



CLELIANI DE CASSIA DA SILVA

**“ÍNDICE TyG (TRIGLICERÍDEOS/GLICOSE) NA AVALIAÇÃO DA
RESISTÊNCIA À INSULINA EM ADOLESCENTES: ESTUDO DE
VALIDAÇÃO FRENTE AO CLAMP HIPERGLICÊMICO”**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CLELIANI DE CASSIA DA SILVA

**“ÍNDICE TyG (TRIGLICERÍDEOS/GLICOSE) NA AVALIAÇÃO DA
RESISTÊNCIA À INSULINA EM ADOLESCENTES: ESTUDO DE
VALIDAÇÃO FRENTE AO CLAMP HIPERGLICÊMICO”**

Orientador (a): Profa. Dra. Mariana Porto Zambon

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Geloneze Neto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Mestra em Ciências, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA CLELIANI DE CASSIA DA
SILVA E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. MARIANA PORTO ZAMBON**

Assinatura do orientador

**CAMPINAS
2013**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Si38i Silva, Cleliani de Cassia da, 1976-
Índice TyG (triglicerídeos/glicose) na avaliação da
resistência à insulina em adolescentes : estudo de
validação frente ao clamp hiperglicêmico / Cleliani de. --
Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Mariana Porto Zambon.
Coorientador : Bruno Geloneze Neto.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Enfermagem.

1. Resistência à insulina. 2. Clamp hiperglicêmico. 3.
Síndrome metabólica. 4. Adolescente. I. Zambon,
Mariana Porto, 1960-. II. Geloneze Neto, Bruno. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Index TyG (triglycerides/glucose) in the assessment of insulin resistance in adolescents : validation study front of the hyperglycemic clamp

Palavras-chave em inglês:

Insulin resistance
Hyperglycemic clamp
Metabolic syndrome
Adolescent

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Mariana Porto Zambon [Orientador]
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
André Moreno Morcillo

Data da defesa: 29-08-2013

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

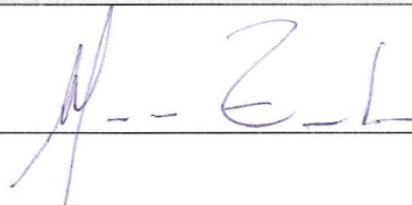
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CLELIANI DE CASSIA DA SILVA

Orientadora PROFA. DRA. MARIANA PORTO ZAMBON

MEMBROS:

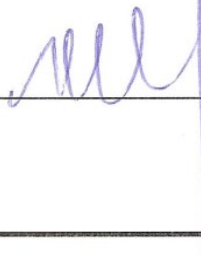
1. PROFA. DRA. MARIANA PORTO ZAMBON



2. PROFA. DRA. SANDRA ROBERTA GOUVEA FERREIRA VIVOLO



3. PROF. DR. ANDRÉ MORENO MORCILLO



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: vinte e nove de agosto de dois mil e treze

Dedicatória

À minha família, em especial minha mãe Dirce e meu pai Sebastião

Ao amigo Vitor Godoy

AGRADECIMENTOS

A estimada orientadora, Profa. Dra. Mariana Porto Zambon, *pela dedicação, profissionalismo, paciência e compreensão, pelo tempo disponível para me orientar e aconselhar, e finalmente pelo carinho oferecido durante todo caminho percorrido.*

Ao estimado coorientador, Prof. Dr. Bruno Geloneze, *pelos ensinamentos e oportunidade de ampliar meus conhecimentos. Seus ensinamentos, apoio e confiança contribuíram muito para a concretização deste trabalho.*

À querida e estimada Ana Carolina Junqueira Vasques, *que com seu profissionalismo e seus ensinamentos contribuiu para a realização desse trabalho. E também pela amizade.*

Aos meus pais e familiares *que sempre torceram pelo meu sucesso, e que entenderam a minha ausência em alguns momentos. Meus mais sinceros agradecimentos, pelo apoio e incentivo. Frequentemente, meu cansaço e preocupações foram sentidos e compartilhados por vocês. Tantas foram as vezes em que me distanciei de vocês, apegando-me aos livros...*

Ao amigo Vitor Godoy, *que sempre torceu pelo meu sucesso, me incentivou e me acompanhou nessa jornada. E que sempre me apoiou nas horas difíceis e me fez entender que os momentos difíceis não são para desistir, mas sim para nos fortalecer e lutar pelos nossos sonhos.*

Aos Investigadores do Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS), *que fez possível a realização desse trabalho, pelo esforço dando o melhor de si, dedicando-se horas e dias em reuniões, pesquisas, coleta de dados, discussões, marcadas pelo espírito associativo e de solidariedade: Ana Carolina Vasques, Ana Maria Rodrigues, André Luiz de Freitas, Dr. Bruno Geloneze, Daniella Camilo, Fabiana Lopes, Francieli Barreiro, Leandra dos Santos, Dra. Maria Ângela Antonio, Mariana Ferrari, Dra. Mariana Zambon, Mayra de Mello, Patrícia Rodrigues, Roberta Cassani, Valéria Loeschke.*

À enfermeira Daniela Regiani, pela dedicação e por toda ajuda na coleta dos dados e assistência aos pacientes.

Ao biólogo Antonio Calixto pela dedicação e cuidado no manejo das amostras biológicas. E pelos momentos alegres de distrações.

À querida Eleonora Beltrami Comucci, pelos momentos de conversas, troca de conhecimentos e momentos alegres de distrações.

À estimada Profa. Dra. Maria Ângela Reis de Góes Monteiro Antonio, por mostrar que tudo tem o seu tempo... e mostrar que o tempo chegou. Meus mais sinceros agradecimentos, por sempre estar disposta a solucionar as minhas dúvidas, por ter acreditado em mim, no meu potencial, pelos ensinamentos e incentivos.

Ao estimado Prof. Dr. Roberto Teixeira Mendes, pelo privilégio de participar de alguns trabalhos, os quais proporcionaram ampliar meus conhecimentos.

Aos adolescentes que participaram deste estudo e seus cuidadores pela confiança.

Às instituições que nos receberam com carinho e contribuíram para o desenvolvimento desse trabalho.

Ao Walmir Antonio Corradini, secretário da pós-graduação, por toda a atenção e suporte.

À coordenadora do curso, Prof. Dra. Lília Rodrigues Freire de Souza Li e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente pelas oportunidades oferecidas para minha formação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo importante apoio financeiro, concedendo a bolsa de mestrado.

*“Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas sonhar, mas também agir;
não apenas acreditar, mas também planejar. Somente assim se tornará realidade.”*

Adaptado de Anatole France

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação do índice TyG com componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico, e como indicador de resistência à insulina pelo *clamp* hiperglicêmico em adolescentes com diferentes níveis de adiposidade e estádios puberais. **Materiais e métodos:** Estudo transversal multicêntrico. Avaliou-se 835 adolescentes de 10–19 anos (489 meninas, média de $15,1 \pm 2,4$ anos e 346 meninos, média de $14,7 \pm 2,4$ anos). Realizou-se avaliação antropométrica, de composição corporal e bioquímica. O estágio puberal foi obtido por meio de autoavaliação, e a pressão arterial pelo método auscultatório. A resistência à insulina foi avaliada pelos índices TyG e HOMA2-IR, e pelo *clamp* hiperglicêmico ($n = 42$). A correlação entre duas variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação parcial com ajuste para o estágio puberal. Na análise entre o índice TyG e o *clamp* hiperglicêmico foram analisados: qui-quadrado (X^2), Kappa (k), curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), áreas abaixo das curvas (AUC), intervalos de confiança de 95% (IC95%) e determinado o ponto de corte para o índice TyG diagnosticar resistência à insulina. **Resultados:** Em ambos os sexos, o índice TyG correlacionou-se de forma positiva com circunferência da cintura ($r = 0,30$ feminino e $0,41$ masculino; $p < 0,001$), pressão arterial sistólica ($r = 0,18$; $p < 0,001$ feminino e $r = 0,13$; $p = 0,03$ masculino) e diastólica ($r = 0,20$; $p < 0,001$ feminino e $r = 0,16$; $p = 0,005$ masculino) e com o índice HOMA2-IR ($r = 0,36$ feminino e $r = 0,45$ masculino; $p < 0,001$), e negativa com HDL-colesterol ($r = -0,21$ feminino e $r = -0,41$ masculino; $p < 0,001$). Observou-se correlação inversa entre o *clamp* com o índice TyG ($r = -0,55$; $p < 0,001$) e com o índice HOMA2-IR ($r = -0,33$; $p = 0,03$). Observou-se associação significativa entre a presença de sensibilidade à insulina diminuída avaliada pelo *clamp* e a resistência à insulina aumentada segundo o índice TyG ($X^2 = 6,7$; $p = 0,009$). O teste Kappa mostrou concordância satisfatória entre o índice TyG e a sensibilidade à insulina obtida a partir do *clamp* ($k = 0,4$; $p = 0,009$). O índice TyG mostrou bom desempenho para identificar

resistência à insulina ($AUC = 0,72$; $p = 0,02$). Considerando os pacientes com índice TyG acima do percentil 90 como indivíduos resistentes à insulina, encontrou-se um valor limite para resistência à insulina de 4,47. **Conclusão:** O índice TyG é um instrumento válido na estimativa do grau da resistência à insulina e alterações nos componentes da síndrome metabólica e nos indicadores de risco cardiometabólico em adolescentes, tendo sido validado diante do *clamp* hiperglicêmico.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship of the TyG index with the metabolic syndrome components and other anthropometric and biochemical markers related to cardiometabolic risk, and as an indicator of insulin resistance by hyperglycemic clamp in adolescents with different levels of adiposity and pubertal stages. **Materials and methods:** A cross-sectional multicenter study. There were evaluated 835 adolescents aged 10-19 years (489 girls, mean 15.1 ± 2.4 years and 346 boys, mean 14.7 ± 2.4 years). There were performed anthropometric, body composition and biochemistry measurements. The pubertal stage was obtained through self-assessment, and blood pressure by auscultation method. The insulin resistance was assessed by TyG index, HOMA2-IR and hyperglycemic clamp ($n = 42$). The correlation between two variables was assessed by partial correlation coefficient adjusted for pubertal stage. In the analysis between the TyG index and the hyperglycemic clamp, there were analyzed: chi-square (X^2), Kappa (k), ROC (Receiver Operating Characteristic) curve, areas under the curve (AUC), confidence intervals of 95% (CI95%) and determined the cut-off point for the TyG index to diagnose insulin resistance. **Results:** In both genders, the TyG index correlated positively with waist circumference ($r = 0.30$ female and $r = 0.41$ male; $p < 0.001$), systolic blood pressure ($r = 0.18$, $p < 0.001$ female and $r = 0.13$, $p = 0.03$ male) and diastolic ($r = 0.20$, $p < 0.001$ female and $r = 0.16$, $p = 0.005$ male) and with the HOMA2-IR index ($r = 0.36$ female and $r = 0.45$ male, $p < 0.001$), and negatively with HDL-cholesterol ($r = -0.21$ female and $r = -0.41$ male, $p < 0.001$). There were observed inverse correlation between the clamp with TyG index ($r = -0.55$, $p < 0.001$) and with the HOMA2-IR index ($r = -0.33$, $p = 0.03$). There was observed significant association between the presence of decreased insulin sensitivity measured by clamp and increased insulin resistance according to the TyG index ($X^2 = 6.7$, $p = 0.009$). The Kappa test showed satisfactory agreement between the TyG index and insulin sensitivity obtained from the clamp ($k = 0.4$, $p = 0.009$). The TyG index showed good performance to identify insulin resistance (AUC = 0.72, $p = 0.02$). Considering

patients with TyG index above the 90th percentile as insulin-resistant subjects, there was found a threshold value for insulin resistance of 4.47. **Conclusion:** The TyG index is a valid tool to estimate the degree of insulin resistance and changes in the metabolic syndrome components and cardiometabolic risk factors in adolescents, having been validated with the hyperglycemic clamp.

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE - *American Association of Clinical Endocrinology*

AAP - *American Academy of Pediatrics*

ACE - *American College of Endocrinology*

ADA - *American Diabetes Association*

AGL - ácido graxos livres

AHA - *American Heart Association*

ALT - alanina aminotransferase

AN - acantose nigricans

AST - aspartato aminotransferase

AUC - áreas abaixo das curvas

BIA - *Bioimpedance Analyzer*

BRAMS - *Brazilian Metabolic Syndrome Study*

CC - circunferência da cintura

CDC - *Center for Disease Control and Prevention*

CoT - colesterol total

DCV - doença cardiovascular

DHNA - doença hepática não alcoólica

dL - decilitro

DM - diabetes mellitus

DM2 - diabetes mellitus do tipo 2

EGIR - *European Group for the Study of Insulin Resistance*

F - feminino

FSIVGTT - *Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test*

G_b - glicemia basal

GGT - gama glutamiltransferase

GJ - glicemia de jejum

GJA - Glicemia de jejum alterada

G_m - concentrações médias da glicemia

HAS - hipertensão arterial sistêmica

HbA1c - hemoglobina glicada

HDL - lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina)

HPLC - cromatografia líquida de alta performance

I_b - insulinemia basal

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC – intervalo de confiança

IDF - *International Diabetes Federation*

IGF-I - fator de crescimento insulina-simile

IL-6 - interleucina 6

I_m - concentrações médias da insulinemia

IMC - índice de massa corporal

Índice TyG - índice triglicérides x glicemia

IRS-1 - substrato do receptor de insulina 1

ISI_{comp} - índice de sensibilidade à insulina

k - Kappa

kg - kilograma

LDL - lipoproteínas de baixa densidade

log - logaritmo

M – masculino

mg - miligrama

MM - massa magra

mmHg - milímetro de mercúrio

NCEP - National Cholesterol Education Program

NCEP-ATPIII - *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*

NGHS - National Growth and Health Study

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHBPEP - National High Blood Pressure Education Program

OMS - Organização Mundial da Saúde

PA - pressão arterial

PAD - pressão arterial diastólica

PAI-1 - inibidor do ativador do plasminogênio 1

PAS - pressão arterial sistólica

PI3K - fosfatidilinositol-3-quinase

PKC ϵ - proteína quinase C épsilon

PKC θ - proteína quinase C teta

QUICKI - *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

r - relação

RC - razão de chances

RCQ - relação cintura quadril

RI - resistência à insulina

ROC - *Receiver Operating Characteristic*

S_G - eficácia da glicose

SI - sensibilidade à insulina

SM - síndrome metabólica

SNS - sistema nervoso simpático

SP - São Paulo

SPSS - *Statistical Package for Social Science*

TDG - Tolerância diminuída à glicose

TFBPCC - *Task Force Blood Pressure Control in Children*

TG - triglicerídeos

TIG - taxa de infusão de glicose

TIG_{MM} - taxa de infusão de glicose ajustada pela massa magra

TNF α - fator de necrose tumoral alfa

TNG - tolerância normal à glicose

TOTG - teste oral de tolerância à glicose

TTGEV - teste de tolerância endovenoso à glicose

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo

VLDL - lipoproteínas de muito baixa densidade

WHO - *World Health Organization*

X² - Qui-quadrado

zIMC - escore z de índice de massa corporal

%GC - percentual de gordura corporal

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios para definição e diagnóstico da síndrome metabólica em adultos	35
Quadro 2 – Critérios para definição e diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes	38
Quadro 3 - Classificação da síndrome metabólica em adolescentes de acordo a Federação Internacional de Diabetes (2007).....	41
Quadro 4 - Estudos de prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes	43
Quadro 5 - Pontos de corte propostos para o HOMA1-IR em crianças e adolescentes	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição do estado nutricional e do estadio puberal de acordo com o sexo.....	77
Tabela 2 – Características da população total.....	78
Tabela 3 - Distribuição do estado nutricional e do estadio puberal de acordo com o sexo na população submetida ao <i>clamp</i> hiperglicêmico.....	79
Tabela 4 – Características da população submetida ao <i>clamp</i> hiperglicêmico.....	80
Tabela 5 - Correlação entre o índice TyG com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico.....	81
Tabela 6 - Correlação entre o índice HOMA2-IR com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico	83
Tabela 7 – Análises entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG.....	90
Tabela 8 – Ponto de corte para o índice TyG na identificação de resistência à insulina.....	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fisiopatologia da Síndrome Metabólica	47
Figura 2 - Manifestações do estado de resistência à insulina.....	50
Figura 3 - Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadio puberal entre o índice TyG com o índice HOMA2-IR no sexo feminino.....	84
Figura 4 - Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadio puberal entre o índice TyG com o índice HOMA2-IR no sexo masculino.....	84
Figura 5 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) na população total.....	85
Figura 6 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) no sexo feminino	86
Figura 7 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) no sexo masculino	86
Figura 8 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) na população total.....	87
Figura 9 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) no sexo feminino	88
Figura 10 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo <i>clamp</i> hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG _{MM}) no sexo masculino	88

Figura 11 - <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina na população total	91
Figura 12 - <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina no sexo feminino	92
Figura 13 - <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina no sexo masculino	92

SUMÁRIO

1. Introdução.....	27
1.1. Obesidade.....	28
1.2. Síndrome Metabólica.....	31
1.2.1. Aspectos Históricos.....	31
1.2.2. Síndrome Metabólica em Adultos.....	33
1.2.2.1. Definição e Critérios Diagnósticos.....	33
1.2.3. Síndrome Metabólica em Adolescentes.....	36
1.2.3.1. Definição e Critérios Diagnósticos.....	36
1.2.3.2. Epidemiologia.....	42
1.2.3.3. Fator etiopatogênico e Fisiopatologia da Síndrome Metabólica.....	46
1.3. Resistência à Insulina.....	48
1.3.1. Definição.....	48
1.3.2. Fatores Etiopatogênicos da Resistência à Insulina.....	49
1.3.3. Fisiopatologia da Resistência à Insulina.....	49
1.3.3.1. Triglicérides e Resistência à Insulina.....	49
1.3.3.2. Puberdade e Resistência à Insulina.....	51
1.3.4. Epidemiologia da Resistência à Insulina.....	51
1.3.5. Métodos de Avaliação da Resistência à Insulina.....	52
2. Objetivos.....	64
2.1. Objetivo Geral.....	65
2.2. Objetivos Específicos.....	65
3. Casuística e Métodos.....	66
3.1. Delineamento do Estudo e Casuística.....	67
3.2. Avaliação Clínica.....	67

3.3. Avaliação Antropométrica	69
3.4. Avaliação da Composição Corporal	70
3.5. Avaliação Bioquímica.....	71
3.6. Avaliação da Resistência à Insulina.....	72
3.6.1. Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance	72
3.6.2. Índice triglicérides x glicemia	72
3.6.3. Clamp Hiperglicêmico	72
3.7. Análises Estatísticas.....	73
3.8. Aspectos Éticos.....	75
4. Resultados.....	76
4.1. Caracterização da população total	77
4.2. Caracterização da população submetida ao clamp hiperglicêmico.....	78
4.3. Correlação entre o índice TyG com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico	80
4.4. Correlação entre o índice HOMA2-IR com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico	82
4.5. Correlação entre o índice TyG e o índice HOMA2-IR.....	84
4.6. Correlação entre o índice TyG com a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico	85
4.7. Correlação entre o índice HOMA2-IR com a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico	87
4.8. Análises entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG.....	89
4.9. Desempenho do índice TyG para identificar resistência à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico	91

4.10. Desempenho do HOMA2-IR para identificar resistência à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico	91
4.11. Ponto de corte para o índice TyG na identificação de resistência à insulina.....	93
5. Discussão.....	94
6. Conclusão.....	99
7. Referências.....	102
8. Anexos.....	118
ANEXO 1 – Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas.....	119

1. Introdução

Nos dias atuais vive-se uma pandemia de sobrepeso e obesidade. O aumento crescente da prevalência ocorreu principalmente nas últimas três décadas. No Brasil, estudo nacional, observa crescimento entre jovens de 10 a 19 anos, nesse período, principalmente no sexo masculino (IBGE, 2010). Já estudo americano da mesma data, revela nesse momento uma estabilização nos adolescentes com sobrepeso e obesidade, com aumento significativo apenas nos meninos com maior peso (índice de massa corporal [IMC] $\geq$ percentil 97) (Odgen et al, 2010).

Com o aumento da obesidade, as complicações associadas tornam-se mais comuns. Vários estudos demonstraram a associação entre obesidade, síndrome metabólica (SM) e resistência à insulina (RI) em crianças e adolescentes (Weiss, 2004; Ali et al, 2005; Lee, 2006; Santos et al 2008).

1.1. Obesidade

A obesidade, particularmente, a abdominal visceral, está fortemente associada à SM. No entanto, os mecanismos envolvidos nessa associação são complexos e não estão totalmente compreendidos. Têm sido propostos três mecanismos não excludentes:

1. O estado hiperlipolítico do tecido adiposo omental, expõe o fígado (através da circulação portal) a elevadas concentrações de ácido graxos livres (AGL), prejudicando vários processos metabólicos hepáticos, os quais conduzem a diminuição da depuração de insulina (hiperinsulinemia), aumento da produção hepática de glicose (intolerância à glicose), aumento da secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de apolipoproteína B (hipertrigliceridemia) (Despres et al, 2006; Despres et al, 2008). Além disso, elevadas concentrações séricas de AGL sobrecarregam o músculo e o fígado com lipídios, os quais induzem a RI (American Heart Association, 2004a; American Heart Association, 2004b);

2. O tecido adiposo produz adipocinas como as citocinas inflamatórias (interleucina 6 [IL-6] e factor de necrose tumoral alfa [TNF α]), inibidor do ativador do plasminogênio 1 [PAI-1], entre outros, que contribuem para a RI, estados pró-inflamatórios, pró-trombóticos e pró-hipertensivos da obesidade visceral. Baixos níveis de adiponectina que acompanham a obesidade correlacionam com a piora dos fatores de risco metabólicos e aumento da RI (American Heart Association, 2004a; American Heart Association, 2004b; Despres et al, 2006; Despres et al, 2008);
3. O excesso de obesidade abdominal visceral é um marcador da incapacidade relativa do tecido adiposo subcutâneo para atuar como um reservatório metabólico de proteção, devido à sua incapacidade de se expandir ou porque se tornou hipertrofiado, disfuncional e resistente à insulina. Em relação a esse mecanismo, indivíduos sedentários que não podem armazenar seus excedentes de energia no tecido adiposo subcutâneo, seriam caracterizados pelo acúmulo de gordura em locais indesejáveis (fígado, coração, músculo esquelético e pâncreas).

No entanto, uma hipótese plausível para as alterações metabólicas da obesidade abdominal visceral é que todos os três mecanismos estejam envolvidos (Despres et al, 2006; Despres et al, 2008).

A circunferência da cintura (CC) tem sido utilizada para avaliação da obesidade abdominal, e estudos com crianças e adolescentes, observaram que esta medida apresenta boa correlação com outros componentes da SM (pressão arterial sistólica [PAS] e diastólica [PAD], lipoproteína de alta densidade [HDL] e triglicerídeos [TG]) (Hirschler e cols, 2005; Lee et al, 2006a).

Vários estudos envolvendo crianças e adolescentes demonstraram a obesidade como fator etiopatogênico no desenvolvimento da SM. Estudo longitudinal analisou a contribuição relativa da obesidade e da RI na infância para o risco de desenvolver SM na idade adulta. O aumento do IMC e da insulina de jejum na infância foram relacionados com maior incidência de SM na idade

adulta. Na comparação entre os quartis de IMC e insulina de jejum, as crianças no maior quartil apresentaram 11,7 e 3,6 vezes mais chance, respectivamente, de desenvolver SM quando adultos. A associação do IMC permaneceu significativa, mesmo após o ajuste para os níveis de insulina, no entanto, o ajuste para o IMC eliminou a influência da insulina sobre a incidência da SM na idade adulta. Assim, os autores concluem que a obesidade na infância foi mais associada com a presença de SM na idade adulta do que a insulina de jejum, sugerindo que a obesidade precede o desenvolvimento da SM na idade adulta (Srinivasan et al, 2002). O estudo transversal de Weiss et al (2004), identificou SM apenas em indivíduos moderadamente obesos (escore z de índice de massa corporal [zIMC]: 2,0 a 2,5), e nos indivíduos com obesidade grave (zIMC: > 2,5); nenhum sujeito com sobrepeso ou eutrófico preencheu os critérios para a SM. Os autores observaram que cada aumento de meia unidade no IMC, convertido em escore z, foi associado a um aumento do risco de SM entre os indivíduos com sobrepeso e obesidade (razão de chances [RC]: 1,55; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,16-2,08). No estudo transversal de Silva et al (2005), os adolescentes foram estratificados em três grupos: normal, sobrepeso e obesidade. No grupo normal e no grupo sobrepeso, nenhum indivíduo apresentou SM, ao passo que no grupo obesidade a prevalência foi de 26,1%. No estudo transversal com crianças e adolescentes turcas de 2 a 19 anos, a prevalência da SM aumentou de 27,6% para 60,7% quando o zIMC aumentou de 2,3 para 3,3. O risco de desenvolver SM foi 2,6 vezes mais elevada em casos com zIMC > 3, quando comparado com aqueles com zIMC entre 2 e 3 (Sen et al, 2008).

A relação entre o excesso de adiposidade e RI em crianças e adolescentes, tem sido investigada por vários pesquisadores, os quais observaram que a sensibilidade à insulina (SI) é inversamente associada com o IMC e percentual de gordura corporal [%GC] (Sinaiko et al, 2001; Santos et al, 2008).

Estudo com 357 crianças e adolescentes, demonstrou correlação significativa entre IMC e insulina de jejum ($r = 0,40$, $p=0,0001$) e correlação inversa entre a SI obtida pelo *clamp*

euglicêmico-hiperinsulinêmico e o IMC ($r = -0,26$; $p=0,0001$) e %GC ($r = -0,12$; $p<0,02$) (Sinaiko et al, 2001). Outro estudo com 49 adolescentes ($16,6 \pm 1,4$ anos) documentou correlação significativa entre RI avaliada pelo *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (índice HOMA-IR) e a adiposidade: %GC do tronco ($r = 0,457$, $p=0,001$), IMC ($r = 0,417$, $p=0,003$), massa de gordura corporal (kg) ($r = 0,386$, $p=0,006$) e %GC ($r = 0,285$, $p=0,047$) (Santos et al, 2008).

1.2. Síndrome Metabólica

1.2.1. Aspectos Históricos

A SM caracteriza-se pelo agrupamento de várias doenças em um mesmo indivíduo, que representam os principais fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) (Reaven, 1988; Reaven, 1993). Há vários anos, uma ampla investigação em todo o mundo vem sendo realizada na tentativa de descrever as alterações metabólicas que compõem essa síndrome.

As primeiras discussões em relação aos componentes da SM, assim como a existência de mecanismos fisiopatológicos comuns ocorreram a partir da década de 1920 e associavam hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, hiperuricemia (Hitzenberger, 1921; Kylin, 1921; Maranon, 1922; Kylin, 1923).

Em 1936, Himsworth identificou dois tipos de diabetes mellitus (DM) um insulino-sensível e outro insulino-resistente. Perto dos anos 50, a obesidade passa a ter papel importante nessa classificação, associado ao acúmulo de gordura abdominal (obesidade anadróide) (Vague, 1947; Vague, 1956), e alterações no metabolismo lipídico com a descrição do ciclo de glicose e ácidos graxos, e a associação dos ácidos graxos não esterificados no desenvolvimento da RI e DM (Randle et al, 1963; Albrink et al, 1964).

Na década de 60, Camus (1966) descreveu a “tri-síndrome metabólica” que incluía gota, DM e dislipidemia. Em 1967, Avogaro e Crepaldi relacionaram hiperlipidemia, DM, obesidade, HAS e doença arterial coronariana, denominando síndrome plurimetabólica. O aumento da prevalência dessas doenças associado à transição alimentar e estilos de vida foi descrita por Mehnert e Kuhlmann (1968), como a “síndrome da riqueza”.

No início de 1970, Hanefeld observou elevado risco de aterosclerose em indivíduos com este conjunto de distúrbios. Posteriormente, De Fronzo et al (1979) sugeriram que a RI seria o principal componente da síndrome e denominou o agrupamento de disfunções como síndrome da resistência à insulina.

O termo “síndrome metabólica” surgiu na década de 80. A partir de dados epidemiológicos e fisiopatológicos, Hanefeld e Leonhardt (1981), caracterizaram a SM como o agrupamento de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), hiperinsulinemia, obesidade, HAS, dislipidemia, gota e trombofilia. Os autores observaram que essas alterações metabólicas se desenvolvem num contexto de predisposição genética e influências ambientais, levando ao desenvolvimento de aterosclerose. Em 1982, Kissebach e cols observaram que a curva glicêmica, realizada pelo teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi maior em indivíduos com obesidade central e estabeleceram um perfil de intolerância à glicose, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia neste grupo. Ohlson et al (1985) observaram a associação entre obesidade central e aumento do risco para DM. Reaven e Hoffman, em 1987, especularam a possibilidade do envolvimento da RI e da hiperinsulinemia na etiologia da hipertensão. Em 1988, Reaven observou que a RI estava presente na maioria dos indivíduos com DM2 ou intolerância à glicose, e também em 25% dos indivíduos com tolerância normal à glicose (TNG). Portanto, sua hipótese foi de que a RI seria o fator etiológico comum para um grupo de distúrbios, que consiste de intolerância à glicose, hiperinsulinemia, níveis elevados de VLDL e triglicérides, baixos níveis de HDL e HAS, o qual denominou "síndrome X". Reaven também salientou o aumento do risco de aterosclerose em

indivíduos com a síndrome, e destacou o efeito de fatores genéticos (obesidade) e ambientais (sedentarismo) no agravamento da RI. Kaplan (1989), acrescentou a obesidade central aos distúrbios descritos por Reaven, resumindo a síndrome em quatro componentes (obesidade central, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e HAS), a qual denominou “o quarteto mortal”.

Durante os anos 90, DeFronzo e Ferrannini, bem como Haffner, usaram o termo "síndrome de resistência à insulina" para descrever esses distúrbios metabólicos, acreditando na evidência atribuída a RI como forte papel causal para o desenvolvimento dos outros componentes da síndrome (DeFronzo e Ferrannini, 1991; Haffner et al, 1992).

Atualmente o diagnóstico da SM é baseado na detecção de um conjunto de alterações cardiometabólicas como: obesidade abdominal (CC elevada), níveis elevados de triglicérides (tratamento medicamentoso para triglicérides elevados é um indicador alternativo), baixos níveis séricos de HDL (tratamento medicamentoso para redução de HDL-C é um indicador alternativo), pressão arterial (PA) elevada (tratamento anti-hipertensivo em pacientes com antecedentes de HAS é um indicador alternativo) e glicemia de jejum elevada (tratamento medicamentoso de glicose elevada é um indicador alternativo). A presença de qualquer 3 dos 5 fatores de risco constitui o diagnóstico da SM (Alberti et al, 2009).

1.2.2. Síndrome Metabólica em Adultos

1.2.2.1. Definição e Critérios Diagnósticos

Em 1998 a Organização Mundial da Saúde (OMS), propôs a definição da SM baseada em dados clínicos, antropométricos e bioquímicos, e considerou a RI como fator principal para o diagnóstico (Alberti et al, 1998). No final da década de 90, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) propôs modificações na definição da OMS, enfatizou o uso da

denominação “síndrome de resistência à insulina”, pois também considera a RI como fator principal para o diagnóstico (Balkau e Charles, 1999). Em 2001, a *National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) propôs uma nova definição e critérios. Não considera a RI como fator principal e não atribui ênfase aos valores da glicose, tratando-os de igual forma em relação a todos os outros componentes. Em 2003, a proposta da *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE) e a *American College of Endocrinology* (ACE) foi a utilização de vários fatores, além dos níveis pressóricos e dados bioquímicos (Einhorn et al, 2003). Em 2005 a *International Diabetes Federation* (IDF) propôs novos critérios e não considerou a RI entre os critérios diagnósticos, mas não significa que não esteja presente na fisiopatologia (Alberti et al, 2005).

Em 2009 foi proposto que a presença de qualquer 3 dos 5 fatores de risco (obesidade abdominal, níveis elevados de triglicérides, baixos níveis séricos de HDL, pressão arterial elevada e glicemia de jejum elevada) constitui o diagnóstico da SM (Alberti et al, 2009). No Quadro 1, estão apresentados os critérios para a definição e diagnóstico da SM em adultos.

Quadro 1 – Critérios para definição e diagnóstico da síndrome metabólica em adultos

Critérios	OMS (1998)	EGIR (1999)	NCEP-ATPIII (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)	IDF (2009)
Obrigatório	Resistência à Insulina (RI) + 2 critérios	RI (insulina plasmática > P75) + 2 critérios	Pelo menos três critérios	TDG + qualquer um dos 5 critérios	Obesidade central + 2 critérios	Presença de qualquer 3 dos 5 fatores de risco
Índices antropométricos	RCQ: M > 0,90 cm F > 0,85 cm e/ou IMC > 30 Kg/m ²	CC: M ≥ 94 cm F ≥ 80 cm	CC: M ≥ 102 cm F ≥ 82 cm	IMC ≥ 25 Kg/m ²	CC elevada (definida por etnia)	CC elevada (definições específicas da população e do país)
Perfil lipídico	TG: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL: M < 35 mg/dL F < 39 mg/dL	TG: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL < 39 mg/dL (M ou F)	TG: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL: M < 40 mg/dL F < 50 mg/dL	TG: ≥ 150 mg/dL e/ou HDL: M < 40 mg/dL F < 50 mg/dL	TG: ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico HDL: M < 40 mg/dL e F < 50 mg/dL ou tratamento específico	TG: ≥ 150 mg/dL (tratamento medicamentoso é um indicador alternativo) HDL: M < 40 mg/dL e F < 50 mg/dL (tratamento medicamentoso é um indicador alternativo)
Pressão arterial	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg	PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg (tratamento anti-hipertensivo em pacientes com antecedentes de HAS é um indicador alternativo)
Metabolismo glicêmico	TDG ou GJA (mg/dL) ou DM	TDG (não inclui DM)	> 110 mg/dL ou DM	TDG (não inclui DM)	≥ 100 mg/dL ou DM	GJ ≥ 100 mg/dL (tratamento medicamentoso é um indicador alternativo)
Outros	Microalbuminúria: excreção > 15µg/min ou relação albumina/creatinina (urina) > 30mg/g	_____	_____	DCV, HAS, síndrome de ovários policísticos ou <i>acanthosis nigricans</i> , história familiar de HAS, DCV, DM, intolerância à glicose, etnia não caucasiana, estilo de vida sedentário, IMC > 25 Kg/m ² , idade > 40 anos	_____	_____

OMS: Organização Mundial da Saúde, EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*; NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*; AACE: *American Association of Clinical Endocrinology*; IDF: *International Diabetes Federation*; RI: resistência à insulina; M: masculino; F: feminino; RCQ: relação cintura quadril; IMC: índice de massa corporal; TG: triglicérides; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TDG: Tolerância diminuída à glicose, GJA: glicemia de jejum alterada, GJ: glicemia de jejum; DM: Diabetes Mellitus; P: percentil; CC: circunferência da cintura; DCV: doença cardiovascular; HAS: hipertensão arterial sistêmica

1.2.3. Síndrome Metabólica em Adolescentes

1.2.3.1. Definição e Critérios Diagnósticos

Em crianças e adolescentes ainda não existe consenso da validade do diagnóstico da SM, discute-se quais componentes deveriam ser incluídos e seus respectivos pontos de corte. As alterações fisiológicas que ocorrem na adolescência, principalmente na fase pubertária, constituem uma das principais razões para a ausência de consenso nessa população (Zimmet et al, 2007; Damiani et al, 2011). Estudos com crianças e adolescentes têm sugerido componentes adicionais para a SM, como os associados à doença hepática não alcoólica (DHNA): elevação das concentrações séricas de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase (GGT) (Patel et al, 2011; Lee et al, 2013); níveis séricos de ácido úrico (Tang et al, 2010; Civantos Modino et al, 2012); insulina de jejum (Viner, 2005); RI [HOMA-IR] (Invitti, 2006; Strufaldi, 2008); hemoglobina glicada (López-Capapé, 2006) e componentes inflamatórios tais como número de leucócitos (Lee, 2010). Alguns autores têm sugerido diferentes critérios e pontos de cortes, enquanto outros têm utilizado adaptações dos critérios estabelecidos para adultos (Quadro 2).

No estudo de Cook et al (2003), foram utilizados os critérios estabelecidos pelo NCEP/ATP-III com adaptações. Em 2004, Ferranti et al, também utilizaram os critérios propostos pelo NCEP/ATP-III com algumas modificações, porém foram utilizados pontos de corte diferentes do estudo realizado por Cook et al (2003). No estudo de Weiss et al (2004) foram utilizados critérios modificados daqueles estabelecidos para adultos pelo NCEP-ATPIII e pela OMS. No estudo de Cruz et al (2004) a SM foi diagnosticada utilizando critérios adaptados do NCEP-ATP III, porém alguns pontos de corte diferiram dos utilizados no estudo realizado por Cook et al (2003). No estudo de Silva et al. (2005) foram utilizados dados clínicos, antropométricos e bioquímicos, e considerada a RI. No estudo de Viner et al (2005), foram

utilizados os critérios da OMS adaptados e a hiperinsulinemia foi avaliada de acordo com o estadio puberal. Invitti et al (2006) adaptaram os critérios da OMS, mas não consideraram a microalbuminúria. No estudo de Strufaldi et al (2008) foram utilizados critérios adaptados do NCEP ATP III e da OMS. A proposta de Cavali et al (2010), considerou a presença de esteatose hepática (ultrassom abdominal), CC, TG, HDL, PA e RI (Quadro 2).

Apesar do grande número de publicações e propostas de critérios diagnóstico da SM, não há consenso de quais critérios devem ser utilizados para crianças e adolescentes. A finalidade do estabelecimento de um consenso é a avaliação de risco para doenças cardiovasculares (DCV), sendo portanto, necessário uma investigação longitudinal.

Quadro 2 – Critérios para definição e diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes

Cook et al (2003)	Ferranti et al (2004)	Weiss et al (2004)	Cruz et al (2004)	Silva et al (2005)
Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:
TG $\geq$ 110 mg/dL para idade (NCEP)	TG $\geq$ 100 mg/dL	TG > percentil 95 para idade, sexo e raça (NGHS)	TG $\geq$ percentil 90 para idade, sexo e (NHANES III)	TG $\geq$ 130 mg/dL (III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias)
HDL $\leq$ 40 mg/dL para todas as idades e sexo (NCEP)	HDL < 50 mg/dL, (para meninos de 15 a 19 anos < 45 mg/dL)	HDL < percentil 5 para idade, sexo e raça (NGHS)	HDL $\leq$ percentil 10 para idade, sexo (NHANES III)	HDL $\leq$ 35 mg/dL (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias)
Glicemia de jejum $\geq$ 110 mg/dL	Glicemia de jejum $\geq$ 110 mg/dL	Tolerância à glicose diminuída $\geq$ 140 e < 200 mg/dL	Tolerância à glicose diminuída (critérios ADA)	Tolerância à glicose diminuída (critérios ADA) ou DM
PA $\geq$ percentil 90 para idade, sexo e estatura (NHBPEP)	PA > percentil 90 para idade, sexo e altura	PA > percentil 95 para idade, sexo e estatura (NHBPEP)	PA > percentil 90 para idade, sexo e estatura (NHBPEP)	PA > percentil 95 para idade e sexo (IV Diretrizes Brasileiras de HAS)
CC $\geq$ percentil 90 (para idade e sexo) (referência toda amostra da população estudada - NHANES III)	CC > percentil 75 para idade e sexo	zIMC $\geq$ 2 para sexo e idade	CC $\geq$ percentil 90 (para idade e sexo e raça) (NHANES III)	IMC $\geq$ percentil 97 para idade e sexo
_____	_____	_____	_____	HOMA-IR > 2,5

TG: triglicérides; PA: pressão arterial; CC: circunferência da cintura; zIMC: escore z de índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NCEP: National Cholesterol Education Program; NGHS: National Growth and Health Study; NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program; ADA: *American Diabetes Association*; OMS: Organização Mundial da Saúde; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*

Quadro 2 – Critérios para definição e diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes (Continuação)

Viner et al (2005)	Invitti (2006)	Strufaldi et al (2008)	Cavali et al (2010)
Estudo transversal Presença de 3 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de intolerância à glicose (GJA ou tolerância à glicose diminuída ou DM) e/ou RI + 2 ou + critérios:	Estudo transversal Presença de IR + 2 critérios:	Estudo transversal Presença de 3 ou mais dos seguintes critérios:
TG $\geq$ 1,75 mM/L (Hickman et al 1998)	TG $\geq$ percentil 95 dos controles da população de estudo	TG > 130 mg/dL (1.47 mmol/L)	TG: > 150 (AHA)
HDL < 0,9 mM/L (Hickman et al 1998)	HDL $\leq$ percentil 5 dos controles da população de estudo	HDL < 40 mg/dL (1.04 mmol/L)	HDL < 35 (AHA)
Colesterol total $\geq$ percentile 95*			
GJ > 6,1 mM/L ou tolerância à glicose diminuída (glicemia de 120 min > 7,8 mM/L)	GJ $\geq$ 100 mg/dL tolerância à glicose diminuída (GJ $\geq$ 120 mg/dL ou DM)	GJ > 100 mg/dL (5.5 mmol/L)	
PA > percentil 95 para idade e sexo (TFBPCC)	PA $\geq$ percentil 95 dos controles	PA $\geq$ percentil 95 para idade, sexo estatura	PA: segundo AAP
IMC $\geq$ 95 percentil por idade e sexo	IMC e/ou CC $\geq$ percentil 97 dos controles	IMC $\geq$ 95 percentil por idade e sexo	CC: 90 cm (M); 80 cm (F)
hiperinsulinemia de jejum: pré-púberes > 15 mU/L; púberes > 30 mU/L; pós-puberal > 20 mU/L (critérios da OMS para adultos)	HOMA-IR de acordo com o estadio puberal: estadio I: 2,4; estadio II: 2,8; estadio III: 3,0; estadio IV: 4,1 e estadio V: 3,0	HOMA-IR > 3.1	HOMA-IR: > 3,43
			Presença de esteatose

TG: triglicérides; PA: pressão arterial; GJ: glicemia de jejum; GJA: glicemia de jejum alterada; CC: circunferência da cintura; zIMC: escore z de índice de massa corporal; M: masculino; F: feminino; NCEP: National Cholesterol Education Program; NGHS: National Growth and Health Study; NHBPEP: National High Blood Pressure Education Program; ADA: American Diabetes Association; OMS: Organização Mundial da Saúde; AAP: American Academy of Pediatrics; AHA: American Heart Association 2003; TFBPCC: Task Force Blood Pressure Control in Children. *Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4–19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998;27:879–90.

Em 2007, a IDF publicou critérios para definição e diagnóstico de SM para a população pediátrica (Quadro 3). A população foi dividida em grupos de acordo com faixa etária (6 a 10 anos, 10 a 16 anos e maior de 16 anos), considerando as diferenças no desenvolvimento entre crianças e adolescentes. Devido à falta de dados, crianças menores de 6 anos foram excluídas. Para crianças menores de 10 anos não foi definido critérios diagnóstico para SM, porém enfatizaram que a redução de peso deve ser fortemente recomendada para aqueles com obesidade abdominal, e recomendam que avaliações devam ser realizadas, nos casos de história familiar de SM, DM2, dislipidemia, DCV, HAS e obesidade. Para adolescentes com idade maior ou igual a 10 anos consideraram a presença de obesidade abdominal (CC) associada a dois ou mais critérios. Os pontos de corte para PA, perfil lipídico e glicemia foram estabelecidos por meio de valores fixos, independente do percentil de idade e sexo (Zimmet et al, 2007).

Quadro 3 - Classificação da síndrome metabólica em adolescentes de acordo a Federação Internacional de Diabetes (2007)

Idade (anos)	Obesidade (CC)	Triglicérides (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Pressão Arterial (mmHg)	Glicose (mg/dL)
6 a < 10	≥ percentil 90	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	Sem valores definidos para diagnóstico de SM	Sem valores definidos para diagnóstico de SM
10 a < 16	≥ percentil 90 ou corte de adulto se for inferior	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL	PAS ≥ 130 PAD ≥ 85 mmHg	≥ 100 mg/dL ou DM
> 16 (igual adultos)	≥ 90 cm (M) ou ≥ 80 cm (F)	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL (M) ou < 50 mg/dL (F) ou em uso de hipolipemiante	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85 mmHg ou em uso de anti- hipertensivo	≥ 100 mg/dL ou DM

CC: circunferência da cintura; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DM: diabetes; M: masculino; F: feminino

1.2.3.2. Epidemiologia

Os diferentes critérios de definição e pontos de cortes dos componentes da SM têm proporcionado distintos valores da prevalência da doença em todo o mundo. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2000 mostraram aumento da prevalência da SM entre os adolescentes de 12 a 19 anos, de 4,2% no período de 1988 a 1994 para 6,4% em 1999/2000 (Cook et al, 2003; Ducan et al, 2004). Na Coreia, a prevalência da SM aumentou significativamente em um período de três anos, de 6,8% em 1998 para 9,2% em 2001 (Kim et al, 2007). No Brasil, ainda são poucos os trabalhos publicados sobre SM em adolescentes. No Quadro 4 é apresentada a descrição de estudos de prevalência da SM em adolescentes.

Quadro 4 - Estudos de prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes

Referência	Ano	País	N	Faixa etária	Crítérios de diagnósticos	Prevalência
Cook et al	2003	Estados Unidos	2.430	12 a 19 anos	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	Total: 4,2% Meninos: 6,1% / Meninas: 2,1% IMC $\geq$ P95: 28,7% / IMC P85 a < P95: 6,8% / IMC < P85: 0,1%
Ducan et al	2004	Estados Unidos	991	12 a 19 anos	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	Total: 6,4% Meninos: 9,1% / Meninas: 3,7% IMC $\geq$ P95: 32,1% / IMC P85 a < P95: 7,1% / IMC < P85: 0%
Ferranti et al	2004	Estados Unidos	1960	12 a 19 anos	Adaptação NCEP-ATP III (2002)	Total: 9,2% Meninos: 9,5% / Meninas: 8,9% IMC $\geq$ P85: 31,2%
Cruz et al	2004	Estados Unidos	126	8 a 13 anos	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	IMC $\geq$ P85: 30,2%
Weiss et al	2004	Estados Unidos	439	4 e 20 anos	Adaptado do NCEP-ATP III (2001) e OMS (1998)	Obesos moderados (zIMC: 2,0 a 2,5): 38,7% Obesidade grave (zIMC: > 2,5): 49,7%
Silva et al	2005	Brasil (São Paulo/SP)	99	10 a 19 anos	IMC $\geq$ P97; PA (IV Diretrizes Brasileiras de HAS, 2002); hipertrigliceridemia e/ou baixo HDL (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001); HOMA-IR > 2,5; tolerância à glicose diminuída (critérios ADA, 2004) ou DM	Total: 6%

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; OMS: Organização Mundial da Saúde; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; P: percentil; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (modelo de avaliação da homeostase – resistência à insulina); ADA: American Diabetes Association; DM: diabetes mellitus; zIMC: escore z de índice de massa corporal

Quadro 4 - Estudos de prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes (Continuação)

Referência	Ano	País	N	Faixa etária (anos)	CrITÉRIOS de diagnÓsticos	Prevalência
Viner et al	2005	Reino Unido	103	2 a 18	Adaptado da OMS (1998)	Obeso: 33% Meninos: 34%; Meninas: 33% 2-11 anos: 30%; 12-18 anos: 36%
Invitti et al	2006		588	6 a 16	Adaptado da OMS (1999)	Total: 23,3% Tercil de IMC: 16% (I tercil: 2,0-3,5), 23% (II tercil: 3,6-4,1) e 31% (III tercil: 4,2-6,2)
Agirbasli et al	2006	Turquia	1.384	10 a 17	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	Total: 2,2% / IMC > P85: 21%
Esmailzadeh et al	2006	Irã	3.036	10 a 19	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	Total: 10,1% / Meninos: 10,3%; Meninas: 9,9% Meninos: IMC < P85: 3,0%; IMC P85 e < P95: 11,4%; IMC ≥ P95: 41% Meninas: IMC < P85: 5,0%; IMC P85 e < P95: 15,2%; IMC ≥ P95: 43%
Buff et al	2007	Brasil (Santo André/SP)	59	10,9 ± 0,5	CrITÉRIOS propostos por Cook et al. (2003)	Total: 42,4%
Souza et al	2007	Brasil (São Paulo/SP)	84	10 e 19	Adaptação do NCEP-ATP III (2001) e OMS (1999)	Sobrepeso (zIMC ≥ 1 e < 2): 4% / Obesos (zIMC ≥ 2): 40%
Caranti et al	2007	Brasil (São Paulo/SP)	83	15 a 19	Adaptação da OMS (1998, 1999)	Total: 27,16% Meninos: 35,13% / Meninas: 19,46%

NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*; OMS: Organização Mundial da Saúde; IMC: índice de massa corporal; zIMC: escore z de índice de massa corporal

Quadro 4 - Estudos de prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes (Continuação)

Referência	Ano	País	N	Faixa etária (anos)	Critérios de diagnósticos	Prevalência
Kim et al	2007	Coréia	1.317	12 a 19	Adaptação NCEP-ATP III (2001)	1998: Total: 6,8% / Meninos: 6,6% / Meninas: 6,9% 2001: Total: 9,2% / Meninos: 12,5% / Meninas: 5,8% Meninos obesos: 50% / Meninas obesas: 40%
Ford et al	2008	Estados Unidos	2.014	12 a 17	IDF (2007)	Total: 4,5 Meninos: 6,7% / Meninas: 2,1%
Sen et al	2008	Turquia	352	2 a 19	Adaptação do NCEP-ATP III (2001) e OMS (1998)	Total: 41,8
Rodrigues et al	2009	Brasil (Vitória/ES)	380	10 a 14	Brandão et al (2005)*	Total: 1,32% Meninos: 1,13% / Meninas: 1,48%
Cavali et al	2010	Brasil (São Paulo/SP)	80	14 a 19	IDF (2007); Jolliffe & Janssen (2007) e critérios proposto pelos autores do estudo	IDF: 13,75% Jolliffe & Janssen: 15% Critérios proposto pelos autores do estudo: 25%
Alvarez et al	2011	Brasil (Niterói, RJ)	577	12 a 19	Adaptados do IDF (2007), NCEP-ATP III (2001) e OMS (1998)	NCEP/ATP III: 6,04% OMS: 1,1% IDF: 1,6%
Neto et al	2012	Brasil (Paraná/PR)	582	12 a 18	Critérios propostos por Cook et al. (2003)	Meninos: 9,4% / Meninas: 4,1% Sobrepeso: 17,2% / Obesidade 37,1%
Rizzo et al	2013	Brasil (Botucatu/SP)	321	10 e 16	IDF (2007)	Total: 18%

NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*; OMS: Organização Mundial da Saúde; IDF: *International Diabetes Federation*

* Brandão AA, Magalhães MEC, França MF, Pozzan R, Brandão AP. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Rev Bras Hipertens. 2005;12(3):169-77.

1.2.3.3. Fator etiopatogênico e Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

A etiologia da SM não está completamente esclarecida, no entanto, tem sido descrito três possíveis categorias etiológicas: (1) obesidade e distúrbios do tecido adiposo, (2) resistência à insulina, (3) agrupamento de fatores independentes, tais como moléculas de origem hepática, vascular e imunológica, que mediam componentes específicos da SM (American Heart Association, 2004a; American Heart Association, 2004b). Outros fatores tem sido descritos como contribuintes da SM, como: estado pró-inflamatório, alterações hormonais (American Heart Association, 2004a; American Heart Association, 2004b), inatividade física, hábitos alimentares (Singh et al., 2009; Eckel, 2005) e peso ao nascer (Boney et al, 2005).

A RI tem sido descrita como a base fisiopatológica da SM. No entanto, estudos têm identificado outros fatores associados à sua gênese como a obesidade, a hiperglicemia e o estado pró-inflamatório (Sutherland et al, 2004; Kahn et al, 2005; Després, 2006).

As principais vias fisiopatológicas da SM são: 1) AGL são liberados em abundância a partir do aumento do tecido adiposo. No fígado, os AGL estimulam o aumento da produção de glicose, TG e da secreção de VLDL, com consequente redução de HDL e aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Os AGL também reduzem a SI no músculo, inibindo a captação de glicose mediada pela insulina. Outros distúrbios associados incluem redução na glicólise e acúmulo de lipídios nos TG. O aumento das concentrações de glicose circulante e o aumento de AGL, estimulam a secreção pancreática de insulina, resultando em hiperinsulinemia, que pode resultar tanto no aumento da reabsorção de sódio quanto da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) o que contribui para a elevação da PA e favorece o aumento dos níveis circulantes de AGL; 2) O efeito parácrino e endócrino do estado pró-inflamatório contribui para a RI produzida pelo excesso de AGL circulante. Adipócitos e macrófagos derivados de monócitos do tecido adiposo, aumentam a secreção de IL-6 e do TNF α , que entre outros resultados,

determinam maior RI e lipólise com aumento de TG, aumentando os AGL circulantes. A IL-6 e outras citocinas também estão aumentadas na circulação e podem favorecer o aumento tanto da produção de glicose quanto de VLDL no fígado, assim como da RI no músculo. Citocinas e AGL também determinam aumento na produção de fibrinogênio e do PAI-1 pelo fígado, que complementa a superprodução de PAI-1 pelo tecido adiposo, resultando em um estado pró-trombótico. As reduções na produção de elementos anti-inflamatórios incluindo a adiponectina, citocina anti-inflamatória produzida pelos adipócitos, também contribuem para a fisiopatologia da SM (Figura 1) (Eckel et al, 2005).

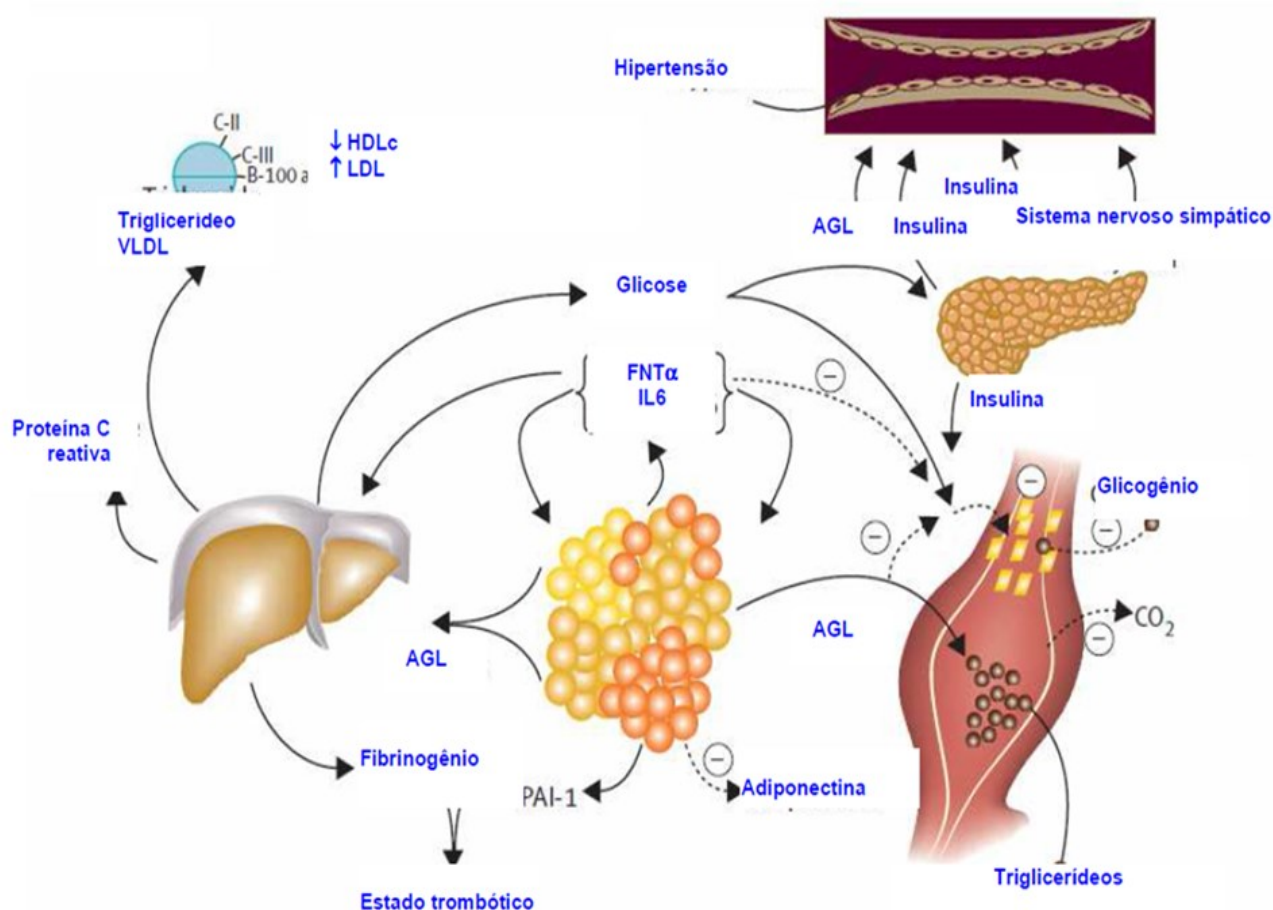


Figura 1 - Fisiopatologia da Síndrome Metabólica. Adaptado de Eckel et al, 2005

1.3. Resistência à Insulina

1.3.1. Definição

Himsworth e Kerr (1939) foram os precursores do conceito de RI, que foi introduzido para explicar a relação entre uma deficiente resposta glicêmica à insulina exógena, encontrada num grupo de indivíduos obesos com DM. Em 1960, Yalow e Berson desenvolveram o radioimunoensaio, possibilitando a mensuração da insulina e o esclarecimento deste conceito.

A RI é caracterizada pela insensibilidade dos tecidos corporais (por exemplo: músculo, fígado, cérebro e tecido adiposo) aos efeitos da insulina. Para manter a homeostase da glicose, as células beta pancreáticas compensam a RI aumentando a secreção de insulina, conduzindo a um estado de hiperinsulinemia crônica. A RI está na fisiopatologia central da obesidade visceral/ectópica, SM e DM2, as quais constituem os estados de doenças de maior e crescente importância em termos de morbidade e mortalidade na sociedade moderna (Aronis, 2012).

Estudo prospectivo com 1.865 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, mostrou que a insulina de jejum no início do estudo esteve relacionada ao desenvolvimento de SM após 6 anos de acompanhamento; e que a concentração de insulina basal foi maior nos indivíduos que posteriormente desenvolveram SM, sugerindo que a RI precede o desenvolvimento da SM na infância (Raitakari et al, 1995). O estudo de Weiss et al (2004), com 439 crianças e adolescentes (4 e 20 anos), mostrou que a prevalência da SM aumentou significativamente com o aumento da RI ($p < 0,001$) após ajuste para raça ou grupo étnico e do grau de obesidade. Os autores observaram que cada unidade adicional de RI, avaliada pelo HOMA-IR, foi associada a um aumento do risco de SM (RC: 1,12; IC95%: 1,07-1,18).

1.3.2. Fatores Etiopatogênicos da Resistência à Insulina

Assim como na SM, estudos têm mostrado vários fatores de risco para RI em crianças e adolescentes, incluindo: obesidade (Lee, 2006; Levy-Marchal, 2010), deposição de gordura ectópica (Weiss et al, 2003), raça/etnia, puberdade, genética e hereditariedade (história familiar de DM2), sexo, condições de nascimento (pequeno para a idade gestacional ou prematuridade), exposição intra-uterina, condições pós-natal (Lee, 2006; Levy-Marchal, 2010), doença hepática gordurosa não alcoólica (Levy-Marchal, 2010; Deivanayagam et al, 2008; Perseghin et al, 2006), síndrome do ovário policístico (Levy-Marchal, 2010), hábito alimentar (Weigensberg et al, 2005; Cañete et al, 2007) e sedentarismo (Levy-Marchal, 2010).

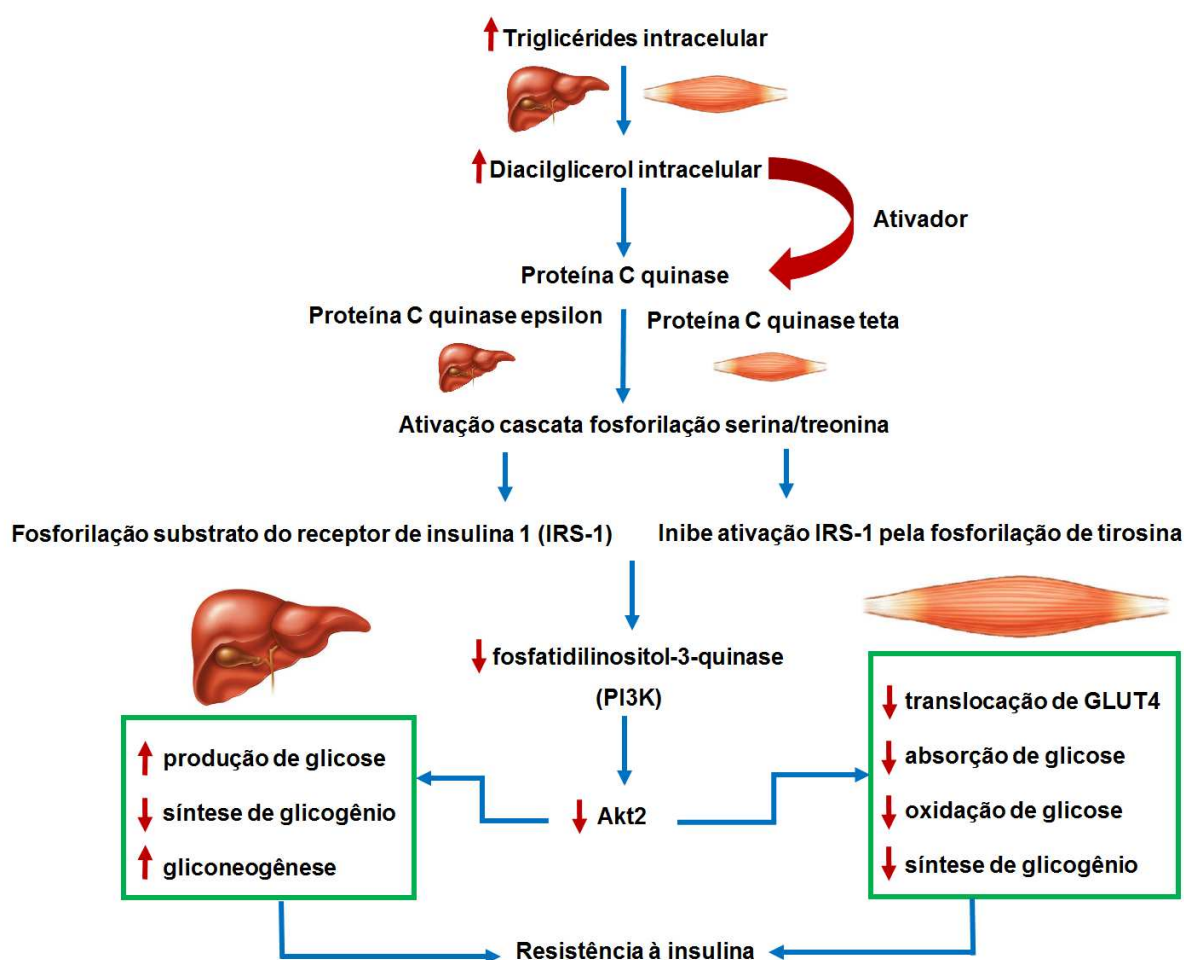
1.3.3. Fisiopatologia da Resistência à Insulina

A fisiopatologia da RI é complexa e há vários mecanismos envolvidos: 1) redução da síntese de glicogênio estimulada pela insulina, devido a redução do transporte de glicose muscular; 2) defeitos na sinalização de insulina; 3) inibição, pelas moléculas inflamatórias e metabólitos lipídicos, da sinalização de insulina; 4) modificação no receptor de insulina; 5) alterações na expressão isoformica do receptor de insulina; 6) anormalidades no metabolismo de AGL, que resulta no acúmulo inadequado de lipídios no músculo e no fígado, prejudicando suas funções (Sesti, 2006).

1.3.3.1. Triglicérides e Resistência à Insulina

O aumento da concentração intracelular de triglicérides no fígado e no músculo resulta no aumento intracelular de diacilglicerol, o qual é um ativador da proteína C quinase (proteína quinase C teta [PKC θ] no músculo e proteína quinase C epsilon [PKC ϵ] no fígado). A ativação de uma cascata de fosforilação de serina/treonina leva à fosforilação do substrato do receptor de

insulina 1 (IRS-1) e inibe a ativação do IRS-1 pela fosforilação de tirosina, a qual normalmente ativaria a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). A reduzida atividade da PI3K leva a menor ativação da Akt2. No músculo, a reduzida atividade da Akt2 afeta a translocação dos transportadores de glicose (GLUT4), conduzindo à diminuição da absorção de glicose e, conseqüentemente, à menor oxidação de glicose e menor síntese de glicogênio. No fígado, a redução da atividade da Akt2 resulta no aumento da produção de glicose, reduzindo a síntese de glicogênio e aumentando a gliconeogênese (Figura 2) (Wolf, 2008).



Adaptado de Wolf, 2008

Figura 2 - Manifestações do estado de resistência à insulina

1.3.3.2. Puberdade e Resistência à Insulina

A puberdade é uma condição biológica, que influencia no mecanismo da RI. (Levy-Marchal, 2010). Estudos demonstraram que neste período ocorre um estado transitório, com declínio na SI, e posterior recuperação no final do desenvolvimento puberal (Moran et al; 1999; Goran et al, 2001; Ball et al, 2006). No estudo transversal, com 357 adolescentes (159 meninas, 198 meninos), com idade entre 10-14 anos, foi observado que a SI (avaliada pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico) diminuiu significativamente com o início da puberdade (estadio 1 de Tanner para estadio 2: $p=0,01$), manteve-se relativamente estável do estadio 2 para estadio 4 ($p<0,44$), e no estadio 5, voltou próximos aos níveis dos pré-púberes. A SI foi menor no estadio 3 em ambos os sexos (Moran et al; 1999).

Estudo longitudinal demonstrou que a transição do estadio puberal de Tanner I para Tanner III foi associada à redução de 32% na SI e aumento da glicemia e insulinemia de jejum. Essas alterações foram semelhantes em ambos os sexos, independente da etnia e do grau de obesidade. A redução da SI não foi associada com alterações do tecido adiposo, da gordura visceral, do fator de crescimento insulina-simile (IGF-I), dos andrógenos ou do estradiol (Goran et al, 2001).

1.3.4. Epidemiologia da Resistência à Insulina

O diagnóstico de RI em adolescentes é discutível. Podem ser utilizados parâmetros clínicos e laboratoriais. Em estudos epidemiológicos têm-se utilizado o índice de HOMA, no entanto, não há consenso na literatura quanto ao ponto de corte nessa faixa etária. Porém o padrão ouro é o teste de *clamp*, procedimento complexo, de difícil execução e alto custo. Estes fatores dificultam a determinação de sua prevalência.

No estudo de Silva et al (2005), com 99 adolescentes com idade entre 10 e 19 anos, boa saúde, e história familiar de DM2, os adolescentes foram estratificados em três grupos: normal,

sobrepeso e obesidade. Considerando os adolescentes com $\text{HOMA-IR} \geq 2,5$ como resistentes à insulina, a prevalência de RI foi de 10,9% no grupo normal, 23% no grupo sobrepeso, 43,5% no grupo obesidade e de 22,2% na amostra total.

Lee et al. (2006b), realizaram um estudo com 1.802 adolescentes com idade entre 12-19 sem diabetes, e foi observada uma prevalência de RI ($\text{HOMA-IR} > 4,39$) em 52,1% dos obesos.

Estudo com 97 crianças e adolescentes obesos ($\text{IMC} \geq$ percentil 95), com idade entre 6 e 14 anos encontrou RI ($\text{HOMA-R} \geq 3,8$) em 45,4% da população estudada (Tapia Ceballos, 2007).

No estudo de Caceres et al (2008), com 61 crianças e adolescentes obesos com idade entre 5 e 18 anos de idade, a prevalência de RI ($\text{HOMA-IR} > 3,5$) encontrada foi de 39,4%, sendo 50,0% no sexo masculino e 29% no feminino.

Em estudo com 321 adolescentes brasileiros com idade entre 10 e 16 anos, a RI ($\text{HOMA-IR} > 3,16$) foi observada em 65% dos adolescentes (Rizzo et al, 2013).

1.3.5. Métodos de Avaliação da Resistência à Insulina

A acantose nigricans (AN) é um parâmetro clínico que tem sido utilizado como indicador de RI e de risco para DM2 na população pediátrica. A AN é uma alteração dermatológica caracterizada por papilomatose, hiperqueratose, com vários graus de hiperpigmentação, normalmente limitada a algumas áreas específicas do corpo como axila, região posterior do pescoço, dos cotovelos e dos joelhos (Brickman et al, 2007; Kong et al 2010). Estudos envolvendo crianças e adolescentes têm demonstrado associação entre AN com RI e risco de DM2 (Yamazaki, 2003; Brickman et al, 2010; Abraham et al, 2012).

Outro método utilizado para avaliação da RI são os indicadores antropométricos. O IMC é o mais comumente usado para diagnosticar obesidade generalizada e estudos com crianças e adolescentes têm demonstrado associação entre IMC e RI. Moreira et al (2008) investigaram o

desempenho do IMC em prever a RI (HOMA-IR > percentil 90) em crianças e adolescentes (7 a 11 anos) e observaram uma área sob a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) de 0,90 (0,83-0,97) para o grupo total e de 0,78 (0,64-0,92) para o grupo de obesos. No estudo de Kondaki et al (2011), o IMC apresentou correlação positiva com índice HOMA-IR ($r=0,339$; $p<0,01$) e insulina ($r=0,349$; $p<0,01$). A CC é outro indicador antropométrico utilizado como preditor de RI. No estudo de Moreira et al (2008), com 109 indivíduos de 7 a 11 anos a CC apresentou bom desempenho para prever RI (HOMA-IR > percentil 90) uma área abaixo da curva de 0,88 (0,79-0,96). No estudo com 1.097 adolescentes (12,5-17,5 anos) de dez cidades europeias a CC correlacionou-se significativamente com o índice HOMA-IR ($r=0,313$; $p<0,01$) e com insulina ($r=0,311$; $p<0,01$) (Kondaki et al, 2011).

Laboratorialmente, o primeiro procedimento padrão para o estudo da SI *in vivo* foi realizado em 1939, por Himsworth e Kerr, que realizaram dois testes de tolerância oral à glicose com e sem injeção de insulina endovenosa, e a SI era obtida pela razão entre as áreas sob as curvas glicêmicas dos dois testes. Os autores observaram que indivíduo jovem, magro e propenso à cetose, era mais sensível à insulina do que indivíduos mais idosos, obesos e não propensos à cetose.

Em 1960, Yalow e Berson desenvolveram o radioimunoensaio, possibilitando a mensuração da insulina. Este grande avanço foi utilizado para demonstrar que pacientes com DM de início tardio e obesos, tinham níveis elevados de insulina plasmática.

A partir dessas técnicas, vários métodos *in vivo* foram desenvolvidos para avaliação da RI, os quais podem ser divididos em diretos (avaliam os efeitos de uma quantidade estabelecida de insulina injetada) e indiretos (avaliam a ação insulínica pelo efeito da insulina endógena) (Geloneze et al, 2006).

1.3.5.1. Métodos Diretos

1.3.5.1.1. Técnica do *clamp* de glicose

O *clamp* permite identificar a sensibilidade à insulina a nível muscular e hepático, bem como avaliar a resposta da célula beta à glicose em situações constantes de glicemia e insulinemia (DeFronzo et al, 1979; Geloneze et al, 2006). Foi inicialmente desenvolvido por Andres e cols em 1966, e posteriormente em 1979, DeFronzo e cols desenvolveram duas variações dessa técnica: o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e o *clamp* hiperglicêmico.

1.3.5.1.1.1. *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

Esta técnica avalia a captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. É considerado o método padrão-ouro para avaliação da SI (American Diabetes Association, 1998).

As vantagens atribuídas a este teste são: (1) altamente reprodutível e baixo coeficiente de variação intra-indivíduo (Morris et al, 1997; Soop et al, 2000; Bokemark et al, 2000); (2) avalia a SI do tecido muscular e hepático e (3) quando combinado com calorimetria indireta, a oxidação e a armazenagem de glicose podem ser calculadas (Arslanian; 2005).

Contudo o *clamp* apresenta algumas desvantagens: (1) custos com equipamentos e materiais de consumo; (2) necessidade de pessoal altamente especializado e treinado; (3) difícil aplicação em investigações em larga escala, devido a infusão de insulina e coletas frequentes de amostras de sangue durante um período de 3 horas (Geloneze et al, 2006; Muniyappa et al, 2008).

A técnica consiste na infusão contínua de insulina ($40 \text{ mU/m}^2/\text{min}$), com o objetivo de aumentar de forma aguda a concentração de insulina plasmática, a um nível experimental desejado (em geral 100 mU/ml) e mantê-la neste nível por um período de 2 a 4 horas, mantendo a concentração de glicose plasmática constante ao nível basal. Para manter este nível e para manter

o indivíduo euglicêmico, quantidades variáveis de glicose são infundidas. A dose de insulina infundida é predeterminada e fixa, e a quantidade de glicose infundida dependerá da SI do indivíduo (DeFronzo et al, 1979; Arslanian; 2005; Trout et al, 2007); ou seja, se um indivíduo é sensível à insulina, maiores quantidades de glicose são necessárias para alcançar a euglicemia. O inverso ocorre com os indivíduos resistentes à insulina (Trout et al, 2007).

1.3.5.1.1.2. *Clamp* hiperglicêmico

Esta técnica avalia a resposta das células beta à glicose e quantifica a glicose metabolizada sob condições constantes de hiperglicemia controlada (DeFronzo et al, 1979; Arslanian; 2005). O teste consiste na infusão de glicose com o objetivo de aumentar a glicemia agudamente a um platô hiperglicêmico fixo. Para alcançar esse platô, a infusão de glicose é dividida em duas fases: “primeira dose”, que compreende uma quantidade suficiente de glicose para elevar agudamente a glicemia ao platô experimental desejado, e a “dose de manutenção” que compreende a quantidade suficiente de glicose para manter a glicemia no platô desejado ao longo das duas/três horas de duração do teste. A primeira dose é infundida em bolo, sendo a quantidade de glicose baseada no peso corporal e na glicemia inicial de cada indivíduo. A dose de manutenção é calculada em intervalos de 5 minutos ao longo do teste (Pancini et al, 2003; Arslanian, 2005). A hiperglicemia estimula a secreção bifásica de insulina. Após 2-3 horas, o estado de equilíbrio (*steady-state*) é atingido no qual os níveis de insulina varia de acordo com a resposta das células beta do indivíduo (Pancini et al, 2003).

No final da década de 1990, Suprasongin et al (1997) correlacionaram a SI avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico com a obtida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico em crianças e adolescentes, e encontraram uma correlação forte entre ambos ($r=0,82$; $p=0,005$). Em uma publicação recente, Sjaarda et al (2013) validaram o *clamp* hiperglicêmico frente ao *clamp*

euglicêmico-hiperinsulinêmico em 330 adolescentes com diferentes níveis de adiposidade e tolerância à glicose (73 com peso normal, 168 obesos com TNG, 57 obesos com TDG e 32 obesos com diabetes tipo 2). A SI do *clamp* hiperglicêmico apresentou correlação forte com a SI obtida no *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r=0,90$, $p<0.001$) no grupo total, e em cada um dos quatro grupos separadamente ($r \geq 0,66$; $p < 0.001$).

1.3.5.1.2. Teste de Tolerância à Insulina (K_{ITT})

O K_{ITT} foi o primeiro teste desenvolvido para a avaliação da SI *in vivo*. O método consiste na infusão de um bolo fixo de insulina regular (0,1 U/kg de peso corporal), com avaliação da taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos. A queda da glicose é determinada pela supressão da produção hepática de glicose e pelo estímulo à captação de glicose por tecidos insulino-sensíveis. Quanto mais rápida e intensa, maior a SI. A maior crítica ao teste refere-se na possibilidade da hipoglicemia ativar uma resposta dos hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento) que poderiam influenciar o desaparecimento da glicose (Geloneze et al, 2006). No entanto, esta resposta ocorre em geral 15 a 20 minutos após a administração da insulina (Rizza et al, 1979; Bonora et al, 1989; Wajchenberg et al, 1999). Assim, os 15 minutos iniciais do K_{ITT} , após a administração de insulina, representa a captação de glicose pelos tecidos induzida pela insulina, bem como a inibição da liberação de glicose pelo fígado (Wajchenberg et al, 1999).

Contudo, há risco de hipoglicemia, principalmente em indivíduos magros saudáveis e sensíveis à insulina. Como uma tentativa para diminuir esse risco foi sugerida a substituição da dose convencional de insulina por 0,05 U/kg de peso corporal (Gelding et al, 1994).

Uma das desvantagens do K_{ITT} é que ele não determina qual tecido (fígado ou músculo) é o responsável pela RI, e não quantifica com precisão a captação de glicose em resposta a um incremento fisiológico na insulina (Wajchenberg et al, 1999).

1.3.5.2. Métodos Indiretos

1.3.5.2.1. Insulinemia de jejum

As concentrações plasmáticas de insulina de jejum têm sido apontadas como marcador de SI (Geloneze et al, 2006). Valores muito elevados de insulina plasmática de jejum em indivíduos com TNG refletem a presença de RI. No entanto, em indivíduos diabéticos, baixos níveis de insulina plasmática pode não ser indicativo de baixa RI, mas de falência na função das células beta (American Diabetes Association, 1998).

Embora a insulina plasmática de jejum apresente boa correlação com a SI derivada do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (Gungor et al, 2004), ela apresenta algumas limitações: (1) falta de padronização quanto aos métodos para sua determinação (Robbins et al, 1996; Manley, 2007; Miller et al, 2009); (2) dosagem após jejum noturno, no estado pós-prandial os níveis de glicose plasmática variam rapidamente, o que dificulta a medida simultânea dos níveis plasmáticos de insulina e glicose, como um índice da ação da insulina (American Diabetes Association, 1998). Por outro lado, no estado de jejum aproximadamente 70% da glicose circulante é consumida por tecidos não-dependentes da ação da insulina (cérebro, tecidos neurais e esplâncnicos); 5% é consumida pelo tecido adiposo e 15% pelo músculo, e o restante fica disponível para as células sanguíneas e os demais tecidos (Brehm et al, 2007). Portanto, a insulina de jejum não reflete a medida da ação da insulina em tecidos insulino-dependentes como

o músculo. No entanto, fornece uma boa avaliação da SI hepática (Geloneze et al, 2006); (3) falta de um ponto de corte para indicar RI.

Estudo com 156 crianças e adolescentes com idade entre 8 a 19 anos, demonstrou forte correlação entre a SI obtida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e os níveis plasmáticos de insulina de jejum ($r = -0,92$; $p < 0,01$) (Gungor et al, 2004). Em outro estudo com 323 adolescentes púberes (Tanner II ou superior) com média de idade de $13,1 \pm 1,2$ anos, a correlação entre o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e a insulina de jejum foi de $r = -0,42$ ($p < 0,05$) (Schwartz, 2008).

1.3.5.2.2. HOMA - Homeostasis model assessment

O Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA - *Homeostatic Model Assessment*), foi desenvolvido por Matthews et al (1985), como um método para a estimativa da SI a partir das concentrações plasmáticas de insulina e glicemia de jejum. Este permite estimar a RI e a capacidade funcional das células beta, utilizando modelos matemáticos:

$$HOMA1 - IR = \frac{\text{Insulina (mU/l)} \times \text{Glicemia (mmol/l)}}{22,5} \quad HOMA1 - \%B = \frac{\text{Insulina (mU/l)} \times 20}{\text{Glicemia (mmol/l)} - 3,5}$$

Quanto maior o HOMA-IR menor a SI. Embora o HOMA1-IR apresente boa correlação com a SI derivada do *clamp* (Matthews et al; 1985), há muitos questionamentos: 1) refere-se a utilização da insulina de jejum, que como mencionado anteriormente apresenta algumas limitações. Alguns autores recomendam a coleta de três amostras de insulina de jejum em intervalos de 5 minutos, com o objetivo de evitar erros devido à natureza pulsátil da secreção de insulina. No entanto, a maioria dos estudos utiliza apenas uma medida para calcular o HOMA-IR (Mozillo et al, 2003); 2) a estimativa do índice utiliza parâmetros no estado de jejum onde ocorre a captação de glicose principalmente nos tecidos independentes da ação da insulina; 3)

proporcionalidade entre a insulinemia e o grau de RI; 4) estima a SI para o corpo total assumindo que seja semelhante no fígado, no músculo e no tecido adiposo (Geloneze et al, 2006).

Em 1998, Levy et al, descreveram o HOMA2-IR, que também pode ser utilizado para calcular o *steady-state* de RI, a partir da glicemia (mmol/L) e insulina de jejum (mU/l) ou das concentrações séricas de peptídeo C. As bases fisiológicas do HOMA2-IR são mais precisas na predição da resposta homeostática. Além disso, o HOMA2-IR faz melhor distinção da RI periférica e hepática e também inclui a correção para a perda de glicose renal, tornando-o adequado para utilização em indivíduos com hiperglicemia (Levy et al, 1998; The Oxford Centre for Diabetes, 2004; Wallace, 2004). Com o objetivo de viabilizar e tornar mais rápido os cálculos da SI e da função das células beta, Levy et al (1998) desenvolveram um programa de computador HOMA *Calculator* (Levy et al, 1998). O programa aceita apenas valores correspondentes a um estado de homeostase, uma vez que, valores glicêmicos muito baixos não são adequados, devido a relação com a hipoglicemia (Wallace, 2004).

Estudos envolvendo crianças e adolescentes encontram correlações significantes entre o HOMA-IR e o *clamp*. No estudo de Uwaifo et al (2002), com 31 crianças e adolescentes (6 a 12 anos), o HOMA1-IR demonstrou correlações significantes com o *clamp* euglicêmico ($r = -0,51$; $p < 0,05$) e com o hiperglicêmico ($r = -0,56$; $p < 0,05$). No estudo de Gungor et al (2004), o índice HOMA1-IR mostrou forte correlação com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r = 0,91$; $p < 0,01$). No estudo de Yeckel et al (2004), foram estudados dois grupos de crianças e adolescentes obesos (26 com TNG e 12 com TDG), com idade entre 8-18 anos, e o HOMA-IR correlacionou-se significativamente com o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r = -0,57$; $p < 0,005$). Em outro estudo com 323 adolescentes púberes (Tanner II ou superior) e média de idade de $13,1 \pm 1,2$ anos, a correlação entre o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e o HOMA-IR foi de $r = -0,43$ ($p < 0,05$) (Schwartz, 2008).

Embora o índice HOMA1-IR apresente correlação significativa com o método padrão ouro para avaliação da RI, não há consenso quanto aos pontos de corte para a classificação da RI, o que dificulta sua utilização na pesquisa e, principalmente, na prática clínica. No Quadro 5, encontram-se os pontos de corte para o HOMA1-IR determinados na faixa etária pediátrica e em diversas populações.

Quadro 5 - Pontos de corte propostos para o HOMA1-IR em crianças e adolescentes

País	Características da Amostra	Valor de HOMA1-IR	Referência
Brasil	N = 2.264 (4 a 93 anos)	Idade < 18 anos: $2,39 \pm 1,93$ Idade ≥ 18 anos: $3,20 \pm 3,56$	Pozzan et al (2003)
Espanha	N = 140 (7 a 16 anos) Eutróficos e Obesos	Próximo de 3,0 (curva ROC)	Tresaco et al (2005)
Turquia	N = 57 ($12,04 \pm 2,90$ anos) Obesos com RI e sem RI	$\geq 3,16$ (curva ROC)	Keskin et al (2005)
Turquia	N = 268 (8 a 18 anos) Obesos	Pré-púberes: 2,67 (masculino) 2,22 (feminino) Púberes: 5,22 (masculino) 3,82 (feminino) (curva ROC)	Kurtoğlu et al (2010)

1.3.5.2.3. QUICKI – *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

O QUICKI é outro modelo matemático ($\text{QUICKI} = 1 \div [\log \text{insulina jejum } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{glicemia jejum } (\text{mg/dL})]$) disponível para estimar a SI, e assim como o HOMA-IR, é baseado na glicemia e insulinemia de jejum. Os valores das duas variáveis sofrem transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina. Quanto maior o QUICKI, maior SI (Katz e cols, 2000).

Assim como o HOMA, tem como vantagem a fácil aplicação e alta reprodutibilidade, e a desvantagem de apresentar apenas informações dos mecanismos homeostáticos no estado de jejum, o que reflete os efeitos da insulina na produção de glicose hepática (Trout et al, 2007).

O QUICKI demonstrou correlações significativas com o *clamp* em vários estudos pediátricos: *clamp* euglicêmico ($r = 0,69$; $p < 0,05$) e hiperglicêmico ($r = 0,67$; $p < 0,05$) (Uwaifo et al, 2002); *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r = 0,91$; $p < 0,01$) (Gungor et al; 2004) e *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r = 0,50$; $p < 0,05$) (Schwartz, 2008).

1.3.5.2.4. Teste de Tolerância Endovenoso à Glicose com Amostras Frequentes (Técnica do Modelo Mínimo, ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test – FSIVGTT)

O teste de tolerância endovenoso à glicose (TTGEV) com amostras frequentes é realizado após jejum de 10 a 12 horas. O protocolo original consiste de coletas basais de sangue (tempos -20, -10 e 0 minutos), e uma infusão de bolo de glicose (300 mg/kg de peso corporal) administrado por via endovenosa durante 1 minuto, seguido da coleta de amostras nos tempos 2 a 240 minutos (Pacini et al, 2003; Geloneze et al, 2006). Vários protocolos para o teste têm sido propostos visando simplificá-lo e torná-lo menos dispendioso, com menor número de amostras, ou aumentando a resposta insulínica (tardia) por meio da administração de injeção de tolbutamida (Bergman et al, 1987), ou de insulina (Finegood et al, 1990), 20 minutos após o bolo de glicose (Pacini et al, 1998). No entanto, o protocolo original é o mais indicado, uma vez que permite inferências sobre a atividade das células beta que podem ser erroneamente interpretadas quando a insulina exógena ou outros agentes farmacológicos são administrados (Pacini et al, 1998).

Em 1979, Bergman e cols, desenvolveram um modelo matemático (modelo mínimo) para estimar a SI, a partir do TTGEV com amostras frequentes. O modelo mínimo é composto por duas equações: (1) índice de SI (S_I), que representa o desaparecimento (*clearance*) de glicose por unidade de insulinemia plasmática (S_I é expresso em unidades por minuto por $\mu\text{U/mL}$). O S_I é calculado utilizando as concentrações de insulina durante o teste em um programa de computador específico, que permite recriar a variação de glicemias observadas determinando a SI; (2) eficácia

da glicose (S_G) que corresponde à capacidade da própria glicose acelerar seu metabolismo, independente do aumento da insulina plasmática acima do basal (Geloneze et al, 2006).

Várias vantagens são atribuídas ao teste: (1) simplicidade; (2) menor custo quando comparado ao *clamp*; (3) menor risco de hipoglicemia; (4) permite estudar a primeira e a segunda fase de secreção de insulina; (5) como o músculo e o tecido adiposo são os principais tecidos responsáveis para o retorno dos níveis glicêmicos próximos aos valores pré-teste, o S_I representa, um reflexo da RI periférica (Geloneze et al, 2006).

No entanto, o teste apresenta algumas desvantagens: (1) não deve ser realizado em indivíduos com diabetes tipo 1 ou mesmo com tipo 2 com deficiência intensa na produção de insulina; (2) o S_I inclui possíveis erros de avaliação de glicose injetada em conjunto com glicose produzida endogenamente, com isso o teste pode superestimar a SI em 30% (Geloneze et al, 2006).

1.3.5.2.5. Teste de tolerância oral à glicose

O teste de tolerância oral à glicose (TTOG), consiste na ingestão oral de 75 g de glicose em cinco minutos, com coleta de sangue a cada 15 ou 30 minutos, durante 2 ou 3 horas, para determinação de glicose e insulina (Pacini et al, 2003; Geloneze et al, 2006).

O TTOG é um método simples e de baixo custo comparado ao *clamp*. Contudo, apresenta limitações: 1) variação da taxa de esvaziamento gástrico e da absorção de glicose no trato gastrointestinal; 2) resultados pouco reprodutíveis; 3) as medidas de glicose no TOTG padrão não dão informações adequadas sobre a dinâmica da glicose e ação da insulina.

Diante dessas limitações e com o objetivo de viabilizar o cálculo da SI a partir do TTOG várias equações matemáticas foram propostas. Matsuda e DeFronzo (1999) desenvolveram o índice de sensibilidade à insulina (ISI_{comp}), o qual demonstrou forte correlação com o *clamp*

euglicêmico ($r = 0,73$, $p < 0,0001$). O cálculo do ISI_{com} é realizado pela equação: $ISI_{comp} = 10.000 \div \sqrt{(G_b \times I_b) \times (G_m \times I_m)}$; onde 10.000 representa uma constante, que permite a obtenção de valores entre 0 e 12, G_b e I_b correspondem às glicemias e insulinemias basal pré-carga de glicose e G_m e I_m às concentrações médias da glicemia e insulinemia durante o teste.

1.3.5.2.6. Índice Triglicérides x Glicemia (índice TyG)

O índice TyG é um modelo matemático que prediz o grau de RI a partir dos triglicerídeos e da glicemia de jejum $[\log(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})/2]$, sendo um marcador de RI mais acessível (Simental-Mendia et al, 2008).

Inicialmente o índice TyG foi validado diante do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico ($r = -0,68$; $p < 0,005$) como marcador substitutivo para a avaliação da RI na população mexicana (Guerrero-Romero et al, 2010). Em 2011, o índice TyG foi validado frente à sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico ($r = -0,64$, $p < 0,0001$) como indicador de RI na população adulta brasileira (Vasques et al, 2011).

Nenhum estudo envolvendo crianças e adolescentes explorou o índice TyG como indicador de RI e alterações nos componentes da SM. As vantagens atribuídas ao índice são: (1) simplicidade; (2) menor custo; (3) mais acessível uma vez que as dosagens de triglicérides e glicose plasmáticas rotineiramente realizadas nos serviços de saúde.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a relação do índice TyG e do índice HOMA2-IR com componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico, e como indicador de resistência à insulina pelo *clamp* hiperglicêmico em adolescentes com diferentes níveis de adiposidade e estádios puberais.

2.2. Objetivos Específicos

1. Avaliar a relação do índice TyG e do índice HOMA2-IR com componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico;
2. Correlacionar a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG e pelo índice HOMA-2IR com a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico; e correlacionar o índice TyG com o índice HOMA2-IR;
3. Avaliar a associação entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG;
4. Avaliar o grau de concordância entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG;
5. Avaliar o desempenho do índice TyG e do índice HOMA2-IR para identificar resistência à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico;
6. Determinar o ponto de corte para o índice TyG na identificação de resistência à insulina.

3. Casuística e Métodos

3.1. Delineamento do Estudo e Casuística

Estudo transversal multicêntrico, com 835 adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 10 e 19 anos. A amostra foi selecionada por conveniência, constituída por adolescentes do ambulatório de obesidade na criança e adolescente do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Unidades Básicas de Saúde, escolas públicas e de instituições que oferecem programas educativos para adolescentes.

Foram incluídos no estudo adolescentes eutróficos ($\text{IMC} \geq \text{Percentil } 5$ e $< \text{percentil } 85$ para idade e sexo), com diagnóstico de sobrepeso ($\text{IMC} \geq \text{Percentil } 85$ e $< \text{Percentil } 95$ para idade e sexo) e obesidade ($\text{IMC} \geq \text{Percentil } 95$ para idade e sexo) segundo os critérios *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) (KUCZMARSKI et al, 2002).

Não foram incluídos no estudo adolescentes com síndrome genética, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; hepatopatia, nefropatia e distúrbios metabólicos (como hipotireoidismo, hipertireoidismo, diabetes mellitus tipo 1) e em uso de corticoides sistêmicos.

3.2. Avaliação Clínica

3.2.1. Avaliação da Pressão Arterial

A PA foi avaliada pela técnica auscultatória com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e manguito com bolsa de borracha de tamanho adequado à circunferência do braço do adolescente, seguindo os procedimentos recomendados pela *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*: o manguito foi posicionado, sem deixar folgas, cerca de 2 a 3 cm acima da fossa cubital. O meio da parte compressiva do manguito foi centralizado sobre a artéria braquial. Para estimar o nível da

pressão sistólica foi realizada palpação do pulso radial e inflação do manguito até seu desaparecimento, em seguida deflação rápida e aguardando 1 minuto antes da medida. Foi realizada palpação da artéria braquial na fossa cubital e posicionamento da campânula do estetoscópio sem compressão excessiva, em seguida inflação rápida até ultrapassar 20 a 30 mmHg o nível estimado da pressão sistólica, obtido pela palpação e deflação lenta (velocidade de 2 mmHg por segundo). A PAS foi determinada na ausculta do primeiro som (fase I de Korotkoff), que é um som fraco seguido de batidas regulares, e, após, foi aumentada ligeiramente a velocidade de deflação. A PAD foi determinada no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff).

Os voluntários foram orientados a seguir o protocolo preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010):

- Não praticar exercícios físicos 60 a 90 minutos antes.
- Urinar pelo menos 30 minutos antes da avaliação.
- Não ingerir bebidas alcoólicas, café ou alimentos.
- Não fumar nos 30 minutos anteriores a avaliação.
- Permanecer pelo menos 5 minutos sentado, em ambiente calmo, antes da avaliação.
- Manter pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado.
- Remover roupas do braço no qual foi colocado o manguito.
- Posicionar o braço na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido.
- Não conversar durante a avaliação.

3.2.2. Avaliação da Maturação Sexual

A avaliação da maturação sexual foi realizada, por meio de autoavaliação, segundo os critérios propostos por Tanner (1962). A autoavaliação, validada e recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil, foi aplicada em sala reservada expondo-se pranchas ao participante contendo fotogramas específicos para o sexo, dos diferentes estadios puberais, para que o adolescente indicasse qual o seu estadio atual de maturação (BRASIL, 2008).

Para a classificação em pré-púberes (estadio 1), púberes (estadio 2-4) e pós-púberes (estadio 5) considerou-se as mamas no sexo feminino e a genitália externa no masculino.

3.3. Avaliação Antropométrica

Foi solicitado aos adolescentes para vestirem roupas de tecidos leves e permanecerem descalços para a realização da avaliação.

3.3.1. Peso

O peso foi obtido por meio de uma balança antropométrica digital, posicionada em superfície plana, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100g. O indivíduo foi posicionado em pé, no centro da plataforma da balança, com os braços ao longo do corpo, com o olhar num ponto fixo à sua frente (Gordon et al;1988).

3.3.2. Altura

A altura foi determinada em posição ortostática com a utilização de um estadiômetro fixo na parede, com extensão de 220 cm e subdivisão de 0,1 cm. O voluntário foi posicionado em pé, com os pés unidos, calcanhares, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com a escala do estadiômetro. A cabeça foi orientada no plano de Frankfurt (Gordon et al;1988).

3.3.3. Índice de Massa Corporal

O IMC foi determinado a partir das medidas de peso e altura, utilizando-se a equação: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$.

3.3.4. Circunferência da cintura

A CC foi aferida com fita métrica flexível e inelástica, com subdivisão de 0,1 cm, sem compressão dos tecidos, no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela ao final da expiração. Os locais anatômicos foram localizados por palpação e marcados com caneta dermatográfica. O indivíduo permaneceu em pé, ereto, abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e os pés separados numa distância de 30 cm (WHO, 2000).

3.4. Avaliação da Composição Corporal

A composição corporal foi realizada pelo método de bioimpedância elétrica tetrapolar, utilizando o equipamento *Bioimpedance Analyzer* - BIA 310[®], seguindo o protocolo proposto por Lukaski et al (1986) e pela *Biodynamics Corporation*:

1. Solicitou-se a retirada de todos os adornos de metal como anéis, cordões, relógios e outros.
2. O adolescente permaneceu deitado sobre uma superfície não condutora, em decúbito dorsal, com os braços e pernas estendidas e separadas, sem contato entre as pernas e as coxas, e entre os braços e o tronco.
3. Realizou-se uma limpeza prévia da pele com auxílio de algodão embebido em álcool.
4. Posicionou-se dois conjuntos de eletrodos, sendo um na mão direita e outro no pé direito nos seguintes pontos anatômicos:

- **Pé direito:** eletrodo distal na base do dedo médio e eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do tornozelo, entre os maléolos medial e lateral.
 - **Mão direita:** eletrodo distal na base do dedo médio e eletrodo proximal um pouco acima da linha da articulação do punho, coincidindo com o processo estilóide.
5. Conectou-se o cabo sensor no monitor e suas extremidades nos eletrodos. Os cliques pretos do cabo sensor foram colocados nos eletrodos distais e os cliques vermelhos nos eletrodos proximais.
6. Solicitou-se ao adolescente permanecer em silêncio durante a avaliação.

Os adolescentes foram orientados a seguir o protocolo proposto por Lukaski et al. (1986):

- Não fazer uso de nenhum diurético nos 7 dias que antecedem o teste.
- Não consumir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores ao teste.
- Não realizar atividade física extenuante nas 24 horas anteriores ao teste.
- Estar em jejum de alimentos, bebidas e água por 4 horas antes do teste.
- Urinar pelo menos 30 minutos antes da realização do teste.
- Não estar menstruada no dia do teste.
- Permanecer 5 minutos deitado, em decúbito dorsal, antes da execução do teste.

3.5. Avaliação Bioquímica

Para avaliação bioquímica foram coletadas amostras de sangue venoso após jejum noturno de 12 horas. As determinações plasmáticas de glicose, HDL, triglicérides e GGT foram realizadas pelo método colorimétrico enzimático. O ácido úrico plasmático pelo método uricase, as concentrações séricas de AST e ALT pelo método cinético ultravioleta, insulina plasmática por quimiluminescência, HbA1c por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e leucócitos por contagem de glóbulos automática/contagem diferencial microscópica. As dosagens de

insulina foram realizadas no Laboratório Franceschi e as demais nos Laboratórios: ItuLab (voluntários avaliados em Itu (SP), Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas [UNICAMP] (voluntários avaliados em Campinas) e Laboratório da Universidade Federal de São Paulo [UNIFESP] (voluntários de São Paulo).

3.6. Avaliação da Resistência à Insulina

3.6.1. Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance

O HOMA2-IR foi calculado pelo programa HOMA Calculadora versão 2.2.2 (Matthews et al, 1985; The Oxford Centre for Diabetes, 2004).

3.6.2. Índice triglicérides x glicemia

O índice TyG foi calculado a partir da equação: índice TyG = $[\log(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})]/2$ (Simental-Mendia et al, 2008).

3.6.3. *Clamp* Hiperglicêmico

A RI foi avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico em 5% da amostra (n = 42, sendo 22 do sexo feminino). Os adolescentes foram selecionados de forma a obter o mesmo número para cada sexo. Após jejum noturno por 12 horas, os adolescentes compareceram ao Laboratório de Investigação em Metabolismo e Diabetes e permaneceram deitados em decúbito dorsal, e foram realizadas duas punções venosas com cateter tipo venocan. A primeira retrógrada em uma veia superficial do braço, no qual eram realizadas todas as coletas de sangue. O braço foi mantido aquecido por uma manta térmica (~50° a 55°C) para arterialização do sangue venoso. No outro braço, outra cânula foi inserida em uma veia da fossa antecubital contralateral para infusão de

solução glicosada a 25%. A infusão de glicose foi dividida em duas fases: “primeira dose”, que compreende uma quantidade suficiente de glicose para elevar agudamente a glicemia ao platô de 225 mg/dL, e a “dose de manutenção” que compreende a quantidade suficiente de glicose para manter a glicemia no platô de 225 mg/dL ao longo das duas horas de duração do teste. A primeira dose foi infundida em bolo, sendo a quantidade de glicose baseada no peso corporal e na glicemia inicial de cada adolescente:

$$\text{Bolo inicial de glicose (mL)} = 225 \text{ (mg/dL)} - \text{glicemia}^* \text{ (mg/dL)} \times \text{Peso (kg)} \times \text{FDG}^{**} \text{ (dL/kg)}$$

*Média das dosagens de glicemia basal (tempos: -30, -15 e 0), coletadas nos primeiros 30 minutos que antecederam a infusão de glicose, a cada 15 minutos.

**FDG: Fator de distribuição de glicose = 1,5 para eutróficos e 1,1 para sobrepeso e obesidade.

A dose de manutenção foi calculada em intervalos de 5 minutos ao longo do teste. A infusão foi realizada com a utilização de uma bomba (*Optima MS Frsenius Kabi*®). Para as dosagens da glicemia, o sangue foi processado em uma mini centrífuga (*Star plus*® – Labtrade do Brasil Ltda) e a dosagem foi realizada no bioanalizador (*Glucose Analyzer*® YSI 2700 – YSI Life Sciences, Yellow Spring, OH, USA) (Arslanian, 2005).

A sensibilidade à insulina foi avaliada por meio da taxa de infusão de glicose (TIG) média da segunda hora do *clamp* (mg.kg.min⁻¹) com ajuste pela massa magra (TIG_{MM}). Sob condições de equilíbrio hiperglicêmico, a TIG fornece uma estimativa da quantidade de glicose metabolizada pelos tecidos, uma vez que a produção endógena de glicose está suprimida.

3.7. Análises Estatísticas

A análise dos dados foi realizada no *Statistical Package for Social Science* (SPSS®), versão 16. O nível de significância adotado foi de 5% (p<0,05). O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi usado para verificar a distribuição das variáveis na curva de Gauss. Para caracterizar a amostra os dados foram apresentados em média e desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal, e

em mediana e semiamplitude interquartílica para as variáveis que não atenderam à pressuposição da normalidade. Para comparar as médias entre os grupos (feminino *versus* masculino) foi utilizado o teste t de *Student* para as variáveis com distribuição normal, e o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis que não atenderem à pressuposição da normalidade. A correlação entre duas variáveis foi avaliada pelo coeficiente de correlação parcial após ajuste para o estágio puberal.

Para as análises de associação, concordância e curva ROC, os adolescentes foram estratificados em tercil de índice TyG, de HOMA2-IR e de TIG_{MM}. Foram considerados resistentes à insulina os adolescentes presentes no tercil superior do índice TyG e do HOMA2-IR, e sensíveis à insulina os adolescentes presentes no tercil inferior de TIG_{MM}.

Para verificar a existência de associação entre a TIG_{MM} e o índice TyG foi utilizado o teste Qui-Quadrado de *Pearson*. Para avaliar a força da associação entre a TIG_{MM} e o índice TyG foi calculada a razão de chances de sensibilidade à insulina diminuída e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para avaliar o grau de concordância entre a TIG_{MM} e o índice TyG foi utilizado o coeficiente de concordância Kappa (Cohens'k), considerando as classificações propostas por Landis and Koch (1977): < 0 concordância pobre; 0-0,20 concordância leve; 0,21-0,40 concordância satisfatória; 0,41-0,60 concordância moderada; 0,61-0,80 concordância substancial e 0,81-1,00 concordância quase perfeita.

Para avaliar o desempenho do índice TyG e do HOMA2-IR para identificar RI avaliada pelo clamp (TIG_{MM}), foram construídas curvas ROC e calculadas as áreas abaixo das curvas (AUC), com IC de 95%.

Para determinar o ponto de corte do índice TyG para identificar RI considerou-se o percentil 90 do subgrupo saudável (n = 189) definido como: IMC $\geq$ Percentil 5 e < Percentil 95 para idade e sexo (Kuczmarski, 2002), HDL > 40 mg/dL (Expert Panel on Integrated Guidelines

for Cardiovascular Health in Adolescents, 2011), triglicérides ≤ 130 mg/dL (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health in Adolescents, 2011), glicemia de jejum < 100 mg/dL (American Diabetes Association, 2013) e níveis pressóricos $<$ percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura (National High Blood Pressure Education Program, 2004).

3.8. Aspectos Éticos

O presente estudo é adendo do BRAMS - *Brazilian Metabolic Syndrome Study*: Estudo sobre os aspectos clínicos, antropométricos, metabólicos e hormonais da síndrome de resistência à insulina em crianças e adolescentes, que incluiu indivíduos de diferentes cidades do Brasil. O BRAMS foi realizado em três cidades: Campinas (SP), Itu (SP) e São Paulo (SP).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, sob o parecer 900/2010 (Anexo 1) e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico sob processo 563664/2010-0.

A pesquisa foi realizada seguindo as normas que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos contidas na Resolução número 196, de 10 de outubro de 1996 estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde.

Foi apresentado aos pais ou responsáveis o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas, sob o parecer 900/2010), informando os objetivos e métodos da pesquisa. Os pais ou responsável foram informados dos resultados, e os adolescentes que apresentaram alterações nos exames foram encaminhados para acompanhamento e tratamento.

4. Resultados

4.1. Caracterização da população total

Dentre os 835 adolescentes avaliados, 26,3% estavam eutróficos, 11,4% com sobrepeso e 62,3% com obesidade. A distribuição do estado nutricional, de acordo com o sexo, é apresentada na Tabela 1. Quanto ao estadio puberal, 4,0% eram pré-púberes, 40,8% púberes e 55,2% pós-púberes. A distribuição do estadio puberal, de acordo com o sexo é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição do estado nutricional e do estadio puberal de acordo com o sexo

	Feminino	Masculino	Total
	N (%)	N (%)	
Eutrofia	130 (26,6)	90 (26,0)	220 (26,3)
Sobrepeso	59 (12,1)	36 (10,4)	95 (11,4)
Obesidade	300 (61,3)	220 (63,6)	520 (62,3)
Pré-púberes	13 (2,7)	20 (5,9)	33 (4,0)
Púberes	188 (38,5)	150 (44,0)	338 (40,8)
Pós-púberes	287 (58,8)	171 (50,1)	458 (55,2)

As características da população total segundo idade, pressão arterial, antropometria, composição corporal e dados bioquímico, estratificada por sexo, estão demonstradas na Tabela 2. As médias de CC, índice TyG e ácido úrico diferiram significativamente, sendo mais elevadas no sexo masculino ($p<0,01$); ao passo que a média de leucócitos foi mais elevada no sexo feminino ($p<0,01$). As medianas de insulina ($p<0,05$) e de HDL ($p<0,001$) diferiram significativamente, sendo mais elevadas no sexo feminino; ao passo que as medianas de glicemia, GGT, AST, ALT ($p<0,001$) para todos, e TG ($p<0,05$), foram mais elevadas no sexo masculino. As medianas de PAS e PAD, IMC, HbA1c e HOMA2-IR não diferiram entre os sexos.

Tabela 2 – Características da população total

	Feminino (n = 489)	Masculino (n = 346)	p
Idade (anos) ¹	15,1 ± 2,4	14,7 ± 2,4	0,01 ^a
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) ²	110,0 (10,0)	113,0 (8,0)	0,08 ^b
Pressão Arterial Diastólica (mmHg) ²	70,0 (6,0)	70,0 (7,5)	0,45 ^b
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ²	30,7 (5,6)	30,3 (5,9)	0,70 ^b
Circunferência da Cintura (cm) ¹	88,6 ± 15,8	92,4 ± 18,1	0,004 ^a
Massa Magra (kg) ¹	42,5 ± 9,3	50,0 ± 14,5	<0,001 ^a
Glicemia de Jejum (mg/dl) ²	84,0 (7,0)	86,5 (6,5)	<0,001 ^b
Insulina de Jejum (mU/l) ²	14,4 (5,6)	13,8 (5,8)	0,02 ^b
HOMA2-IR ²	2,1 (0,8)	2,0 (0,8)	0,05 ^b
Índice TyG ¹	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,3	0,001 ^a
Hemoglobina Glicada (%) ²	5,3 (0,3)	5,4 (0,3)	0,05 ^b
HDL-colesterol (mg/dl) ²	47,0 (6,5)	43,0 (7,0)	<0,001 ^b
Triglicérides (mg/dl) ²	79,0 (22,5)	86,0 (34,5)	0,02 ^b
Ácido Úrico (mg/dl) ¹	4,4 ± 1,2	5,2 ± 1,5	0,001 ^a
Gamaglutamil transferase (U/L) ²	18,0 (5,5)	22,0 (8,0)	<0,001 ^b
Aspartato aminotransferase (U/L) ²	19,0 (3,3)	23,0 (3,5)	<0,001 ^b
Alanina aminotransferase (U/L) ²	18,0 (6,5)	21,0 (9,0)	<0,001 ^b
Leucócitos (mm ³) ¹	7,4 ± 1,9	7,0 ± 1,8	0,001 ^a

¹Média ± Desvio Padrão; ²Mediana (semiamplitude interquartílica); ^aTeste t de *Student*, ^bTeste de *Mann-Whitney*

4.2. Caracterização da população submetida ao *clamp* hiperglicêmico

Dos 835 adolescentes avaliados, 42 foram submetidos ao *clamp* hiperglicêmico. Quanto ao estado nutricional 26,2% estavam eutróficos, 11,9% com sobrepeso e 61,9% com obesidade. A distribuição do estado nutricional, de acordo com o sexo, é apresentada na Tabela 3. Quanto ao estadio puberal, 7,1% eram pré-púberes, 69,0% púberes e 23,8% pós-púberes. A distribuição do estadio puberal, de acordo com o sexo é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição do estado nutricional e do estadio puberal de acordo com o sexo na população submetida ao *clamp* hiperglicêmico

	Feminino	Masculino	Total
	N (%)	N (%)	
Eutrofia	9 (40,9)	2 (10,0)	11 (26,2)
Sobrepeso	3 (13,6)	2 (10,0)	5 (11,9)
Obesidade	10 (45,5)	16 (80,0)	26 (61,9)
Pré-púberes	1 (4,5)	2 (10,0)	3 (7,1)
Púberes	13 (59,1)	16 (80,0)	29 (69,0)
Pós-púberes	8 (36,4)	2 (10,0)	10 (23,8)

As características da população submetida ao *clamp* hiperglicêmico segundo idade, pressão arterial, antropometria, composição corporal, dados bioquímicos e taxa de infusão de glicose, estratificada por sexo, estão demonstradas na Tabela 4. As médias de massa magra, glicemia de jejum e de ácido úrico diferiram significativamente, sendo mais elevadas no sexo masculino ($p < 0,01$). As demais variáveis não apresentaram diferenças significantes.

Tabela 4 – Características da população submetida ao *clamp* hiperglicêmico

	Feminino (n = 22)	Masculino (n = 20)	p
Idade (anos) ¹	14,8 ± 2,4	14,0 ± 2,0	0,27 ^a
Pressão Arterial Sistólica (mmHg) ¹	111,1 ± 9,9	114,6 ± 11,5	0,31 ^a
Pressão Arterial Diastólica (mmHg) ¹	70,7 ± 9,0	72,0 ± 9,8	0,65 ^a
Índice de Massa Corporal (kg/m ²) ¹	28,8 ± 8,0	31,4 ± 7,3	0,28 ^a
Circunferência da Cintura (cm) ¹	90,7 ± 18,3	102,0 ± 18,2	0,05 ^a
Massa Magra (kg) ¹	48,8 ± 10,4	59,8 ± 12,9	0,004 ^a
Glicemia de Jejum (mg/dl) ¹	83,6 ± 5,4	93,5 ± 6,4	<0,001 ^a
Insulina de Jejum (mU/l) ¹	21,2 ± 18,4	17,1 ± 11,7	0,40 ^a
HOMA2-IR ¹	2,9 ± 2,3	2,5 ± 1,6	0,51 ^a
Índice TyG ¹	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,2	0,96 ^a
Taxa de Infusão de Glicose (mg.kg _{FFM} .min ⁻¹) ¹	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,28 ^a
Hemoglobina Glicada (%) ¹	5,2 ± 0,4	5,1 ± 0,4	0,92 ^a
HDL-colesterol (mg/dl) ¹	45,5 ± 10,2	46,0 ± 12,0	0,89 ^a
Triglicérides (mg/dl) ¹	97,9 ± 56,8	81,7 ± 38,0	0,29 ^a
Ácido Úrico, mg/dl) ¹	5,2 ± 1,2	6,2 ± 1,1	0,006 ^a
Gamaglutamil transferase (U/L) ¹	18,5 ± 10,6	18,5 ± 6,7	0,99 ^a
Aspartato aminotransferase (U/L) ²	17,5 (1,5)	21,0 (3,5)	0,20 ^b
Alanina aminotransferase (U/L) ¹	15,2 ± 8,2	18,7 ± 8,9	0,20 ^a
Leucócitos (mm ³) ¹	7,2 ± 1,7	6,6 ± 1,8	0,29 ^a

¹Média ± Desvio Padrão; ²Mediana (semiamplitude interquartílica); ^aTeste t de *Student*, ^bTeste de *Mann-Whitney*

4.3. Correlação entre o índice TyG com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico

A correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre os componentes da SM e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico com o índice TyG, estratificado por sexo, estão descritas na Tabela 5. Em relação aos componentes da SM, o

índice TyG mostrou correlação positiva com PAS, PAD e CC, e negativa com HDL ($p<0,05$), em ambos os sexos. Correlação positiva também foi observada entre o índice TyG com IMC, ácido úrico, GGT, ALT e leucócitos ($p<0,01$) em ambos os sexos. No sexo masculino o índice TyG correlacionou-se com HbA1c ($p<0,05$); ao passo que no sexo feminino correlação significativa não foi observada ($p>0,05$). No sexo feminino o índice TyG correlacionou-se com AST ($p<0,01$); já no sexo masculino correlação significativa não foi observada com AST ($p>0,05$).

Tabela 5 - Correlação entre o índice TyG com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico

	Índice TyG			
	Feminino		Masculino	
	r	p	r	p
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	0,18	<0,001	0,13	0,03
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	0,20	<0,001	0,16	0,005
Índice de Massa Corporal (kg/m^2)	0,25	<0,001	0,42	<0,001
Circunferência da Cintura (cm)	0,30	<0,001	0,41	<0,001
Hemoglobina Glicada (%)	0,10	0,12	0,14	0,04
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,21	<0,001	-0,41	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	0,25	<0,001	0,25	<0,001
Gamaglutamil transferase (U/L)	0,13	0,007	0,26	<0,001
Aspartato aminotransferase (U/L)	0,13	0,006	0,08	0,16
Alanina aminotransferase (U/L)	0,20	<0,001	0,29	<0,001
Leucócitos (mm^3)	0,21	<0,001	0,21	<0,001

Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadio puberal

4.4. Correlação entre o índice HOMA2-IR com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico

A correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre os componentes da SM e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico com o índice HOMA2-IR, estratificado por sexo, estão descritas na Tabela 6. Em relação aos componentes da SM, o índice HOMA2-IR mostrou correlação positiva com PAS, PAD e CC, e negativa com HDL ($p<0,05$), em ambos os sexos. Correlação positiva também foi observada entre o índice HOMA2-IR com IMC, ácido úrico, GGT, ALT e leucócitos ($p<0,01$) em ambos os sexos. No sexo feminino o índice HOMA2-IR ($p<0,01$) correlacionou-se com HbA1c; ao passo que no sexo masculino correlação significativa não foi observada. Correlação entre HOMA2-IR com AST não foi observada em ambos os sexos.

Tabela 6 - Correlação entre o índice HOMA2-IR com os componentes da síndrome metabólica e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico

	HOMA2-IR			
	Feminino		Masculino	
	r	p	r	p
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	0,20	<0,001	0,24	<0,001
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	0,20	<0,001	0,28	<0,001
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	0,44	<0,001	0,59	<0,001
Circunferência da Cintura (cm)	0,48	<0,001	0,61	<0,001
Hemoglobina Glicada (%)	0,16	0,008	0,11	0,14
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,21	<0,001	-0,26	<0,001
Ácido Úrico (mg/dl)	0,37	<0,001	0,36	<0,001
Gamaglutamil transferase (U/L)	0,24	<0,001	0,26	<0,001
Aspartato aminotransferase (U/L)	0,05	0,28	0,11	0,06
Alanina aminotransferase (U/L)	0,18	<0,001	0,38	<0,001
Leucócitos (mm ³)	0,24	<0,001	0,16	0,005
Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadio puberal				

4.5. Correlação entre o índice TyG e o índice HOMA2-IR

A correlação entre o índice TyG com o índice HOMA2-IR, no sexo feminino e masculino está apresentada nas Figura 3 e 4 respectivamente. A correlação entre os dois índices de RI foi significativa em ambos os sexos ($p < 0,001$).

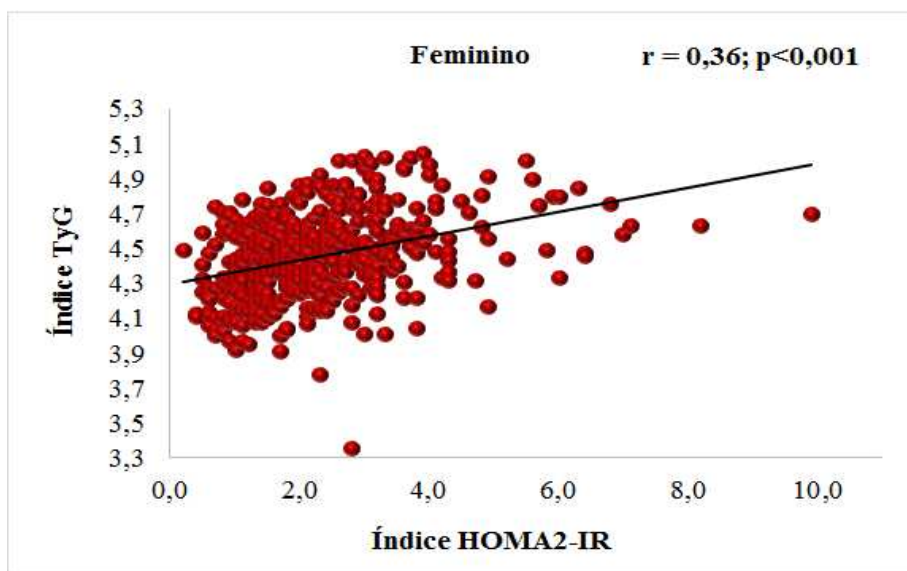


Figura 3 - Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadiu puberal entre o índice TyG com o índice HOMA2-IR no sexo feminino

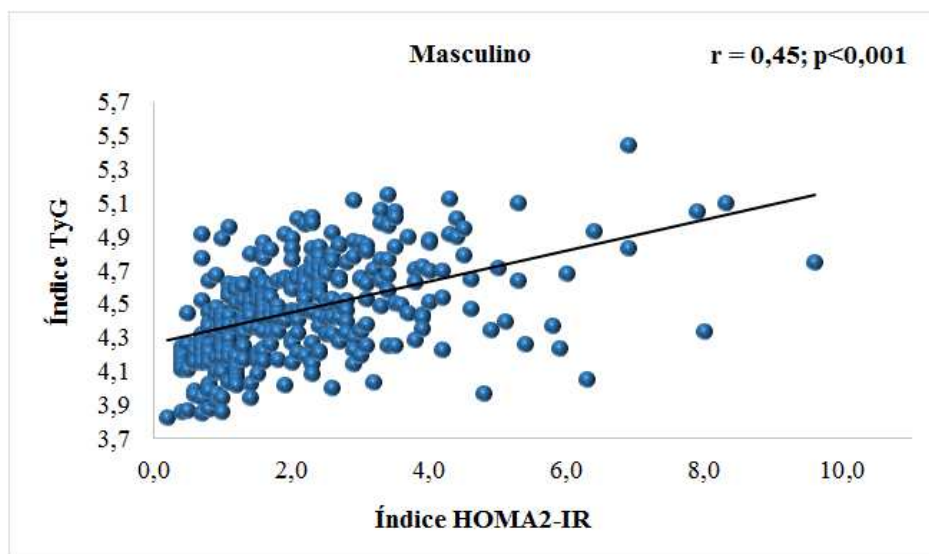


Figura 4 - Coeficiente de correlação parcial ajustado para o estadiu puberal entre o índice TyG com o índice HOMA2-IR no sexo masculino

4.6. Correlação entre o índice TyG com a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico

A correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com TIG avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}), na população total, no sexo feminino e no sexo masculino, estão apresentadas nas Figuras 5, 6 e 7 respectivamente. Na população total, a correlação entre o índice TyG com a TIG_{MM} foi significativa ($p < 0,001$). Ao analisar, isoladamente para cada sexo, observou-se correlação significativa ($p < 0,001$), no sexo feminino; ao passo que no masculino a correlação não foi significativa ($p = 0,29$).

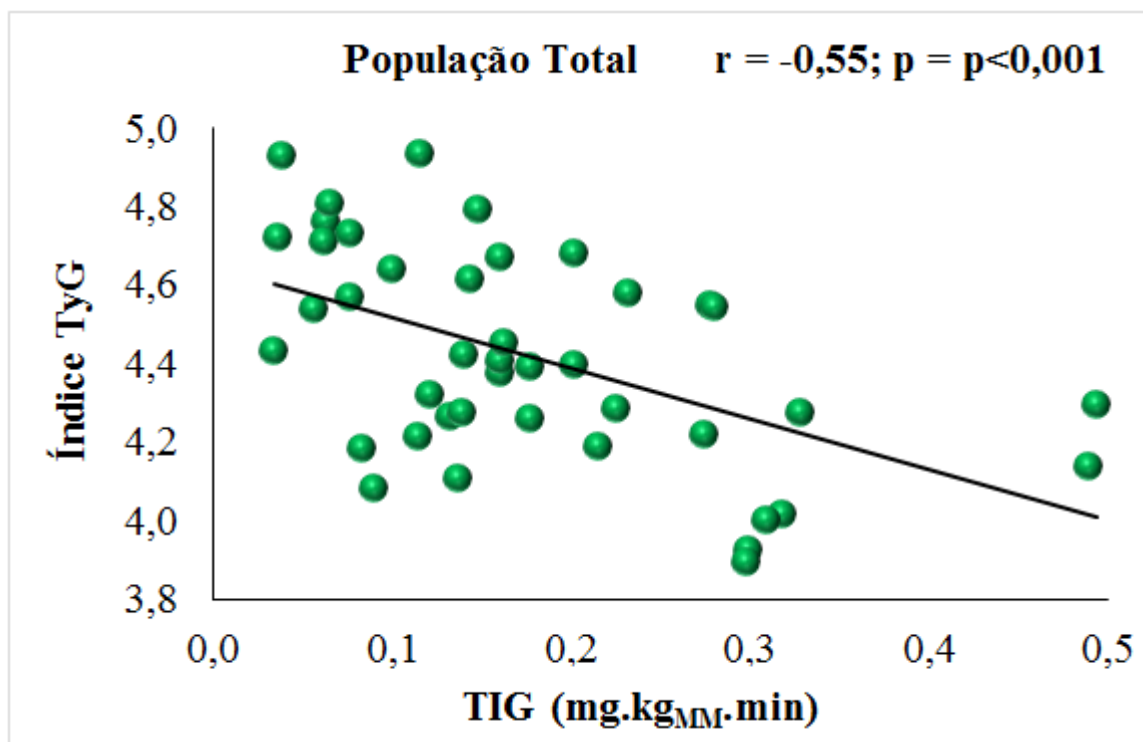


Figura 5 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) na população total

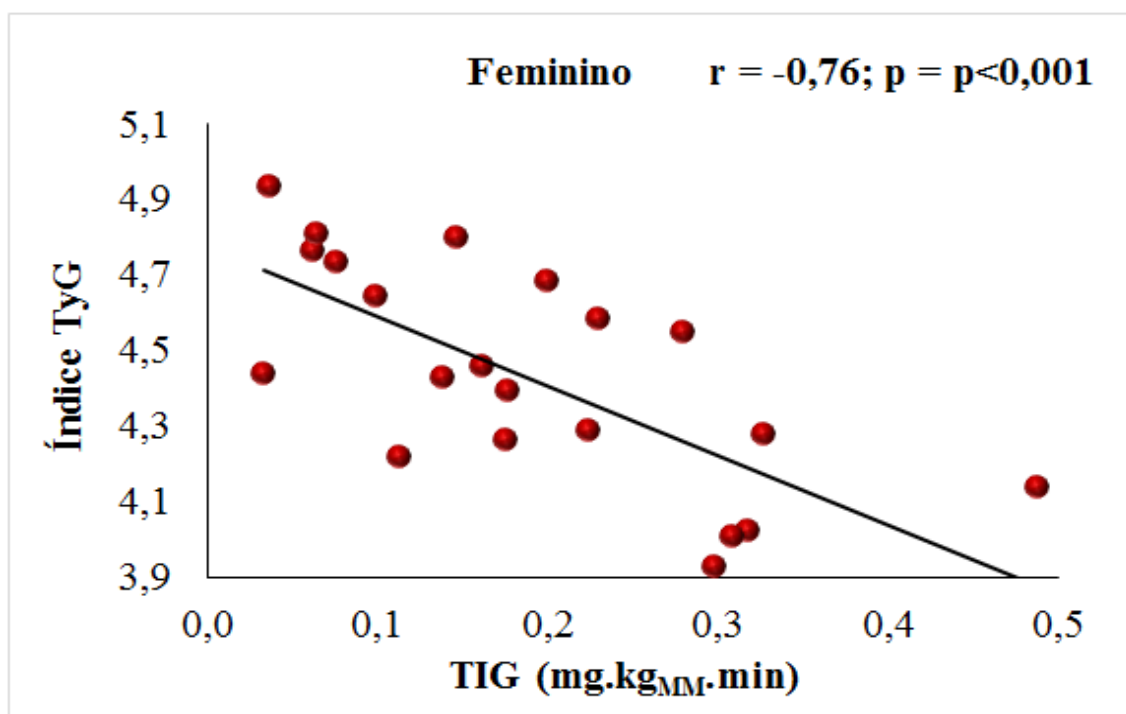


Figura 6 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) no sexo feminino

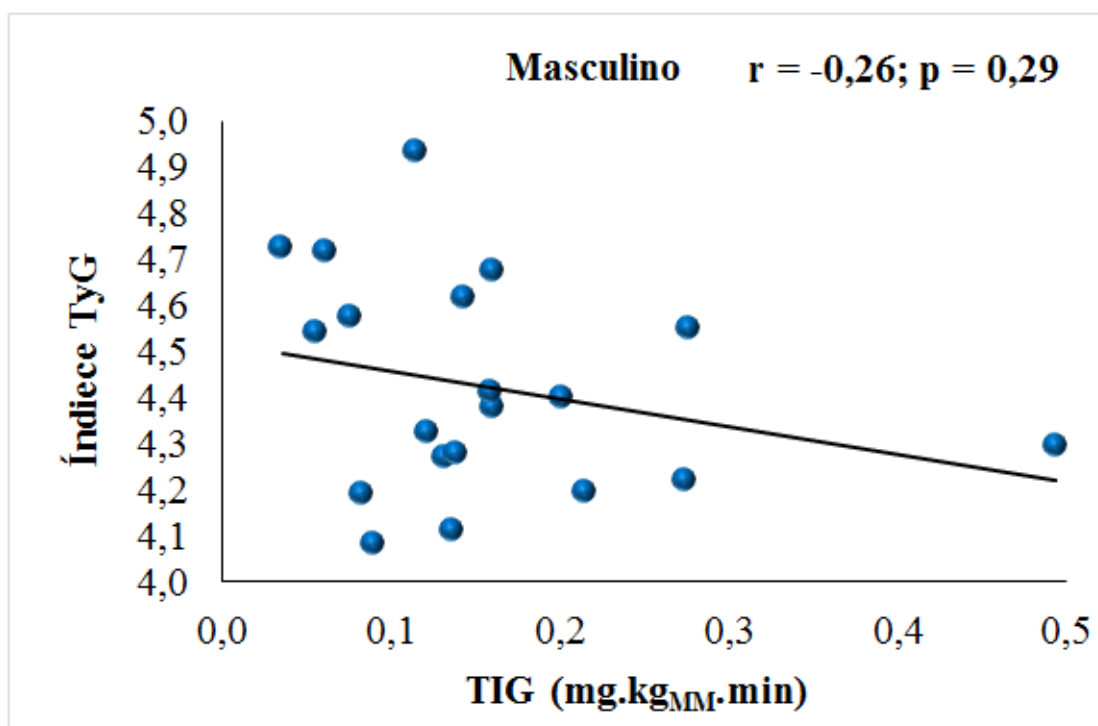


Figura 7 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice TyG com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) no sexo masculino

4.7. Correlação entre o índice HOMA2-IR com a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico

A correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com TIG avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}), na população total, no sexo feminino e no sexo masculino, estão apresentadas nas Figuras 8, 9 e 10 respectivamente. A correlação entre o índice HOMA2-IR com a TIG_{MM} foi significativa ($p=0,03$) na população total. Ao analisar, isoladamente para cada sexo, observou-se correlação significativa ($p=0,04$) no sexo feminino; ao passo que no masculino a correlação não foi significativa ($p=0,35$).

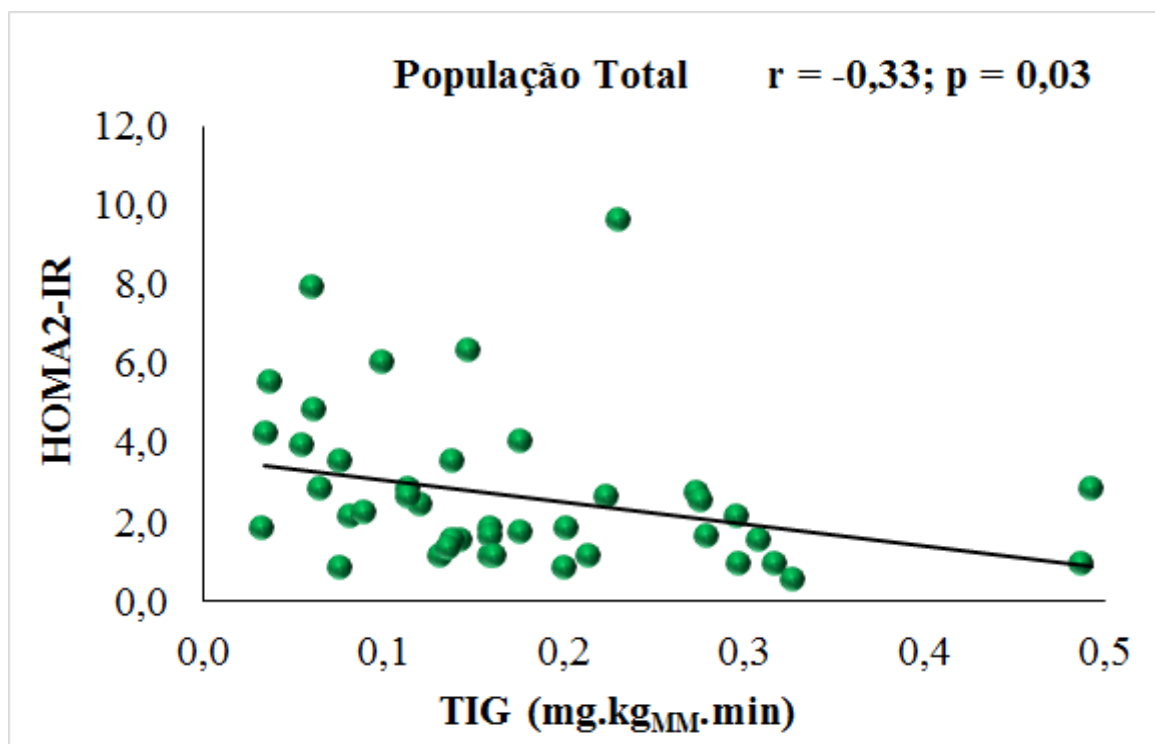


Figura 8 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) na população total

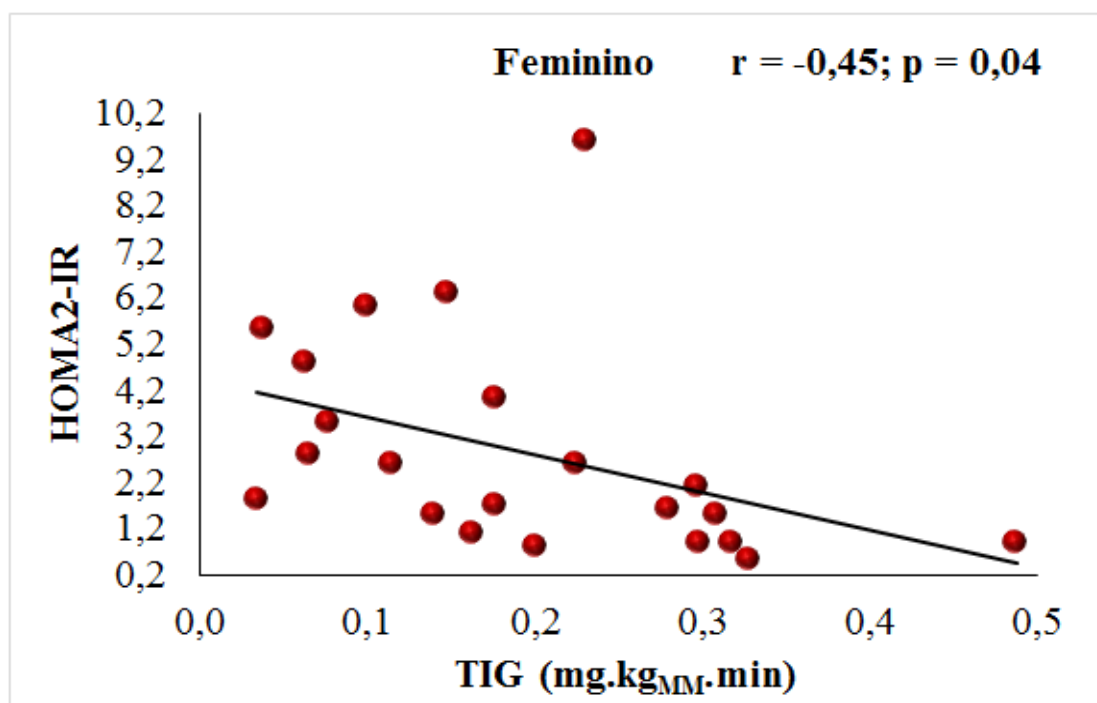


Figura 9 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) no sexo feminino

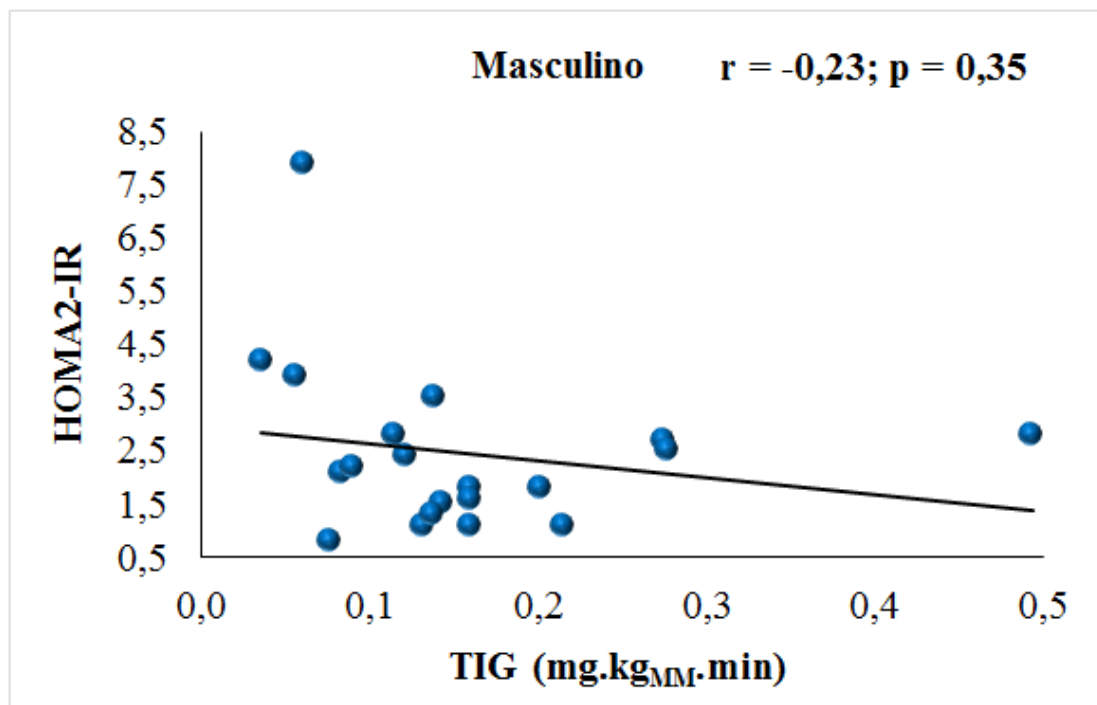


Figura 10 - Correlação parcial ajustada para o estadio puberal entre o índice HOMA2-IR com taxa de infusão de glicose (TIG) avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e ajustada pela massa magra (TIG_{MM}) no sexo masculino

4.8. Análises entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG

A associação entre a SI avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e a RI avaliada pelo índice TyG está apresentada na Tabela 7. No teste do Qui-quadrado, identificou-se associação significativa entre a presença de SI diminuída (tercil inferior da TIG_{MM}) e RI aumentada segundo o índice TyG (tercil superior do índice TyG) na amostra geral ($p=0,009$) e no sexo feminino ($p=0,02$). Associação significativa não foi observada no sexo masculino ($p=0,20$).

Quanto a razão de chances e o intervalo de confiança (95%), na população total e no sexo feminino, os adolescentes com índice TyG aumentado apresentaram mais chance de possuir SI diminuída. No sexo masculino os resultados não foram significantes (Tabela 7).

O teste Kappa mostrou concordância satisfatória entre o índice TyG e o *clamp* (TIG_{MM}) na população total. Ao analisar, isoladamente para cada sexo, a concordância foi moderada para o sexo feminino; e não significativa para o sexo masculino (Tabela 7).

Tabela 7 – Análises entre a sensibilidade à insulina avaliada pelo clamp hiperglicêmico e a resistência à insulina avaliada pelo índice TyG

Clamp (TIG _{MM})							
	Índice TyG	RI	NRI	Total	X ²	RC (IC95%)	k
Total	RI	8	6	14	6,74*	6,13 (1,46-25,73)*	0,400*
	NRI	5	23	28			
	Total	13	29	42			
Feminino	RI	5	3	8	5,46**	10,00 (1,26-79,34)**	0,495**
	NRI	2	12	14			
	Total	7	15	22			
Masculino	RI	3	3	6	1,63***	3,67 (0,47-28,40)***	0,286***
	NRI	3	11	14			
	Total	6	14	20			

RI: resistente à insulina; NRI: não resistente à insulina; X²: Teste do Qui-quadrado de *Pearson*;

RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%, k: Kappa. *p=0,009; **p=0,02;

***p=0,20

4.9. Desempenho do índice TyG para identificar resistência à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico

Na análise da curva ROC, a AUC para o índice TyG, na população total foi significativa (Figura 11). Na análise estratificada por sexo, o índice TyG apresentou uma AUC alta no sexo feminino (Figura 12), já para o sexo masculino, índice TyG não apresentou AUC significativa (Figura 13).

4.10. Desempenho do HOMA2-IR para identificar resistência à insulina avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico

Na análise da curva ROC, o índice HOMA2-IR mostrou uma AUC significativa na população total (Figura 11). No entanto, na análise estratificada por sexo, a AUC não foi significativa para o sexo feminino (Figura 12) e para o sexo masculino (Figura 13).

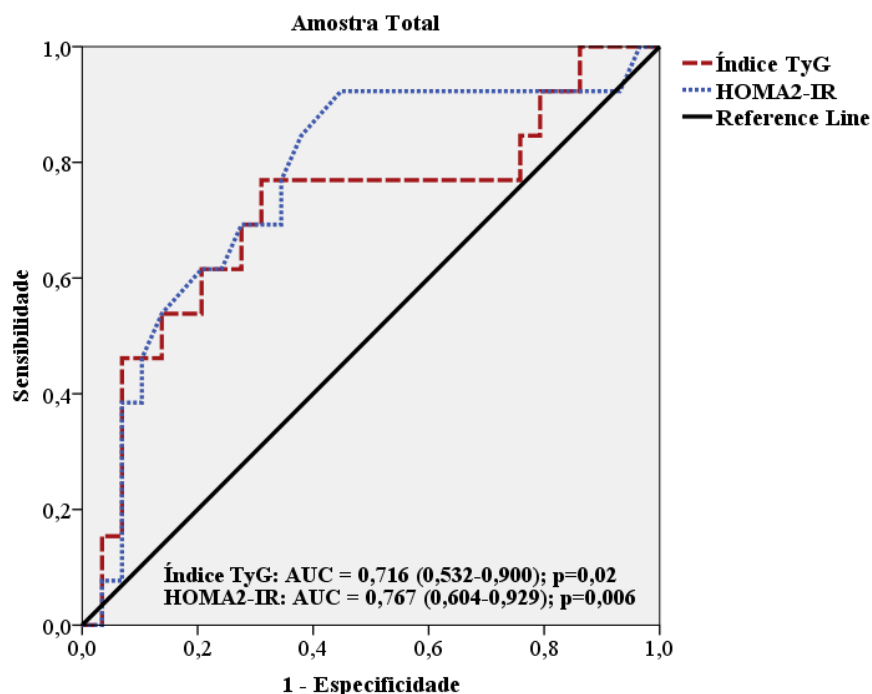


Figura 11 - Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina na população total

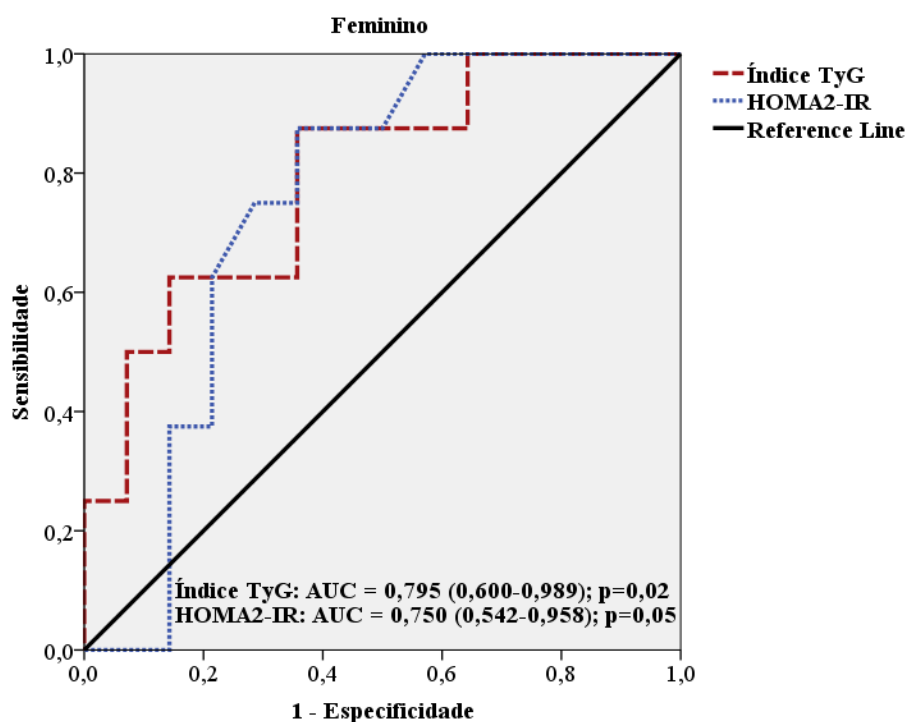


Figura 12 - Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina no sexo feminino

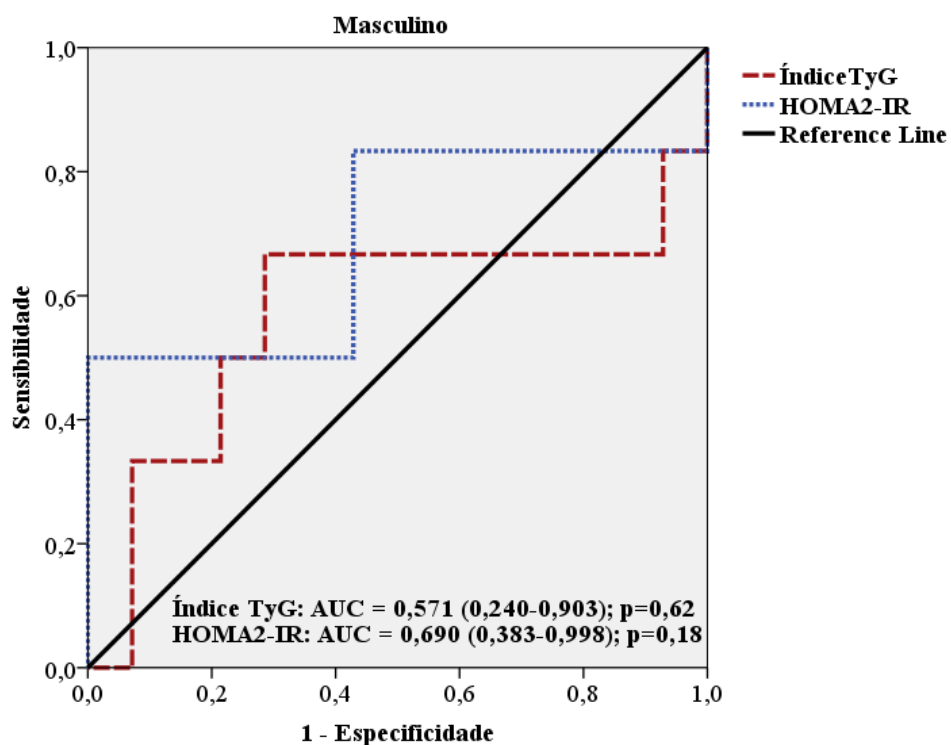


Figura 13 - Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) do índice TyG e do índice HOMA2-IR para a identificação de resistência à insulina no sexo masculino

4.11. Ponto de corte para o índice TyG na identificação de resistência à insulina

Os pontos de corte para o índice TyG diagnosticar RI na população total e estratificada por sexo, estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 – Ponto de corte para o índice TyG na identificação de resistência à insulina

População Total	Feminino	Masculino
(n = 189)	(n = 116)	(n = 73)
4,47	4,48	4,46

Considerou-se o percentil 90 do grupo saudável

5. Discussão

O presente estudo é pioneiro em avaliar a relação do índice TyG com componentes da SM e outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico em adolescentes; comparar o índice TyG com o índice HOMA2-IR; validá-lo frente ao *clamp* hiperglicêmico e determinar o ponto de corte para o índice TyG na identificação de RI nesta faixa etária.

O diagnóstico da SM é baseado na detecção de um conjunto de alterações cardiometabólicas: obesidade abdominal (CC) associada a outros três fatores como níveis elevados de triglicérides, baixos níveis séricos de HDL, aumento da pressão arterial e glicemia elevada (American Heart Association, 2004a). Em crianças e adolescentes ainda não existe consenso da validade desse diagnóstico, discute-se quais componentes deveriam ser incluídos e seus respectivos pontos de corte, que em geral são adaptações de diagnóstico na idade adulta. As alterações fisiológicas que ocorrem na adolescência, principalmente na fase pubertária, constituem uma das principais razões para a ausência de consenso nessa população (Zimmet et al, 2007). Estudos envolvendo crianças e adolescentes têm sugerido componentes adicionais para a SM, como os associados à DHNA: AST, ALT e GGT (Patel et al, 2011; Lee et al, 2013); níveis séricos de ácido úrico (Tang et al, 2010; Civantos Modino et al, 2012); RI [HOMA-IR] (Invitti, 2006; Strufaldi, 2008); hemoglobina glicada (López-Capapé) e componentes inflamatórios tais como número de leucócitos (Lee, 2010). Portanto nesse estudo, foram analisados vários desses componentes e foi obtida correlação significativa entre o índice TyG e o índice HOMA2-IR com CC, PAS, PAD e HDL, IMC, ácido úrico, GGT, ALT e leucócitos em ambos os sexos. Quanto a HbA1c, no sexo feminino, observou-se correlação com o HOMA2-IR, já no sexo masculino apenas com o índice TyG. Quanto ao AST, correlação significativa foi observada apenas com o índice TyG no sexo feminino. Nossos resultados são consistentes com os demonstrados no estudo

do nosso grupo com adultos brasileiros, que também mostrou correlação significativa entre o índice TyG e o HOMA2-IR com CC, IMC e HDL (Vasques et al, 2011).

Embora em nosso estudo, as correlações entre o índice TyG e as variáveis estudadas foram inferiores comparado com o índice HOMA2-IR, em ambos os sexos, nossos resultados demonstram que o índice TyG pode ser uma ferramenta útil para triagem de indivíduos com risco cardiometabólico, uma vez que apresentou correlações significantes. Estudos com adultos, também obtiveram correlação entre o índice TyG e marcadores de risco cardiovascular, porém com correlação superior ao HOMA-IR (Vasques et al; Martínez-Larrad et al, 2012, Irace et al, 2013).

Sabendo que o aumento das concentrações séricas de triglicérides resulta no acúmulo de diacilglicerol intracelular no músculo e no fígado, resultando em menor oxidação de glicose e síntese de glicogênio no músculo esquelético e menor síntese de glicogênio e maior gliconeogênese no fígado (Wolf, 2008), o índice TyG foi inicialmente correlacionado com o HOMA2-IR que é um índice de RI muito utilizado em estudos populacionais (Benson et al, 2006; Geloneze et al, 2009; Hosking et al, 2011) e o presente estudo demonstrou correlação significativa entre estes em ambos os sexos. Estudos com adultos mexicanos, também observaram correlação entre o índice TyG e o HOMA1-IR (Simental-Mendia et al, 2008; Guerrero-Romero et al, 2010).

Após correlação significativa com o HOMA2-IR, a validade do índice TyG como marcador de RI em adolescentes foi analisada frente ao *clamp* hiperglicêmico (*gold-standard*) em 5% da amostra; e observou-se associação significativa entre a SI diminuída medida pelo *clamp* e a RI aumentada segundo o índice TyG, na amostra geral e no sexo feminino. Nossos resultados mostraram que na amostra geral e no sexo feminino, os adolescentes com índice TyG aumentado apresentaram mais chance de possuir SI diminuída avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico.

Na avaliação entre o índice TyG e o HOMA2-IR com a TIG_{MM} obtida pelo *clamp* hiperglicêmico, a correlação encontrada entre o índice TyG e a TIG_{MM} foi mais forte. Nossos resultados são consistentes com os demonstrados no estudo do nosso grupo com adultos brasileiros, que correlacionou o índice TyG com o HOMA 2-IR (Vasques et al, 2011) e com o estudo de Guerrero-Romero et al (2010), que correlacionou o índice TyG com HOMA1-IR. Nas análises estratificadas por sexo, a correlação encontrada para a TIG_{MM}, foi maior para o índice TyG em comparação com o índice HOMA2-IR no sexo feminino, já no sexo masculino as correlações não foram significantes. No entanto, no estudo de Guerrero-Romero et al (2010), as correlações entre o índice TyG e o *clamp* foram semelhantes entre os sexos.

Corroborando para a validade do índice TyG, avaliou-se o coeficiente de concordância entre o índice TyG e a TIG_{MM}, e a área sob a curva ROC. Nesse estudo para a amostra geral, o coeficiente de concordância, foi ligeiramente menor em comparação com o encontro no estudo do nosso grupo com adultos (Vasques et al, 2011), e inferior ao encontrado por Guerrero-Romero et al (2010). No entanto, o número de indivíduos incluídos no estudo brasileiro (n=82) e mexicano (n=99) foi superior ao nosso. Na análise estratificada por sexo, para as meninas o índice TyG apresentou concordância superior em comparação com a amostra geral deste estudo e do realizado com adultos brasileiros (Vasques et al, 2010).

Embora a área sob a curva ROC para o índice HOMA2-IR na amostra geral tenha sido maior, o índice TyG também apresentou resultado significativo e próximo ao do HOMA2-IR. É interessante observar que no sexo feminino o índice TyG apresentou uma AUC alta, identificando excelente capacidade de detectar meninas com RI frente ao *clamp*, não observado pelo HOMA2-IR. Já para os meninos, os dois índices estudados não apresentaram boa capacidade de identificar a presença de RI. Quando comparado a estudos com adultos (Guerrero-Romero et

al, 2010; Vasques et al, 2011), a AUC identificada para a amostra geral, não foi elevada o que pode ser atribuída ao número de indivíduos e ao perfil da população incluída em cada estudo.

Pelo fato do índice TyG ter se mostrado eficaz para o diagnóstico de RI, e para sua utilização na prática clínica ser necessário um ponto de corte, esse foi calculado considerando os pacientes com índice TyG acima do percentil 90 como resistentes à insulina e o valor limite obtido foi 4,47. Este limiar é um pouco inferior dos propostos por estudos com adultos mexicanos [4,65] (Simental-Mendia et al, 2008) e [4,68] (Guerrero-Romero et al, 2010).

O presente estudo apresenta limitações: (1) nossos resultados são baseados em estudo transversal, o que não permite inferir causalidade; (2) devido à complexidade de execução do teste de *clamp*, os resultados da comparação entre o índice TyG e a TIG_{MM} (*clamp*) foram obtidos em uma subamostra dos adolescentes. No entanto, nossos resultados indicam que o índice TyG é um bom marcador substitutivo para a avaliação da RI em adolescentes.

Nas últimas décadas, o HOMA-IR foi amplamente validado em relação à técnica de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e, portanto, utilizado como o índice de escolha para estudos epidemiológicos e na prática clínica para avaliação da RI e risco cardiometabólico. Contudo, a dosagem da insulina laboratorial ainda é fator limitante devido ao custo elevado e a falta de padronização quanto aos métodos para sua determinação, limitando sua comparação e dificultando sua aplicação de forma abrangente. As dosagens de triglicérides e glicose plasmáticas são de menor custo e rotineiramente realizadas nos serviços de saúde, assim, o índice TyG passa a ser uma ferramenta substitutível mais acessível para avaliação da RI e de risco cardiometabólico na prática clínica, principalmente nos países emergentes.

6. Conclusão

Geral:

O índice TyG é um instrumento válido na estimativa do grau da resistência à insulina e alterações nos componentes da síndrome metabólica e nos indicadores de risco cardiometabólico em adolescentes, tendo sido validado diante do *clamp* hiperglicêmico.

Específico:

1. O índice TyG e o índice HOMA2-IR apresentaram correlações significantes com os componentes da síndrome metabólica e com outros marcadores antropométricos e bioquímicos relacionados a risco cardiometabólico em ambos os sexos, exceto o índice TyG com a hemoglobina glicada no sexo feminino e com o aspartato aminotransferase no sexo masculino. O índice HOMA2-IR não apresentou correlação com aspartato aminotransferase em ambos os sexos e com hemoglobina glicada no sexo masculino.
2. O índice TyG e o índice HOMA2-IR correlacionaram-se significativamente com o *clamp* hiperglicêmico na população total e no sexo feminino, não sendo observada no sexo masculino. O índice TyG correlacionou-se significativamente com o índice HOMA2-IR em ambos os sexos.
3. Associação significativa entre a presença de sensibilidade à insulina diminuída avaliada pelo *clamp* hiperglicêmico e a resistência à insulina aumentada segundo o índice TyG foi observada na amostra geral e no sexo feminino. Associação significativa não foi observada no sexo masculino.
4. O índice TyG apresentou concordância significativa com o *clamp* hiperglicêmico na população total e no sexo feminino, não observada para o sexo masculino.
5. O índice TyG apresentou bom desempenho pela curva ROC para identificar RI pelo *clamp* hiperglicêmico na população total e no sexo feminino, não sendo observado para o sexo

masculino. O índice HOMA2-IR apresentou bom desempenho pela curva ROC para identificar RI pelo *clamp* hiperglicêmico na população total, não sendo observado quando avaliado para cada sexo.

6. O ponto de corte para o índice TyG diagnosticar RI corresponde ao valor de 4,47 na população total, 4,48 no sexo feminino e 4,46 no sexo masculino.

7. Referências

- Abraham C, Rozmus CL. Is acanthosis nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes in obese children and adolescents? A systematic review. *J Sch Nurs*. 2012;28(3):195-205.
- Agirbasli M, Cakir S, Ozme S, Ciliv G. Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. *Metabolism*. 2006;55(8):1002-6.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7):539-53.
- Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-45.
- Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr*. 1964;15(5):255-261.
- Ali AT, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. *S Afr Med J*. 2005;95(11):878-80.
- Alvarez MM, Vieira ACR, Sichieri R, Veiga GV. Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niterói City, Rio de Janeiro State, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(2):164-70.
- American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998;21(2):310-4.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
- American Heart Association. Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004b;24(2):e19-e24.

- American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004a;109(3): 433-38.
- Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration; in Skeggs LT Jr (ed): *Automation in Analytical Chemistry*. New York, Mediad, 1966, p. 486-491.
- Aronis KN, Mantzoros CS. A brief history of insulin resistance: from the first insulin radioimmunoassay to selectively targeting protein kinase C pathways. *Metabolism*. 2012;61(4):445-9.
- Arslanian SA. Clamp techniques in paediatrics: what have we learned? *Horm Res*. 2005;64(suppl 3):16-24.
- Avogaro P, Crepaldi G. Plurimetabolic syndrome. *Acta Diabetol Lat*. 1967;4:572-580.
- Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for The study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16(5):442-43.
- Ball GD, Huang TT, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr* 2006;148(1):16-22.
- Benson AC, Torode ME, Singh MA. Muscular strength and cardiorespiratory fitness is associated with higher insulin sensitivity in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(4):222-31.
- Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM. Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp. *J. Clin. Invest*. 1987;79(3):790-800.
- Bergman RN. Lilly lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes*. 1989; 38(12):1512-27.
- BIODYNAMICS CORPORATION. Quick Start Guide for the BIA 310e. Disponível em: <http://www.biodyncorp.com/pdf/quick_start_guide_310.pdf>. Acesso em: 15 out 2011.
- Bokemark L, Froden A, Attvall S, Wikstrand J, Fagerberg B. The euglycemic hyperinsulinemic clamp examination: variability and reproducibility. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(1):27-36.

- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestacional diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115(3):e290-6.
- Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):374-8.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas Saúde do adolescente: competências e habilidades. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.
- Brehm A, Roden M. Glucose clamp techniques. In: Roden M. *Clinical diabetes research – methods and techniques*. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons. 43-76. 2007.
- Brickman WJ, Binns HJ, Jovanovic BD, Kolesky S, Mancini AJ, Metzger BE et al. Acanthosis nigricans: a common finding in overweight youth. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(6):601-6.
- Brickman WJ, Huang J, Silverman BL, Metzger BE. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. *J Pediatr* 2010;156(1):87-92.
- Buff CG, Ramos E, Souza FI, Sami RO. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(3):221-6.
- Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr*. 2008;8:31.
- Camus JP. Goutte, diabète, hyperlipémie: un trisyndrome métabolique. *Rev Rhum*. 1966;33:10-15.
- Cañete R, Gil-Campos M, Aguilera CM, Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *Eur J Nutr*. 2007;46(4):181-7.
- Caranti DA, de Mello MT, Prado WL, Tock L, Siqueira KO, de Piano A et al. Short-and long-term beneficial effects of a multidisciplinary therapy for the control of metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism*. 2007;56(9):1293-300.
- Cavali MLR, Escrivao MAMS, Brasileiro RS, Taddei JAAC. Síndrome metabólica: comparação de critérios diagnósticos. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):325-30.

- Civantos Modino S, Guijarro de Armas MG, Monereo Mejías S, Montaña Martínez JM, Iglesias Bolaños P, Merino Viveros M et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(9):533-8.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(8):821-7.
- Cruz M, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shaibi C, Goran M. The Metabolic Syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin Sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):108-13.
- Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):576-82.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237(3):E214-E223.
- Deivanayagam S, Mohammed BS, Vitola BE, Naguib GH, Keshen TH, Kirk EP et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with hepatic and skeletal muscle insulin resistance in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):257-262.
- Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039-49
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-87.
- Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999–2000. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2438-43.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-28.

- Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 2003;9(3):236-52.
- Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Etemadi A, Azizi F. High prevalence of the metabolic syndrome in Iranian adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(3):377-82.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2011;128(Suppl 5):S213-S256.
- Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(6):2494-97.
- Finegood DT, Hramiak IM, Dupre J. A modified protocol for estimation of insulin sensitivity with the minimal model of glucose kinetics in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(6):1538-49.
- Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adolescents using the definition from the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2008;31(3):587-89.
- Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Gelding SV, Robinson S, Lowe S, Niththyananthan R, Johnston DG. Validation of the low dose short insulin tolerance test for evaluation of insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(5):611-15.
- Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):208-15.
- Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(2):281-87.

- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50(11):2444-50.
- Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign: Human Kinetics; 1988. p.3-8.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The Product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3347-51.
- Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 2004;144(1):47-55.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41(6):715-22.
- Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Dt Gesundh Wesen*. 1981;36:545-51.
- Hanefeld M. Untersuchungen über Wechselbeziehungen zwischen Lipidstoffwechsel und Leberkrankheiten. Dresden: Habilitation, Medizinische Akademie; 1973.
- Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, Rifkind BM, Cleeman JI, Maurer KR et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 1998;27(6):879-90
- Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabete melito. *Clin Sci*. 1939;4:119-152.
- Himsworth HP. Diabetes mellitus. A differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet*. 1936;1:127-130.
- Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(8):740-44.
- Hitzenberger K. Über den Blutdruck bei Diabetes Mellitus. *Wiener Arch Innere Med*. 1921;2:461-66.

- Hosking J, Metcalf BS, Jeffery AN, Voss LD, Wilkin TJ. Direction of causality between body fat and insulin resistance in children - a longitudinal study (EarlyBird 51). *Int J Pediatr Obes*. 2011;6(5-6):428-33.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010. [online]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf>. Acesso em: 17 mar, 2011.
- Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A et al. Metabolic syndrome in obese Caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(4):627-33.
- Irace C, Carallo C, Scavelli FB, De Franceschi MS, Esposito T, Tripolino C et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):665-72.
- Kahn R, Ferrannini E, Buse J, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetes care*. 2005;28(9):2289-304.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514-20.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-3.
- Kim HM, Park J, Kim HS, Kim DH. Prevalence of the metabolic syndrome in Korean adolescents aged 12-19 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 1998 and 2001. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(1):111-14

- Kissebach AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254-60.
- Kondaki K, Grammatikaki E, Pavón DJ, Manios Y, González-Gross M, Sjöström M et al. Comparison of several anthropometric indices with insulin resistance proxy measures among European adolescents: The Helena Study. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):731-39.
- Kong AS, Williams RL, Rhyne R, Urias-Sandoval V, Cardinali G, Weller NF et al. Acanthosis Nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium - a PRImary care Multi-Ethnic network (PRIME Net) study. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(4):476-485.
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;246:1-190.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin Resistance in Obese Children and Adolescents: HOMA-IR Cut-Off Levels in the Prepubertal and Pubertal Periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-6.
- Kylin E. Hypertonie and Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin.* 1921;42:873-77.
- Kylin E. Studien über das Hypertoni-Hyperglycemi-Hyperurikemi syndrom. *Zentralblatt für Innere Medizin* 1923;44:105-12.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-75.
- Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006b;29(11):2427-32.
- Lee JM. Insulin resistance in children and adolescents. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7(3):141-7.
- Lee K, Yang JH. Which liver enzymes are better indicators of metabolic syndrome in adolescents: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(4):229-35.

- Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr*. 2006a;149(6):809-16.
- Lee YJ, Shin YH, Kim JK, Shim JY, Kang DR, Lee HR. Metabolic syndrome and its association with white blood cell count in children and adolescents in Korea: The 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(3):165-72.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998;21(12):2191-2.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5189-98.
- López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(2):313-9.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986;60(4):1327-32.
- Manley SE, Stratton IM, Clark PM, Luzio SD. Comparison of 11 human insulin assays: implications for clinical investigation and research. *Clin Chem*. 2007;53(5):922-32.
- Maranon G. Über Hypertonie und Zuckerkrankheit. *Zentralblatt für Innere Medizin*. 1922;43:169-76.
- Martinez-Larrad MT, Lorenzo C, Gonzalez-Villalpando C, Gabriel R, Haffner SM, Serrano-Ríos. Associations between surrogate measures of insulin resistance and waist circumference, cardiovascular risk and the metabolic syndrome across Hispanic and non-Hispanic white populations. *Diabet Med*. 2012;29(11):1390-94.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- Mehnert H, Kuhlmann H. Hypertonie und Diabetes Mellitus. *Dtsch Med J*. 1968;19:567-71.
- Miller WG, Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G et al. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem*. 2009;55(5):1011-18.

- Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of Insulin Sensitivity in Clinical Practice and in Research Settings. *Nutr Rev.* 2003;61(12): 397-412.
- Moran A, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes* 1999;48(10):2039-44.
- Moreira, SR, Ferreira AP, Lima RM, Arsa G, Campbell CSG, Simões HG et al. Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(1):47-52.
- Morris AD, Ueda S, Petrie JR, Connell JM, Elliott HL, Donnelly R. The euglycaemic hyperinsulinaemic clamp: an evaluation of current methodology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24(7):513-18.
- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;294(1):E15-E26.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(suppl 2):555-76.
- NCEP/ATPIII. Executive Summary of the 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). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
- Neto AS, Bozza R, Ulbrich A, Mascarenhas LPG, Boguszewski MCS, Campos W. Síndrome metabólica em adolescentes de diferentes estados nutricionais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(2):104-9.
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA.* 2010;303(3):242-9.
- Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985;34(10):1055-58.
- Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and β -cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(3):305-22.

- Pacini G, Tonolo G, Sambataro M, Maioli M, Ciccarese M, Brocco E, et al. Insulin sensitivity and glucose effectiveness: minimal model analysis of regular and insulin-modified FSIGT. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1998;274(4):E592-E599.
- Patel DA, Srinivasan SR, Chen W, Berenson GS. Serum Alanine Aminotransferase and Its Association with Metabolic Syndrome in Children: The Bogalusa Heart Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011;9(3):211-6.
- Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, Lattuada G, De Cobelli F, Canu T et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(4):E697-E703.
- Pozzan R, Pozzan R, Brandão AA, Magalhães MEC, Brandão AP. Níveis de insulina e HOMA em uma amostra da cidade do Rio de Janeiro. Estudo do Rio de Janeiro. *Rev Socerj*. 2003;16:75-5.
- Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia*. 1995;38(9):1042-50.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Neswholme EA. The glucose-fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963;1(7285):785-89.
- Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension? *Lancet*. 1987;2(8556):435-7.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu. Rev. Med*. 1993;44:121-31.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
- Rizza RA, Cryer PE, Gerich JE. Role of glucagon, catecholamines, and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alfa- and-beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Invest*. 1979;64(1):62-71.
- Rizzo ACB, Goldberg TBL, Silva CC, Kurokawa CS, Nunes HRC, Corrente JE. Metabolic syndrome risk factors in overweight, obese, and extremely obese Brazilian adolescents. *Nutr J*. 2013;12:19.

- Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dinesen B, Frank B et al. Report of the American Diabetes Association's Task Force on standardization of the insulin assay. *Diabetes*. 1996;45(2):242-256.
- Rodrigues AN, Perez AJ, Pires JGP, Carletti L, Araújo MTM, Moyses MR et al. Fatores de risco cardiovasculares, suas associações e presença da síndrome metabólica em adolescentes. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(1):55-60.
- Santos LC, Cintra IP, Fisberg M, Martini LA. Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents. *São Paulo Med J*. 2008;126(2):82-86.
- Särnblad S, Kroon M, Åman J. The short insulin tolerance test lacks validity in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2002;19(1):51-56.
- Schwartz B, Jacobs Jr DR, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures. *Diabetes Care*. 2008;31(4):783-8.
- Sen Y, Kandemir N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. *Eur J Pediatr*. 2008;167(10):1183-9.
- Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(4):665-79.
- Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, DIB SA. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(3):716-8.
- Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304.
- Sinaiko AR, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP et al. Insulin resistance syndrome in childhood: associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr*. 2001;139(5):700-7.
- Singh B, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markets and management. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, Netherlands 2009;3(4):240-54.

- Sjaarda L, Lee S, Tfayli H, Bacha F, Bertolet M, Arslanian S. Measuring β -Cell Function Relative to Insulin Sensitivity in Youth: Does the hyperglycemic clamp suffice? *Diabetes Care*. 2013;36(6):1607-12.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(supl.1):1-51.
- Soop M, Nygren J, Brismar K, Thorell A, Ljungqvist O. The hyperinsulinaemic-euglycaemic glucose clamp: reproducibility and metabolic effects of prolonged insulin infusion in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 98(4):67-74.
- Souza MSF, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Cardoso RTAL, Damiani D. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(3):214-20.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002;51(1):204-9.
- Strufaldi MWL, Silva EMK, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian adolescents. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):291-7.
- Suprasongsin C, Danadian K, Arslanian S. Hyperglycemic *clamp*: a single experiment to simultaneously assess insulin secretion and insulin sensitivity in children † 420. *Pediatric Research*, 1997;41:72-72.
- Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The Metabolic Syndrome and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2004;2(2):82-104.
- Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep*. 2010;2(1):e12.
- Tanner JM. Growth at adolescence. 2nd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1962.
- Tapia Ceballos L, López Siguero JP, Jurado Ortiz A. Prevalence of metabolic syndrome and its components in obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):352-61.
- The Oxford Centre for Diabetes. Endocrinology & Metabolism. Diabetes Trial Unit. HOMA Calculator. Available from: <http://www.dtu.ox.ac.uk/> Accessed March 2011.

- Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic Model Assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem*. 2005;61(2):381-8.
- Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs*. 2007;8(4):305-18.
- Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and *clamps* in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2081-7.
- Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947;55:339-41.
- Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20-34.
- Vasques ACJ, Novaes FS, de Oliveira MdS, Matos Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, et al. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(3):e98-e100.
- Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90(1):10-4.
- Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva MELR, Ursich MJM et al. Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(2):76-85.
- Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
- Weigensberg MJ, Ball GD, Shaibi GQ, Cruz ML, Gower BA, Goran MI. Dietary fat intake and insulin resistance in black and white children. *Obes Res*. 2005;13(9):1630-37.
- Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. 2003;362(9388):951-57

- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-74.
- Wolf G. Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev*. 2008;66(10):597-600.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894).
- Yalow RS, Berson SA. Imunoassay of endogenous plasma insulin in men. *J Clin Invest*. 1960;39(7):1157-75.
- Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int*. 2003;45(6):701-5.
- Yeckel CW, Weiss R, Dziura J, Taksali SE, Dufour S, Burgert TS, Tamborlane WV, Caprio S. Validation of insulin sensitivity indices from oral glucose tolerance test parameters in obese children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1096-101.
- Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*. 2007;8(5):299-306.

8. Anexos

ANEXO 1 – Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 26/10/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 900/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0696.0.146.146-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “BRAMS - BRAZILIAN METABOLIC SYNDROME STUDY; ESTUDO SOBRE OS ASPECTOS CLÍNICOS, ANTROPOMÉTRICOS, METABÓLICOS E HORMONAIS DA SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Bruno Geloneze Neto

INSTITUIÇÃO: Gastrocentro/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 26/10/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Caracterizar as interações entre hábitos de vida e componentes tradicionais e não-tradicionais da síndrome de resistência à insulina com a ação *in vivo* da insulina, dentro de um amplo espectro de fenótipos que incluam diferentes graus de adiposidade e tolerância à glicose

III - SUMÁRIO

Serão avaliadas 1000 crianças e adolescentes com diagnóstico de sobrepeso e obesidade com anamnese, avaliação dos hábitos de vida, antropométrica e composição corporal, pressão arterial, dosagens bioquímicas, além de avaliação dietética, maturação sexual e idade óssea. Após isso será realizada uma análise para estudar as possíveis associações entre a síndrome de resistência à insulina, com as variáveis de interesse descritas acima.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e ~~descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou~~ (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

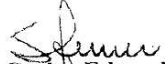
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP