Brazil. Follow-up over a period of time may enable understanding the incidence of deterioration in these components, since metabolic, clinical and anthropometric changes vary, especially during puberty, thus justifying the importance of longitudinal studies (ref. 29).

Therefore, this study intended to analyze the incidence, persistence and resolution of alterations of the components of MS (obesity, IR, dyslipidemia and hypertension) in the transition from childhood to adolescence and the relationship with cMets. In addition, identifying which of the evaluated MS components in this study best predicts the progress of cardiometabolic risk in both time periods.

METHODS

The population of this study is of children and adolescents, of both sexes, aged between 6 and 17 years, enrolled in public and private schools of the urban and rural areas of Santa Cruz do Sul, RS, Brazil. The sample consisted of subjects evaluated in two time periods in the “Health of Schoolchildren Project - phases II and III”, which took place in 2011 and 2014, evaluating and monitoring every two years biochemical and hematological indicators, as well as lifestyle-related risk factors. The subjects were students from 25 schools, stratified by conglomerate from 20,540 students, the sample being representative of that municipality, respecting the proportionality of the region, zone, and administrative relation of the school, as well as sex and age group. This study was approved by the Human Research Ethics Committee

of the University of Santa Cruz do Sul (UNISC), under protocol No. 1885957 (CAAE 63187316.0.0000.5343).

This observational cohort study included a dynamic population, a cohort with fixed population of 469 students who were evaluated in 2011 and 2014, defined from the total number of children and adolescents evaluated simultaneously in 2011 ($n = 1,949$) and in 2014 ($n = 2,502$). As this is a predefined sample, the magnitude of the effect was estimated, with a statistical power of 80%, $\alpha=0.05$ and $\beta=0.2$ ($E=S*E/S=0.262$) (ref. 30). The sample size was calculated based on a significance level set at 5%, and 9.1% prevalence of MS in Brazilian adolescents aged 10-19 years (ref. 31).

For inclusion the following were considered: having participated in anthropometric, biochemical, pressure and metabolic assessments in 2011 and 2014; having signed the assent form and their parents or guardians the free and informed consent form; having accepted the use of the data in future studies. Exclusion criteria were: presenting inconsistent or missing data (19 subjects). In order to characterize the sample, sex, age, ethnicity, socioeconomic level, type and region of the school were identified.

The techniques and instruments used at baseline (2011) and 3-year follow-up (2014) included anthropometric assessments, lipid profile, blood pressure, and markers of IR. Other measures were recorded by self-reported questionnaire, interview or previously described records. Socioeconomic status was assessed according to the criteria of the Brazilian Association of Survey Companies (*Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ABEP*, 2016). As the core team was the same during both collections, all methodologies were strictly followed.

For anthropometric data, weight, height and WC were measured according to recommendations of the World Health Organization (WHO) (ref. 32). The body mass index (BMI) was then calculated, and the nutritional status classified by the BMI Z-score, calculated

by the WHO Anthro and Antroplus software proposed by the WHO (ref. 32), and the subjects were classified as overweight ($Z\text{-BMI} > +1\text{SD}$) or obese ($Z\text{-BMI} > +2\text{SD}$). WC was classified according to criteria established by Fernández *et al.* (ref. 33), considering normal risk $p \leq 75$ and increased risk $p > 75$, according to sex and age. Waist/height ratio (WHtR) was also studied, dividing WC by height, considering $\text{WHtR} \geq 0.5$ as risk of abdominal obesity (ref. 32). Body fat percentage (BF%) was calculated by the Slaughter *et al.* (ref. 34) skinfold-thickness equation and classified by Lohman (ref. 35), using the tricipital and subscapular skinfolds.

Blood was drawn from the brachial vein with subjects at rest, having fasted for 12 hours and respecting the biosafety norms. Lipid profile [high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), triglycerides (TG), and blood glucose (G)] were analyzed in Miura One (I.S.E., Rome, Italy) using DiaSys commercial kits (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). The cutoff points to define normal lipid profile and blood glucose were proposed by the Brazilian Society of Cardiology (ref. 36) and International Diabetes Federation - IDF (ref. 37): HDL-c ≥ 45 mg/dL, TC < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, TG < 100 mg/dL and G < 100 mg/dL.

Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were measured with the subject sitting, in the right arm, at rest, using sphygmomanometers and stethoscopes with appropriate sizes for the brachial perimeter, according to the criteria of the VII Brazilian Hypertension Guidelines (ref. 38). Mean arterial pressure (MAP) was calculated using the formula $\text{MAP} = (\text{SBP} + 2 \times \text{DBP}) / 3$.

The IR was assessed by the ratio of TG to G, TyG, which was calculated by the equation $\text{TyG} = \text{Log}_n [\text{TG}(\text{mg/dL}) \times \text{fasting G}(\text{mg/dL}) / 2]$ and the results expressed in logarithmic scale (ref. 39). TyG adaptations regarding WC (TyG-WC) and BMI (TyG-BMI), suggested by Er *et al.* (ref. 40), were also studied by multiplying TyG by BMI (TyG-BMI) and WC (TyG-WC).

For the definition of metabolic alterations, cMetS was used, enabling, from the

regression of each individual component, to group them through the sum of population-specific standardized values (Z-score), by age and sex (ref. 1, 41). The cMetS used in this study was preconized by Pereira *et al.* (ref. 5), Bugge *et al.* (ref. 42) and Soldatovic *et al.* (ref. 23). The use of G was selected because it is the most used criterion in the criteria of the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP-III) and the International Diabetes Federation - IDF (ref. 43). The Z score for each variable was calculated as follows: $Z = ([\text{value of continuous variable} - \text{mean}] / \text{SD})$. The HDL-c Z score was multiplied by -1 since it is inversely related to MS (ref. 44). A higher cMetS score indicates a less favorable profile for the presence of MS (ref. 6). Cardiometabolic risk was defined as “high” when cMets was ≥ 1 standard deviation above the average in the studied population (ref. 20, 45-49).

The delta Z of the variables between values found at T1 (2014) and T0 (2011) was calculated in order to describe the possible changes in both time periods. The participants were then classified into 4 groups, as suggested by Koskinen *et al.* (ref. 50), comparing baseline with follow-up (T0 - T1): incidence - no MS/with MS; resolution - with MS/no MS; persistence - with MS/with MS; and control - no MS/no MS. The incidence, resolution, persistence and control of MS were assessed by comparing phase 1 and endpoint (phase 2). They were subsequently dichotomized into unstable (if incidence or resolution) and stable (persistence or control) metabolic risk.

Different progressions were defined regarding the metabolic risk score: stable and unstable. The stable progression encompasses children and adolescents who maintained the baseline classification: no risk (**Control-CG**) and with risk (**Persistence-PG**). Unstable were those who changed the classification between the two time periods: at risk at T0 and no risk at T1 (**Resolution-RG**) and no risk at T0 and with risk at T1 (**Incidence-IG**).

Data analysis was conducted using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 23.0 (IBM, Chicago, USA), and all variables were checked for normal distribution by

the Shapiro-Wilk test. Quantitative variables were described as mean and standard deviation, and categorical variables as absolute and relative frequencies. In order to compare means between the periods (2011 and 2014), the Student t-test for paired samples was applied, and in the comparison of proportions, the McNemar test. To compare means between groups (control, resolution, incidence and persistence), we used Analysis of Variance (ANOVA), complemented by the Tukey test. For the control of confounding factors in predicting incidence and resolution cases, the Poisson Regression analysis was applied considering subjects with no MS (control group) and with MS (persistence group) at T0, respectively, as parameters (ref. 51). For the variable to be input in the multivariate model it should have a *p* value <0.20 in the bivariate analysis. The significance level adopted was set at 5% ($p < 0.05$).

RESULTS

In this study, 450 children and adolescents were evaluated in two time periods T0 (2011/2012) and T1 (2014/2015); 249 (55.3) were females. At T0 the mean age was 10.5 ± 2.0 years; 349 (77.6%) Caucasians; 191 (42.5%) socioeconomic class B, 146 (32.4%) class C. Of the total, 243 (54.0%) attended municipal schools, 202 (44.9%) went to schools in the periphery and 198 (44.0%) in the rural area of the municipality. For BMI considered as excess weight, 163 (36.2%) were found; 110 (24.4%) had increased risk according to WC, and 73 (16.2%) according to WHtR; 72 (16.0%) had glucose intolerance by TyG; 72 (16.0%) had metabolic risk according to the cMetS, and 34 (7.6%) had 3 or more risk factors for MS.

Analyzing the comparison of anthropometric, biochemical, physiological and metabolic characteristics evaluated at T0 and T1 (Table 1), in the mean follow-up period of 2.7 ± 0.4 years, the anthropometric variables of BMI, WC, WHtR and G did not change. On the other hand G%, LDL-c, TC and HDL-c indicated improvement in adverse health profiles. However, TG, SBP, DBP and TyG indicated health deterioration. This pattern was found in general and

in males. In females there were positive changes only in TC and HDL-c, and negative changes in SBP and DBP. According to the number of altered components, overall 7.6% and 8.9% presented more than 3 factors altered, respectively at T0 and T1, characterizing MS with dichotomous variables. The cardiometabolic risk assessed by cMets was 16.0% and 14.9% in the referred periods.

The isolated behavior of metabolic risk components between the two time periods may be seen in Figure 1. Note that WC, SBP and DBP increased for both sexes. The same pattern was identified for TG and TyG in males. HDL-c increased in both sexes from T0 and T1, indicating better health profile in this item.

From the cardiometabolic risk classification and analysis of the variation between T1 and T0, the components were classified into four groups: CG, RG, IG and PG. Figure 2 presents the description of each MS component, subdivided into the proportions of each category. The individual components presented higher percentages in both stable groups (CG and PG). However, in the group analysis, a higher incidence percentage (IG) in SBP (18.4%) and TG (14.0%); resolution (RG) in HDL-c (13.3%) and G (11.3%); and persistence in WC (18.4%) were identified.

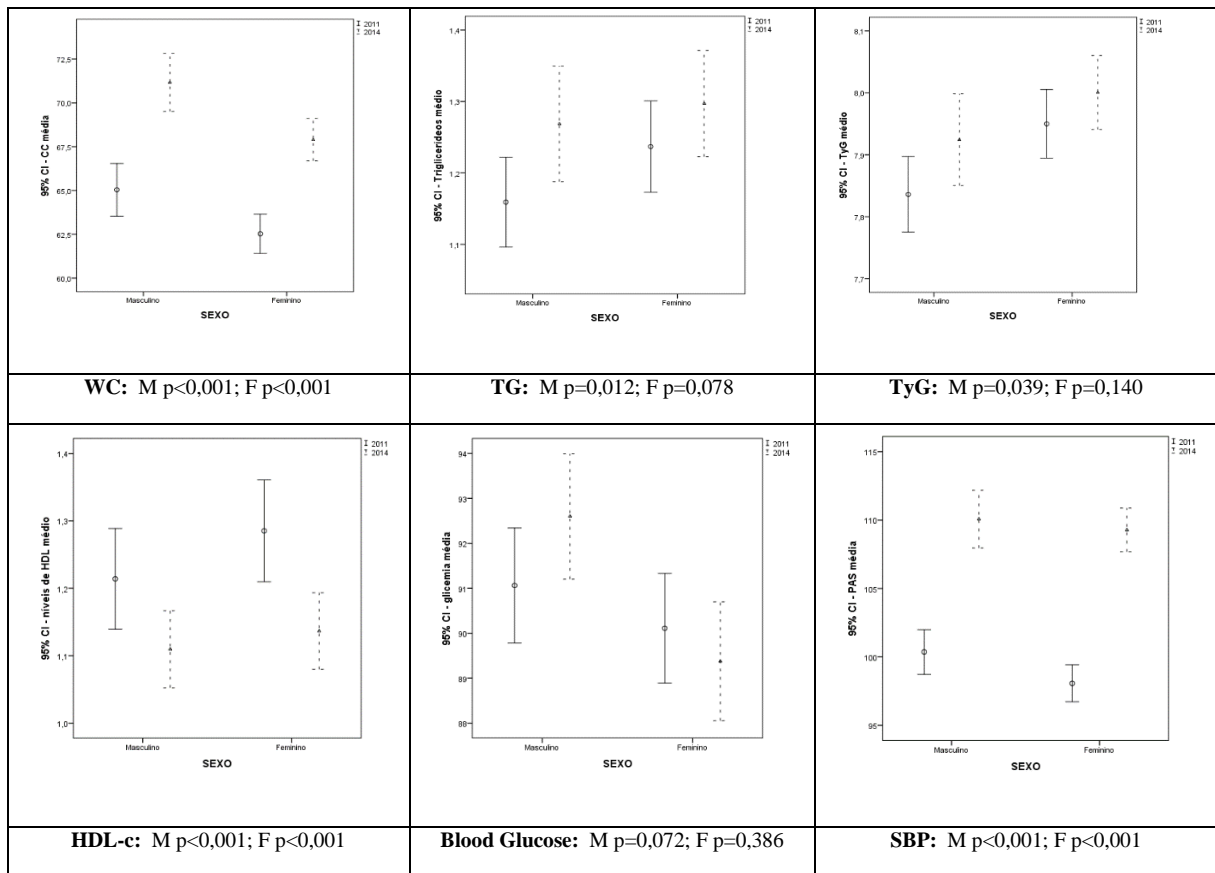
Using cMetS to analyze the grouped components for stability (sum of those that maintained the same classification in the two time periods, with or without MS, CG+PG) and instability over the two time periods (IG+RG), it was found that in general, 301 of the students (66.9%), as well as both sexes and age groups at T0, had a stable score, which is the predominant characteristic, (Table 2). Higher stability indices were found in males and in the age group of 10 to 14 years.

Table 1: Anthropometric, biochemical, physiological and metabolic characteristics of children and adolescents, in both time periods (2011 e 2014)

Variables	Total 2011 n (%)	2014 n (%)	p	Males 2011 n (%)	2014 n (%)	p	Females 2011 n (%)	2014 n (%)	p
BMI									
Thin	43 (9.6)	37 (8.2)	0.819	15 (7.5)	12 (6.0)	0.792	28 (11.2)	25 (10.0)	0.854
Normal weight	244 (54.2)	253 (56.2)		104 (51.7)	112 (55.7)		140 (56.2)	141 (56.6)	
Overweight	103 (22.9)	97 (21.6)		48 (23.9)	41 (20.4)		55 (22.1)	56 (22.5)	
Obese	60 (13.3)	63 (14.0)		34 (16.9)	36 (17.9)		26 (10.4)	27 (10.8)	
WC									
Low risk	340 (75.6)	346 (76.9)	0.471	148 (73.6)	151 (75.1)	0.648	192 (77.1)	195 (78.3)	0.711
Increased risk	110 (24.4)	104 (23.1)		53 (26.4)	50 (24.9)		57 (22.9)	54 (21.7)	
WHtR									
Low risk	377 (83.8)	374 (83.1)	0.749	164 (81.6)	161 (80.1)	0.581	213 (85.5)	213 (85.5)	1.000
Increased risk	73 (16.2)	76 (16.9)		37 (18.4)	40 (19.9)		36 (14.5)	36 (14.5)	
BF%									
Very low/Low	26 (5.8)	48 (10.7)	0.001	12 (6.0)	29 (14.4)	0.002	14 (5.6)	19 (7.6)	0.331
Excellent/Mod. High	337 (74.9)	331 (74.9)		133 (66.2)	126 (62.7)		204 (81.9)	205 (82.3)	
High/Very High	87 (19.3)	71 (15.8)		56 (27.8)	46 (22.9)		31 (12.4)	25 (10.0)	
LDL-c									
Adequate	269 (59.8)	377 (83.8)	<0.001	124 (61.7)	180 (89.6)	<0.001	145 (58.2)	197 (79.1)	0.076
Inadequate	181 (40.2)	73 (16.2)		77 (38.3)	21 (10.4)		104 (41.8)	52 (20.9)	
TC									
Adequate	183 (40.7)	279 (62.0)	<0.001	94 (46.8)	127 (63.2)	<0.001	89 (35.7)	152 (61.0)	<0.001
Inadequate	267 (59.3)	171 (38.0)		107 (53.2)	74 (36.8)		160 (64.3)	97 (39.0)	
HDL-c									
Adequate	380 (84.4)	413 (91.8)	<0.001	174 (86.6)	186 (92.5)	0.014	206 (82.7)	227 (91.2)	<0.001
Inadequate	70 (15.6)	37 (8.2)		27 (13.4)	15 (7.5)		43 (17.3)	22 (8.8)	
TG									
Adequate	376 (83.6)	354 (78.7)	0.037	176 (87.6)	161 (80.1)	0.024	200 (80.3)	193 (77.5)	0.450
Inadequate	74 (16.4)	96 (21.3)		25 (12.4)	40 (19.9)		49 (19.7)	56 (22.5)	
SBP									
Normal	417 (92.7)	351 (78.0)	<0.001	182 (90.5)	155 (77.1)	0.001	235 (94.4)	196 (78.7)	<0.001
Borderline	17 (3.8)	45 (10.0)		10 (5.0)	19 (9.5)		7 (2.8)	26 (10.4)	
Hypertension	16 (3.6)	54 (12.0)		9 (4.5)	27 (13.4)		7 (2.8)	27 (10.8)	
DBP									
Normal	408 (90.7)	357 (79.3)	<0.001	180 (89.6)	161 (80.1)	<0.001	228 (91.6)	196 (78.7)	<0.001
Borderline	14 (3.1)	70 (15.6)		6 (3.0)	30 (14.9)		8 (3.2)	40 (16.1)	
Hypertension	28 (6.2)	23 (5.1)		15 (7.5)	10 (5.0)		13 (5.2)	13 (5.2)	
G									
Normal	378 (84.0)	386 (85.8)	0.475	167 (83.1)	170 (84.6)	0.771	211 (84.7)	216 (86.7)	0.568
Abnormal	72 (16.0)	64 (14.2)		34 (16.9)	31 (15.4)		38 (15.3)	33 (13.3)	
TyG									
No IR	255 (56.7)	214 (47.6)	0.004	122 (60.7)	100 (49.8)	0.025	133 (53.4)	114 (45.8)	0.076
IR	195 (43.3)	236 (52.4)		79 (39.3)	101 (50.2)		116 (46.6)	135 (54.2)	
cMetS									
No Risk	378 (84.0)	383 (85.1)	0.640	169 (84.1)	173 (86.1)	0.597	209 (83.9)	210 (84.3)	1.000
With Risk	72 (16.0)	67 (14.9)		32 (15.9)	28 (13.9)		40 (16.1)	39 (15.7)	
N Components									
Less than 3	416 (92.4)	410 (91.1)	0.497	186 (92.5)	183 (91.0)	0.664	230 (92.4)	227 (91.2)	0.728
More than 3	34 (7.6)	40 (8.9)		15 (7.5)	18 (9.0)		19 (7.6)	22 (8.8)	

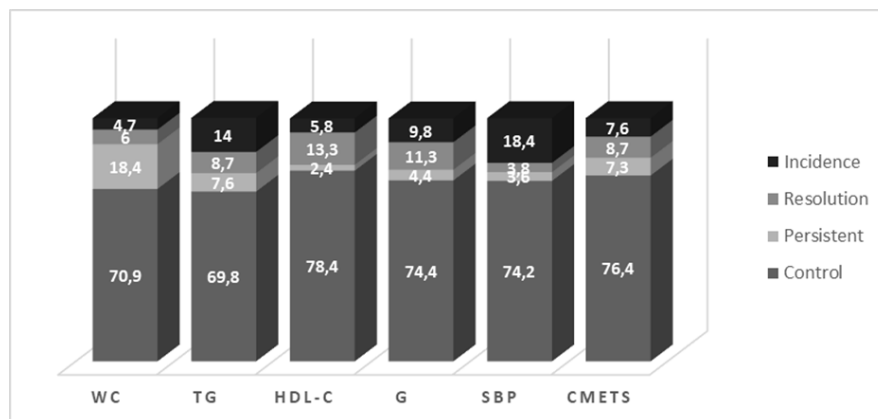
Legend: BMI=body mass index; WC=waist circumference; WHtR=waist-height ratio; BF%=body fat percentage; LDL-c=low-density lipoprotein cholesterol; TC=total cholesterol; HDLc=high-density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; G=glucose; TyG=triglyceride/glucose rate; IR: insulin resistance; cMetS=continuous metabolic score; N Components=number of altered components for metabolic risk.

Figure 1: Comparison of the components of individual cardiometabolic risks in the two time periods (T0 – 2011 and T1 – 2014)



Legend: BMI=body mass index; WC=waist circumference; HDLc=high-density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; G=glucose; TyG=triglyceride/glucose index; M=male; F=female.

Figure 2: Description of the components of metabolic syndrome subdivided to represent proportion of each category: incidence, resolution, persistence and control. As reference, the continuous metabolic risk score is at the right.



Legend: WC=waist circumference; HDLc = high-density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; SBP=systolic blood pressure; G=glucose

Table 2: Stability and instability of the metabolic risk classification, comparison between T0 and T1.

Metabolic risk	Stable	Unstable	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
General	377 (83,8)	73 (16,2)	<0,001*
Sexes			
M	169 (84,1)	32 (15,9)	0,978**
F	208 (83,5)	41 (16,5)	
Age group (T0)			
6 to 9 years	162 (81,0)	38 (19,0)	0,193**
10 to 14 years	215 (86,0)	35 (14,0)	
Age group (T0) and sex			
M – 6 to 9 years	69 (79,3)	18 (20,7)	0,156**
M – 10 to 14 years	100 (87,7)	14 (12,3)	
F – 6 to 9 years	93 (82,3)	20 (17,7)	0,759**
F – 10 to 14 years	115 (84,6)	21 (15,4)	

Legend: Stable = subjects of the persistence and control groups; Unstable: subjects of the incidence and resolution groups; T0=assessed at baseline, time zero; M=male; F=female. * Binomial test; ** Chi-square test

Follow-up was around 3 years; 34 (7.6%) subjects in the cohort developed metabolic risk (IG) and 39 (8.7%) were no longer at risk (RG). The groups categorized by incidence, resolution, persistence, and control were similar in age and sex, however presented different patterns in the variables associated with MS (Table 3). IG had greater increases in the anthropometric variables (BMI-z, WC, WC-z, WHtR, WHtR-z), in addition to TG, TyG, TyG-BMI, TyG-WC e TG-HDL, as well as greater reductions in HDL-c, indicating at follow-up increased cardiometabolic risk profile. The RG group presented greater reduction of TG, TyG, TyG-IMC, TyG-CC and TG-HDL, as well as grouped PsiMS scores, indicating positive changes as compared with the other groups.

Analyzing the relative risk (RR) obtained through Poisson Regression for each of these groups, adjusted for school type and location, and socioeconomic class, the results show that children and adolescents with excess weight, assessed by BMI at T0, were 4.16 times more likely to have MS during the follow-up period as compared with low weight/normal weight. Also for those with increased risk according to the WC at T0, the chance was 2.69 times higher

for MS at T1.

Table 3: Components of metabolic syndrome and variables associated according to the groups incidence, persistence, resolution, and control.

MS components and variables associated Delta (Δ T1-T0)	Groups of Continuous Metabolic Risk Score				p
	CG (n=344; 76,4)	RG (n=39; 8,7%)	IG (n=34; 7,6%)	PG (n=33; 7,3%)	
	x \pm SD	x \pm SD	x \pm SD	x \pm SD	
Sex - female (n/%)	189 (54,9)	21 (53,8)	20 (58,8)	19 (57,6)	0,962
Age – years (T1)	13,19 \pm 1,96	13,18 \pm 2,06	12,77 \pm 1,93	13,03 \pm 1,78	0,665
Time (years)	2,69 \pm 0,38 ^{ab}	2,81 \pm 0,29 ^b	2,68 \pm 0,39 ^{ab}	2,55 \pm 0,45 ^a	0,038
Obesity					
Weight-z	-0,02 \pm 0,41 ^{ab}	-0,12 \pm 0,52 ^a	0,21 \pm 0,52 ^b	0,13 \pm 0,53 ^b	0,002
BMI-z	0,02 \pm 0,74 ^{ab}	-0,35 \pm 0,54 ^a	0,21 \pm 0,59 ^b	-0,05 \pm 0,58 ^{ab}	0,005
WC-z	0,00 \pm 0,51 ^a	-0,31 \pm 0,72 ^a	0,32 \pm 0,91 ^b	-0,05 \pm 0,65 ^a	<0,001
WHtR-z	0,01 \pm 0,52 ^a	-0,29 \pm 0,65 ^a	0,32 \pm 0,79 ^b	-0,13 \pm 0,71 ^a	<0,001
Dyslipidemia					
LDL-c (mmol/L)	-20,88 \pm 34,39 ^b	-36,10 \pm 25,99 ^b	-1,78 \pm 29,69 ^b	-31,44 \pm 28,27 ^b	<0,001
TC (mmol/L)	-19,81 \pm 37,36	-29,67 \pm 38,03	-14,26 \pm 39,92	-26,00 \pm 23,12	0,238
HDL-c (mmol/L)	5,79 \pm 13,25 ^b	9,21 \pm 17,39 ^b	-3,64 \pm 12,25 ^a	4,10 \pm 11,45 ^b	<0,001
TG (mmol/L)	7,33 \pm 32,73 ^b	-41,52 \pm 66,09 ^a	41,51 \pm 53,71 ^c	11,21 \pm 45,27 ^b	<0,001
Arterial Hypertension					
SBP (mm Hg)	10,45 \pm 12,78 ^{ab}	3,69 \pm 14,37 ^a	17,00 \pm 12,42 ^b	12,85 \pm 14,30 ^b	<0,001
DBP (mm Hg)	7,10 \pm 11,96 ^b	0,28 \pm 14,29 ^a	10,44 \pm 11,95 ^b	4,03 \pm 16,55 ^{ab}	0,002
MBP (mm Hg)	8,22 \pm 11,49 ^b	1,42 \pm 13,51 ^a	12,63 \pm 11,01 ^b	6,97 \pm 14,38 ^{ab}	0,001
Insulin Resistance					
TyG	0,09 \pm 0,52 ^b	-0,60 \pm 0,58 ^a	0,53 \pm 0,52 ^c	0,13 \pm 0,44 ^b	<0,001
TyG-BMI	17,17 \pm 19,36 ^b	-3,04 \pm 20,95 ^a	38,84 \pm 19,46 ^c	27,84 \pm 28,27 ^b	<0,001
TyG-WC	48,53 \pm 54,51 ^b	-11,78 \pm 65,75 ^a	116,67 \pm 76,46 ^c	64,84 \pm 61,25 ^b	<0,001
G (mmol/L)	0,63 \pm 12,19 ^b	- 9,19 \pm 13,01 ^a	6,74 \pm 14,59 ^b	1,12 \pm 11,94 ^b	<0,001
TG-HDL	0,02 \pm 0,63 ^b	-1,09 \pm 1,23 ^a	0,95 \pm 1,60 ^c	0,08 \pm 1,13 ^b	<0,001
Metabolic Risk Score					
PsiMS	0,28 \pm 0,45 ^b	-0,14 \pm 0,70 ^a	0,42 \pm 0,52 ^b	0,28 \pm 0,43 ^b	<0,001

Legend: CG=control group; RG=resolution group; IG=incidence group; PG= persistence group; cMets=continuous metabolic risk score; weight-z=weight z-score; BMI=body mass index; BMI-z=BMI z-score; WC=waist circumference; WC-z=WC z-score; WHtR=waist-height ratio; WHtR-z=WHtR z-score; LDL-c=low-density lipoprotein cholesterol; TC=total cholesterol; HDLc=high-density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; MBP=mean blood pressure (SBP+2xDBP)/3; TyG=triglyceride/glucose rate; TyG-BMI=TyG and BMI index; TyG-WC=TyG and WC index; G=glucose; TG-HDL=TyG and HDL-c index; PsiMS=continuous pediatric metabolic syndrome score using WC, SBP, TG, HDL-c and Glucose (as preconized and validated for children and adolescents (ref. 44)). ^{a,b,c,d} Equal letters do not diverge by the Tukey test at 5% significance.

On the other hand, in order to highlight which components and associated variables could predict MS recovery, it was found that TyG-BMI, IR indicator, remained in the model.

That indicated that a low TyG-BMI index at T0, indicator of low IR, proved to be a protective

factor for MS resolution at follow-up.

Table 4: Components of metabolic syndrome and variables associated in the Poisson Regression models

Variables	MS Incidence		MS Resolution	
	RR (CI 95%)	p	RR (CI 95%)	p
TyG-BMI	0,99 (0,98 – 1,02)	0,820	0,99 (0,98 – 0,99)	0,030
TyG-WC	-	-	0,99 (0,99 – 1,00)	0,074
SBP	1,03 (0,99 – 1,06)	0,105	-	-
BMI				
Low/Normal weight	1,00		1,16 (0,64 – 2,11)	0,634
Excess weight	4,16 (1,64 – 10,6)	0,003	1,00	
WC				
Low risk	1,00		1,32 (0,80 – 2,17)	0,277
High risk	2,69 (1,09 – 6,65)	0,031	1,00	
WHtR				
Low risk	-	-	1,01 (0,57 – 1,78)	0,986
High risk	-	-	1,00	
BF%				
Very low/Low/Excellent	-	-	1,26 (0,68 – 2,34)	0,466
Moderately high	-	-	1,00	
High/Very high	0,99 (0,98 – 1,02)	0,820	0,99 (0,98 – 0,99)	0,030

Legend: MS incidence=group that progressed to MS; Resolution=group that solved MS; RR=relative risk; CI=confidence interval; TyG-BMI=TyG and BMI index; TyG-WC=TyG and WC index; SBP=systolic blood pressure; BMI=body mass index; WC=waist circumference; Σ SF=sum of skin folds; WHtR=waist-height ratio; BF%=body fat percentage.

DISCUSSION

Evaluating the components associated with MS is key in clinical practice. The analysis of anthropometric, biochemical, blood pressure and metabolic variables enable an optimized diagnosis of MS, which, in turn, is related to the increased cardiometabolic risk (ref. 52).

The adverse cardiometabolic risk profile found in the children and adolescents evaluated in this study was seen differently according to the method used. When the parameter was the presence of 3 or more abnormal risk factors for MS, the prevalence at T0 and T1, respectively, was 7.6 and 8.9%. Regarding cMetS, considering the sum of the Z-scores of the evaluated variables (WC, SBP, HDL-c, TG and G), 16.0 and 14.9% respectively in the referred time periods, presented risk. This prevalence is similar to some studies (ref. 53) and different from

others (ref. 22, 54).

The prevalence found both in international (ref. 55-59) as well as national studies (ref. 54, 60-62) consider different populations and criteria for the definition of MS, as well as include several age groups, sex, race, pubertal stage and nutritional status, not allowing standardization of comparative parameters. Prior evidence (ref. 59) of higher prevalence of MS in excess weight and healthy children and adolescents, ranging from 3.3% to 11.9% and 29.2%, must be considered in overweight and obese youth, respectively.

Due to the difference of MS criteria in children or adolescents, it is challenging to conduct the association of studies using the binary variable, however the ambiguity of the dichotomous approach can be overcome using cMetS. The choice for this approach is solid, since assessing cMetS in children can predict cardiometabolic diseases in adulthood (ref. 63). This grouping of risk factors enables a clinically more sensitive and relevant evaluation of cardiometabolic risk, since at the same time it uses the sensitivity of individual risk factors, when analyzed jointly it minimizes their daily fluctuations (ref. 45, 64, 65), expanding the power of the study (ref. 66).

Regardless of the assessment method used, as well as whether the data analysis is of isolated or grouped cardiometabolic risk components, it is important to note that changes found in the transition from childhood to adolescence and remaining into adulthood increase health deterioration. In this sense, it is evident the importance of longitudinal studies that associate MS in childhood to increased risk of developing T2DM (ref. 67, 68), arterial stiffness (ref. 69, 70), MS and cardiovascular disease (ref. 71) in adulthood. It is important to emphasize that those who have childhood MS and improve the profile in adulthood present similar risks to those who never had MS, highlighting the importance of reversing the situation in the transition from childhood into adolescence (ref. 70). Children who change from overweight to adequate weight improve their cardiovascular profiles as compared to those who remain with excess

weight in childhood and adolescence (ref. 72, 73). In this study, it was demonstrated that adolescents who were classified in the MS RG presented larger reductions in the anthropometric variables BMI-z, WC-z and WHt-z. It can be pointed out that improvements in the obesity profile may help in the resolution of MS.

The results of this study generally indicate that most classifications of anthropometric variables, along with fasting G and cMetS, do not present changes between the two time periods studied. Heshmat *et al.* (ref. 22) studying 3,843 children and adolescents aged 7 to 18 years, with an average follow-up of 12 years, identified an increase in cMetS and number of altered MS factors, different from this study, what may be associated with shorter follow-up. Lipid variables indicated improvements in adverse health profiles, however, blood pressure, TG and TyG showed health deterioration.

Analyzing the individual components of MS by continuous variables, worsening is found beyond expected in the transition from childhood to adolescence, mainly regarding overall WC, SBP and DBP, and in males also TG and TyG. Ata *et al.* (ref. 74), in a study with percentile curves of metabolic variables in the pubertal transition period, identified a linear increase in TG and insulin, as well as an increase in HDL-c in early adolescence, similar to this study. Stanley, Chen and Goodman (ref. 75) state in a cohort study, that HDL-c showed the highest degree of instability in follow-up, confirming changes related to this transition phase. Regarding the increase in TG, this was also found by Hesse, Young e Murray (ref. 57), mainly in Caucasian children, ethnicity that prevails in this study. Similar results of TG increases were reported by Stavnsbo *et al.* (ref. 76).

For a better analysis of the changes occurring in the period, children and adolescents were grouped by cMetS risk classification into incidence (IG), resolution (RG), persistence (PG) and control (CG) groups. Considering the individual results of each MS component, it was found that they presented stable behavior between the two periods analyzed, which also

occurred when these components were grouped by cMetS. Overall, 66.9% of the subjects had stable scores, with the highest stability evidenced in males and in the age group of 10 to 14 years. Katzmarzik *et al.* (ref. 77) confirmed these findings in his follow-up study from childhood and adolescence to young adulthood, indicating that the risk is moderately stable, that from observations in childhood to adolescence we can predict MS in adults. However, it points out that this stability occurs both in the composite risk factor index and in the individual indicators of MS.

Most of the children and adolescents evaluated had stable cMets, in both sexes, and for different age groups. However, it should be noted that 31 (7.6%) subjects in the cohort developed metabolic risk (IG); 39 (8.7%) were no longer classified with this risk (RG); 33 (7.3%) remained at risk (PG); and 76.4% had no risk at T0 and T1 (CG). A study by Stanley, Chen and Goodman (ref. 75) with 9-year follow-up of adolescents showed similar incidence values (16.4%) and control (76.9%), however differing in the other groups (RG 5.7%; PG 1.1%; CG 76.9%). It is important to mention that in the study cited the IDF method of classification of MS was used, different from that used in this study, presenting a higher index of instability (61.5% versus 16.2%).

The groups analyzed in this study showed different patterns in the variables associated with MS. The deltas for BMI, WC, WHtR, SBP, TG, TyG-BMI, TyG-CC and TG-HDL significantly higher in IG; associated with a greater reduction as well for HDL-c, indicating increased cardiometabolic risk. The RG presented less increase in TG, TyG-BMI, TyG-WC, TG-HDL and PsiMS, indicating health improvement. The variables associated with MS were subsequently analyzed by Poisson regression for incidence and resolution. The variables associated with obesity (BMI and WC) remained in the model for incidence. For resolution, the IR variable (TyG-BMI) remained. These results are similar to those found by Stanley, Chen and Goodman (ref. 75) who state that having obesity at baseline increased the chances of

persistent, unstable and incident MS at 9 years of follow-up.

In the present study, children and adolescents with excess weight assessed by BMI at T0 were 4.16 times more likely to have MS incidence during the follow-up period as compared with low/normal weight. Excess weight in childhood increases the risk of having abnormal cMetS in adolescence as compared with having adequate weight for height. Some authors have indicated BMI as the best anthropometric parameter to detect MS in children and adolescents (ref. 78), identifying odds ratios of 6.2 for BMI-z (ref. 79), 6.2 (ref. 80) and 4.0 (ref. 81) for excess weight. Lawlor *et al.* (ref. 73) corroborates these findings in stating that BMI in childhood adequately identifies those who will be at increased risk of adverse cardiovascular profiles in adolescence.

In this study was also notable that for those children and adolescents with increased risk according to WC at T0 the chance was 2.69 times higher for MS at T1. Abdominal fat in childhood represented overall increased risk of MS along 3 years. Ahadi *et al.* (ref. 82) found 7% increase in the risk of MS for each unit of increase in WC. Similarly, to this study, Okobata *et al.* (ref. 83) stressed WC as a strong contributor to the incidence of MS, followed by other diagnostic components (low HDL-c, high TG, hypertension, and hyperglycemia) that had similar odds ratios. However, unlike this study, which found BMI as the best predictor, Perona *et al.* (ref. 84) indicated WC as preferred predictor of MS in children and adolescents.

Given these findings, we can point out that measuring WC in addition to BMI, improves the predictive capacity of the risk for MS in adolescents with excess weight (ref. 85). Similarly, to this study, Wicklow *et al.* (ref. 78) found that BMI-z and WC had a higher RR in BMI-z in both female (2.52 versus 1.56) and male subjects (2.86 versus 2.09). Jago *et al.* (ref. 86), in a cohort study with children and adolescents from the United States, found that BMI and WC have similar magnitude of association for predicting cardiometabolic risk factors. This is corroborated by Klakk *et al.* (ref. 87) using BMI-z and WC-z in a cohort of Danish children.

The magnitude of maintaining an obesogenic profile in childhood to adolescence is directly associated with morbidity and mortality of CVD, which was presented by Rodrigues, Pombo e Koifman (ref. 88) in the Bogalusa Heart Study, where children with excess weight had 4.5 higher chance of having increased SBP, 7.1 times more chance higher TG, and 12.6 times for higher insulin. These results were corroborated by Koskinen *et al.* (ref. 50), children with excess weight are at higher risk for future cardiovascular disease, regardless of other risk factors. In fact, excess adiposity seems to be the main factor involved in the development of subsequent cardiometabolic disease and therefore may be a first critical target to identify those at risk in the pediatric population (ref. 16).

This relationship between obesity and cardiometabolic risk may be justified by the fact that adipose tissue is one of the main sources of reactive oxygen species, associated with metabolic problems, including IR (ref. 89). Therefore, higher BMI plus high fasting insulin are essential contributors to the abnormal metabolic profile (ref. 82). Reinehr, Sousa and Andler (ref. 90) stated that IR is the core abnormality that contributes to cardiovascular risk factors, since in their study with obese children, they identified reduction of BP and TG with any degree of decrease in the Homeostatic Model Assessment (HOMA), regardless of changes in weight status, highlighting the importance of IR control to treat hypertension and dyslipidemia in this population, what was corroborated by Andaki (ref. 91). Similarly, in this study, resolution of metabolic health was benefited by low values of TyG-BMI, marker of IR, being considered a protective factor. Children with reduced TyG-BMI were less likely to develop MS at follow-up.

The TG and G (TyG) product and other parameters related to this index, such as obesity status (TyG-BMI and TyG-WC), are simple, effective and clinically useful surrogate markers for early identification of IR, and may act as metabolic phenotypes, predictors of MS and diabetes (ref. 92). Zhang *et al.* (ref. 93), in a longitudinal study with 6-years follow-up, also

found that the upper quartile of TyG at baseline was associated with a higher incidence of cardiometabolic risk at follow-up. Zheng *et al.* (ref. 94) highlighted TyG-WC as the strongest marker for the prevalence of pre-diabetes and diabetes, with an odds ratio of 11.19 for those in the upper quartile of TyG-WC. Subjects in the highest quartile of TyG-WC were 3.7 times more likely to have diabetes. On the other hand, unlike this study, Obokata *et al.* (ref. 83), in a cohort study, identified reduced HDL as the strongest determinant for MS improvement, however since we are studying the transition from childhood and adolescence and HDL- c is an unstable factor, it may be justified in this case that the protection is related to reduced IR values. Although IR is known as a risk factor for the development of MS, this study emphasizes its importance in resolution, pioneering the indication of TyG-BMI for this population.

Finally, regarding the components most strongly associated with MS, obesity and IR are highlighted, indicating an increased risk in the association of these variables. Koskinen *et al.* (ref. 95) identified in children with adequate weight and metabolic alterations 1.8 times higher risk of MS, in obese women with more than one risk factor 2.3 times higher, and with both changes greater increase (5.2 times). The result of this longitudinal study with children and adolescents indicates that the level of anthropometric variables assessed at baseline is directly associated with the incidence of MS in a 3-year follow-up after adjustment for socioeconomic factors and school type. It was also found that having low TyG indices as representatives of IR is a protective factor for cardiometabolic risk, suggesting that it is associated with the resolution of MS.

As strengths of this study we may underscore that it represents an advance in the understanding of metabolic risk in the transition from childhood to adolescence, enabling the evaluation of the temporality exposure-outcome. It is notable for monitoring the changes in the components of MS over a period of approximately 3 years, intending to demonstrate which of them have the greatest influence on the resolution of initial changes and the major contributors

to the incidence or worsening of cardiometabolic risks. It is a cohort study with standardization in anthropometric, physiological and laboratory measurements, since the evaluation team was trained and stayed for both time periods.

Some limitations that may be mentioned include the lack of consensus on variables to calculate cMetS in children and adolescents; although many previous studies have included WC, SBP, TG, HDL-c and G, some have used insulin levels or IR markers (ref. 57). In this study, fasting blood glucose was used because insulin was not collected at baseline for the calculation of the HOMA-IR index and maturation stage. Future studies are needed to confirm these findings in other adolescent populations undergoing pubertal transition and to explore these associations beyond puberty.

CONCLUSION

The results of this study indicate that the children and adolescents evaluated presented individual deterioration in the variables of TG, TyG, SBP and DBP, and improvement in the profile of G%, LDL-c, TC, and HDL-c, in the follow-up period of approximately 3 years. However, when analyzing the metabolic risk, most were stable, remaining in the persistence or control group.

This research found evidence that following anthropometric (WC and BMI) and metabolic (TyG-BMI) variables in childhood can predict MS in later periods. Excess weight increased the incidence in this period of time, while having low IR was a factor in the resolution of MS.

Facing such a complex problem as MS and the conflicting results in the literature highlights the need to prioritize longitudinal studies on MS and its components in this age group, crucial when it comes to health promotion and prevention of cardiovascular results.

Conflicts of interest: none.

REFERENCES

1. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010; **2**: 8.
2. Assunção SNF, Boa Sorte NCA, Alvez CAD, Mendes PSA, Alvez CRB, Silva LR. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. *J Pediatr* 2018; **94**(3): 268-272.
3. Sebekova K, Sebek J. Continuous metabolic syndrome score (siMS) enables quantification of severity of cardiometabolic affliction in individuals not presenting with metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2018; **119**(11): 675-678.
4. Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: old concepts in a young population. *J Paediatr Child Health* 2016; **52**(10): 928-934.
5. Pereira S, Karzmarzyk PT, Gomes TN, Buranarugsa R, Moura-Dos-Santos MA, Hedeker D *et al.* Sibling similarity in metabolic syndrome: The Portuguese Sibling Study on Growth, Fitness, Lifestyle and Health. *Behav Genet* 2019; **49**(3): 299-309.
6. Lee K. Comparison of body mass index percentiles to detect metabolic syndrome using the Korean, United States Centers for Disease Control and Prevention, and World Health Organization References in Korean children aged 10-16 years. *Metab Syndr Relat Disord* 2019; **17**(4): 210-216.
7. Lin WT, Lee CY, Tsai S, Huang HL, Wu PW, Chin YT *et al.* Clustering of metabolic risk components and associated lifestyle factors: a nationwide adolescent study in Taiwan. *Nutrients* 2019; **11**(3): 584.
8. Khoshhali M, Heshmat R, Esmaeil Motlagh, Ziaodini H, Hadian M, Aminaei T *et al.* Comparing the validity of continuous metabolic syndrome risk scores for predicting pediatric

- metabolic syndrome: the CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; **32**(4): 383-389.
9. Magnussen CG, Cheriyan S, Sabin MA, Juonala M, Koskinen J, Thomson R *et al.* Continuous and dichotomous metabolic syndrome definitions in youth predict adult type 2 diabetes and carotid artery intima media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2016; **171**: 97-103.e1-3.
10. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic syndrome: bridging the gap from childhood to adulthood. *Cardiovasc Ther* 2016; **34**(1): 30-36.
11. Steinberger J, Urbina EM. Childhood metabolic syndrome is a poor predictor of adult cardiovascular outcomes. *J Pediatr* 2016; **171**: 14-5.
12. Camhi SM, Ketzmarzyk PT. Tracking of cardiometabolic risk factor clustering from childhood to adulthood. *Int J Pediatr Obes* 2010; **5**(2): 122-9.
13. Pérez-Bey A, Segura-Jiménez V, Fernández-Santos JDR, Esteban-Cornejo I, Gómez-Martínez S, Veiga OL *et al.* The Role of adiposity in the association between muscular fitness and cardiovascular disease. *J Pediatr* 2018; **199**: 178-185.e4.
14. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2017; **26**(23-24): 3869-3880.
15. Park MH, Sovio U, Viner RM, Hardy RJ, Kinra S. Overweight in childhood, adolescence and adulthood and cardiovascular risk in later life: pooled analysis of three british birth cohorts. *PLoS One* 2013; **8**(7): e70684.
16. Magnussen CG, Fraser BJ, Raitakari OT. Pediatric metabolic syndrome: long-term risks for type 2 diabetes and cardiovascular disease 2017. In: Freemark MS (ed). *Pediatric Obesity: Contemporary Endocrinology*, 1st edn. Humana Press: New York City, NY, USA, 2017.

17. He F, Rodriguez-Colon S, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Bixler EO, Berg A *et al.* Abdominal obesity and metabolic syndrome burden in adolescents--Penn State Children Cohort study. *J Clin Densitom* 2015; **18**(1): 30-6.
18. Rodríguez-Cólon SM, He F, Bixler EO, Fernandez-Mendonza J, Vgontzas AN, Calhoun S *et al.* Metabolic syndrome burden in apparently healthy adolescents are adversely associated with cardiac autonomic modulation- Penn State Children Cohort. *Metabolism* 2015; **64**(5): 626-32.
19. DeBoer MD, Gurka MJ. Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017; **10**: 65-72.
20. Kamel M, Smith BT, Wahi G, Carsley S, Birken CS, Anderson LN. Continuous cardiometabolic risk score definitions in early childhood: a scoping review. *Obes Rev* 2018; **19**(12): 1688-1699.
21. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M *et al.* Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabeteologia* 2014; **57**(5): 940-9.
22. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Nabizadeh Asl L, Motlagh ME, Ziaodini H *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018; **10**(4): 214-220.
23. Soldatovic I, Vukovic R, Culafic D, Gajiv M, Dimitrijevic-Sreckovic V. siMS score: simple method for quantifying metabolic syndrome. *PLoS One* 2016; **11**(1): e0146143.
24. Gurka MJ, Ice CL, Sun SS, Deboer MD. A confirmatory factor analysis of the metabolic syndrome in adolescents: an examination of sex and racial/ethnic differences. *Cardiovasc Diabetol* 2012; **11**:128.
25. Damiani D, Damiani D, Kuba V, Cominato L. Síndrome metabólica na criança e no adolescente. *Pediatr Mod* 2015; **51**(5): 156-165.

26. Romero-Velarde E, Aguirre-Salas LM, Álvarez-Román YA, Vásques-Garibay EM, Casillas-Toral E, Fonseca-Reyes S. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents with obesity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016; **54**(5): 568-75.
28. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani N, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; **55**(8): 576-82.
29. Gigante DP, Victoria CG, Araujo CLP, Barros FC. Tendências no perfil nutricional das crianças nascidas em 1993 em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: análises longitudinais. *Cad Saúde Pública* 2003; **19**(suppl 1): S141-S147.
30. Motlagh ME, Ziaodini H, Qorbani M, Taheri M, Aminaei T, Goodarzi A *et al.* Methodology and early findings of the fifth survey of childhood and adolescence surveillance and prevention of adult noncommunicable disease: The CASPIAN-V study. *Int J Prev Med* 2017; **8**: 4.
31. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica*, 4th edn. Artmed: Porto Alegre, BR, 2015.
32. Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Sant'Ana LFR, Novaes JF *et al.* Insulin resistance and components of metabolic syndrome, analysis by gender and stage of adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; **58**(6): 610-618.
33. World Health Organization (WHO) [Internet]. Growth reference data for 5-19 years. [2007; cited 2019 Aug 2]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
34. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; **145**(4): 439-44.

35. Slaughter MG, Lohman TG, Boileau RA, Horswill CA, Stillman RJ, Van Loan MD *et al.* Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; **60**(5): 709-23.
36. Lohman TG. The use of skinfold to estimate body fatness on children and youth. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance* 1987; **58**(9): 98-103.
37. Oliveira JEP, Vencio S (orgs). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)*, 1st edn. A.C. Farmacêutica: São Paulo, BR, 2016.
38. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; **8**(5): 299-306.
39. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Nevetes MFT *et al.* 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; **107**(suppl 3): 1-83.
40. Simental-Medía 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.
41. Er LK, Wu S, Chou HH, Hsu LA, Teng MS, Sun YC *et al.* Triglyceride glucose-body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals. *PloS One* 2016; **11**(3): e0149731.
- Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol* 2008; **7**: 17.
42. Bugge A, Möller S, Westfall DR, Tarp J, Gejl AK, Wedderkopp N *et al.* Associations between waist circumference, metabolic risk and executive function in adolescents: a cross-sectional mediation analysis. *PLoS One* 2018; **13**(6): e0199281.

43. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol* 2010; **20**(11): 843-51.
44. Vukovic R, Milenkovic T, Stojan G, Vukovic A, Mitrovic K, Todorovic S *et al.* Pediatric siMS score: a new, simple and accurate continuous metabolic syndrome score for everyday use in pediatrics. *PLoS One* 2017; **12**(12): e0189232.
45. Agbaje AO, Haapala EA, Lintu N, Viitasalo A, Barker AR, Takken T *et al.* Peak oxygen uptake cut-points to identify children at increased cardiometabolic risk - The PANIC Study. *Scand J Med Sci Sports* 2019; **29**(1): 16-24.
46. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes* 2018; **13**(7): 421-432.
47. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Grontved A, Andersen LB, Ekelund U. A comparison between BMI, waist circumference, and waist-to-height ratio for identifying cardio-metabolic risk in children and adolescents. *PLoS One* 2016; **11**(2): e0149351.
48. Adegboye AR, Anderssen AS, Froberg K, Sardinha LB, Heitmann BL, Steene-Jogannessen J *et al.* Recommended aerobic fitness level for metabolic health in children and adolescents: a study of diagnostic accuracy. *Br J Sports Med* 2011; **45**(9): 722-8.
49. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006; **368**(9532): 299-304.
50. Koskinen J, Magnussen CG, Taittonen L, Räsänen L, Mikkilä V, Laitinen T *et al.* Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; **121**(3): 392-400.
51. Peplies J, Börnhorst C, Günther 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 IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2016; **13**(1): 97.
52. Pavanello C, Zanaboni AM, Gaito S, Botta M, Mombelli G, Sirtori CR *et al.* Influence of body variables in the development of metabolic syndrome-A long term follow-up study. *PLoS One* 2018; **13**(2): e0192751.
53. Mastroeni SSBS, Mastroeni MF, Ekwaru JP, Setayeshgar S, Veugelers PJ, Gonçalves MC *et al.* Anthropometric measurements as a potential non-invasive alternative for the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Arch Endocrinol Metab* 2019; **63**(1): 30-39.
54. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA *et al.* ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública* 2016; **50**(suppl 1): 1s-11s.
55. Benestad B, Júlíusson PB, Siegfried W, Lekhal S, Smastuen MC, Hertel JK *et al.* Cardiometabolic risk factors differ among adolescents with obesity in three European countries - a cross-sectional study. *Acta Paediatr* 2019; **108**(3): 493-501.
56. Barstad LH, Júlíusson PB, Johnson LK, Hertel JK, Lekhal S, Hjelmeasaeth J. Gender-related differences in cardiometabolic risk factors and lifestyle behaviors in treatment-seeking adolescents with severe obesity. *BMC Pediatr* 2018; **18**(1): 61.
57. Hesse MB, Young G, Murray RD. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; **29**(4): 451-8.
58. Kelishadi R, Hovsepian S, Djalalinia S, Jamshidi F, Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J Res Med Sci* 2016; **21**: 90.
59. Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; **11**(2): 71-80.

60. Reuter CP, Burgos MS, Barbian CD, Renner JDP, Franke SIR, de Mello ED. Comparison between different criteria for metabolic syndrome in schoolchildren from southern Brazil. *Eur J Pediatr* 2018; **177**(10): 1471-1477.
61. Pretto ADB, Kaufmann, CC, Dutra GFM, Albernaz EP. Prevalence of factors associated to metabolic syndrome in a cohort of children in South Brazil. *Nutr Hosp* 2015; **32**(1): 118-123.
62. Barbalho SM, Oshiiwa M, Sato Fontana LC, Ribeiro Finalli EF, Paiva Filho ME, Machado Spada AP. Metabolic syndrome and atherogenic indices in school children: a worrying panorama in Brazil. *Diabetes Metab Syndr* 2017; **11**(suppl 1): S397-S401.
63. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, Woo J, Urbina E, Jacobs DR Jr *et al.* Childhood age and associations between childhood metabolic syndrome and adult risk for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and carotid intima media thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc* 2017; **6**(8): e005632.
64. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: The European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes* 2008; **3**(suppl 1): 58-66.
65. Andersen LB, Lauersen JB, Brond JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Stene-Johannessen J. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res* 2015, **2015**: 539835.
66. Resaland GK, Aadland E, Nilsen AKO, Bartholomew JB, Andersen LB, Anderssen SA. The effect of a two-year school-based daily physical activity intervention on a clustered CVD risk factor score—The Sogndal school-intervention study. *Scand J Med Sci Sports* 2018; **28**(3): 1027-1035.

67. DeBoer MD, Gurka MJ, Woo JG, Morrison JA. Severity of metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes between childhood and adulthood: The Princeton Lipid Research Cohort Study. *Diabetologia* 2015; **58**(12): 2745-2752.
68. Magnuseen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan *et al.* Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010; **122**(16): 1604-11.
69. Pandit D, Chiplonkar S, Khadilkar A, Kinare A, Khaldilkar V. Efficacy of a continuous metabolic syndrome score in Indian children for detecting subclinical atherosclerotic risk. *Int J Obes (Lond)* 2011; **35**(10): 1318-24.
70. Magnussen CG, Koskinen J, Juonala M, Chen W, Srinivasan SR, Sabin MA *et al.* A diagnosis of the metabolic syndrome in youth that resolves by adult life is associated with a normalization of high carotid intima-media thickness and type 2 diabetes mellitus risk: the Bogalusa heart and cardiovascular risk in young Finns studies. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**(17): 1631-9.
71. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr* 2008; **152**(2): 201-6.
72. Quadros TMB, Gordia AP, Silva LR. Antropometria e fatores de risco cardiometabólico agrupados em jovens: revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2017; **35**(3): 340-350.
73. Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A *et al.* Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c6224.

74. Ata N, Maguire B, Hamilton DC, Kuhle S. Percentile curves for cardiometabolic disease markers in Canadian children and youth: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2018; **18**(1): 314.
75. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**(3): 1044-1052.
76. Stavnsbo M, Resaland GK, Anderssen SA, Steene-Johannessen J, Domazet SL, Skrede T. Reference values for cardiometabolic risk scores in children and adolescents: suggesting a common standard. *Atherosclerosis* 2018; **278**: 299-306.
77. Katzmarzyk PT, Pérusse L, Malina RM, Bergeron J, Després JP, Bouchard C. Stability of indicators of the metabolic syndrome from childhood and adolescence to young adulthood: the Québec Family Study. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**(2): 190-5.
78. Wicklow BA, Becker A, Chateau D, Palmer K, Kozyrskij A, Sellers EA. Comparison of anthropometric measurements in children to predict metabolic syndrome in adolescence: analysis of prospective cohort data. *Int J Obes (Lond)* 2015; **39**(7): 1070-8.
79. Weber DR, Leonard MB, Shults J, Zemel BS. A comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**(9): 3208-16.
80. Heshmat R, Hemati Z, Qorbani M, Nabizadeh Asl L, Motlagh ME, Ziaodini H *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Cardiovasc Thorac Res* 2018; **10**(4): 214-220.
81. Graves L, Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Ness A, Sattar N. Waist-to-height ratio and cardiometabolic risk factors in adolescence: findings from a prospective birth cohort. *Pediatr Obes* 2014; **9**(5): 327-38.
82. Ahadi Z, Bahreynian M, Qorbani M, Heshmat R, Motlagh ME, Shafiee G *et al.* Association of anthropometric measures and cardio-metabolic risk factors in normal-weight

children and adolescents: the CASPIAN-V study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; **31**(8): 847-854.

83. Obokata M, Negishi K, Ohyama Y, Okada H, Imai K, Kurabayashi M. A risk score with additional four independent factors to predict the incidence and recovery from metabolic syndrome: development and validation in large Japanese cohorts. *PLoS One* 2015; **10**(7): e0133884.

84. Perona JS, Schmidt-RioValle J, Rueda-Medina B, Correa-Rodríguez M, González-Jiménez E. Waist circumference shows the highest predictive value for metabolic syndrome, and waist-to-hip ratio for its components, in Spanish adolescents. *Nutr Res* 2017; **45**: 38-45.

85. Patel HP, Saland JM, Ng DK, Jiang S, Warandy BA, Furth SL, Flynn JT. Waist circumference and body mass index in children with chronic kidney disease and metabolic, cardiovascular, and renal outcomes. *J Pediatr* 2017; **191**: 133-139.

86. Jago R, Mendoza JA, Chen T, Baranowski T. Longitudinal associations between BMI, waist circumference, and cardiometabolic risk in US youth: monitoring implications. *Obesity (Silver Spring)* 2013; **21**(3): E271-9.

87. Klakk H, Grontved A, Moller NC, Heidemann M, Andersen LB, Wedderkopp N. Prospective association of adiposity and cardiorespiratory fitness with cardiovascular risk factors in healthy children. *Scand J Med Sci Sports* 2014; **24**(4): e275-82.

88. Rodrigues LC, Pombo N, Koifman S. Prevalência de alterações metabólicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr* 2011; **29**(2): 277-288.

89. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* 2013; **7**(5): e330-41.

90. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res* 2005; **13**(10): 1824-33.
91. Andaki ACR, Mendes EL, Santos A, Brito CJ, Tinôco ALA, Mota J. Waist circumference percentile curves as a screening tool to predict cardiovascular risk factors and metabolic syndrome risk in Brazilian children. *Cad Saúde Pública* 2018; **34**(9): e00105317.
92. Teng MS, Wu S, Er LK, Hsu LA, Chou HH, Ko YL. LIPC variants as genetic determinants of adiposity status, visceral adiposity indicators, and triglyceride-glucose (TyG) index-related parameters mediated by serum triglyceride levels. *Diabetol Metab Syndr* 2018; **10**: 79.
93. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C *et al*. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; **16**(1): 30.
94. Zheng S, Shi S, Ren X, Han T, Li Y, Chen Y *et al*. Triglyceride glucose-waist circumference, a novel and effective predictor of diabetes in first-degree relatives of type 2 diabetes patients: cross-sectional and prospective cohort study. *J Transl Med* 2016; **14**: 260.
95. Koskinen J, Magnussen CG, Sabin MA, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T *et al*. Youth overweight and metabolic disturbances in predicting carotid intima-media thickness, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Diabetes Care* 2014; **37**(7): 1870-7.

7 CONCLUSÕES

As conclusões estão apresentadas de acordo com os objetivos propostos neste estudo.

a) Avaliar o índice de triglicerídeos e glicose como indicador de resistência à insulina em adolescentes.

O TyG mostrou ser um instrumento útil na identificação da RI em adolescentes, quando comparado com HOMA-IR. Os adolescentes classificados com RI pelos pontos de corte estabelecidos (54,3% dos adolescentes) se diferenciaram dos não resistentes à insulina nas variáveis antropométricas e bioquímicas, confirmando um perfil desfavorável à saúde.

b) Definir pontos de corte para o índice de triglicerídeos e glicose, para a população pediátrica, a partir do HOMA-IR.

Este estudo propõe ponto de corte do TyG para adolescentes de $\geq 7,94$, a partir do HOMA-IR, com curva ROC de 0,64, que demonstra um poder discriminativo moderado.

Destaque para a utilização pioneira do índice TyG associado a variáveis antropométricas de excesso de peso (TyG-IMC) e gordura visceral (TyG-CC) em adolescentes. Os referidos índices atingiram curva ROC de valores superiores a 0,79, ampliando a utilidade potencial para diagnóstico. Assim, os resultados apontam o TyG com bom poder discriminatório para o diagnóstico de RI em adolescentes, principalmente quando associados ao IMC e à CC.

c) Descrever alterações do perfil dos componentes da síndrome metabólica (variáveis antropométricas, lipídicas, metabólicas e de níveis pressóricos) em crianças e adolescentes, em dois períodos temporais:

No período de seguimento médio de três anos, a maioria das classificações das variáveis antropométricas, juntamente com a glicemia em jejum e o cMetS, não apresentaram alteração entre os dois períodos temporais estudados. As variáveis lipídicas indicaram melhoras nos perfis adversos à saúde, entretanto as pressóricas, o TG e o TyG manifestaram agravos à saúde.

Analisando os componentes individuais da SM, pelas variáveis contínuas, se observa agravamento nos mesmos, além do esperado na transição da infância à adolescência, com destaque para CC, PAS e PAD, no geral, e TG e TyG, no sexo masculino. Já o HDL-c aumentou, indicando melhora no perfil adverso à saúde, entre os dois períodos temporais.

d) Comparar o perfil do risco cardiometabólico avaliado por diferentes métodos diagnósticos:

O perfil de risco cardiometabólico adverso, encontrado nas crianças e adolescentes avaliados nesse estudo, foi diferenciado conforme o método utilizado. Quando o parâmetro foi a presença de 3 ou mais componentes de risco para a SM alterados, a prevalência em T0 e T1, respectivamente, foi de 7,6 e 8,9%. Já, tendo como referência o cMetS, pela soma dos escores Z das variáveis avaliadas (CC, PAS, HDL-c, TG e G) 33,1 e 29,8% apresentaram risco, respectivamente nos referidos períodos temporais.

Neste estudo também utilizamos outro índice contínuo, escore siMS, desenvolvido para superar deficiências das pontuações anteriores do cMetS e permitir a utilização na prática clínica e de pesquisa, sugerido para a população adulta por Soldatovic (2016) e, posteriormente para população pediátrica – PsiMS – por Vukovic e colaboradores (2017). No presente estudo, o delta dos resultados do PsiMS, considerando os dois períodos temporais, não apresentaram diferenças entre os grupos controle e persistente, entretanto foi superior no grupo incidente e reduzido no grupo resolução, indicando similaridade entre PsiMS e cMetS. Razão pela qual se optou por utilizar o cMetS na continuidade do estudo.

e) Relacionar os componentes da síndrome metabólica em crianças e adolescentes em dois períodos temporais, associando as variáveis preditoras (obesidade total e visceral, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e resistência à insulina) com o desfecho (risco cardiometabólico):

As crianças e adolescentes foram agrupadas pela classificação de risco do cMetS, nos

dois períodos temporais, em quatro grupos: incidente (GI), resolução (GR), persistente (GP) e controle (GC). Os resultados apontam para estabilidade de classificação dos grupos (GP e GC) em 66,9% dos sujeitos, com maior evidência no sexo masculino e na faixa etária de 10 a 14 anos (na linha de base). Entretanto cabe destacar que 14,9% desenvolveram o risco metabólico (GI) e 18,2% deixaram de ser classificados com este risco (GR).

Observa-se que o GI apresentou maiores aumentos no TG, TyG, TyG-CC, G, PAS e no PsiMS, bem como, junto com o GP maior aumento da CC, TyG-IMC, apontando no seguimento perfil de risco cardiometabólico aumentado. Já o grupo GR apresentou maior redução de CT, TG, TyG e G, assim como nos escores agrupados do PsiMS, também menor aumento de PAS, PAD, PAM, TyG-CC e TyG-IMC, indicando alterações positivas no quadro de saúde, quando comparado com os demais grupos.

f) Analisar incidência, persistência ou resolução dos componentes da síndrome metabólica na transição da infância à adolescência e sua relação com o escore contínuo de risco cardiometabólico. Identificar qual dos componentes da síndrome metabólica avaliados melhor prediz a evolução do risco cardiometabólico nos dois períodos temporais:

As variáveis associadas à SM foram analisadas pela Regressão de Poisson, quanto a incidência e a resolução, permanecendo no modelo para incidência, as variáveis associadas à obesidade (IMC e CC), e para resolução, a de RI (TyG-IMC).

Crianças e adolescentes com excesso de peso, avaliados pelo IMC, em T0, apresentaram 13,8 vezes mais chances de ter incidência da SM, no período de seguimento, quando comparados com baixo peso/eutrófico. Ter excesso de peso na infância conferiu um risco aumentado de ter cMetS alterado na adolescência, quando comparado com possuir peso adequado para a estatura. Já o risco aumentado pelo CC em T0 aumentou a chance em 11,3 vezes de SM em T1. A gordura abdominal na infância representou no geral um risco aumentado

de ter incidência de SM no decorrer de 3 anos.

A resolução do quadro de saúde metabólica foi beneficiada por valores baixos de TyG-IMC, marcador de RI, sendo considerado um fator protetor. Crianças que apresentavam TyG-IMC reduzidos tinham menor chance de desenvolver SM no período de seguimento.

Ressaltou evidências que o acompanhamento de variáveis antropométricas (CC e IMC) e metabólicas (TyG-IMC) na infância pode predizer a SM em períodos posteriores. O excesso de peso aumentou a incidência nesse período temporal, enquanto ter baixa RI apresentou ser um fator de resolução da SM. Embora a RI seja conhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de SM este estudo destacou sua importância do ponto de vista da resolução, sendo pioneiro na indicação do TyG-IMC para essa população.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta algumas limitações que podem ser mencionadas:

- É um estudo com dados já coletados, o que inviabiliza alterações metodológicas, como a utilização análise da insulina nas avaliações de 2011, e possíveis erros de coleta dos dados. Com intuito de melhorar o controle dos dados, foi realizada avaliação rigorosa dos mesmos, bem como digitação e conferência dupla das planilhas, além de assegurar a qualificação e manutenção da equipe nos diferentes momentos da coleta;

- A utilização da G para o cálculo do cMetS, em detrimento da insulina, é outro fator limitador pois em crianças e adolescentes, as alterações da G são sutis, sendo o índice HOMA-IR o marcador mais apropriado para avaliação de distúrbios metabólicos da G e RI. Para poder ser utilizada a RI no ano base e no seguimento, num primeiro momento desse estudo foi validado o índice TyG, para permitir que essa variável pudesse ser utilizada nos dois períodos temporais;

- Ausência de consenso sobre as variáveis no cálculo do cMetS em crianças e adolescentes, embora muitos estudos anteriores tenham incluído CC, PAS, TG, HDL-c e G, alguns utilizaram níveis de insulina ou marcadores de RI. Nesse estudo foi utilizado a G em jejum e a RI representada pelo TyG, por não ter sido coletado na linha de base a insulina para o cálculo do índice HOMA-IR. Entretanto a diversidade de marcadores de SM na população pediátrica, bem como a pouca utilização do estágio maturacional como parâmetro, dificultou a discussão dos dados;

Enfrentar um problema tão complexo como a SM e os resultados conflitantes na literatura destaca a necessidade de priorizar estudos longitudinais sobre a SM e seus componentes nessa faixa etária, crucial quando se prima pela promoção da saúde e prevenção de desfechos cardiovasculares. Estudos futuros são necessários para confirmar estes achados

em outras populações de adolescentes submetidos à transição puberal e para explorar essas associações além da puberdade.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo descreveu o TyG como instrumento útil e de bom poder discriminatório na identificação da RI em adolescentes, estabelecendo pontos de corte válidos a serem utilizados nessa população, principalmente quando associados a variáveis de obesidade total e visceral (TYG-IMC e TYG-CC). Esse estudo é pioneiro na utilização do TyG-IMC, TyG-CC em adolescentes, sendo também o primeiro a validar o TyG em adolescentes brasileiros. A partir dos pontos de corte, os mesmos serão aplicados na continuidade desta linha de pesquisa na UNISC, bem como para validar pontos de corte para crianças.

A utilização deste índice possibilita um novo método de avaliação da RI na população pediátrica, permitindo a ampliação do diagnóstico precoce, com custo reduzido, comparado aos demais métodos de avaliação. Contribui para detecção da SM em uma gama maior de crianças e adolescentes, subsidiando ações de prevenção mais efetivas em saúde.

Analisar os componentes da SM, em dois períodos temporais, representa um avanço na compreensão do risco metabólico na transição da infância para a adolescência, permitindo avaliar a temporalidade exposição-resultado. Evidenciou quais componentes exercem maior influência na resolução de alterações iniciais e quais são mais contributivas para a incidência ou agravos dos riscos cardiometabólicos. Nesse sentido, o destaque foi para o excesso de peso, que aumenta a incidência, e a RI reduzida, como fator de resolução da SM, nesse período temporal.

Embora a RI e obesidade sejam conhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento de SM, este estudo destacou a importância de seu controle do ponto de vista de incidência e de resolução de alterações, sendo pioneiro na indicação do TyG-IMC para essa população. Dessa forma, a utilização do TyG-IMC possibilitará o rastreamento precoce de alterações metabólicas e será utilizado na sequência das pesquisas na Universidade, com avaliação e

acompanhamento das crianças e adolescentes, no seu processo de desenvolvimento.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO A – CARTA DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS**CARTA DE AUTORIZAÇÃO**

Eu, **Miria Suzana Burgos**, Docente do Departamento de Educação Física e Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, coordenadora das Pesquisas intituladas “Avaliação de indicadores bioquímicos de saúde de escolares usando espectroscopia no infravermelho, polimorfismos, saúde bucal e fatores relacionados ao estilo de vida: um estudo em Santa Cruz do Sul – Fase II” e “Saúde dos escolares – FASE III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde bucal, fatores de risco às doenças cardiovasculares e estilo de vida de escolares: um estudo em Santa Cruz do Sul-RS”, aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Seres Humanos da UNISC, respectivamente sob parecer número 2959/2011 e 714.216 e CAAE 0267.0.109.000-11 e 31576714.6.0000.5343, autorizo a Docente **Miriam Beatrís Reckziegel**, do Departamento de Educação Física e Saúde da UNISC, a utilizar todo e qualquer dado que queira e necessite das pesquisas supracitadas, em sua pesquisa denominada “**Comparação dos componentes da síndrome metabólica em crianças e adolescentes em dois períodos temporais**”.

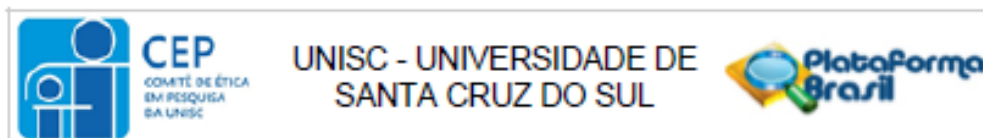
”.

Santa Cruz do Sul, 10 de novembro de 2016.



Miria Suzana Burgos

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DE APROVAÇÃO DA PESQUISA NA PLATAFORMA BRASIL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RESISTÊNCIA À INSULINA RELACIONADA COM OS COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Pesquisador: Miriam Beatris Reckziegel

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 63187316.0.0000.5343

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.885.957

Apresentação do Projeto:

Esse projeto pretende Relacionar os níveis de resistência à Insulina, avaliados através do TyG, com componentes e demais marcadores da síndrome metabólica,

Identificando se índices alterados de resistência à Insulina predizem agravos nos componentes da síndrome metabólica, no decorrer de 3 anos.

Metodologia: Estudo longitudinal de coorte retrospectivo, que objetiva destacar o efeito de um ou mais fatores com o seguimento dos sujeitos ao longo do tempo, examinando dados coletados no passado. A população deste estudo são crianças e adolescentes, com idades entre sete e

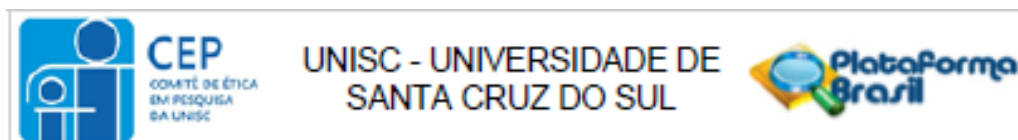
dezessete anos, de ambos os sexos, matriculados em escolas públicas e privadas, da zona urbana e rural do município de Santa Cruz do Sul, RS,

Brasil, selecionadas de dois bancos de dados de pesquisas transversais, envolvendo dados secundários. Serão utilizadas avaliações

antropométricas, fisiológicas e bioquímicas, além de marcadores de resistência à Insulina, entre os quais TyG, e componentes da síndrome

metabólica. Os escolares devem ter realizados as avaliações e comparecido na reavaliação para permitir o acompanhamento. A análise dos dados

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário **CEP:** 96.815-900
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 1.885.957

será realizada através do SPSS, versão 20,0. O teste de Shapiro-Wilk será utilizado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis, e para caracterização da amostra a média e desvio-padrão (variáveis com distribuição normal), mediana e amplitude interquartilica (para as que não atenderam à pressuposição da normalidade). Para comparar as médias entre os grupos utilizado o teste t de Student e o teste de Mann-Whitney.

Posteriormente a concordância do TyG com o HOMA-IR e demais marcadores da resistência à Insulina será realizada através da análise de sensibilidade, especificidade, razões de verossimilhança e curvas ROC, buscando definir os pontos de corte para a população pediátrica. Já a incidência dos componentes da SM, no seguimento de três anos, pela estimativa de frequência do desfecho será feita pelo cálculo do risco relativo e razão de chances (odds). Para todos os testes estatísticos empregados, serão consideradas diferenças significativas para $p0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

Relacionar os níveis de resistência à Insulina, avaliados através do TyG, com componentes e demais marcadores da síndrome metabólica, identificando se índices alterados de resistência à Insulina predizem agravos nos componentes da síndrome metabólica, no decorrer de 3 anos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos para os sujeitos pois se tratam de dados secundários, portanto já coletados.

Benefícios:

Este estudo com crianças e adolescentes busca massificar a identificação da resistência à Insulina com marcadores simplificados, em alternativa à metodologia sofisticada e de difícil aplicação a um grande número de sujeitos. Assim, poderá proporcionar nova abordagem na população pediátrica, que necessita de diagnóstico precoce de alterações metabólicas, quando se busca a promoção da saúde e a prevenção de doenças. Alternativa de fornecimento de ferramentas, com exames bioquímicos básicos e disponíveis, o que permitirá a implementação de ações farmacológicas e não farmacológicas requeridas em crianças e adolescentes em risco de desenvolver doenças crônico-degenerativas.

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-900
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7680 E-mail: cep@unisc.br



UNISC - UNIVERSIDADE DE
SANTA CRUZ DO SUL



Continuação do Parecer: 1.885.957

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

OBS.: As crianças e adolescentes participantes deste estudo foram convidados a participar da pesquisa e entregue aos pais ou responsáveis o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), obrigatoriamente assinado pelos mesmos. Termo esse assinado também pelos pesquisadores com o comprometimento de manter os dados em sigilo, sendo os sujeitos identificados por códigos, respeitando a privacidade dos mesmos, como também pela segurança dos procedimentos realizados.

Ressalta-se que os dados a serem utilizados já foram coletados em 2011 e 2014 (março a dezembro). A utilização dos mesmos foi autorizada pela coordenadora da referida pesquisa, Dra. Miriam Suzana Burgos, docente do Departamento de Educação Física e Saúde da UNISC (ANEXO B).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de acordo

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado e em condições de ser executado.

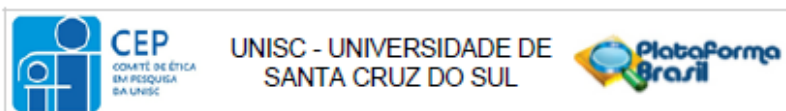
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_826662.pdf	12/12/2016 15:54:49		Acelto
Outros	Carta_de_Autorizacao.pdf	12/12/2016 15:47:33	Miriam Beatris Reckzlegel	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	12/12/2016 15:45:30	Miriam Beatris Reckzlegel	Acelto
Orçamento	Orcamento.pdf	12/12/2016 15:44:22	Miriam Beatris Reckzlegel	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Miriam_Reckzlegel.pdf	16/11/2016 12:14:33	Miriam Beatris Reckzlegel	Acelto
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/11/2016 12:12:16	Miriam Beatris Reckzlegel	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-900
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7680 E-mail: cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 1.685.957

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 05 de Janeiro de 2017

Assinado por:
Renato Nunes
(Coordenador)

APÊNDICE A – TCLE – COLETA FASE II - 2011

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do escolar: _____

Escola: _____

Pesquisa: AVALIAÇÃO DE INDICADORES BIOQUÍMICOS DE SAÚDE DE ESCOLARES USANDO ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO, POLIMORFISMOS, SAÚDE BUCAL E FATORES RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA: UM ESTUDO EM SANTA CRUZ DO SUL – FASE II

Investigador: Prof.^a Dra. Miria Suzana Burgos, do Curso de Educação Física (51- 3713-1116 / 51- 9672-7170)

Objetivos e benefícios

Você está sendo convidada a autorizar o seu (sua) filho (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo principal é verificar a saúde dos escolares principalmente nos aspectos: fatores de risco, aptidão física e análise do sangue. **Os benefícios principais desta pesquisa serão:** possibilidade de participação em uma pesquisa com avaliação de exercícios físicos, identificação de fatores de risco cardiovasculares, avaliação da pressão arterial, perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos), glicemia e aptidão física, além da detecção de polimorfismos genéticos, podendo avaliar predisposição a fatores de risco cardiovasculares. Você receberá, sem custo algum, um laudo com os resultados da avaliação sanguínea e da condição da saúde da presente pesquisa.

Procedimentos

Para realizar essa pesquisa será necessária a **coleta de sangue**. O escolar deverá estar em jejum e não fazer **exercícios físicos por 12 horas antes da coleta de sangue**. Para tanto, serão coletados cerca de 10 mL de sangue da veia do braço e, ainda, para quem concordar, será coletado uma gota de sangue de um dos dedos da mão, a partir de uma pequena picada.

Local de estudo

Os procedimentos da **coleta de sangue, avaliação antropométrica** (peso, altura e pregas cutâneas, cintura quadril), verificação da **pressão arterial, frequência cardíaca** de repouso, testes de **aptidão física** (flexibilidade, abdominal, agilidade, velocidade, resistência geral, força dos músculos dos membros superiores e inferiores) e aplicação de um **questionário** sobre estilo de vida serão realizados no bloco 42 da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). As análises de sangue (glicemia, colesterol, triglicerídeos) e genéticas serão realizadas nos laboratórios de Bioquímica e de Genética e Biotecnologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC).

Riscos e desconfortos

Para a coleta de sangue, será utilizado **material totalmente descartável** e um **profissional devidamente capacitado** fará a coleta, **respeitando as normas de biossegurança**. Embora não haja risco para a sua saúde, a coleta de sangue pode ocasionar, eventualmente, um pequeno arroxamento na região da punção, que desaparece, em poucos dias. Os demais procedimentos (exames) serão feitos em material já coletado e congelado para posterior exame e por isso não causarão desconfortos aos participantes do estudo. Todo o exame será realizado respeitando as normas de biossegurança.

Desistência na participação do estudo

A participação de cada indivíduo nesse estudo é voluntária, ou seja, quem não quiser participar do estudo estará livre para fazê-lo sem que haja qualquer perda no atendimento de seus problemas de saúde a que tem direito. Se concordar em participar do estudo e mudar de ideia no decorrer do mesmo, estará livre para fazê-lo, e da mesma forma não sofrerá perdas relacionadas ao atendimento a que tem direito para seus problemas de saúde.

Gostaria de ser comunicado dos resultados desta pesquisa?

- Sim, gostaria.
 Não gostaria de ser comunicado dos resultados desta pesquisa.

Compensação financeira

Não haverá nenhum pagamento aos indivíduos que concordarem em participar do estudo, bem como os participantes do estudo não terão nenhum custo adicional relacionado aos procedimentos e recebimento do laudo com os resultados.

Confidencialidade das informações

Toda a informação individual que será fornecida pelo participante do estudo e os resultados dos exames realizados serão considerados confidenciais. Todos os questionários e materiais coletados serão identificados através de um código (número) criado na entrada do estudo; este código será a única identificação utilizada no banco de dados do estudo. Este banco será utilizado para análise dos dados e divulgação dos mesmos, no meio científico. Com relação às imagens (fotografias e filmagens) serão utilizadas somente para fins científicos de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores do estudo.

Perguntas e dúvidas relacionadas ao estudo

Este termo de consentimento explica o estudo que está sendo proposto e convida os indivíduos a participar; no entanto, se houver alguma dúvida, estas poderão ser esclarecidas, pela equipe do estudo pelos telefones: 51- 9672-7170 (pro^{fa} Míria). Demais dúvidas também poderão ser esclarecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (CEP), pelo telefone (51) 3717-7680.

Em caso de danos

Embora os testes não representem um risco à saúde, se durante a realização houver alguma ocorrência, prestaremos assistência para seu filho, na instituição participante.

Autorização para estocagem de material biológico

Permito que minha amostra de sangue seja guardada para ser utilizada em outra pesquisa, mediante protocolo de pesquisa autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISC, ficando, no entanto livre para solicitar a destruição da mesma a qualquer momento, se assim desejar, (sem minha identificação e/ou mantendo minha privacidade).

- Sim, permito
 Não permito que minha amostra seja utilizada em novos estudos
 Desejo que minha amostra seja destruída após o fim do presente estudo.

O significado de sua assinatura

A sua assinatura abaixo significa que você entendeu a informação que lhe foi fornecida sobre o estudo e sobre o termo de consentimento. Se você assinar este documento significa que você concorda em participar deste estudo. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

 Assinatura do pai/responsável. Data:

 Assinatura do Coordenador do estudo. Data:

Obs: O presente documento, baseado nas diretrizes e normas regulamentares para pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/12), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do voluntário ou de seu responsável legal e outra com o pesquisador responsável.

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO - COLETA FASE II - 2011

TERMO DE ASSENTIMENTO

Nome do escolar: _____

Escola: _____

Pesquisa: AVALIAÇÃO DE INDICADORES BIOQUÍMICOS DE SAÚDE DE ESCOLARES USANDO ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO, POLIMORFISMOS, SAÚDE BUCAL E FATORES RELACIONADOS AO ESTILO DE VIDA: UM ESTUDO EM SANTA CRUZ DO SUL – FASE II

Queremos saber como está a saúde das crianças e adolescentes através de medidas, testes de corrida e exames de sangue. Eu vou informar você e convidá-lo a participar desta pesquisa. Você pode escolher se quer participar ou não. Discutimos esta pesquisa com seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo seu acordo. Se você vai participar na pesquisa, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas se você não deseja fazer parte na pesquisa, não é obrigado, até mesmo se seus pais concordarem. Você pode discutir qualquer coisa deste formulário com seus pais ou com quem você se sentir a vontade. Você pode decidir se quer participar ou não depois de ter conversado sobre a pesquisa e não é preciso decidir imediatamente. Pode haver algumas palavras que não entenda ou coisas que você quer que eu explique mais detalhadamente. Por favor, peça que pare a qualquer momento e eu explicarei.

Objetivos

Queremos fazer uma avaliação da sua saúde para ver como o seu corpo está, e para isso vamos fazer uma avaliação com exercícios físicos, medidas do seu corpo, avaliação da pressão arterial, e alguns componentes do seu sangue.

Escolha dos participantes

Estamos avaliando a saúde em crianças/adolescentes que são da sua idade, entre 7 e 17 anos de idade, que vivem nesta cidade. Nesta pesquisa estamos avaliando somente as crianças que o pai ou a mãe também participam.

Voluntariedade de Participação

Você não precisa participar desta pesquisa se não quiser. É você quem decide. Até mesmo se disser "sim" agora, poderá mudar de ideia depois, sem nenhum problema.

Procedimentos

Nós vamos fazer uma avaliação da sua saúde com um questionário que perguntará sobre o seu dia-a-dia, com medidas do seu corpo, teste de corrida e será tirado um pouco de sangue do seu braço. Todas as avaliações vão ser feitas por um professor ou profissional que conhece os testes e foi treinado para isso. Se você decidir fazer parte da pesquisa, deverá fazer os seguintes procedimentos: 1. Ficar em jejum (sem comer nenhum alimento) por 12 horas antes da avaliação. 2. Ir até a Unisc no dia marcado com você.

Riscos e desconfortos

Nenhum teste que faremos trará risco para a sua saúde, mas a coleta de sangue pode deixar um pequeno arroseamento na região onde for tirado o sangue, que desaparece, em poucos dias.

Benefícios

Você receberá um papel com os resultados da avaliação sanguínea e da sua condição da saúde e se você ou seus pais tiverem alguma dúvida, poderão nos perguntar sobre os resultados.

Confidencialidade

Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não compartilharemos informação sobre você para qualquer um que não trabalha na pesquisa. Qualquer informação sobre você terá um número ao invés de seu nome. Só os investigadores saberão qual é o seu número e manteremos em sigilo. Ela não será compartilhada com ninguém.

Assinatura da criança/adolescente: _____

Data: _____

Assinatura Pesquisador: _____

_____/_____/____

APÊNDICE C – TCLE – COLETA FASE III - 2014

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do escolar: _____

Escola: _____

**Pesquisa: SAÚDE DOS ESCOLARES – FASE III
AVALIAÇÃO DE INDICADORES BIOQUÍMICOS, GENÉTICOS, HEMATOLÓGICOS,
IMUNOLÓGICOS, POSTURAI, SOMATOMOTORES, SAÚDE BUCAL, FATORES DE
RISCO AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E ESTILO DE VIDA DE ESCOLARES:
um estudo em Santa Cruz do Sul-RS**

**Investigador: Prof.ª Dra. Miria Suzana Burgos, do Curso de Educação Física (51-
3713-1116 / 51- 9672-7170)**

Objetivos e benefícios

Você está sendo convidada a autorizar o seu (sua) filho (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo principal é verificar a saúde dos escolares principalmente nos aspectos: fatores de risco, aptidão física, desvios posturais, saúde bucal, hábitos nutricionais, orientação psicológica e desempenho cognitivo. Os benefícios principais desta pesquisa serão: possibilidade de participação em uma pesquisa com avaliação de indicadores bioquímicos, hematológicos e imunológicos (exame de sangue), testes de aptidão física, avaliação postural, nutricional, odontológica e psicológica (autoestima, cognição e atenção). Você receberá, sem custo algum, um laudo com os resultados da avaliação sanguínea e da condição da saúde bucal da presente pesquisa. Quando constatada alguma situação anormal, o escolar será encaminhado para assistência especializada na área da saúde.

Procedimentos

Para realizar essa pesquisa será necessária a coleta de sangue. O escolar deverá estar em jejum e não fazer exercícios físicos por 12 horas antes da coleta de sangue e de imagem. Para tanto, serão coletados cerca de 10 mL de sangue da veia do braço e, ainda, para quem concordar, será coletado uma gota de sangue de um dos dedos da mão, a partir de uma pequena picada. Para a avaliação de saúde bucal será necessário que o escolar fique sentado em uma cadeira de frente a uma janela de forma que obtenha a máxima iluminação natural. Para esteatose hepática será realizado exame de imagem no Hospital Santa Cruz do Sul. Na avaliação da postura corporal o escolar deverá estar com o mínimo de roupa possível ou com traje de banho, para realização de imagens através de fotografias digitais. Na avaliação da maturação o escolar deverá apontar a figura com a qual se identifica.

Local de estudo

Os procedimentos da coleta de sangue, avaliação antropométrica (peso, altura e pregas cutâneas, cintura quadril), verificação da pressão arterial, frequência cardíaca de repouso, testes de aptidão física (flexibilidade, abdominal, agilidade, velocidade, resistência geral, força dos músculos dos membros superiores e inferiores) e aplicação de um questionário sobre estilo de vida serão realizados no bloco 42 da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). As análises de sangue (glicemia, colesterol, triglicerídeos,

ALT, AST, interleucina-6, flisoprostano, adiponectina, leptina, insulina) serão realizadas nos laboratórios de Bioquímica e de Genética e Biotecnologia da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). A avaliação de esteatose hepática será realizada no Hospital Santa Cruz por um médico radiologista. A avaliação de saúde bucal também será realizada no bloco 42 da UNISC, sendo a mesma realizada por um dentista, bem como a avaliação da postura corporal, sendo esta realizada por um fisioterapeuta.

Riscos e desconfortos

Para a coleta de sangue, será utilizado material totalmente descartável e um profissional devidamente capacitado fará a coleta, respeitando as normas de biossegurança. Embora não haja risco para a sua saúde, a coleta de sangue pode ocasionar, eventualmente, um pequeno arroseamento na região da punção, que desaparece, em poucos dias. Para o exame de imagem não há nenhum efeito colateral e será realizado por um médico radiologista com mais de 10 anos de experiência. Os demais procedimentos (exames) serão feitos em material já coletado e congelado para posterior exame e por isso não causarão desconfortos aos participantes do estudo. Pela natureza do exame bucal, não existe possibilidade de risco ou desconforto. Todo o exame será realizado respeitando as normas de biossegurança.

Desistência na participação do estudo

A participação de cada indivíduo nesse estudo é voluntária, ou seja, quem não quiser participar do estudo estará livre para fazê-lo sem que haja qualquer perda no atendimento de seus problemas de saúde a que tem direito. Se concordar em participar do estudo e mudar de idéia no decorrer do mesmo, estará livre para fazê-lo, e da mesma forma não sofrerá perdas relacionadas ao atendimento a que tem direito para seus problemas de saúde.

Gostaria de ser comunicado dos resultados desta pesquisa?

- Sim, gostaria.
- Não gostaria de ser comunicado dos resultados desta pesquisa.

Compensação financeira

Não haverá nenhum pagamento aos indivíduos que concordarem em participar do estudo, bem como os participantes do estudo não terão nenhum custo adicional relacionado aos procedimentos e recebimento do laudo com os resultados.

Confidencialidade das informações

Toda a informação individual que será fornecida pelo participante do estudo e os resultados dos exames realizados serão considerados confidenciais. Todos os questionários e materiais coletados serão identificados através de um código (número) criado na entrada do estudo; este código será a única identificação utilizada no banco de dados do estudo. Este banco será utilizado para análise dos dados e divulgação dos mesmos, no meio científico. Com relação às imagens (fotografias e filmagens) serão utilizadas somente para fins científicos de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos pesquisadores do estudo.

Perguntas e dúvidas relacionadas ao estudo

Este termo de consentimento explica o estudo que está sendo proposto e convida os indivíduos a participar; no entanto, se houver alguma dúvida, estas poderão ser esclarecidas, pela equipe do estudo pelos telefones: 9672-7170 (profª Míria Burgos). Demais dúvidas também poderão ser esclarecidas pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul (CEP), pelo telefone (51) 3717-7680.

Em caso de danos

Se o participante do estudo acha que teve algum problema de saúde, relacionado com a sua participação no estudo, o tratamento será fornecido pelo SUS, na instituição participante.

Autorização para estocagem de material biológico

Permito que minha amostra de sangue seja guardada para ser utilizada em outra pesquisa, mediante protocolo de pesquisa autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNISC, ficando, no entanto livre para solicitar a destruição da mesma a qualquer momento, se assim desejar; (sem minha identificação e/ou mantendo minha privacidade).

- () Sim, permito
- () Não permito que minha amostra seja utilizada em novos estudos
- () Desejo que minha amostra seja destruída após o fim do presente estudo.

O significado de sua assinatura

A sua assinatura abaixo significa que você entendeu a informação que lhe foi fornecida sobre o estudo e sobre o termo de consentimento. Se você assinar este documento significa que você concorda em participar deste estudo. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Assinatura do pai/responsável. Data:

Assinatura do Coordenador do estudo. Data:

Obs: O presente documento, baseado nas diretrizes e normas regulamentares para pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 466/12), será assinado em duas vias, de igual teor, ficando uma em poder do voluntário ou de seu responsável legal e outra com o pesquisador responsável.

APÊNDICE D – TERMO DE ASSENTIMENTO - COLETA FASE III - 2014

TERMO DE ASSENTIMENTO

Nome do escolar: _____
Escola: _____

Prezado(a) aluno(a),

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “SAÚDE DOS ESCOLARES – FASE III. AVALIAÇÃO DE INDICADORES BIOQUÍMICOS, GENÉTICOS, HEMATOLOGICOS, IMUNOLÓGICOS, POSTURAI, SOMATOMOTORES, SAÚDE BUCAL, FATORES DE RISCO AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E ESTILO DE VIDA DE ESCOLARES: um estudo em Santa Cruz do Sul-RS”, cujo **objetivo principal** é verificar a saúde dos escolares, principalmente nos aspectos: fatores de risco, aptidão física, desvios posturais, saúde bucal, hábitos nutricionais, orientação psicológica e desempenho cognitivo.

Os benefícios principais desta pesquisa serão: Você receberá, sem custo algum, um laudo com os resultados da avaliação sanguínea (glicemia, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides e hemograma), parasitologia e exame de urina. Quando constatada alguma situação anormal, o escolar será encaminhado para assistência especializada na área da saúde.

Para realizar essa pesquisa será necessária a **coleta de sangue**. Você deverá estar em **jejum e não fazer exercícios físicos por 12 horas antes da coleta de sangue**. Para tanto, serão coletados cerca de 10 mL de sangue da veia do braço. Você também participará de avaliação de testes de aptidão física (flexibilidade, força abdominal, força dos músculos dos membros inferiores e superiores, velocidade, agilidade, resistência 6 minutos, fatores de risco (peso, estatura, pressão arterial, dobras cutâneas, perímetros e circunferências), maturação sexual e preenchimento de questionários referente ao estilo de vida, hábitos nutricionais, avaliações psicológicas e cognitivas. Estas avaliações serão realizadas antes e após a intervenção. Todos os procedimentos serão realizados na UNISC, por profissionais e acadêmicos.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. A sua participação nesse estudo é voluntária, ou seja, quem não quiser participar do estudo estará livre para fazê-lo sem que haja qualquer perda no atendimento de seus problemas de saúde a que tem direito. Se concordar em participar do estudo e mudar de ideia no decorrer do mesmo, estará livre para fazê-lo, e da mesma forma não sofrerá perdas relacionadas ao atendimento a que tem direito para seus problemas de saúde. Os resultados estarão à sua disposição quando finalizado o estudo. Seu nome ou o material que indique sua participação não será divulgado sem a permissão do responsável por você.

A sua assinatura abaixo significa que você entendeu a informação que lhe foi fornecida sobre o estudo e sobre o termo de consentimento. Se você assinar este documento significa que você concorda em participar deste estudo. Você receberá uma cópia deste termo de consentimento.

Assinatura do(a) aluno (a). Data:

Assinatura do pesquisador responsável. Data: