

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

**AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA ENTRE  
DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE  
SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

TESE DE DOUTORADO

CÉZANE PRISCILA REUTER

Porto Alegre, Brasil

2017

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

**AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA ENTRE  
DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE  
SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

CÉZANE PRISCILA REUTER

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<sup>a</sup>. Dra. Elza Daniel de Mello**

Porto Alegre, Brasil

2017

### CIP - Catalogação na Publicação

Reuter, Cézane Priscila  
AVALIAÇÃO DA CONCORDÂNCIA ENTRE DIFERENTES MÉTODOS  
DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES / Cézane Priscila Reuter. -- 2017.  
156 f.

Orientador: 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, 2017.

1. Síndrome X Metabólica. 2. Criança. 3.  
Adolescente. I. de Mello, Elza Daniel , 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:

29/06/2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

**Prof. Dra. Denise Zaffari**

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

**Prof. Dra. Flávia Meyer**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

**Prof. Dr. Lauro José Gregianin**

Programa de Pós graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

*Dedico este trabalho à duas pessoas especiais  
em minha vida.*

*À Dra. Miria Suzana Burgos, exemplo de  
pesquisadora e professora.*

*Ao Eduardo Goettert Burgos, meu  
companheiro de todas as horas.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Dra. Elza Daniel de Mello, pela oportunidade em trabalharmos juntas. Por toda a sua dedicação com o desenvolvimento deste trabalho, sua competência e disponibilidade.

À Dra. Miria Suzana Burgos, por todo o apoio recebido, desde a iniciação científica. Por toda a sua dedicação comigo e com o desenvolvimento deste estudo.

Aos bolsistas do Mestrado em Promoção da Saúde e dos Cursos de Graduação envolvidos na pesquisa “Saúde dos Escolares”;

Ao Professor Dr. Lars Bo Andersen, por compartilhar sua experiência com a utilização do escore de risco metabólico em escolares. Pela gentileza em sempre responder as minhas dúvidas.

Aos escolares da pesquisa “Saúde dos Escolares”, por participarem da coleta de dados e contribuírem para o desenvolvimento deste estudo, bem como às escolas participantes, por acreditarem em nosso trabalho.

À Secretária do Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente Rosane Blanguer e a bolsista Tábata Crispin, por sempre me auxiliarem.

A todos que contribuíram com o desenvolvimento deste estudo, o meu muito obrigada!

## RESUMO

**Introdução:** Estudos com adolescentes tem demonstrado baixa prevalência de síndrome metabólica (SM) utilizando os atuais critérios para diagnóstico. Para crianças ainda não existe classificação para esta condição, sendo utilizados pontos de corte adaptados para a população adulta ou apenas dados do histórico familiar. Além disso, os atuais critérios não apresentam concordância no diagnóstico, não havendo um consenso do melhor a ser utilização para a população infanto-juvenil. Alguns estudos internacionais tem utilizado um novo critério, baseado na avaliação do risco metabólico (RM), por meio de um escore contínuo (*continuous metabolic risk score*; cMetS). Porém, na população infanto-juvenil brasileira, este escore ainda foi pouco explorado. **Objetivo:** Avaliar a concordância entre os principais critérios de diagnóstico de SM e a validade do cMetS em adolescentes de 10 a 17 anos de idade e testar a aplicação deste escore em crianças com menos de 10 anos. **Método:** Estudo transversal composto por uma amostra de 2400 escolares, sendo 1739 adolescentes, de ambos os sexos, do município de Santa Cruz do Sul-RS. Foram utilizados três diferentes critérios para o diagnóstico da SM em adolescentes: *International Diabetes Federation* (IDF), Ferranti e Cook. A concordância entre os critérios foi avaliada por meio do teste de Kappa. O cMetS foi calculado utilizando a soma do escore Z de seis fatores de risco às doenças cardiovasculares (DCV): circunferência da cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), níveis séricos de triglicerídeos (TG), colesterol de alta densidade (HDL-c; *high density lipoprotein*) e glicose, e aptidão cardiorrespiratória (APCR). Os valores de HDL-c e APCR foram multiplicados por -1, por indicarem uma relação inversa com os fatores de risco às DCV. Foram criados pontos de corte para o cMetS, considerando como referência os três critérios para SM, por meio da curva ROC (*receiver operator characteristic*). Para crianças, foi realizado o agrupamento dos fatores de risco às DCV. Foram considerados como RM os valores de CC, PAS, TG e glicose no último quartil e de HDL-c e APCR no primeiro quartil. Os valores médios do cMetS foram comparados de acordo com o número de fatores de risco agregados. A análise de componentes principais também foi utilizada para avaliar a agregação entre os fatores de risco nas crianças. **Resultados:** Foi encontrada baixa prevalência de SM nos adolescentes (1,9% para Cook, 5,0% para Ferranti e 2,1% para IDF). Foi demonstrada concordância regular (Ferranti – IDF) e moderada (Cook – Ferranti; Cook – IDF) entre os critérios. A alteração na PAS foi a condição mais frequente em todos os critérios e as menos frequentes foram nos níveis séricos de glicose (Cook e Ferranti) e de HDL-c (IDF). O melhor ponto de corte para o cMetS foi estabelecido em 3,40 para meninos (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 92,9%; AUC: 0,978) e 3,61 para meninas (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 93,1%; AUC: 0,991). Para estes pontos de corte, foi encontrado RM em 8,9% dos adolescentes (9,4% para o sexo masculino e 8,5% para o sexo feminino). Foi obtida relação linear entre os valores médios do cMetS com o número de componentes da SM (média de cMetS de -1,09 para nenhum componente presente e 6,66 para 3 componentes ou mais). Em crianças, o agrupamento dos fatores de risco foi evidenciado em 10% da amostra. O cMetS demonstrou relação linear com o aumento do número de fatores de risco às DCV (nenhum fator de risco: -3,29 para ambos os sexos; 5 fatores de risco: 7,45 para o sexo masculino e 7,25 para o sexo feminino). **Conclusões:** A baixa prevalência de SM e a baixa concordância entre os critérios existentes sugere a necessidade de elaboração de novos critérios para diagnóstico de SM na população infanto-juvenil. A utilização do cMetS parece ser válida para crianças e adolescentes e consegue detectar maior proporção de escolares com RM, em comparação aos atuais critérios para diagnóstico de SM.

**Palavras-chave:** Síndrome X Metabólica; Criança; Adolescente

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies with adolescents have shown a low prevalence of metabolic syndrome (MS) with the current criteria for diagnosis. For children, there is no classification for this condition, using adapted cutoff points for adults or using family history data. In addition, the current criteria do not present concordance in the diagnosis, and there is no consensus of the best criterion to be use for child and adolescent population. Thus, international studies have used a new approach, based on the continuous metabolic risk score (cMetS). However, in the Brazilian infant and juvenile population, this score was little explored. **Objective:** To evaluate the agreement between the main methods of diagnosis of MS and the validity of the cMetS in adolescents aged 10 to 17 years and to test the application of this score in children under 10 years. **Method:** a cross-sectional study comprised a sample of 2,400 schoolchildren, of these 1,739 are adolescents, of both sexes, from the city of Santa Cruz do Sul-RS. Three different criteria were used to diagnose MS in adolescents: International Diabetes Federation (IDF), Ferranti and Cook. The agreement between the criteria was evaluated through the Kappa test. cMetS was calculated using the sum of the Z score of six cardiovascular disease (CVD) risk factors: waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), glucose and cardiorespiratory fitness (CRF). HDL-c and CRF values were multiplied by -1, as they indicated an inverse relationship with the CVD risk factors. Cutoff points were created for cMetS, considering the three criteria for MS, using the receiver operator characteristic (ROC) curve. For children, the grouping of risk factors for CVD was evaluated. The values of WC, SBP, TG and glucose in the last quartile and of HDL-c and CRF in the first quartile were considered as metabolic risk. The mean values of cMetS were compared according to the number of clustered risk factors. Principal component analysis was also used to assess aggregation among risk factors in children. **Results:** There was a low prevalence of MS in adolescents (1.9% for Cook, 5.0% for Ferranti and 2.1% for IDF). Regular (Ferranti - IDF) and moderate (Cook - Ferranti; Cook - IDF) agreement was demonstrated among the criteria. High blood pressure was the most frequent condition in all criteria and the least frequent were high levels of glucose (Cook and Ferranti) and low levels of HDL-c (IDF). The best cutoff point for cMetS was set at 3.40 for boys (sensitivity: 100.0%, specificity: 92.9%, AUC: 0.978) and 3.61 for girls (sensitivity: 100.0%; specificity: 93.1%, AUC: 0.991). For these cutoff points, metabolic risk was found in 8.9% of adolescents (9.4% for boys and 8.5% for girls). A linear relationship was found between the mean values of cMetS and the number of components of MS (cMetS mean of -1.09 for no component present and 6.66 for three components or more). In children, the cluster of risk factors was evidenced in 10% of the sample. cMetS demonstrated a linear relationship with the increase in the number of risk factors for CVD (no risk factor: -3.29 for boys and girls, 5 risk factors: 7.45 for boys and 7.25 for girls), also valid for children. **Conclusions:** The low prevalence of MS and the low agreement between the existing criteria suggests the elaboration of new criteria for the diagnosis of MS for schoolchildren. The use of cMetS is valid for children and adolescents and is able to detect a greater proportion of students with metabolic risk, compared to the current criteria for diagnosis of MS.

**Keywords:** Metabolic Syndrome X; Child; Adolescent



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Tese

|   |    |
|---|----|
| Figura 1 - Contribuição do tecido adiposo branco no desenvolvimento da obesidade e de alterações metabólicas..... | 22 |
| Figura 2 - Ações da resistência à insulina em diferentes tecidos.....   | 24 |
| Figura 3 - Papel dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina.....                                   | 26 |
| Figura 4 - Fatores de risco para síndrome metabólica.....   | 29 |

## LISTA DE TABELAS

### Tese

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1 – Critérios mais utilizados para diagnóstico de síndrome metabólica em adolescentes.....  | 16 |
| Tabela 2 – Parâmetros utilizados para o escore de risco metabólico em crianças e adolescentes..... | 17 |
| Tabela 3 – Prevalência de síndrome metabólica em diferentes populações.....                        | 19 |
| Tabela 4 – Critérios diagnósticos de síndrome metabólica em adolescentes.....                      | 37 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |   |
|---------|---|
| ABEP    | Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa             |
| ACP     | Análise de componentes principais                         |
| AGL     | Ácidos graxos livres                                      |
| ALT     | Alanina aminotransferase                                  |
| Ang     | Angiotensina  |
| APCR    | Aptidão cardiorrespiratória                               |
| APO-B   | Apolipoproteína-B   |
| AST     | Aspartato aminotransferase                                |
| ATP III | <i>Adult Treatment Panel III</i>                          |
| AUC     | <i>Area under the curve</i>                               |
| CEP     | Comitê de Ética em Pesquisa                               |
| CC      | Circunferência da cintura                                 |
| CD36    | <i>Cluster</i> de diferenciação 36                        |
| cMetS   | <i>Continuous metabolic risk score</i>                    |
| CT      | Colesterol total  |
| DCV     | Doença cardiovascular                                     |
| DPP-4   | Dipeptidil peptidase 4                                    |
| HAS     | Hipertensão arterial sistêmica                            |
| HDL-c   | <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>               |
| HOMA-IR | <i>Homeostatic model assessment of insulin resistance</i> |
| ICAM-1  | Molécula de adesão intercelular 1                         |
| IDF     | <i>International Diabetes Federation</i>                  |
| KMO     | Kaiser-Meyer-Olkin  |
| LDL-c   | <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>                |
| MCP-1   | Proteína quimioatratadora de monócitos                    |
| MIP     | Proteína inflamatória de macrófagos                       |
| NCEP    | <i>National Cholesterol Education Program</i>             |
| PAI-1   | Inibidor do ativador do plasminogênio 1                   |
| PAS     | Pressão arterial sistólica                                |
| PAD     | Pressão arterial diastólica                               |
| PAM     | Pressão arterial média                                    |

|        |  |
|--------|--|
| ROC    | <i>Receiver operator characteristic</i>            |
| RI     | Resistência à insulina                             |
| RM     | Risco metabólico                                   |
| SM     | Síndrome metabólica                                |
| SPSS   | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| TAB    | Tecido adiposo branco                              |
| TAM    | Tecido adiposo marrom                              |
| TG     | Triglicerídeos                                     |
| UNISC  | Universidade de Santa Cruz do Sul                  |
| VCAM-1 | Molécula de adesão de célula vascular 1            |
| VLDL   | <i>Very low-density lipoprotein</i>                |

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>   | <b>14</b> |
| 2.1 Síndrome metabólica na infância e adolescência.....  | 14        |
| 2.2 Importância da obesidade no desenvolvimento da síndrome metabólica.....                              | 17        |
| 2.3 Obesidade e síndrome metabólica.....   | 19        |
| 2.4 O papel regulador da insulina e o metabolismo da glicose na síndrome metabólica.....                 | 22        |
| 2.5 Contribuição dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina e da síndrome metabólica..... | 24        |
| 2.6 Marcadores hepáticos e renal associados à síndrome metabólica.....                                   | 27        |
| 2.7 Papel do estilo de vida na síndrome metabólica.....  | 28        |
| <b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>4. OBJETIVOS.....</b>   | <b>34</b> |
| 4.1 Objetivo geral.....  | 34        |
| 4.2 Objetivos específicos.....   | 34        |
| <b>5. MÉTODOS.....</b>   | <b>35</b> |
| 5.1 Sujeitos do estudo.....  | 35        |
| 5.2 Delineamento metodológico.....   | 35        |
| 5.3 Técnicas e instrumentos de coleta.....   | 35        |
| 5.4 Cálculo da amostra.....  | 38        |
| 5.5 Análise estatística.....   | 39        |
| 5.6 Considerações éticas.....  | 40        |
| <b>6. REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>41</b> |
| <b>7. ARTIGOS ORIGINAIS.....</b>   | <b>51</b> |
| 7.1 Artigo original 1 – Português.....   | 51        |
| 7.2 Artigo original 2 – Português.....   | 52        |
| 7.3 Artigo original 3 – Português.....   | 53        |
| <b>8. CONCLUSÕES.....</b>  | <b>54</b> |
| <b>9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....</b>  | <b>56</b> |
| <b>10. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....</b>   | <b>57</b> |
| ANEXO A – Carta de autorização para utilização dos dados.....  | 59        |
| ANEXO B – Carta de aprovação da pesquisa no CEP-UNISC.....   | 60        |

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pelo conjunto de três ou mais desordens metabólicas, relacionada com um risco para doenças cardiovasculares (DCV) (KAUR, 2014). A etiologia da SM envolve obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), níveis séricos elevados de triglicerídeos e glicose, e baixos níveis séricos de colesterol de alta densidade (HDL-c; *High-Density Lipoprotein*) (EISENMANN *et al.*, 2010; MIRANDA *et al.*, 2005).

A obesidade é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da SM (GUZMÁN-GUZMÁN *et al.*, 2014). Na infância e adolescência, a prevalência de SM em indivíduos obesos varia entre 19 a 45%, percentual bastante superior em comparação àqueles que apresentam peso saudável (<2%) (LAURSON *et al.*, 2014; GUZMÁN-GUZMÁN *et al.*, 2014). O índice de massa corporal (IMC) ou a circunferência da cintura (CC) são os indicadores de obesidade (total e central, respectivamente) utilizados nos critérios para classificação da SM (BRAMBILLA *et al.*, 2007). Apesar disso, a obesidade abdominal tem se mostrado o componente principal no grupamento dos fatores de risco metabólico (RM) (WANG *et al.*, 2013). Por outro lado, o uso combinado destes dois indicadores de obesidade aumentaria a sensibilidade no diagnóstico da SM (TAKAHASHI *et al.*, 2009). No entanto, a presença de obesidade não é obrigatória em alguns critérios para diagnóstico de SM, como de Cook e cols. (2003) e Ferranti e cols. (2004). Além da obesidade, a resistência à insulina (RI) é uma característica central da SM (MIRANDA *et al.*, 2005), sendo a hipótese mais aceita para descrever a fisiopatologia deste conjunto de desordens metabólicas (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Além destes fatores, o aumento do risco cardiometabólico na infância e adolescência também está associado com a inatividade física (LEE *et al.*, 2016). A prática de exercícios

físicos promove melhora nos níveis de aptidão cardiorrespiratória (APCR), a qual apresenta um papel cardioprotetor em crianças e adolescentes (KNAEPS *et al.*, 2016; BAILEY *et al.*, 2012). Dessa forma, a prática de exercícios físicos, desde cedo, é importante para a promoção da saúde (BUCHAN *et al.*, 2013). No entanto, no Brasil, mesmo durante as aulas de Educação Física, as atividades praticadas pelos escolares não atingem o limite mínimo necessário para que ocorram benefícios à saúde do escolar (KREMER; REICHERT; HALLAL, 2012).

Apesar de ser extensamente estudada na população adulta, a SM ainda é pouco explorada na população infanto-juvenil (PITANGUEIRA *et al.*, 2014), devido, principalmente, ao fato de não existir um consenso sobre o melhor critério diagnóstico (WEISS; BREMER; LUSTIG; 2013; PERGHER; MELO; HALPERN, 2010; BRAMBILLA *et al.*, 2007). Entre os critérios mais utilizados para o diagnóstico de SM em adolescentes estão o do *International Diabetes Federation* (IDF, 2007), Cook e cols. (2003) e Ferranti e cols. (2004). Atualmente, está sendo descrito na literatura o escore contínuo de risco metabólico (*continuous metabolic risk score*; cMetS), que consiste na utilização do somatório do escore Z dos fatores de risco às DCVs, sendo considerado mais sensível, em comparação aos atuais critérios para diagnóstico de SM (HESSE; YOUNG; MURRAY, 2016).

Nesse sentido, sabendo que os critérios atuais diagnosticam apenas um décimo de adolescentes com RM, Andersen e cols. (2015) reforçam a necessidade em se mudar os critérios diagnósticos para SM, permitindo iniciativas preventivas mais precoces, de forma mais fácil e eficaz do que o tratamento da doença já instalada. Além disso, para crianças ainda não se faz o diagnóstico de SM, mas sim do risco em se desenvolver SM (IDF, 2007). No entanto, o desenvolvimento de fatores de risco para SM pode iniciar durante a infância (JAGO *et al.*, 2011; BURGOS *et al.*, 2015), sendo importante uma definição universal da SM nesta população, facilitando a identificação e tratamento precoce desta condição (CHEN; BERENSON, 2007).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Apesar da SM ser extensamente estudada, há uma grande discussão sobre o seu principal desencadeador, sendo a obesidade central e a RI as principais desordens relacionadas, as quais são decorrentes principalmente do estilo de vida (GRUNDY, 2007). Além disso, diferentes vias metabólicas podem ser influenciadas pela presença de SM (MELKA *et al.*, 2013), como o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias e a diminuição da produção de adipocinas cardioprotetoras (ABU-FARHA; BEHBEHANI; ELKUM, 2014), os níveis séricos elevados de ácido úrico (BILLIET *et al.*, 2014), alanina aminotransferase (ALT) (KUNUTSOR; SEDDOH, 2014), gama-glutamil transferase (VIITASALO *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2012), homocisteína (YAKUB *et al.*, 2014) e apolipoproteína-B (Apo-B), (HIRSCHLER *et al.*, 2014) e a presença de microalbuminúria (INVITTI *et al.*, 2006), demonstrando a complexidade desta condição.

### 2.1 Classificação da síndrome metabólica

A SM é um importante problema de saúde já presente na infância e adolescência (TAILOR *et al.*, 2010). Entre os achados clínicos mais comuns associados à SM, estão dislipidemia, obesidade central, HAS e alterações no perfil glicêmico (intolerância à glicose ou *diabetes mellitus*) (MIRANDA *et al.*, 2005), os quais já são evidenciados em jovens (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Dessa forma, a definição de critérios para diagnóstico da SM na infância e adolescência é de suma importância para um diagnóstico e manejo precoces, com o intuito de diminuir a ocorrência de desfechos cardiovasculares graves. Porém, não há definição padronizada de SM para a população infanto-juvenil, sendo utilizadas adaptações de critérios para adultos (PERGHER; MELO; HALPERN, 2010), como é o caso do critério do *National*



*Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III) (NIH/NHLBI, 2002), que foi posteriormente modificado por Cook e cols. (2003) e Ferranti e cols. (2004). Na tabela 1, estão descritos os principais critérios utilizados para definição da SM na população infanto-juvenil.

**Tabela 1.** Critérios mais utilizados para diagnóstico de síndrome metabólica em adolescentes

|                     | IDF (2007)                          | Cook e cols. (2003)         | Ferranti e cols. (2004)     |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Faixa etária</b> | 10 a 15 anos                        | 12 a 19 anos                | ≥ 12 anos                   |
| <b>Diagnóstico</b>  | Obesidade abdominal + 2 componentes | ≥ 3 componentes             | ≥ 3 componentes             |
| <b>TG</b>           | ≥ 150 mg/dL                         | ≥ 110 mg/dL                 | ≥ 100 mg/dL                 |
| <b>HDL-c</b>        | < 40 mg/dL                          | ≤ 40 mg/dL                  | < 50 mg/dL*                 |
| <b>Glicose</b>      | ≥ 100 mg/dL                         | ≥ 110 mg/dL                 | ≥ 110 mg/dL                 |
| <b>CC</b>           | > percentil 90 <sup>1</sup>         | > percentil 90 <sup>1</sup> | > percentil 75 <sup>1</sup> |
| <b>PAS</b>          | ≥ 130 mmHg                          | > percentil 90 <sup>2</sup> | > percentil 90 <sup>2</sup> |
| <b>PAD</b>          | ≥ 85 mmHg                           | -                           | -                           |

TG: triglicerídeos; HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol*; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; \*em meninos com idade entre 15 a 19 anos: < 45mg/dl; <sup>1</sup>de acordo com sexo e idade; <sup>2</sup>de acordo com sexo, idade e estatura; IDF: *International Diabetes Federation*.

É difícil analisar a prevalência de SM nessa população de forma adequada, uma vez que cada critério anteriormente citado utiliza pontos de corte diferentes para definição de anormalidade (KELISHADI, 2007). Nesse sentido, Andersen e cols. (2015) salientam a importância em se mudar os atuais critérios diagnósticos para SM, os quais identificam apenas um décimo de adolescentes com RM. A utilização do cMetS permitiria iniciativas de prevenção precoces.

Dessa forma, a literatura tem valorizado e discutido a utilização do cMetS, que utiliza a soma do escore Z dos fatores de risco cardiovasculares, o qual tem sido amplamente utilizado em países Europeus (ANDERSEN *et al.*, 2006; ANDERSEN *et al.*, 2008; ANDERSEN *et al.*, 2015; VIITASALO *et al.*, 2014). Com o emprego desse critério, o diagnóstico das alterações metabólicas seria mais sensível, podendo até informar um grau de gravidade (HESSE; YOUNG; MURRAY, 2016). Os parâmetros avaliados, de acordo com

Andersen e cols. (2006), Mota e cols. (2013), Eisenmann e cols. (2010) e Viitasalo e cols. (2014), podem ser visualizados na tabela 2.

**Tabela 2.** Parâmetros utilizados para o escore de risco metabólico em crianças e adolescentes

|                        | Andersen e cols. (2006) | Mota e cols. (2013) | Eisenmann e cols. (2010) | Viitasalo e cols. (2014) |
|------------------------|-------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>TG</b>              | Sim                     | Sim                 | Sim                      | Não                      |
| <b>CT</b>              | Não                     | Sim                 | Não                      | Não                      |
| <b>HDL-c</b>           | Não                     | Sim                 | Sim                      | Não                      |
| <b>Glicose</b>         | Não                     | Sim                 | Não                      | Sim                      |
| <b>CC</b>              | Não                     | Sim                 | Sim                      | Sim                      |
| <b>Dobras cutâneas</b> | Sim                     | Não                 | Não                      | Não                      |
| <b>PAS</b>             | Sim                     | Sim                 | Não                      | Não                      |
| <b>PAD</b>             | Não                     | Não                 | Não                      | Não                      |
| <b>PAM</b>             | Não                     | Não                 | Sim                      | Sim                      |
| <b>HOMA-IR</b>         | Sim                     | Não                 | Sim                      | Não                      |
| <b>Insulina</b>        | Não                     | Não                 | Não                      | Sim                      |
| <b>Razão TG/HDL-c</b>  | Não                     | Não                 | Não                      | Sim                      |
| <b>Razão CT/HDL-c</b>  | Sim                     | Não                 | Não                      | Não                      |
| <b>APCR</b>            | Sim                     | Não                 | Não                      | Não                      |

TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; HDL-c: *high density lipoprotein*; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; APCR: aptidão cardiorrespiratória.

Entre os critérios utilizados para avaliação do escore de RM, apenas o de Andersen e cols. (2006) incluiu os níveis de APCR. Os autores justificam a inclusão desse parâmetro, pois está associado com o perfil metabólico de risco em escolares. De fato, baixos níveis de APCR estão associados com o agrupamento de fatores de risco às DCV em crianças e adolescentes (STABELINI NETO *et al.*, 2014; ANDERSEN *et al.*, 2008; EKELUND *et al.*, 2007). Outros componentes também tem sido testados e incluídos no cMetS, como apolipoproteínas, leptina e adiponectina, considerados fatores de risco adicionais da SM (ANDERSEN *et al.*, 2015). No entanto, a utilização de diferentes variáveis para o cálculo do cMetS é um fator limitante para a comparação entre os estudos (EINSEMNAN, 2008).

## 2.2 Importância e prevalência da síndrome metabólica

A presença de SM, na infância e adolescência, já é bem estabelecida (RUTIGLIANO *et al.*, 2017). Dessa forma, seus componentes devem ser pesquisados desde cedo, pois alterações precoces estão associadas com um risco elevado de manutenção da SM na fase adulta, com a definida associação com graves desfechos cardiovasculares (KIM; LEE; LIM, 2017; SUN *et al.*, 2008; SUN *et al.*, 2007; MORRISON; FRIEDMAN; GRAY-MCGUIRE, 2007). É sabido que crianças diagnosticadas com SM apresentam um risco de duas a três vezes maior de apresentarem aterosclerose e diabetes tipo II quando adultos (MAGNUSSEN *et al.*, 2010). Morrison, Friedman e Gray-Mcguire (2007) também demonstraram que a SM, na infância e adolescência, é uma condição preditora de doenças cardiovasculares (DCVs) na fase adulta.

Apesar da presença de DCV seja evidenciada na fase adulta, os fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose já são frequentes na infância, como obesidade, HAS, dislipidemia e sedentarismo (RODRIGUES *et al.*, 2013). Estas alterações foram observadas em crianças e adolescentes de Santa Cruz do Sul-RS, população-alvo do presente estudo (REUTER *et al.*, 2016). A avaliação antropométrica indicou que 29,6% dos escolares apresentavam sobrepeso/obesidade, pelo IMC, 19,1% apresentavam obesidade abdominal, e 47,9% possuíam percentual de gordura moderadamente alto, alto ou muito alto. Além disso, 18,0% dos meninos e 10,8% das meninas tinham alterações na pressão arterial sistólica (PAS) (BURGOS *et al.*, 2015). A presença de dislipidemia também foi elevada (42,1%), bem como os baixos níveis de APCR (50,8%) (REUTER *et al.*, 2016). Quando os mesmos escolares foram avaliados de forma longitudinal, nos anos de 2005 e 2008, observou-se um aumento significativo na presença de percentual de gordura moderadamente alto, alto e muito alto entre as meninas, passando de 39,2%, em 2005, para 52,2% no ano de 2008. Entre os meninos,

observou-se aumento significativo na presença de PAS alterada (8,8% para 29,8%) (REUTER *et al.*, 2012).

Quando se analisa a prevalência de SM na população infanto-juvenil, os estudos são divergentes. Uma pesquisa de abrangência nacional demonstrou a presença de SM em 2,6% dos adolescentes avaliados, tendo sido utilizado o critério do IDF (2007) para o diagnóstico (KUSCHNIR *et al.*, 2016). A prevalência de SM também foi baixa nos estudos de Alvarez e cols. (2011) e de Faria e cols. (2014), que também utilizaram o critério do IDF, com 1,6% e 3,4%, respectivamente. No entanto, utilizando o critério de Cook e cols. (2003), uma pesquisa realizada no estado do Paraná identificou a presença de SM em 6,7% de adolescentes de 12 a 18 anos (STABELINI NETO *et al.*, 2012). Quando se utiliza o critério de Ferranti e cols. (2004), parece que a prevalência de SM aumenta, uma vez que, com este critério, a prevalência foi de 8,9% das crianças de Viçosa-MG (VILLA *et al.*, 2015) e de 12,8% de crianças e adolescentes de Mutuípe-BA (PITANGUEIRA *et al.*, 2014).

A prevalência de SM, em estudos internacionais com a população infanto-juvenil, também apresenta grande variação, conforme demonstrado na tabela 3.

**Tabela 3.** Prevalência de síndrome metabólica em diferentes populações

| <b>Autores</b>                        | <b>Local do estudo</b> | <b>Faixa etária (anos)</b> | <b>Critério utilizado</b> | <b>Prevalência de SM (%)</b> |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Rashidi <i>et al.</i> (2014)          | Ahvaz, Irã             | 10 – 19                    | ATP III (2002) modificado | 9,0                          |
| Villalobos Reyes <i>et al.</i> (2014) | Mérida, Venezuela      | 9 – 18                     | ATP III (2002) modificado | 2,2                          |
| Xu <i>et al.</i> (2012)               | 6 cidades da China     | 10 – 11                    | IDF (2007)                | 0,8                          |
| Mardones <i>et al.</i> (2013)         | Santiago, Chile        | 10 – 15                    | Cook et al. (2003)        | 7,3                          |

|                              |                 |         |                           |     |
|------------------------------|-----------------|---------|---------------------------|-----|
| Andrabi <i>et al.</i> (2013) | Kashmir, Índia  | 8 – 18  | ATP III (2002) modificado | 3,8 |
| Park <i>et al.</i> (2013)    | Coréia do Sul   | 10 – 19 | IDF (2007)                | 2,3 |
| Wang <i>et al.</i> (2016)    | China           | 7 – 17  | IDF (2007)                | 1,1 |
| Lim <i>et al.</i> (2013)     | Estados Unidos  | 12 – 19 | Cook et al. (2003)        | 6,5 |
| Inanc (2014)                 | Mardin, Turquia | 7 – 15  | IDF (2007)                | 6,3 |

SM: síndrome metabólica; ATP: *Adult Treatment Panel*; IDF: International Diabetes Federation.

De fato, enquanto não existir um consenso quanto aos critérios de diagnóstico da SM, haverá divergência em relação a real prevalência de SM em crianças e adolescentes (COSTA *et al.*, 2012). Vanlancker e cols. (2017) complementam que os diferentes critérios utilizados para o diagnóstico da SM não apresentam concordância, ou seja, não classificam os mesmos sujeitos como portadores da SM e, por este motivo, a prevalência de SM pode diferir entre os métodos utilizados para o diagnóstico. Além disso, a presença de SM, avaliada por estes critérios, é muito baixa, requerendo uma amostra muito grande para o desenvolvimento de estudos de associação (EINSEMANN, 2008).

### 2.3 Obesidade e síndrome metabólica

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal (RUBENSTEIN, 2005), está associada à disfunção endotelial por meio de mecanismos indiretos e diretos. De forma indireta, pode-se citar a RI e seus fatores de risco associados; de forma direta, inclui-se a produção de adipocinas pró-inflamatórias e os níveis elevados de ácidos graxos livres (AGL) (PRIETO *et al.*, 2014). Sua etiopatogenia, na infância e adolescência, é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, neuroendócrinos, metabólicos,

psicológicos, ambientais e socioculturais (RAJ; KUMAR, 2010; ARSLAN; ERDUR; AYDIN, 2010).

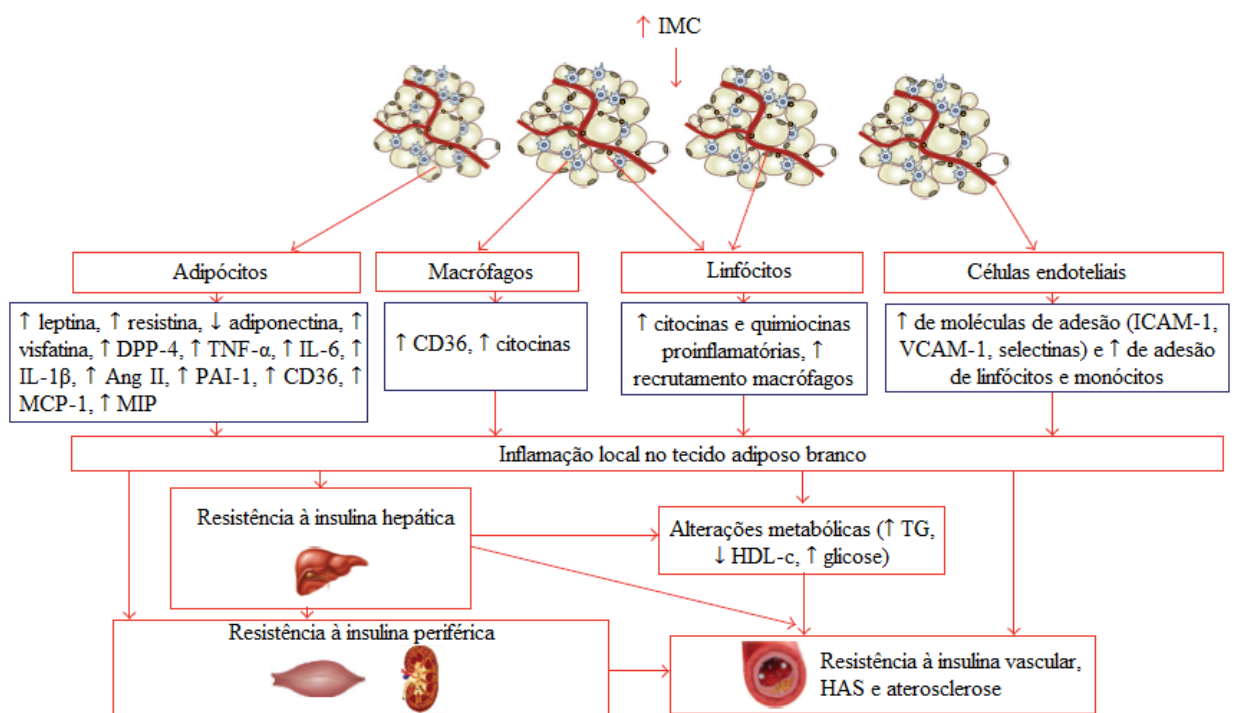
Os critérios para diagnóstico da SM incluem a obesidade, sendo utilizado o IMC ou a CC para classificação desta condição (BRAMBILLA *et al.*, 2007). Porém, entre os critérios do IDF (2007), Cook e cols. (2003) e Ferranti e cols. (2004), todos utilizam a CC para diagnóstico da SM. No entanto, apenas o critério do IDF (2007) considera a obesidade central (percentil 90) como componente obrigatório.

De fato, a obesidade central, avaliada pela CC, tem sido apontada como o papel central no agrupamento dos fatores de RM, sendo o fator mais importante para o desenvolvimento da SM (WANG; WANG, 2014; WANG *et al.*, 2013), devido à sua forte relação com DCV e outros componentes da SM. Além disso, sugere-se que a obesidade central seja a alteração inicial na cascata etiológica que culmina com a SM (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005). Estudo realizado com adultos chineses demonstrou que o índice de obesidade central, avaliado através da razão entre a CC e a altura, prediz melhor níveis alterados de triglicerídeos (TG) e HDL-c, em comparação à CC, na população adulta chinesa (LUO *et al.*, 2014).

É importante considerar os diferentes efeitos metabólicos do tecido adiposo, o qual não é apenas um reservatório de energia, mas também um importante órgão endócrino, sendo dividido em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo marrom (TAM). O TAB armazena energia sob a forma de TG e, portanto, está associado com a presença de obesidade. Diferentemente, o TAM dissipa energia química, em forma de calor, combatendo a hipotermia e a obesidade, por meio da utilização dos lipídios (LUO; LIU, 2016).

Dessa forma, identificar os mecanismos envolvidos no TAB é de fundamental importância para compreender o desenvolvimento da obesidade e de alterações metabólicas. A figura 1 apresenta, de forma esquemática, as respostas moleculares e metabólicas à

obesidade, desencadeadas no TAB. Com a elevação do IMC, ocorre o aumento da secreção, nos adipócitos, de diversas proteínas, como leptina, resistina e visfatina, além da redução de adiponectina. Ocorre, também, a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL) 6 e 1 $\beta$ . Além dos adipócitos, estão presentes no TAB macrófagos, linfócitos e células endoteliais, os quais liberam, de forma aumentada, citocinas, quimiocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão (GÓMEZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016).



**Figura 1.** Contribuição do tecido adiposo branco no desenvolvimento da obesidade e de alterações metabólicas

Fonte: adaptado de Gómez-Hernández e colaboradores (2016).

Legenda: IMC: índice de massa corporal; DPP-4: Dipeptidil peptidase 4; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral; IL: interleucina; Ang: angiotensina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1; CD36: *cluster* de diferenciação (glicoproteína IV); MCP-1: proteína quimioatratadora de monócitos; MIP: proteína inflamatória de macrófagos; ICAM-1: molécula de adesão intercelular; VCAM-1: molécula de adesão de célula vascular; TG: triglicérides; HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol*; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Por outro lado, o TAM está envolvido no processo de termogênese, pois os adipócitos presentes neste tecido, quando ativados, liberam energia sob a forma de calor, devido à oxidação de adenosina trifosfato. Além disso, tem sido demonstrado que o TAM apresenta um papel fundamental no metabolismo de carboidratos e lipídios (IZZINGBEAYA *et al.*, 2015). A ativação do TAM torna este tecido um regulador da depuração de lipoproteínas ricas em TG, aumentando a sua captação e reduzindo a hiperlipidemia. Sugere-se que a ativação do TAM possa ser utilizada como uma abordagem terapêutica para o controle de níveis séricos elevados de TG (BARTELT *et al.*, 2011), podendo exercer um efeito protetor para o desenvolvimento de aterosclerose (BERBÉE *et al.*, 2015).

#### **2.4 O papel regulador da insulina e o metabolismo da glicose na síndrome metabólica**

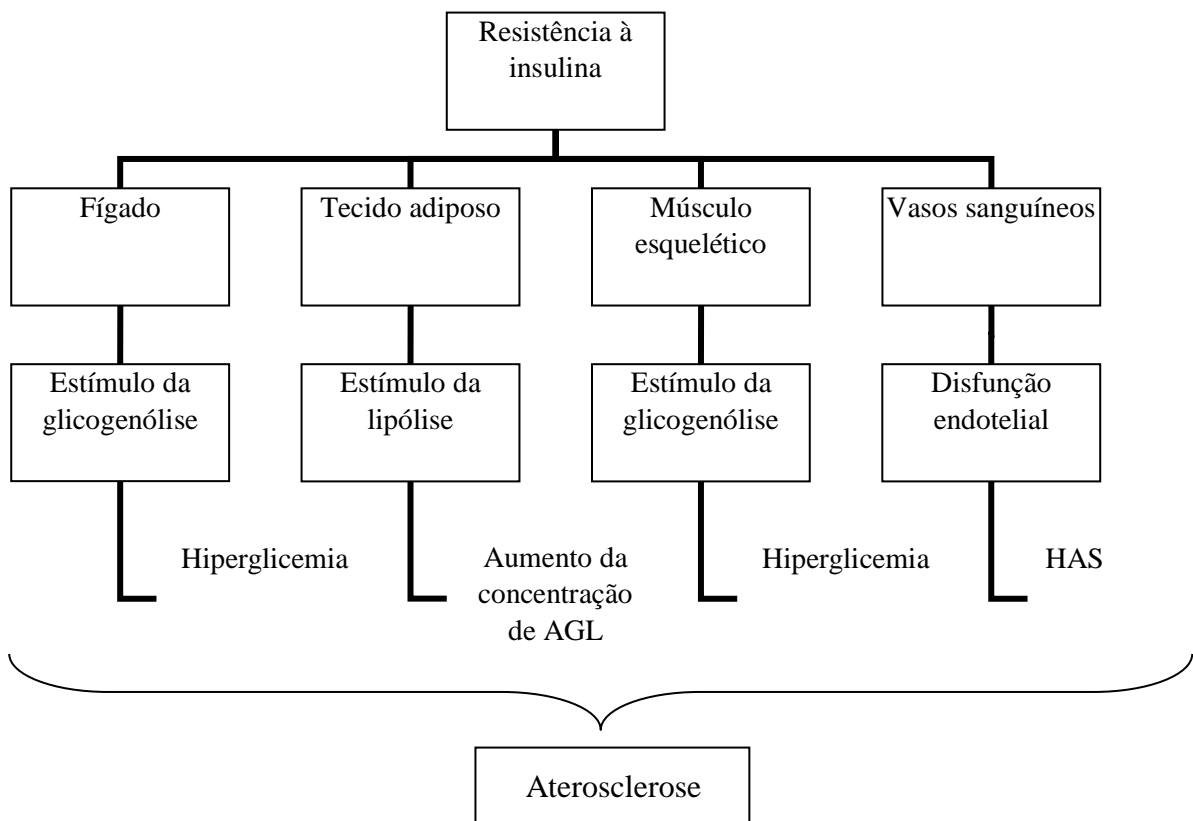
A insulina é produzida em resposta ao estado hiperglicêmico, estimulando a utilização da glicose em diferentes tecidos. No músculo esquelético e no fígado, a insulina estimula a síntese de glicogênio, para armazenamento deste substrato energético. Também atua no tecido adiposo, inibindo a lipólise (HUANG, 2009). A RI, caracterizada pela diminuição da sensibilidade celular à insulina, apresenta um papel central e é considerada a hipótese mais aceita para descrever a fisiopatologia da SM (MIRANDA *et al.*, 2005), pois o tecido adiposo, o músculo esquelético e as células hepáticas não respondem adequadamente à insulina, aumentando a concentração sanguínea de glicose (HUANG, 2009).

A avaliação clínica da RI está focada, geralmente, na captação da glicose em resposta à insulina circulante (MIRANDA *et al.*, 2005). Dessa forma, tem sido definida através de uma visão glucocêntrica, ou seja, quando um defeito na ação da insulina resulta em hiperinsulinemia de jejum, com o objetivo de manter a glicose em níveis normais. Os defeitos na ação da insulina geram, conseqüentemente, alterações no metabolismo da glicose. A



capacidade da insulina em suprimir a produção de glicose pelo fígado e rins, além de mediar a captação e metabolismo da glicose em tecidos sensíveis à insulina, como músculo e tecido adiposo, torna-se deficiente (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

Nesse sentido, a RI pode se manifestar em diversos tecidos, contribuindo para o desenvolvimento da SM e, conseqüentemente, aterosclerose (Figura 1). No tecido adiposo, a RI está envolvida no aumento de AGL circulantes, por estimular a lipólise. No fígado, ocorre aumento da produção hepática de glicose, resultando em hiperglicemia. Além disso, a RI atua no endotélio vascular, causando HAS, devido à vasoconstrição e retenção de sódio (LOPES *et al.*, 2016). Portanto, estes distúrbios causados pela RI podem promover DCVs e complicações vasculares, devido ao desenvolvimento de hiperglicemia, dislipidemia, inflamação e HAS (RASK-MADSEN; KAHN, 2012).



**Figura 2.** Ações da resistência à insulina em diferentes tecidos.

Fonte: adaptado de Huang (2009).

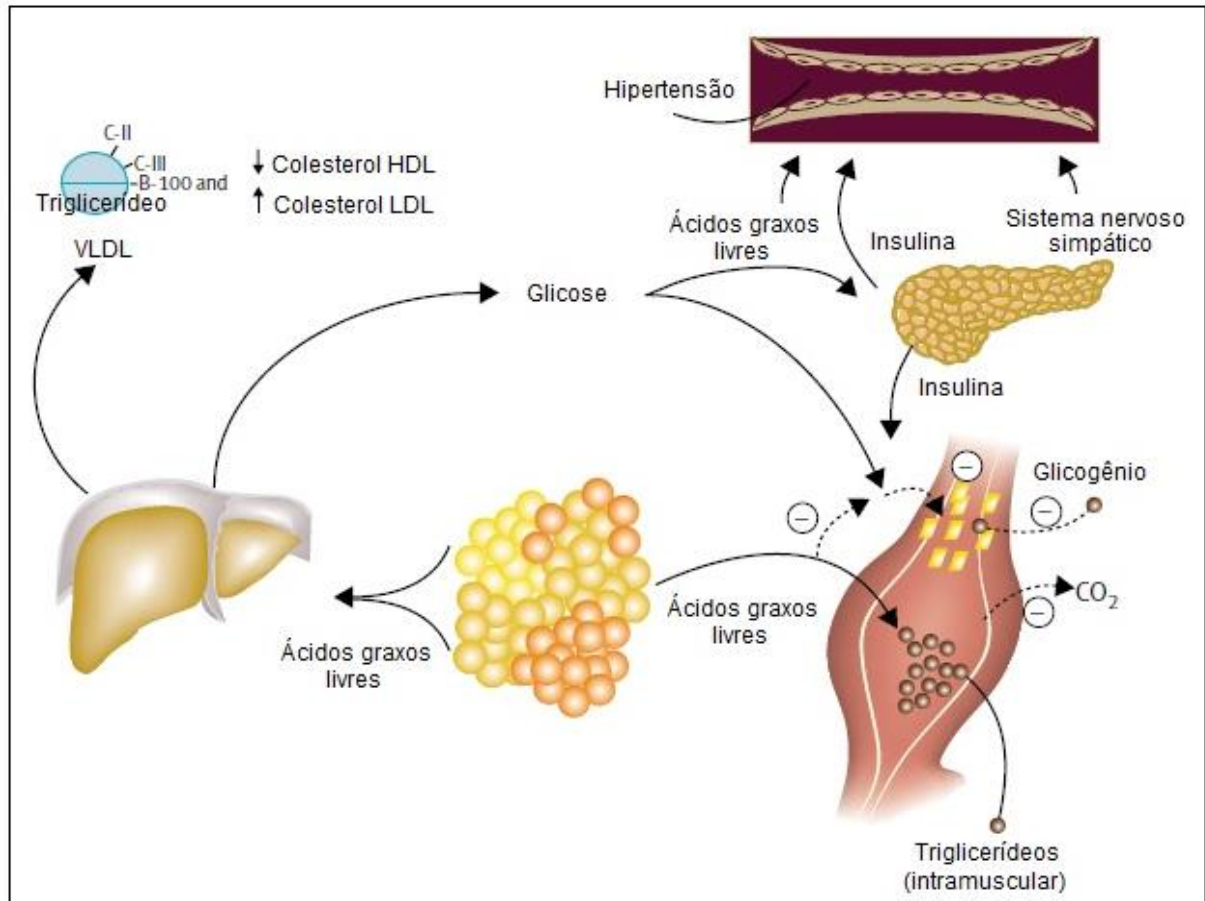
Legenda: AGL: ácidos graxos livres; HAS: hipertensão arterial sistêmica

Apesar da RI causar hiperglicemia, as alterações nos níveis de glicose, na infância e adolescência, ainda são sutis (COOK *et al.*, 2003). De fato, em crianças e adolescentes obesos, a presença de hiperglicemia é baixa; no entanto, é elevada a prevalência de dislipidemia e RI (próxima ou superior a 50%) (ALMEIDA; PIRES; SANTOS, 2016). Em adolescentes americanos, o RM associou-se, além da RI, com níveis séricos elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), sendo que a prevalência de pré-diabetes, diagnosticado pela HbA1c, passou de 1,87%, em 1999-2000, para 4,99% em 2013-2014 (LEE *et al.*, 2017).

## **2.5 Contribuição dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina e da síndrome metabólica**

Um dos principais contribuintes para o desenvolvimento da RI é a presença, de forma abundante, de AGL na circulação. A exposição constante aos níveis aumentados de AGL pode causar RI no músculo esquelético, no fígado e em outros tecidos (PRIETO *et al.*, 2014), conforme pode ser observado na Figura 1. Os AGL, liberados em abundância pelo tecido adiposo para o fígado, produzem, de forma aumentada, glicose, TG e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c; *Very Low-Density Lipoprotein*). O aumento da secreção de VLDL-c ocasiona anormalidades no metabolismo dos lipídios e lipoproteínas, através do aumento do colesterol de baixa densidade (LDL-c; *Low-Density Lipoprotein*) e diminuição do HDL-c. Os AGL também reduzem a sensibilidade à insulina no músculo, através da diminuição de absorção da glicose, acarretando em diminuição de glicogênio e aumento dos TG no músculo. Conseqüentemente, haverá um aumento da glicose circulante na corrente sanguínea que, juntamente com os AGL, provocam o aumento da secreção de insulina, ocasionando hiperinsulinemia, a qual pode resultar no aumento da reabsorção de sódio, bem como no

aumento da atividade do sistema nervoso simpático, contribuindo para o desenvolvimento da HAS (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).



**Figura 3.** Papel dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina

Fonte: adaptado de Eckel, Grundy e Zimmet (2005)

Legenda: CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono; HDL-c: *high-density lipoprotein cholesterol*; LDL-c: *low-density lipoprotein cholesterol*; VLDL-c: *very low-density lipoprotein cholesterol*.

Dessa forma, alterações no perfil lipídico apresentam relevante importância no desenvolvimento da SM. O HDL-c, presente nos critérios diagnósticos, representa 20 a 30% do colesterol total (CT), o qual é inversamente correlacionado com o risco para o desenvolvimento de doenças coronárias e atuando de forma protetora contra a aterosclerose. Níveis elevados de TG também estão associados com o risco para o desenvolvimento de

DCV. A estratégia para a melhora do perfil lipídico consiste na redução do LDL-c, presente em 60 a 70% do CT, considerado o principal agente aterogênico (NIH/NHLBI, 2002).

Estudo realizado por Pitangueira e cols. (2014) identificou, em crianças e adolescentes de sete a 14 anos de idade, de Mutuípe-BA, que o HDL-c baixo foi o componente mais frequente entre os parâmetros para o diagnóstico de SM. Pesquisando adolescentes iranianos, também foi identificado o HDL-c alterado como o componente mais frequentemente presente no diagnóstico da SM (SARRAFZADEGAN *et al.*, 2013).

Mika e Sledzinski (2017) alertam que os estudos tem focado apenas em alterações de alguns parâmetros lipídicos, como os níveis séricos elevados de TG, CT e LDL-c, e os baixos níveis de HDL-c. Ressaltam que existe uma ampla diversidade de lipídios, também muito associados com a presença de obesidade. Os ácidos graxos de cadeia longa, que possuem diferentes grupos funcionais em sua estrutura, tornando-os lipídios complexos, mereceriam maior atenção em pesquisas futuras. Rauschert e cols. (2016) também salientam que os estudos deveriam focar no metabolismo dos esfingolipídios e de seus metabólitos, bem como avaliar a relação destes componentes com dietas ricas em gorduras saturadas em indivíduos com diferentes estados nutricionais e naqueles com a presença de RI. Salientam que a influência de aspectos do estilo de vida, como hábitos alimentares, devia ser explorada para melhor compreensão de como os lipídios influenciam a obesidade, a RI e a SM.

Estudo realizado com adultos com e sem SM, baseado em análise lipídômica, demonstra que essa abordagem é uma ferramenta clínica importante na avaliação do risco cardiovascular. Os autores observaram que indivíduos com SM apresentavam menores níveis séricos de glicerolipídios e maiores de glicerofosfolipídios, em relação ao grupo controle (sem SM). Além disso, foram encontrados níveis séricos maiores de ácidos graxos saturados e menores de ácidos graxos insaturados, assim como diminuição dos níveis séricos de HDL-c no grupo com SM, quando comparado ao grupo sem SM (JOVÉ *et al.*, 2014).

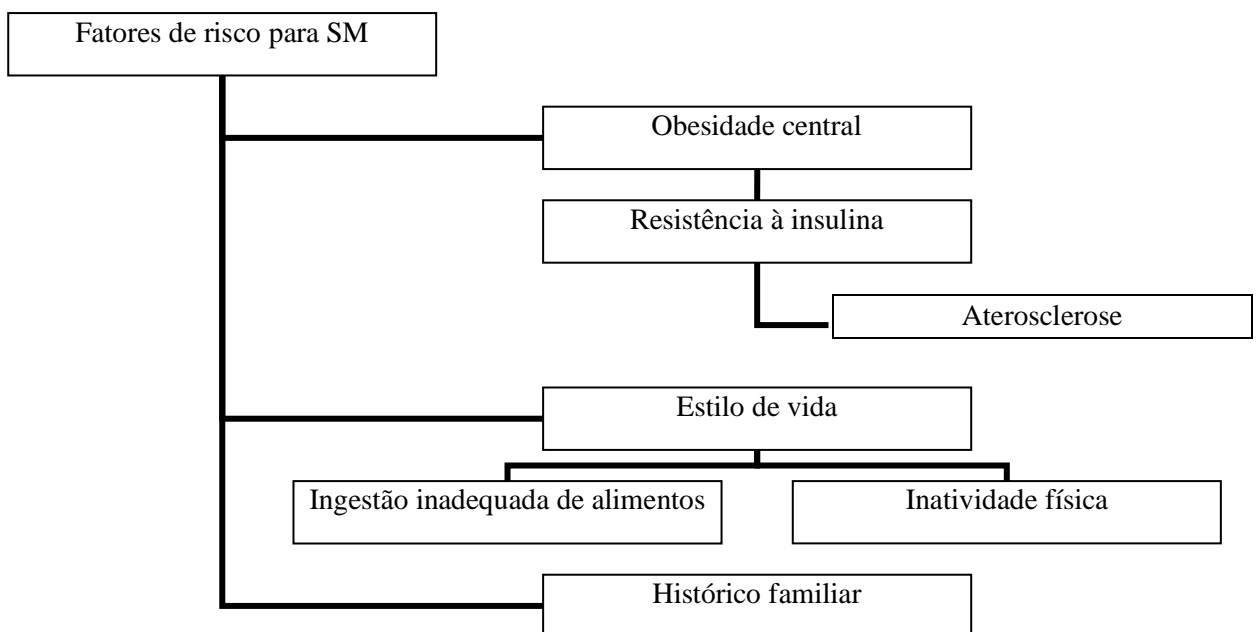
## 2.6 Marcadores hepáticos e renal associados à síndrome metabólica

A esteatose hepática não alcoólica e sua evolução, esteatohepatite, tem sido apontada como um componente da SM (ELIZONDO-MONTEMAYOR *et al.*, 2014), no entanto, seu diagnóstico é difícil, pois nem sempre temos o aumento das enzimas aspartato aminotransferase (AST) e ALT. Estas enzimas hepáticas têm sido consideradas um fator de risco cardiometabólico, já durante a infância, sendo um componente adicional da SM (MOHAMMADI *et al.*, 2014). Em adolescentes sul-coreanos, AST e ALT demonstraram associação com o agrupamento dos componentes da SM, com ponte de corte estabelecido em 21 U/L para AST e 11 U/L para ALT (LEE; YANG, 2013).

Níveis séricos elevados de ácido úrico podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e patogênese de diversas alterações metabólicas, hemodinâmicas e sistêmicas (BILLIET *et al.*, 2014). Estudos recentes têm demonstrado que a hiperuricemia está associada com a SM (CIARLA *et al.*, 2014; CARDOSO *et al.*, 2013). Crianças com hiperuricemia apresentam valores aumentados de IMC, CC, PAS e pressão arterial diastólica (PAD), glicemia, insulinemia e de homeostase da resistência insulínica (HOMA-IR; *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*), além de valores séricos mais baixos de HDL-c (MODINO *et al.*, 2012). Com relação à pressão arterial sistêmica, a elevação de 1 mg/dL de ácido úrico aumenta o risco de desenvolvimento de pré-hipertensão arterial e de HAS em pelo menos 50% (VIAZZI *et al.*, 2013). Além disso, a pesquisa STYJOBS/EDECTA (*Styrian Juvenile Obesity Study/Early Detection of Atherosclerosis*), realizada na Áustria, identificou que o nível sérico de ácido úrico é o melhor preditor de SM em jovens e adultos (MANGGE *et al.*, 2013).

## 2.7 Fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica

A identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento da SM é importante para a elaboração de intervenções precoces e prevenção de futuros agravos à saúde (WANG *et al.*, 2013). Os fatores de risco para SM estão apresentados, de forma esquematizada, na figura 2. Os fatores biológicos incluem, principalmente, a presença de obesidade central e RI.



**Figura 4.** Fatores de risco para síndrome metabólica

Fonte: autora.

Legenda: SM: síndrome metabólica.

Inicialmente, a SM foi descrita por Reaven (1988), considerando a RI como papel central no desenvolvimento desta condição, causando um estado aterogênico, pró-trombótico e inflamatório (DESPRÉS *et al.*, 2008). Por outro lado, a obesidade central tem sido sugerida como a causa da RI, aumentando o risco para o desenvolvimento de DCV (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016). No entanto, não existe um consenso na literatura acerca dos processos fisiopatológicos do desenvolvimento da SM, em especial com relação à RI e à

obesidade central. Apesar disso, é reconhecido que a obesidade abdominal é a condição mais frequente da SM (DESPRÉS, 2006).

Os aspectos comportamentais associados à SM também devem ser considerados, os quais envolvem o estilo de vida do indivíduo (VANWORMER *et al.*, 2017). Nesse sentido, a prevalência de SM está associada com menores níveis de prática de atividade física e maior tempo em frente à telas (televisão, celular, *tablets*, e computador), independente do IMC (ROOS *et al.*, 2017), bem como com o tempo excessivo na posição sentada (XIAO *et al.*, 2016).

Em crianças e adolescentes, a baixa prevalência de SM torna difícil a realização de estudos de associação, pois seria necessário um tamanho amostral muito grande (EINSEMANN, 2008). Estudo realizado com 5117 adolescentes americanos demonstrou uma redução da prevalência da SM, entre 1999 e 2012. Além de alterações no perfil lipídico, com aumento dos níveis séricos de HDL-c e redução de TG, observou-se diminuição do consumo calórico, redução do consumo de carboidratos e aumento de ingestão de alimentos contendo gordura insaturada (LEE; GURKA; DEBOER, 2016). De fato, hábitos alimentares estão associados com a SM. Estudo de coorte realizado na Suécia demonstrou que o consumo irregular de refeições aos 16 anos de idade, em especial do café da manhã, está associado com elevada prevalência de SM aos 43 anos (WENNBERG *et al.*, 2016). Os hábitos alimentares também regulam modificações epigenéticas que podem promover efeitos metabólicos importantes (PARK *et al.*, 2017).

Os aspectos alimentares, os hábitos sedentários, incluindo o tempo despendido em telas (televisão, celular, *tablets*, e computador) (MACHADO-RODRIGUES *et al.*, 2015a) e os baixos níveis de prática de atividade física (MACHADO-RODRIGUES *et al.*, 2015b) também estão associados com a presença de RM em adolescentes. Estudo realizado em Portugal demonstrou que adolescentes que despendem muito tempo assistindo televisão (2

horas ou mais por dia) e que apresentam, concomitantemente, baixa APCR, possuem uma probabilidade três vezes maior de apresentarem RM, em comparação aos adolescentes que assistem televisão por um tempo inferior à 2 horas diárias e que possuem bons níveis de APCR (MOTA *et al.*, 2013).

De forma contrária, maior tempo despendido com a prática de atividade física de nível moderado a vigoroso está associado a menores chances de desenvolvimento de SM (HSU *et al.*, 2011). Sabendo que baixos níveis de APCR e a inatividade física são fatores de risco para o desenvolvimento de DCV, sobretudo em crianças e adolescentes, o aumento da prática de atividade física constitui uma estratégia importante para a promoção de um estilo de vida saudável (BUCHAN *et al.*, 2013). Exerce efeitos benéficos sobre o peso corporal e a APCR, melhora o perfil metabólico, atuando na prevenção da RI (GOLBIDI *et al.*, 2012) e na indução do aumento de citocinas e quimiocinas com atividade anti-inflamatória (PINTO *et al.*, 2012). Por isso, Andersen e cols. (2015) indicam que os níveis de APCR devem ser incluídos na avaliação do RM em escolares.

Diversos estudos de intervenção com crianças e adolescentes obesas tem demonstrado que a prática de exercício físico, além de reduzir o peso corporal, promove melhora na APCR, na sensibilidade à insulina e no perfil lipídico, proporcionando também redução nas concentrações dos marcadores inflamatórios (KAMAL; RAGY, 2012; RYNDERS *et al.*, 2012; GARANTY-BOGACKA *et al.*, 2011; BEN OUNIS *et al.*, 2010).

Portanto, sabendo-se os efeitos benéficos que a prática de exercício físico exerce sobre a saúde infanto-juvenil, ressalta-se a necessidade de promover intervenções desde a infância, através de ações de prevenção e tratamento precoce da obesidade e desordens metabólicas associadas (BLÜHER *et al.*, 2014; NASCIMENTO *et al.*, 2014; MAGNUSSEN; SMITH; JUONALA; 2013; KAMAL; RAGY, 2012; PEDROSA *et al.*, 2011). Com isso, pode-se



prevenir futuros agravos metabólicos e cardiovasculares na fase adulta (CAMPBELL *et al.*, 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA

A SM, por envolver um conjunto de desordens metabólicas, é uma condição complexa que envolve aspectos biológicos associados com estilo de vida, aumentando o risco para o desenvolvimento de DCV (KAUR, 2014). Além disso, as alterações metabólicas que definem a SM – obesidade, RI, dislipidemia e HAS - estão inter-relacionadas, demonstrando a complexidade desta condição (HUANG, 2009).

É muito importante a correta definição da SM, para que sua identificação possa ser correta e precoce. Existem alguns critérios diagnósticos de SM, mas sem um consenso de qual seja o melhor para a população infanto-juvenil. Para crianças menores de 10 anos, por sua vez, é somente previsto o risco do desenvolvimento de SM, utilizando dados do histórico familiar de SM, diabetes tipo II, dislipidemia, DCV, HAS e/ou obesidade, sem considerar nenhum dado laboratorial da criança (IDF, 2007). Damiani e cols. (2011) ressaltam que apesar das alterações cardiometabólicas serem sutis em sujeitos com menos de 10 anos de idade, elas surgem de forma lenta e progressiva, sendo importante a identificação precoce, independente do histórico familiar.

Andersen e cols. (2008) criaram um critério diagnóstico de SM que pode ser aplicada a todas as idades, uma vez que utiliza um escore padronizado (escore Z), através dos valores contínuos dos fatores de risco. Outros estudos internacionais já tem utilizado este escore de risco para SM, obtendo melhores resultados, em comparação aos critérios comumente utilizados para diagnóstico da SM (ANDERSEN *et al.*, 2015; VIITASALO *et al.*, 2014; SHAFIEE *et al.*, 2013; MOTA *et al.*, 2013; EISENMANN *et al.*, 2010; OKOSUN *et al.*, 2010). No entanto, este escore ainda não foi validado para a população infanto-juvenil brasileira.

Assim, este estudo justifica-se, pela importância da identificação correta da SM, para que estudos de prevalência sejam comparáveis, para que possam ser estudados e identificado

fatores de risco para o desenvolvimento da SM, e para que seu manejo seja iniciado o mais precoce possível.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Avaliar a concordância entre os critérios diagnósticos mais utilizados de síndrome metabólica em escolares.

### **4.2 Específicos**

- Verificar a prevalência de síndrome metabólica em escolares com 10 anos ou mais através de três métodos de diagnóstico mais utilizados (IDF, 2007; COOK *et al.*, 2003; FERRANTI *et al.*, 2004).
- Comparar e avaliar a concordância entre os três métodos de diagnóstico mais utilizados de síndrome metabólica em escolares com 10 a 17 anos de idade.
- Verificar a validade do escore de risco metabólico em adolescentes de 10 a 17 anos de idade.
- Estabelecer pontos de corte para o escore de risco metabólico em escolares com 10 anos a 17 anos de idade, comparando-o com os outros critérios diagnósticos de síndrome metabólica já mais largamente utilizados.
- Aplicar o escore de risco metabólico em crianças menores de 10 anos de idade.

## **5 MÉTODOS**

### **5.1 Sujeitos do estudo**

A amostra foi constituída por 2400 crianças e adolescentes, com idade entre 6 a 17 anos, de ambos os sexos, selecionados em 25 escolas de Santa Cruz do Sul-RS, da rede pública (escolas municipais e estaduais) e privada. As escolas foram sorteadas por conglomerados, sendo convidados todos os escolares matriculados nestas escolas selecionadas. Os dados foram coletados nos anos de 2014 e 2015. Os sujeitos analisados foram oriundos de um estudo maior, denominado “Saúde dos escolares - Fase III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde bucal, fatores de risco às DCV e estilo de vida de escolares: estudo em Santa Cruz do Sul-RS”. Ressalta-se que todas as avaliações foram realizadas pelos mesmos pesquisadores, mantendo as mesmas técnicas de aferição, durante o período de avaliação.

### **5.2 Delineamento metodológico**

O presente estudo caracteriza-se como transversal. Todas as medições foram realizadas em um único momento (HULLEY *et al.*, 2015), a partir de uma amostra representativa (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2013).

### **5.3 Técnicas e instrumentos de coleta**

#### **5.3.1 Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica**

A prevalência de SM, para escolares entre 10 a 17 anos de idade, foi determinada de acordo três métodos diagnósticos de SM mais amplamente utilizados (tabela 4).

**Tabela 4.** Critérios diagnósticos de síndrome metabólica em adolescentes

|                     | IDF (2007)                          | Cook e cols. (2003)         | Ferranti e cols. (2004)     |
|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Faixa etária</b> | 10 a 15 anos                        | 12 a 19 anos                | ≥ 12 anos                   |
| <b>Diagnóstico</b>  | Obesidade abdominal + 2 componentes | ≥ 3 componentes             | ≥ 3 componentes             |
| <b>TG</b>           | ≥ 150 mg/dL                         | ≥ 110 mg/dL                 | ≥ 100 mg/dL                 |
| <b>HDL-c</b>        | < 40 mg/dL                          | ≤ 40 mg/dL                  | < 50 mg/dL*                 |
| <b>Glicose</b>      | ≥ 100 mg/dL                         | ≥ 110 mg/dL                 | ≥ 110 mg/dL                 |
| <b>CC</b>           | > percentil 90 <sup>1</sup>         | > percentil 90 <sup>1</sup> | > percentil 75 <sup>1</sup> |
| <b>PAS</b>          | ≥ 130 mmHg                          | > percentil 90 <sup>2</sup> | > percentil 90 <sup>2</sup> |
| <b>PAD</b>          | ≥ 85 mmHg                           | -                           | -                           |

TG: triglicerídeos; HDL-c: *high density lipoprotein*; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; \*em meninos com idade entre 15 a 19 anos; < 45mg/dl; <sup>1</sup>de acordo com sexo e idade; <sup>2</sup>de acordo com sexo, idade e estatura; IDF: *International Diabetes Federation*.

### 5.3.2 Escore de risco para síndrome metabólica

O escore de risco para SM foi calculado utilizando variáveis numéricas contínuas, por meio da soma dos valores estandardizados (escore Z) de cada um dos fatores de risco: HDL-c, TG, glicose, PAS, CC e APCR. O escore Z, para cada variável, foi calculado da seguinte forma:  $Z = ([\text{valor da variável contínua} - \text{média}] / \text{desvio-padrão})$ . O escore Z do HDL-c e da APCR foi multiplicado por -1, por representar uma relação inversa com o RM.

### 5.3.3 Componentes avaliados para o escore de risco metabólico e diagnóstico de síndrome metabólica

Os componentes utilizados para o cálculo do escore de RM para o diagnóstico de SM foram avaliados da seguinte maneira:

### **a) Circunferência da cintura**

A CC foi aferida por meio de fita métrica inelástica com resolução de 1mm, utilizando como referência a circunferência mínima entre a crista ilíaca e a caixa torácica (TAYLOR *et al.*, 2000).

### **b) Perfil lipídico e glicêmico**

A coleta de sangue (10mL) foi realizada na veia braquial, por profissional devidamente capacitado, no Laboratório de Bioquímica do Exercício da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC). Foram transferidos aproximadamente 5mL de sangue total para tubo *vacutainer* seco (com ativador de coágulo, para a obtenção do soro e posterior análise dos exames bioquímicos).

O perfil lipídico (HDL-c e TG) e a glicemia foram determinados no equipamento automatizado Miura One (I.S.E., Roma, Itália), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Alemanha).

### **c) Pressão arterial sistólica**

A PAS foi aferida com o escolar sentado, em repouso e com a bexiga vazia, sendo utilizados esfigmomanômetro e estetoscópio no braço direito e manguito adequado para o perímetro braquial, respeitando as recomendações descritas na VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBC/SBH/SBN, 2010), em concordância com as Diretrizes Internacionais para diagnóstico de pressão arterial elevada em crianças em adolescentes (FALKNER *et al.*, 2004). A PAD não foi incluída como medida pressórica para não haver efeito adicional desta variável no cMetS. Além disso, a PAS é a medida pressórica frequentemente mais alterada.

#### **d) Aptidão cardiorrespiratória**

Os níveis de APCR foram determinados por meio do teste de corrida/caminhada de 6 minutos, preconizado pelo Projeto Esporte Brasil (PROESP-BR, 2015). Os escolares foram orientados, previamente ao teste, a utilizarem roupa leve e calçado adequado (tênis). O teste foi aplicado na pista atlética da UNISC. Foi avaliada a distância percorrida pelo escolar, em metros.

#### **e) Maturação sexual**

O estágio maturacional foi avaliado de forma autorreferida pelo escolar, em uma sala adequada e com privacidade, em que o aluno escolhia as imagens que mais se assemelhavam com o seu corpo. Os resultados foram categorizados em cinco categorias, baseado em Tanner (1962): estágio 1 (pré-púbere); estágio 2 (inicial de desenvolvimento); estágio 3 (maturação contínua 1); estágio 4 (maturação contínua 2) e estágio 5 (maturado).

### **5.4 Cálculo da amostra**

Para o cálculo do tamanho da amostra necessária para a realização do estudo, foram seguidas as recomendações de Obuchowski (2005) e Hanley e McNeil (1982). Para estabelecer pontos de corte para o escore de RM, por meio da análise de sensibilidade e especificidade, foi considerado um poder ( $\beta$ ) de 0,8, erro tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05, área sob a curva (*Area under the curve*; AUC) de 0,6 e razão de alocação de casos/controles de 1:5. Foi estabelecida uma amostra necessária de 59 casos (com SM) e 295 controles (sem SM), totalizando 354 sujeitos.



Ressalta-se que este cálculo foi baseado no artigo 2. No entanto, como o número amostral é elevado e de base populacional escolar, manteve-se este único cálculo para os artigos 1 e 3.

### **5.5 Análise estatística**

A análise estatística dos dados foi realizada com a utilização do programa estatístico SPSS versão 23.0 (IBM, Estados Unidos da América). A análise descritiva (média e desvio-padrão; frequência absoluta e relativa) foi realizada para descrever os sujeitos, em relação às variáveis analisadas. A verificação da concordância entre os diferentes critérios diagnósticos de SM foi realizada utilizando o cálculo do índice Kappa. A validação do escore de RM para adolescentes foi realizada através da análise de sensibilidade e especificidade, por meio da curva ROC (*receiver operator characteristic*), separado por sexo.

Para crianças (6-9 anos de idade), o escore Z dos componentes foi calculado e somado, para construção do escore de RM. O último quartil para TG, CC, PAS e glicose, e o primeiro quartil para HDL-c e APCR foram considerados como RM. A análise de componentes principais (ACP) foi utilizada para avaliar o agrupamento dos fatores de RM. A rotação Varimax foi aplicada, com normalização de Kaiser. Os testes de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) e de esfericidade de Bartlett's foram utilizados para examinar a adequação das variáveis para utilização da ACP. Para o teste KMO, valores entre 0,5 e 1,0 demonstram que a ACP podia ser utilizada. Foram considerados pertinentes no modelo os valores com carga fatorial >0,40.

Para todos os testes estatísticos empregados, foram consideradas significativas as diferenças para  $p < 0,05$ .

## 5.6 Considerações éticas

O presente estudo é um recorte de uma pesquisa mais ampla, desenvolvida na UNISC, denominada “Saúde dos escolares - Fase III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde bucal, fatores de risco às DCV e estilo de vida de escolares: estudo em Santa Cruz do Sul-RS”, já aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da UNISC, sob parecer número 714.216/2014. Os pais ou responsáveis pelos escolares concordaram com a participação dos mesmos no estudo, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Adolescentes com 12 anos ou mais assinaram o termo de assentimento.

A utilização dos dados para a realização do presente estudo foi autorizada pela coordenadora da referida pesquisa, Dra. Miria Suzana Burgos, docente do Departamento de Educação Física e Saúde da UNISC (ANEXO A). A presente pesquisa foi encaminhada ao CEP-UNISC através da Plataforma Brasil e aprovada sob parecer número 839.178/2014 e CAAE número 37338314.6.0000.5343 (ANEXO B).

## 6 REFERÊNCIAS

- ABU-FARHA, M.; BEHBEHANI, K.; ELKUM, N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 76, p. 1-10, 2014.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.
- ALMEIDA, C. A. N.; PIRES, L. A. F.; SANTOS, R. G. Comparison of glycemic and lipid profiles indicators among obese children and adolescents treated at public or private services from the city of Ribeirão Preto (SP). **Medicina**, v. 49, n. 6, p. 504-510, 2016.
- ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 165-174.
- ALVAREZ, M. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niterói City, Rio de Janeiro State, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 164-170, 2011.
- 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.
- ANDERSEN, L. B. *et al.* Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 3, Supl. 1, p. 58-66, 2008.
- ANDERSEN, L. B. *et al.* A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1-10, 2015.
- ANDRABI, S. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in 8-18-year-old school-going children of Srinagar city of Kashmir India. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 1, p. 95-100, 2013.
- ARSLAN N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-839, 2010.
- BARTELT, A. *et al.* Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. **Nature Medicine**, v. 17, n. 2, p. 200-205, 2011.
- BAILEY, D. P. *et al.* Associations between cardiorespiratory fitness, physical activity and clustered cardiometabolic risk in children and adolescents: the HAPPY study. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 9, p. 1317-23, 2012.
- BEN OUNIS, O. *et al.* Exercise improves the ApoB/ApoA-I ratio, a marker of the metabolic syndrome in obese children. **Acta Paediatrica**, v. 99, n. 11, p. 1679-1685, 2010.

BERBÉE, J. F. *et al.* Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development. **Nature Communications**, v. 17, n. 2, p. 200-206, 2015.

BILLIET, L. *et al.* Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. **ISRN Rheumatology**, v. 2014, p. 1-7, 2014.

BLÜHER, S. *et al.* The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 63, n. 3, p. 422-430, 2014.

BRAMBILLA, P. *et al.* Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. **International Journal of Obesity**, v. 31, n. 4, p. 591-600, 2007.

BUCHAN, D. S. *et al.* Fitness and adiposity are independently associated with cardiometabolic risk in youth. **BioMed Research International**, v. 2013, p. 1-6, 2013.

BURGOS, M. S. *et al.* Obesity parameters as predictors of early development of cardiometabolic risk factors. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 8, p. 2381-2388, 2015.

CAMPBELL, F. *et al.* Early childhood investments substantially boost adult health. **Science**, v. 343, p. 1478-1485, 2014.

CARDOSO, A. S. *et al.* Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 89, p. 412-418, 2013.

CHEN, W.; BERENSON, G. S. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 1, p. 1-2, 2007.

CIARLA, S. *et al.* Serum uric acid levels and metabolic syndrome. **Archives of Physiology and Biochemistry**, p. 1-4, 2014.

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

COSTA, R. F. *et al.* Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 4, p. 303-309, 2012.

DAMIANI, D. *et al.* Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 576-582, 2011.

DESPRÉS, J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? **Annals of Medicine**, v. 38, n. 1, p. 52-63, 2006.

DESPRÉS, J. P. *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, n. 6, p. 1039-1049, 2008.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. 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. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, p. 1-8, 2010.

EISENMANN, J. C. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. **Cardiovascular Diabetology**, v. 7, n. 17, p. 1-6, 2008.

EKELUND, U. *et al.* Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. **Diabetologia**, v. 50, n. 9, p. 1832-1840, 2007.

ELIZONDO-MONTEMAYOR, L. *et al.* Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 8, n. 1, p. 79-87, 2014.

FALKNER, B. *et al.* The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 114, p. 555-576, 2004.

FARIA, E. R. *et al.* Insulin resistance and components of metabolic syndrome, analysis by gender and stage of adolescence. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 6, p. 610-618, 2014.

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.

GARANTY-BOGACKA, B. *et al.* Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. **Endokrynologia Polska**, v. 62, n. 6, p. 499-505, 2011.

GOLBIDI, S.; MESDAGHINIA, A.; LAHER, I. Exercise in the metabolic syndrome. **Oxidative Medicine and Cell Longevity**, v. 2012, p. 1-13, 2012.

GÓMEZ-HERNÁNDEZ, A. *et al.* Differential role of adipose tissues in obesity and related metabolic and vascular complications. **International Journal of Endocrinology**, v. 2016, p. 1-15, 2016.

GONÇALVES, C. G.; GLADE, M. J.; MEGUID, M. M. Metabolically healthy obese individuals: key protective factors. **Nutrition**, v. 32, n. 1, p. 14-20, 2016.

GUZMÁN-GUZMÁN, I. P. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in children with and without obesity. **Medicina Clinica**, v. 14, 2014.

HANLEY, J. A.; MCNEIL, B. J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. **Radiology**, v. 143, p. 29-36, 1982.

HESSE, M. B.; YOUNG, G.; MURRAY, R. D. Evaluating health risk using a continuous metabolic syndrome score in obese children. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v. 29, n. 4, p. 451-458, 2016.

HIRSCHLER, V. *et al.* Association between nontraditional risk factors and metabolic syndrome in indigenous Argentinean schoolchildren. **Diabetes Technology & Therapeutics**, v. 16, n. 2, p. 84-90, 2014.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, v. 2, p. 231-237, 2009.

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

HSU, Y. W. *et al.* Physical activity, sedentary behavior, and the metabolic syndrome in minority youth. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 12, p. 2307-2313, 2011.

IDF. International Diabetes Federation. **The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents**. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2007.

INANC, B. B. Metabolic syndrome in school children in mardin, South-eastern of Turkey. **Eurasian Journal of Medicine**, v. 46, n. 3, p. 156-163, 2014.

INVITTI, C. *et al.* Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. **International Journal of Obesity**, v. 30, n. 4, p. 627-633, 2006.

IZZI-ENGBEAYA, C. *et al.* Insights into brown adipose tissue physiology as revealed by imaging studies. **Adipocyte**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2015.

JAGO, R. *et al.* HEALTHY intervention: fitness, physical activity, and metabolic syndrome results. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 43, n. 8, p. 1513-1522, 2011.

JOVÉ, M. *et al.* Plasma lipidomics discloses metabolic syndrome with a specific HDL phenotype. **FASEB Journal**, v. 28, n. 12, p. 5163-5171, 2014.

KAMAL, N. N.; RAGY, M. M. The effects of exercise on C-reactive protein, insulin, leptin and some cardiometabolic risk factors in Egyptian children with or without metabolic syndrome. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 1-7, 2012.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 1-21, 2014.

KELISHADI, R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. **Epidemiologic Reviews**, v. 29, p. 62-76, 2007.

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. **Journal of Clinical Nursing**, 2017 [Epub ahead of print].

KNAEPS, S. *et al.* Independent associations between sedentary time, moderate-to-vigorous physical activity, cardiorespiratory fitness and cardio-metabolic health: a cross-sectional study. **PLoS One**, v. 11, n. 7, 2016.

KREMER, M. M.; REICHERT, F. F.; HALLAL, P. C. Intensity and duration of physical efforts in Physical Education classes. **Revista de Saúde Pública**, v. 46, n. 2, p. 320-6, 2012.

KUNUTSOR, S. K.; SEDDOH, D. Alanine aminotransferase and risk of the metabolic syndrome: a linear dose-response relationship. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. 1-5, 2014.

KUSCHNIR, M. C. *et al.* ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, Supl. 1, p. 1-13s, 2016.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 2, p. 399-404, 2007.

LAURSON, K. R.; WELK, G. J.; EISENMANN, J. C. Diagnostic performance of BMI percentiles to identify adolescents with metabolic syndrome. **Pediatrics**, v. 133, n. 2, p. 330-338, 2014.

LEE, A. M. *et al.* Examining trends in prediabetes and its relationship with the metabolic syndrome in US adolescents, 1999-2014. **Acta Diabetology**, v. 54, n. 4, p. 373-381, 2017.

LEE, A. M.; GURKA, M. J.; DEBOER, M. D. Trends in metabolic syndrome severity and lifestyle factors among adolescents. **Pediatrics**, v. 137, n. 3, p. 1-9, 2016.

LEE, C. Y. *et al.* Association of parental overweight and cardiometabolic diseases and pediatric adiposity and lifestyle factors with cardiovascular risk factor clustering in adolescents. **Nutrients**, v. 8, n. 9, 2016.

LEE, K.; YANG, J. H. Which liver enzymes are better indicators of metabolic syndrome in adolescents: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 11, n. 4, p. 229-235, 2013.

LIM, S. *et al.* Changes in metabolic syndrome in American and Korean youth, 1997-2008. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. e214-222, 2013.

LOPES, H. F. *et al.* Visceral adiposity syndrome. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 40, p. 1-8, 2016.

LUO, L.; LIU, M. Adipose tissue in control of metabolism. **Journal of Endocrinology**, v. 231, n. 3, p. 77-99, 2016.

LUO, W. *et al.* Index of central obesity as a parameter to replace waist circumference in definition of metabolic syndrome in predicting cardiovascular disease. **Journal of Cardiovascular Medicine**, v. 15, n. 10, p. 738-744, 2014.

MACHADO-RODRIGUES, A. M. *et al.* Metabolic risk and television time in adolescent females. **International Journal of Public Health**, v. 60, n. 2, p. 157-165, 2015a.

MACHADO-RODRIGUES, A. M. *et al.* Relationship between metabolic syndrome and moderate-to-vigorous physical activity in youth. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 12, n. 1, p. 13-19, 2015b.

MAGNUSSEN, C. G.; SMITH, K. J.; JUONALA, M. When to prevent cardiovascular disease? As early as possible: lessons from prospective cohorts beginning in childhood. **Current Opinion in Cardiology**, v. 28, n. 5, p. 561-568, 2013.

MAGNUSSEN, C. G. *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**, v. 122, n. 16, p. 1604-1611, 2010.

MANGGE, H. *et al.* Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. **Obesity**, v. 21, n. 1, p. 71-77, 2013.

MARDONES, F. *et al.* Nutritional status, metabolic syndrome and insulin resistance in children from Santiago (Chile). **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 6, p. 1999-2005, 2013.

MELKA, M. G. *et al.* Clustering of the metabolic syndrome components in adolescence: role of visceral fat. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. 1-7, 2013.

MIKA, A.; SLEDZINSKI, T. Alterations of specific lipid groups in serum of obese humans: a review. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 2, p. 247-272, 2017.

MIRANDA, P. J. *et al.* Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. **American Heart Journal**, v. 149, n. 1, p. 33-45, 2005.

MODINO, S. C. *et al.* Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. **Endocrinología y Nutrición**, v. 59, n. 9, p. 533-538, 2012.

MOHAMMADI, F. *et al.* Association of cardiometabolic risk factors and hepatic enzymes in a national sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-III study. **Journal of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition**, v. 58, n. 4, p. 463-468, 2014.

MORRISON, J. A.; FRIEDMAN, L. A.; GRAY-MCGUIRE, C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. **Pediatrics**, v. 120, n. 2, p. 340-345, 2007.

MOTA, J. *et al.* Cardiorespiratory fitness and TV viewing in relation to metabolic risk factors in Portuguese adolescents. **Annals of Human Biology**, v. 40, n. 2, p. 157-162, 2013.

NASCIMENTO, H. *et al.* Adiponectin and markers of metabolic syndrome in obese children and adolescents: impact of 8-mo regular physical exercise program. **Pediatric Research**, v. 76, n. 2, p. 159-165, 2014.

NIH/NHLBI. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)**. *Final Report*. Bethesda: National Institutes of Health, 2002.



OBUCHOWSKI, N. A. ROC Analysis. **American Journal of Roentgenology**, v. 184, p. 364-372, 2005.

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

PARK, S. H. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and abnormal lipid levels among Korean adolescents. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 49, n. 7, p. 582-587, 2013.

PARK, J. H. *et al.* Epigenetic modification by dietary factors: implications in metabolic syndrome. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 54, p. 58-70, 2017.

PEDROSA, C. *et al.* Markers of metabolic syndrome in obese children before and after 1-year lifestyle intervention program. **European Journal of Nutrition**, v. 50, n. 6, p. 391-400, 2011.

PERGHER, R. N. Q.; MELO, M. E.; HALPERN, A. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 2, p. 101-108, 2010.

PINTO, A. *et al.* Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 18, n. 28, p. 4326-4349, 2012.

PITANGUEIRA, J. C. D. *et al.* Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. **Nutrición Hospitalaria**, v. 29, n. 4, p. 865-872, 2014.

PRIETO, D.; CONTRERAS, C.; SÁNCHEZ, A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance. **Current Vascular Pharmacology**, v. 12, n. 3, p. 412-426, 2014.

PROJETO ESPORTE BRASIL. **Manual**. 2015. Disponível em: <<http://www.proesp.ufrgs.br>> Acesso em: 04 dez. 2016.

RAJ, M.; KUMAR, R. K. Obesity in children & adolescents. **Indian Journal of Medical Research**, v. 132, p. 598-607, 2010.

RASHIDI, H. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its correlated factors among children and adolescents of Ahvaz aged 10 - 19. **Journal of Diabetes and Metabolic Disorders**, v. 13, p. 1-6, 2014.

RASK-MADSEN, C.; KAHN, C. R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, n. 9, p. 2052-2059, 2012.

RAUSCHERT, S. *et al.* Lipidomics reveals associations of phospholipids with obesity and insulin resistance in young adults. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 3, p. 871-879, 2016.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REUTER, C. P. *et al.* Dyslipidemia is associated with unfit and overweight-obese children and adolescents. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, n. 3, p. 188-193, 2016.

REUTER, É. M. *et al.* Obesity and arterial hypertension in schoolchildren from Santa Cruz do Sul-RS, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 6, p. 666-672, 2012.

RODRIGUES, A. N. *et al.* Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. **International Journal of General Medicine**, v. 6, p. 57-66, 2013.

ROOS, V. *et al.* Alterations in multiple lifestyle factors in subjects with the metabolic syndrome independently of obesity. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 15, n. 3, p. 118-123, 2017.

RUBENSTEIN, A. H. Obesity: a modern epidemic. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 116, p. 103-111, 2005.

RUTIGLIANO, I. *et al.* Metabolic syndrome, hepatic steatosis, and cardiovascular risk in children. **Nutrition**, 2017 [Epub ahead of print].

RYNDERS, C. *et al.* Lifestyle intervention improves fitness independent of metformin in obese adolescents. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 44, n. 5, p. 786-792, 2012.

SARRAFZADEGAN, N. *et al.* Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. **ARYA Atherosclerosis**, v. 9, n. 1, p. 70-76, 2013.

SBC/SBH/SBN. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, supl. 1, p. 1-51, 2010.

SHAFIEE, G. *et al.* First report on the validity of a continuous Metabolic syndrome score as an indicator for Metabolic syndrome in a national sample of paediatric population - the CASPIAN-III study. **Endokrynologia Polska**, v. 64, n. 4, p. 278-284, 2013.

STABELINI NETO, A. *et al.* Síndrome metabólica em adolescentes de diferentes estados nutricionais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 2, p. 104-109, 2012.

STABELINI NETO, A. *et al.* Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 42, p. 1-6, 2014.

SUN, S. S. *et al.* Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. **Pediatrics**, v. 119, n. 2, p. 237-246, 2007.

SUN, S. S. *et al.* Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study. **Journal of Pediatrics**, v. 152, n. 2, p. 191-200, 2008.

TAILOR, A. M. *et al.* An update on the prevalence of the metabolic syndrome in children and adolescents. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 5, n. 3, p. 202-213, 2010.

TAKAHASHI, M. *et al.* A proposal of combined evaluation of waist circumference and BMI for the diagnosis of metabolic syndrome. **Endocrine Journal**, v. 56, n. 9, p. 1079-1082, 2009.

TANNER, J. M. **Growth at adolescence**: with a general consideration of effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth of maturity. 2. ed. United Kingdom: Blackwell Scientific Publishers, 1962.

TAYLOR, R. W. *et al.* Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, p. 490-495, 2000.

VANLANCKER, T. *et al.* Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. **European Journal of Pediatrics**, v. 176, n. 2, p. 241-252, 2017.

VANWORMER, J. J. *et al.* Lifestyle changes and prevention of metabolic syndrome in the Heart of New Ulm Project. **Preventive Medicine Reports**, v. 6, p. 242-245, 2017.

VIAZZI, F. *et al.* Serum uric acid and blood pressure in children at cardiovascular risk. **Pediatrics**, v. 132, n. 1, p. 93-99, 2013.

VILLA, J. K. D. *et al.* Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 2, p. 187-193, 2015.

VILLALOBOS REYES, M. *et al.* Metabolic syndrome in children and adolescents from Mérida city, Venezuela: Comparison of results using local and international reference values (CREDEFAR study). **Endocrinología y Nutrición**, v. 61, n. 9, p. 474-485, 2014.

VIITASALO, A. *et al.* Clustering of metabolic risk factors is associated with high-normal levels of liver enzymes among 6- to 8-year-old children: the PANIC study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 10, n. 5, p. 337-343, 2012.

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.

WANG, D.; WANG, C. L. Orthogonal factor analysis of metabolic syndrome components in children and adolescents in the Xiaoshan District of Hangzhou, China. **Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 16, n. 6, p. 634-637, 2014.

WANG, J. *et al.* Metabolic syndrome and its associated early-life factors in children and adolescents: a cross-sectional study in Guangzhou, China. **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 7, p. 1147-1154, 2016.

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.

WEISS, R.; BREMER, A.; LUSTIG, R. H. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1281, p. 123-140, 2013.

WENNERBERG, M. *et al.* Irregular eating of meals in adolescence and the metabolic syndrome in adulthood: results from a 27-year prospective cohort. **Public Health Nutrition**, v. 19, n. 4, p. 667-673, 2016.

XIAO, J. *et al.* Physical activity and sedentary behavior associated with components of metabolic syndrome among people in rural China. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. 1-15, 2016.

XU, H. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome among children from six cities of China. **BMC Public Health**, v. 12, n. 13, p. 1-8, 2012.

YAKUB, M. *et al.* High plasma homocysteine increases risk of metabolic syndrome in 6 to 8 year old children in rural Nepal. **Nutrients**, v. 6, n. 4, p. 1649-1661, 2014.

## **7 ARTIGOS ORIGINAIS**

### **7.1 Artigo 1 – Português**

#### **Comparação entre diferentes critérios diagnósticos de síndrome metabólica em escolares do sul do Brasil**

#### **Comparison between different criteria for metabolic syndrome in schoolchildren from southern Brazil**

Cézane Priscila Reuter<sup>1,2\*</sup>, Cláudia Daniela Barbian<sup>3</sup>, Miria Suzana Burgos<sup>2,3</sup>, Elza Daniel de Mello<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>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: [cezanereuter@unisc.br](mailto:cezanereuter@unisc.br)

**\*\*Artigo elaborado nas normas do periódico *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*.**

## 7.2 Artigo 2 – Português

### **Validade de um escore contínuo de risco metabólico em adolescentes do sul do Brasil**

#### **Validity of a continuous metabolic risk score in adolescents of southern Brazil**

Running title: **Continuous metabolic risk score**

Cézane Priscila Reuter<sup>1,2\*</sup>, Miria Suzana Burgos<sup>2,3</sup>, Lars Bo Andersen<sup>4</sup>, Elza Daniel de Mello<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>Western Norwegian University of Applied Sciences, Bergen, Noruega.

#### **\*Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC.

Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: [cezanereuter@unisc.br](mailto:cezanereuter@unisc.br)

#### **Agradecimentos**

Agradecemos a parceria das escolas e o apoio financeiro da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC).

\*\*Artigo elaborado nas normas do periódico *Clinical Endocrinology*.

### 7.3 Artigo 3 - Português

#### **Agrupamento de fatores de risco cardiovasculares e validade do escore contínuo de risco metabólico em crianças do Sul do Brasil: estudo transversal**

#### **Clustering of cardiovascular risk factors and validity of continuous metabolic risk score in children from Southern Brazil: a cross-sectional study**

Cézane Priscila Reuter<sup>1,2\*</sup>, Miria Suzana Burgos<sup>2,3</sup>, Lars Bo Andersen<sup>4</sup>, Rodrigo Antunes Lima<sup>5</sup>, Priscila Tatiana da Silva<sup>3</sup>, Elza Daniel de Mello<sup>1</sup>

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

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

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

<sup>4</sup>Department of Sports Medicine. Western Norwegian University of Applied Sciences, Bergen, Noruega.

<sup>5</sup>Center for Research in Childhood Health, University of Southern Denmark, Odense M, Dinamarca.

#### **\*Autor correspondente**

Departamento de Educação Física e Saúde. Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC.

Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: [cezanereuter@unisc.br](mailto:cezanereuter@unisc.br)

Telefone: +55 (51) 3717-7374

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

## 8 CONCLUSÕES

De acordo com cada um dos objetivos propostos, as conclusões estão apresentadas.

- Determinar a prevalência de síndrome metabólica em escolares com 10 anos ou mais através de diferentes métodos de diagnóstico (IDF, 2007; COOK *et al.*, 2003; FERRANTI *et al.*, 2004; ANDERSEN *et al.*, 2008).
  - De acordo com os critérios comumente utilizados para diagnóstico da SM em adolescentes, foi encontrada baixa prevalência desta condição, sendo a pressão arterial alterada o parâmetro mais frequente. O critério de Ferranti e cols. (2004) apresentou o maior percentual (5,0%) e o de Cook e cols. o menor (1,9%). Utilizando o cMetS, baseado no critério de Andersen e cols. (2008), a presença de RM foi evidenciada em 8,9% dos adolescentes.
- Comparar e avaliar a concordância entre diferentes métodos de diagnóstico de síndrome metabólica em escolares com 10 a 17 anos de idade.
  - Observou-se baixa concordância entre os três critérios utilizados para definir a SM na população do estudo, demonstrando a necessidade de utilização de uma nova abordagem para avaliação do risco metabólico na população pediátrica.
- Verificar a validade do score de risco metabólico em adolescentes de 10 a 17 anos de idade.
  - Foi encontrada relação linear entre os valores médios do cMetS com o número de componentes da SM (média de cMetS de -1,09 para nenhum componente presente e 6,66 para presença de 3 componentes ou mais). Dessa forma, a utilização do cMetS é válida para adolescentes e consegue detectar maior proporção de escolares com risco metabólico, em comparação aos atuais critérios para diagnóstico de SM.



- Estabelecer pontos de corte para o escore de risco metabólico em escolares com 10 anos a 17 anos de idade, comparando-o com os outros critérios diagnósticos de SM já mais largamente utilizados.
  - Devido à baixa prevalência de SM encontrada, utilizando os critérios comumente utilizados para o diagnóstico, buscou-se estabelecer pontos de corte para uma nova abordagem de avaliação do risco metabólico em adolescentes. Os pontos de corte obtidos para o cMetS apresentaram elevada sensibilidade e especificidade, para meninos e meninas, separadamente. O melhor ponto de corte para o cMetS foi estabelecido em 3,40 para o sexo masculino (M) (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 92,9%; AUC: 0,978) e 3,61 para o sexo feminino (F) (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 93,1%; AUC: 0,991). Além disso, observou-se relação linear entre o escore e o número de fatores de risco para SM, demonstrando a validade do cMetS.
- Aplicar o escore de risco metabólico em crianças menores de 10 anos de idade.
  - A aplicação do cMetS também foi avaliada em crianças, demonstrando resultados semelhantes, sendo que o escore foi igualmente associado com o aumento do número de componentes da SM. Quando avaliado o agrupamento dos fatores de risco em crianças, observou-se elevada proporção com risco metabólico (11,3% com a presença de 3 fatores de risco).

## **9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser destacadas. O delineamento transversal impossibilita afirmar qual parâmetro é mais importante para o desenvolvimento de FR metabólicos. Além disso, a baixa prevalência de SM, diagnosticada pelos atuais critérios diagnósticos, impossibilitou a estratificação do cMetS por raça/etnia e estágio maturacional. Outro fator limitador é a utilização da glicemia para o cálculo do cMetS, ao invés da RI, uma vez que as alterações na glicemia, em crianças e adolescentes, ainda são sutis e o índice HOMA é o marcador mais apropriado para avaliação de distúrbios no metabolismo glicêmico e de resistência à insulina.

## 10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O presente estudo estabeleceu pontos de corte para avaliação do RM em adolescentes, sendo válido para ser utilizado também em crianças. A utilização do cMetS possibilita uma nova forma de avaliação do RM na população infantojuvenil, conseguindo detectar uma maior proporção de crianças e adolescentes em risco para o desenvolvimento de DCV, em comparação aos critérios comumente utilizados para diagnóstico da SM, os quais são adaptados de pontos de corte para adultos e não detectam alterações metabólicas precoces.

Dessa forma, a utilização do cMetS possibilitará o rastreio precoce de alterações metabólicas e será utilizado nas pesquisas desenvolvidas na UNISC, de base escolar populacional, para avaliar e acompanhar os escolares ao longo dos anos. Posteriormente, o cálculo do cMetS será aplicado em bancos de dados de pesquisas anteriores (desde 2004), para avaliação da tendência temporal do RM em escolares de Santa Cruz do Sul – RS.

Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a estabelecer pontos de corte para o cMetS, em adolescentes brasileiros. Ressalta-se, também, a importante parceria realizada com o Prof. Lars Bo Andersen, da Dinamarca, referência internacional na avaliação do RM em crianças e adolescentes, por meio do cMetS.

Apesar de ser calculado de forma simples, a criação de *softwares* para computadores, ou aplicativos para dispositivos móveis, como aparelhos celulares e *tablets*, são estratégias que podem ser utilizadas para facilitar a utilização do cMetS na prática clínica, com a simples inclusão dos valores contínuos de cada fator de RM.

## **ANEXOS**

**ANEXO A – Carta de autorização para utilização dos dados****CARTA DE AUTORIZAÇÃO**

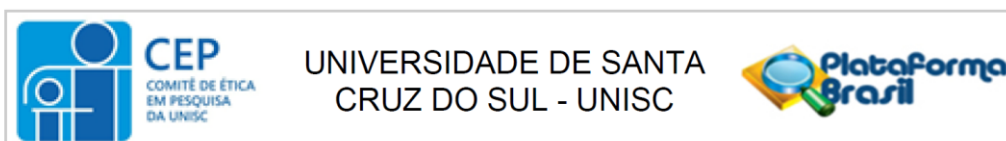
Eu, Miria Suzana Burgos, Docente do Departamento de Educação Física e Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, coordenadora da Pesquisa intitulada “Saúde dos escolares - Fase III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde bucal, fatores de risco às doenças cardiovasculares e estilo de vida de escolares: estudo em Santa Cruz do Sul-RS”, já aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNISC sob parecer número 714.216/2014 e CAAE 31576714.6.0000.5343, autorizo a Docente Cézane Priscila Reuter, do Departamento de Educação Física e Saúde da UNISC, a utilizar todo e qualquer dado que queira e necessite da pesquisa supracitada, em sua pesquisa denominada “Validação de escore de síndrome metabólica para crianças e adolescentes”.

Santa Cruz do Sul, 03 de outubro de 2014

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Miria", is written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

Miria Suzana Burgos

## ANEXO B – Carta de aprovação da pesquisa no CEP-UNISC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** VALIDAÇÃO DE ESCORE DE SÍNDROME METABÓLICA PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

**Pesquisador:** CÉZANE PRISCILA REUTER

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 37338314.6.0000.5343

**Instituição Proponente:** Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

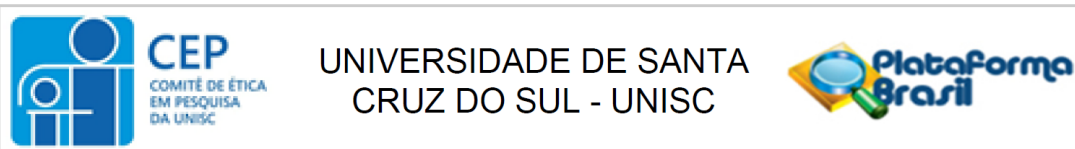
**Número do Parecer:** 839.178

**Data da Relatoria:** 20/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pelo conjunto de três ou mais desordens metabólicas, aumentando o risco para doenças cardiovasculares (KAUR, 2014). A etiologia da SM envolve a obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiperglicemia, níveis elevados de triglicérides e baixos de colesterol de alta densidade (HDL-c; High-Density Lipoprotein) (EISENMANN et al., 2010; MIRANDA et al., 2005). Além destas condições, pode influenciar em diferentes vias metabólicas, as quais podem diferir entre meninos e meninas (MELKA et al., 2013), como o aumento da produção de adipocinas pró-inflamatórias e diminuição de adipocinas cardioprotetoras (ABU-FARHA et al., 2014), níveis elevados de ácido úrico (BILLIET et al., 2014), alanina aminotransferase (ALT) (KUNUTSOR; SEDDOH, 2014), gama-glutamil transferase (VIITASALO et al., 2012; LIU et al., 2012), homocisteína (YAKUB et al., 2014) e polipoproteína-B (Apo-B) (HIRSCHLER et al., 2014). Também está associada com a microalbuminúria (INVITTI et al., 2006). Entre estas desordens, a obesidade é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da SM (GUZMÁN-GUZMÁN et al., 2014). Na infância e adolescência, a prevalência de SM em indivíduos obesos varia entre 19 a 45%, percentual bastante superior em comparação àqueles que apresentam peso saudável (<2%) (LAURSON et al., 2014; GUZMÁN-GUZMÁN et al., 2014). O índice de massa corporal (IMC) ou a

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



Continuação do Parecer: 839.178

circunferência da cintura (CC) são os indicadores de obesidade (total e central, respectivamente) utilizados nos critérios para classificação da síndrome metabólica (BRAMBILLA et al., 2007). Apesar disso, a obesidade abdominal tem se mostrado o componente principal no agrupamento dos fatores de risco metabólicos (WANG et al., 2013). Por outro lado, o uso combinado destes dois indicadores de obesidade aumentaria a sensibilidade no diagnóstico da SM (TAKAHASHI et al., 2009). Além da obesidade, a resistência à insulina (RI) é uma característica central da SM (MIRANDA et al., 2005), sendo a hipótese mais aceita para descrever a fisiopatologia deste conjunto de desordens metabólicas (ECKEL et al., 2005). Apesar de ser extensamente estudada na população adulta, a SM ainda é pouco explorada na população infanto-juvenil (PITANGUEIRA et al., 2014), devido, principalmente, ao fato de não existir um consenso sobre o melhor critério diagnóstico (WEISS et al., 2013; PERGHER et al., 2010; BRAMBILLA et al., 2007). Sabendo-se que o desenvolvimento de fatores de risco para SM pode iniciar durante a infância (JAGO et al., 2011), ressalta-se a necessidade de uma definição universal da SM nesta população (CHEN; BERENSON, 2007), facilitando a identificação e tratamento precoce desta condição.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Validar um escore de síndrome metabólica para crianças e adolescentes de um município do sul do Brasil.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Não há riscos aos participantes do estudo. Porém, a coleta de sangue pode causar pequeno hematoma roxo no local da punção, conforme descrito no projeto-mãe supracitado.

Benefícios:

Todos os escolares serão beneficiados com o fornecimento de laudo bioquímico dos exames realizados.

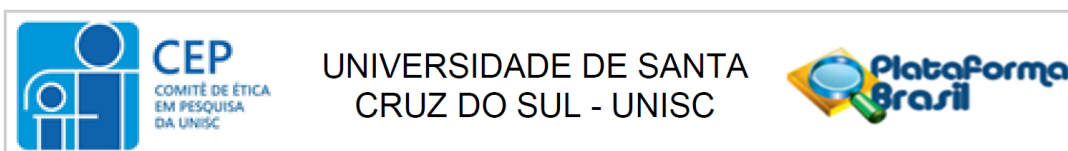
#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa pertinente e de relevância à população a que se destina.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- Apesar de adequadamente descrito no projeto, não há declaração da não necessidade do TLCE como anexo nos documentos enviados ao CEP

**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: 839.178

**Recomendações:**

Objetivos secundários estão definidos no projeto mas não constam nas informações básicas do projeto.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

- Apresentar declaração da não necessidade do TLCE
- Acrescentar os objetivos secundários às informações básicas do projeto.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado com recomendações. Solicitamos observar e corrigir as recomendações e inadequações.

SANTA CRUZ DO SUL, 21 de Outubro de 2014

---

**Assinado por:**  
**Ingo Paulo Kessler**  
**(Coordenador)**

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