

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

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

TESE DE DOUTORADO

CÉZANE PRISCILA REUTER

Porto Alegre, Brasil

2017

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

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

CÉZANE PRISCILA REUTER

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

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

Porto Alegre, Brasil

2017

CIP - Catalogação na Publicação

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

Orientador: Elza Daniel de Mello.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto
Alegre, BR-RS, 2017.

1. Síndrome X Metabólica. 2. Criança. 3.
Adolescente. I. de Mello, Elza Daniel , orient. II.
Título.

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

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

29/06/2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dra. Denise Zaffari

Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Prof. Dra. Flávia Meyer

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Lauro José Gregianin

Programa de Pós graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

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

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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

RESUMO

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

Palavras-chave: Síndrome X Metabólica; Criança; Adolescente

ABSTRACT

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

Keywords: Metabolic Syndrome X; Child; Adolescent

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tese

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

Artigo 1 – Português

Figura 1 - Comparação entre diferentes critérios diagnóstico para síndrome metabólica.....	61
--	----

Artigo 1 – Inglês

Figure 1 - Comparison between different metabolic syndrome criteria.....	77
--	----

Artigo 3 – Português

Figura 1 – Média e intervalo de confiança para 95% para o escore contínuo de risco metabólico de acordo com o número de fatores de risco agrupados, para meninos e meninas.....	125
Figura 2 – Análise de componentes principais demonstrando a relação entre os fatores de risco, para meninos e meninas, respectivamente.....	126

Artigo 3 - Inglês

Figure 1 – Mean and 95% confidence interval for cMetS according number of clustered risk factors, for boys and girls.....	140
Figure 2 – Principal component analysis showing the relationship between the risk factors, for boys and girls, respectively.....	141

LISTA DE TABELAS

Tese

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

Artigo 1 – Português

Tabela 1 – Características da amostra, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil (2014-2015).....	59
Tabela 2 – Comparação entre diferentes critérios para síndrome metabólica e presença de componentes alterados de risco metabólico.....	60

Artigo 1 – Inglês

Table 1 – Sample characteristics. Santa Cruz do Sul, RS, Brazil (2014-2015).....	75
Table 2 – Comparison between different metabolic syndrome criteria and presence of altered metabolic risk components.....	76

Artigo 2 – Português

Tabela 1 – Características antropométricas e metabólicas da amostra, estratificadas por sexo.....	94
Tabela 2 – Valores do escore contínuo de risco metabólico que correspondem à síndrome metabólica em adolescentes.....	94
Tabela 3 – Valores do escore contínuo de risco metabólico de acordo com o número de componentes para síndrome metabólica em adolescentes.....	95

Artigo 2 – Inglês

Table 1 – Anthropometric and metabolic characteristics of the sample, stratified by sex.....	109
Table 2 – Continuous metabolic risk score values corresponding to metabolic syndrome in adolescents.....	109
Table 3 – Continuous metabolic risk score values by numbers of metabolic syndrome components in adolescents.....	110

Artigo 3 – Português

Tabela 1 – Características sociodemográficas e metabólicas das crianças.....	124
Tabela 2 – Presença de agrupamento de risco metabólico em crianças e razão de chances para os fatores de risco observados/esperados.....	125
Tabela 3 – Análise de componentes principais dos fatores de risco de acordo com o sexo..	126

Artigo 3 – Inglês

Table 1 – Sociodemographic and metabolic characteristics of children.....	139
Table 2 – Presence of clustered risk in children and odds ratio for observed/expected risk factors.....	140
Table 3 – Principal component analysis of risk factors among boys and girls.....	141

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Síndrome metabólica na infância e adolescência.....	15
2.2 Importância da obesidade no desenvolvimento da síndrome metabólica.....	18
2.3 Obesidade e síndrome metabólica.....	20
2.4 O papel regulador da insulina e o metabolismo da glicose na síndrome metabólica.....	23
2.5 Contribuição dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina e da síndrome metabólica.....	25
2.6 Marcadores hepáticos e renal associados à síndrome metabólica.....	28
2.7 Papel do estilo de vida na síndrome metabólica.....	29
3. JUSTIFICATIVA.....	33
4. OBJETIVOS.....	35
4.1 Objetivo geral.....	35
4.2 Objetivos específicos.....	35
5. MÉTODOS.....	36
5.1 Sujeitos do estudo.....	36
5.2 Delineamento metodológico.....	36
5.3 Técnicas e instrumentos de coleta.....	36
5.4 Cálculo da amostra.....	39
5.5 Análise estatística.....	40
5.6 Considerações éticas.....	41
6. REFERÊNCIAS.....	42
7. ARTIGOS ORIGINAIS.....	52
7.1 Artigo original 1 – Português.....	52
7.2 Artigo original 1 – Inglês.....	70
7.3 Artigo original 2 – Português.....	86
7.4 Artigo original 2 – Inglês.....	103
7.5 Artigo original 3 – Português.....	117
7.6 Artigo original 3 – Inglês.....	133
8. CONCLUSÕES.....	148
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	150
10. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	151
ANEXO A – Carta de autorização para utilização dos dados.....	153
ANEXO B – Carta de aprovação da pesquisa no CEP-UNISC.....	154

1 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

2 REVISÃO DA LITERATURA

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

2.1 Classificação da síndrome metabólica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Importância e prevalência da síndrome metabólica

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

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

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

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

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

Tabela 3. Prevalência de síndrome metabólica em diferentes populações

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

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

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

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

2.3 Obesidade e síndrome metabólica

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

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

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

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

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

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

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

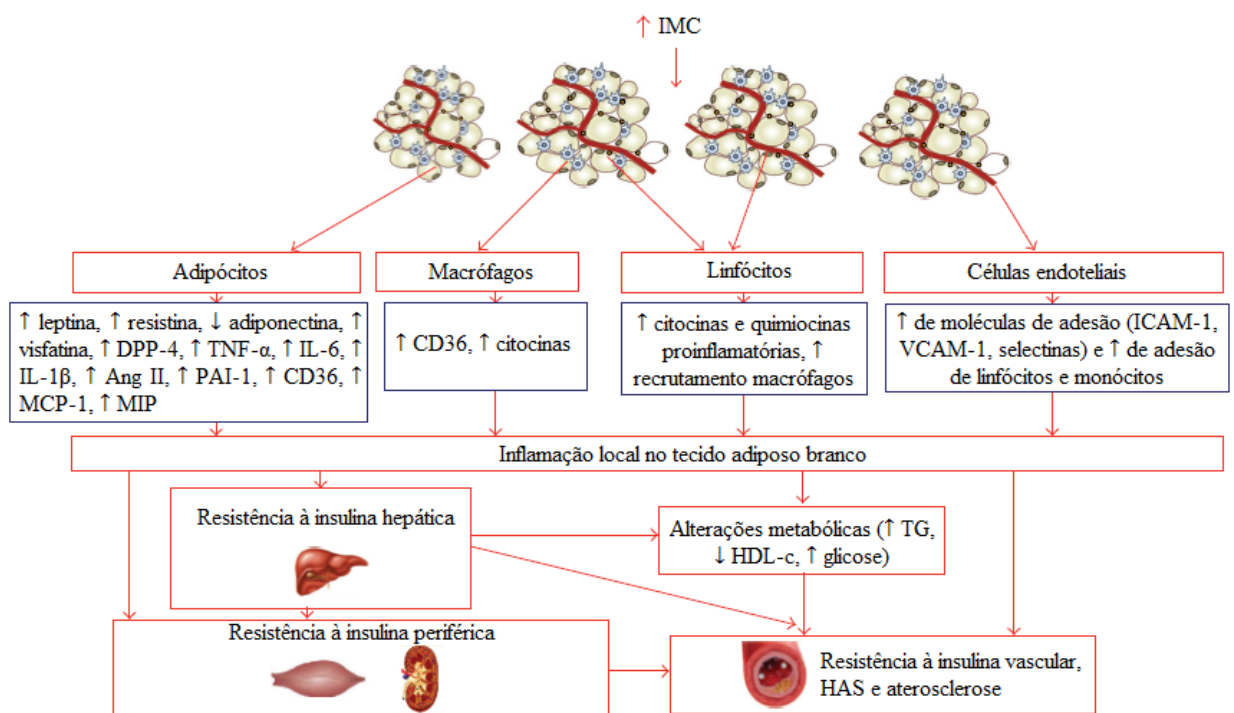


Figura 1. Contribuição do tecido adiposo branco no desenvolvimento da obesidade e de alterações metabólicas

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

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

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

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

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

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

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

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

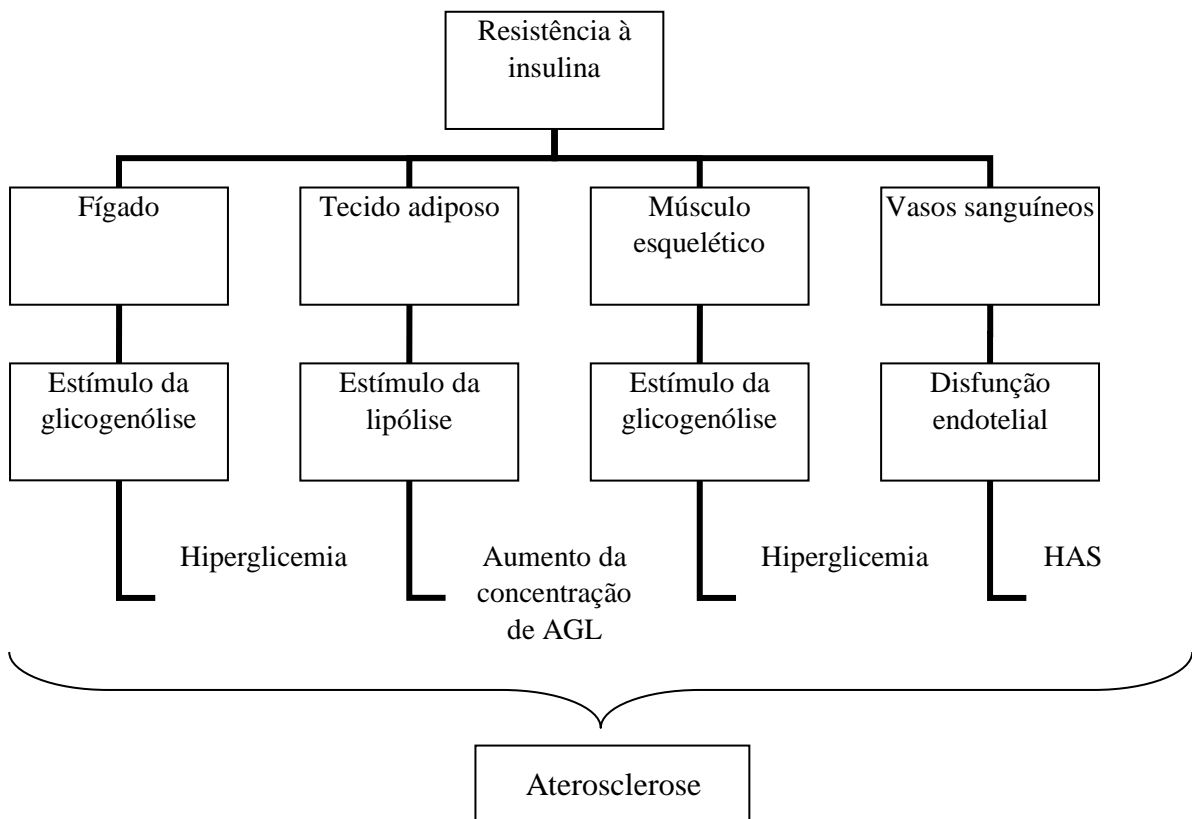


Figura 2. Ações da resistência à insulina em diferentes tecidos.

Fonte: adaptado de Huang (2009).

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

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

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

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

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

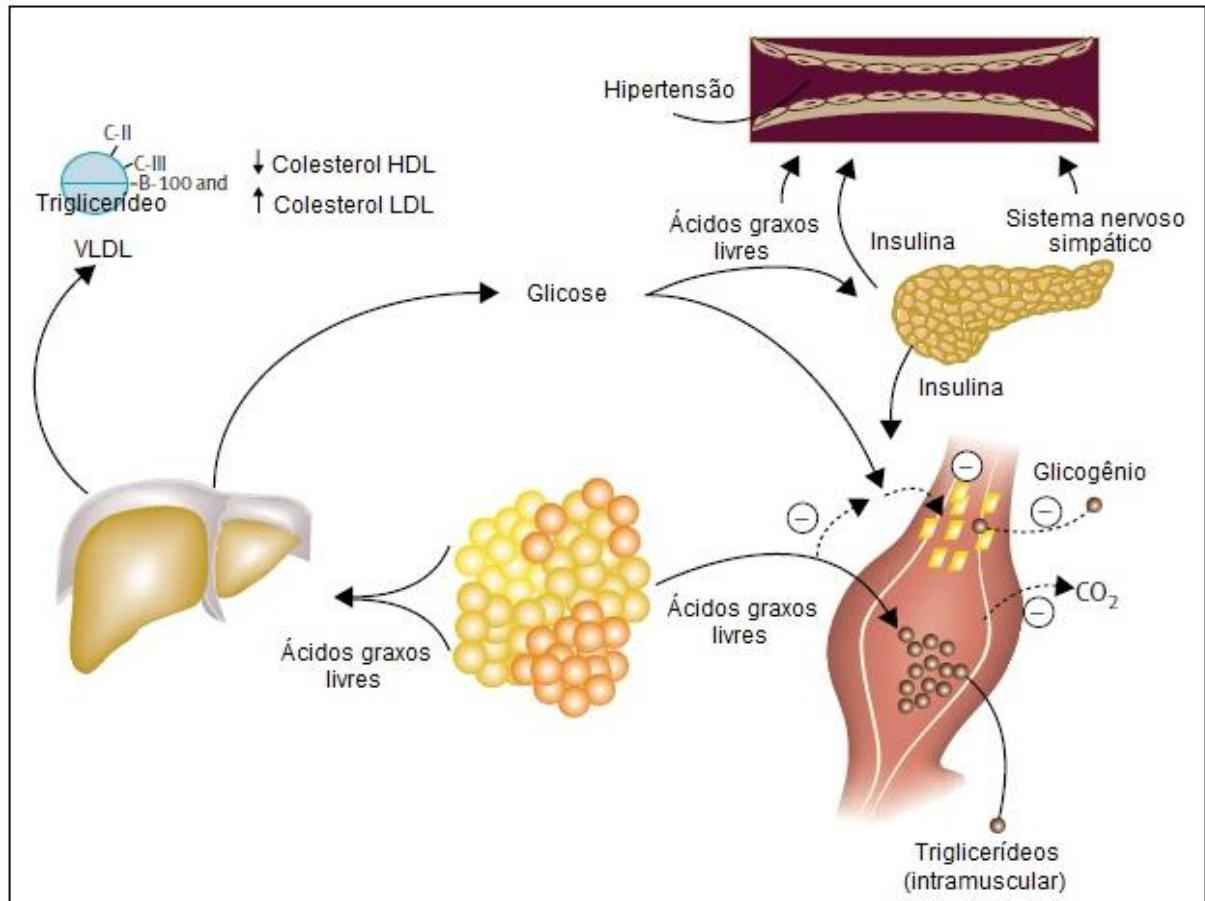


Figura 3. Papel dos lipídios no desenvolvimento da resistência à insulina

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

Legenda: CO₂: dióxido de carbono; HDL-c: *high-density lipoprotein cholesterol*; LDL-c: *low-density lipoprotein cholesterol*; VLDL-c: *very low-density lipoprotein cholesterol*.

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

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

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

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

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

2.6 Marcadores hepáticos e renal associados à síndrome metabólica

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

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

2.7 Fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica

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

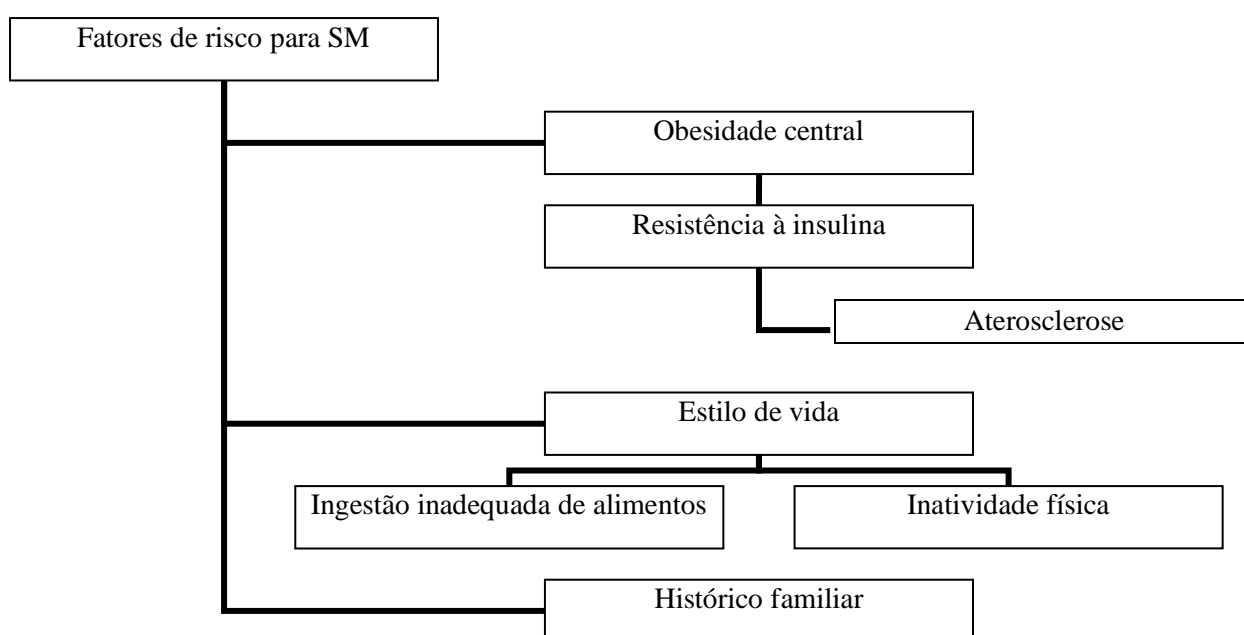


Figura 4. Fatores de risco para síndrome metabólica

Fonte: autora.

Legenda: SM: síndrome metabólica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 JUSTIFICATIVA

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

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

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

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

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

4 OBJETIVOS

4.1 Geral

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

4.2 Específicos

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

5 MÉTODOS

5.1 Sujeitos do estudo

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

5.2 Delineamento metodológico

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

5.3 Técnicas e instrumentos de coleta

5.3.1 Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica

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

Tabela 4. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica em adolescentes

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

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

5.3.2 Escore de risco para síndrome metabólica

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

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

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

a) Circunferência da cintura

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

b) Perfil lipídico e glicêmico

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

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

c) Pressão arterial sistólica

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

d) Aptidão cardiorrespiratória

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

e) Maturação sexual

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

5.4 Cálculo da amostra

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

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

5.5 Análise estatística

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

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

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

5.6 Considerações éticas

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

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

6 REFERÊNCIAS

- ABU-FARHA, M.; BEHBEHANI, K.; ELKUM, N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. **Cardiovascular Diabetology**, v. 13, n. 76, p. 1-10, 2014.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.
- ALMEIDA, C. A. N.; PIRES, L. A. F.; SANTOS, R. G. Comparison of glycemic and lipid profiles indicators among obese children and adolescents treated at public or private services from the city of Ribeirão Preto (SP). **Medicina**, v. 49, n. 6, p. 504-510, 2016.
- ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. Desenhos de pesquisa em epidemiologia. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. L. **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. p. 165-174.
- ALVAREZ, M. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niterói City, Rio de Janeiro State, Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 164-170, 2011.
- ANDERSEN, L. B. *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). **Lancet**, v. 368, n. 9532, p. 299-304, 2006.
- ANDERSEN, L. B. *et al.* Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 3, Supl. 1, p. 58-66, 2008.
- ANDERSEN, L. B. *et al.* A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1-10, 2015.
- ANDRABI, S. M. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in 8-18-year-old school-going children of Srinagar city of Kashmir India. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 1, p. 95-100, 2013.
- ARSLAN N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-839, 2010.
- BARTELT, A. *et al.* Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. **Nature Medicine**, v. 17, n. 2, p. 200-205, 2011.
- BAILEY, D. P. *et al.* Associations between cardiorespiratory fitness, physical activity and clustered cardiometabolic risk in children and adolescents: the HAPPY study. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 9, p. 1317-23, 2012.
- BEN OUNIS, O. *et al.* Exercise improves the ApoB/ApoA-I ratio, a marker of the metabolic syndrome in obese children. **Acta Paediatrica**, v. 99, n. 11, p. 1679-1685, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, p. 1415-1428, 2005.

EISENMANN, J. C. *et al.* Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 2, p. 1-8, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KIM, J.; LEE, I.; LIM, S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic-syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Nursing**, 2017 [Epub ahead of print].

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MAGNUSSEN, C. G. *et al.* Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Circulation**, v. 122, n. 16, p. 1604-1611, 2010.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7 ARTIGOS ORIGINAIS

7.1 Artigo 1 – Português

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

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

Cézane Priscila Reuter^{1,2*}, Cláudia Daniela Barbian³, Miria Suzana Burgos^{2,3}, Elza Daniel de Mello¹

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

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

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

***Autor correspondente**

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

Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: cezanereuter@unisc.br

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

Resumo

Introdução: A síndrome metabólica (SM), apesar de mais frequente em adultos, já é identificada na população infanto-juvenil. No entanto, diferentes critérios são utilizados para o diagnóstico, sem ainda um consenso de qual seria o melhor critério a ser utilizado nesta população. **Objetivo:** Avaliar a concordância entre diferentes critérios diagnósticos de SM em adolescentes do sul do Brasil. **Método:** Estudo transversal composto por uma amostra de 1200 sujeitos, 679 do sexo feminino, com idade entre 12 e 17 anos. A SM foi diagnosticada por três diferentes critérios: Cook (2003), Ferranti (2004) e *International Diabetes Federation* (IDF, 2007). A concordância entre os critérios foi avaliada pelo índice Kappa. **Resultados:** Foi encontrada baixa prevalência de SM nos escolares (1,9% para Cook, 5,0% para Ferranti e 2,1% para IDF). A concordância entre os critérios foi: regular (Ferranti – IDF) e moderada (Cook – Ferranti; Cook – IDF). A alteração na pressão arterial foi a condição mais frequente em todos os critérios e as menos frequentes foram a glicemia (Cook e Ferranti) e o nível sérico de colesterol de alta densidade - HDL (IDF). **Conclusão:** A baixa concordância entre os critérios sugere a necessidade de um novo critério mais homogêneo para que se possa fazer afirmações mais fidedignas em relação à prevalência de SM nesta população.

Abstract

Introduction: The metabolic syndrome (MS), although more frequent in adults, is already evident in the infant-juvenile population. On the other hand, there are different criteria for the diagnosis, without a consensus of which is the best to be used in this population. **Objective:** To evaluate the agreement between different criteria for diagnosis of MS in adolescents from southern Brazil. **Method:** A cross-sectional study consisting of a sample of 1,200 subjects,

679 female, aged between 12 and 17 years. MS was assessed by three different criteria: Cook, Ferranti and International Diabetes Federation (IDF). The agreement between the criteria was evaluated by the Kappa index. **Results:** Low prevalence of MS was found among schoolchildren (1.9% for Cook, 5.0% for Ferranti and 2.1% for IDF). Regular (Ferranti - IDF) and moderate (Cook - Ferranti; Cook - IDF) agreement was demonstrated among the criteria. Elevated blood pressure was the most frequent condition in all the criteria, and the least frequent were in the glucose (Cook and Ferranti) and high-density lipoprotein cholesterol levels (IDF). **Conclusion:** The low agreement between the criteria suggests the need for a new and more homogeneous criterion in order to make more reliable statements regarding the prevalence of MS in this population.

Introdução

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pelo conjunto de três ou mais desordens metabólicas, incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica, elevados níveis séricos de triglicerídeos (TG) e glicemia e baixos níveis séricos de colesterol de alta densidade (HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol*) (1). A presença de SM aumenta o risco para doenças cardiovasculares (DCV) (2). No entanto, a prevalência de SM na infância e adolescência, em muitos estudos, é bastante divergente. No Brasil, varia entre 1,6% (3) e 12,8% (4). É consenso, entretanto, que as alterações precoces nos componentes da SM estão associadas com um risco elevado de desenvolvimento desta condição na fase adulta (5-8).

Assim, o diagnóstico precoce de SM na infância e adolescência é importante para a elaboração de estratégias preventivas, com o intuito de reduzir o desenvolvimento de desfechos cardiovasculares. No entanto, ainda não existe um consenso para diagnóstico de SM nessa população (9-11). São utilizadas adaptações de critérios estabelecidos para adultos

(10), como é o caso do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP - ATP III) (12), o qual foi modificado por Cook et al. (13) e Ferranti et al. (14). O critério definido pela *International Diabetes Federation* (IDF) (15) inclui, necessariamente, a presença de obesidade abdominal. Por outro lado, Cook et al. (13) e Ferranti et al. (14) consideram a presença de SM quando houver três ou mais componentes alterados, mesmo que o escolar não tenha aumento da circunferência da cintura (CC).

Sabendo-se que o desenvolvimento de fatores de risco pode ter início na infância (16), é necessário identificar precocemente as alterações presentes nos componentes da SM e definir um critério universal para o diagnóstico desta condição em crianças e adolescentes, facilitando o seu rastreamento inicial (17). Nesse sentido, o presente estudo objetiva verificar a concordância entre os critérios diagnósticos mais utilizados para a SM em escolares do sul do Brasil.

Materiais e Métodos

Estudo transversal composto por uma amostra de 1200 adolescentes, sendo 679 do sexo feminino, com idade entre 12 e 17 anos. Esta amostra é oriunda de um projeto maior, denominado “Saúde dos escolares – Fase III”, realizado com 2502 escolares, incluindo crianças. A amostra foi selecionada por conglomerados, englobando todas as regiões do município de Santa Cruz do Sul, RS, localizado no sul do Brasil, da zona urbana e rural, respeitando a densidade populacional para cada região avaliada. Foram excluídos os escolares cuja amostra de sangue não pode ser coletada ou que não apresentavam algum dado preenchido (n=102). Todos tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e termo de assentimento devidamente assinados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob parecer número 37338314.6.0000.5343.

As avaliações ocorreram nas dependências da UNISC, no período entre 2014 e 2015. A região de moradia, cor da pele, nível socioeconômico (18) e estágio maturacional (19) foram considerados para caracterização da amostra. A coleta de sangue foi realizada após jejum prévio de 12 horas. Amostras de soro foram utilizadas para dosagem de TG, HDL-c e glicose. As análises foram realizadas no equipamento automatizado Miura One (I.S.E., Itália), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Alemanha). A pressão arterial foi aferida com o escolar em repouso, obedecendo as recomendações e todos os cuidados necessários, conforme preconizado pela diretriz internacional de avaliação de pressão arterial em crianças e adolescentes (20). A CC foi aferida com uma fita métrica inelástica, using as reference the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage (21).

Foram utilizados três diferentes critérios para o diagnóstico da SM: Cook et al. (13), Ferranti et al. (14) e IDF (15). Os critérios de Cook e de Ferranti consideram SM quando está presente alteração em 3 ou mais dos fatores de risco (glicemia, TG, HDL-c, CC e PAS). Para o critério IDF, o diagnóstico de SM é realizado na presença obrigatória de CC acima do percentil 90 e, no mínimo, dois mais componentes alterados (glicemia, TG, HDL-c, pressão arterial sistólica (PAS) e/ou pressão arterial diastólica (PAD)).

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico SPSS v. 23.0 (IBM, Estados Unidos da América). Para a caracterização da amostra, bem como para a descrição de presença de SM segundo cada critério diagnóstico utilizado e para a presença de alteração em cada componente, foi utilizada a frequência absoluta e relativa. A comparação entre os diferentes critérios diagnóstico de SM, para avaliar a concordância, foi realizada pelo índice Kappa, considerando significativas as diferenças para $p < 0,05$.

Resultados

Os dados apresentados na tabela 1 descrevem as características dos adolescentes avaliados. Em sua maioria, os escolares residiam na área urbana (79,0%), apresentavam cor da pele branca (72,9%), pertenciam à classe média para o nível socioeconômico (51,6%) e estavam em maturação contínua (66,0%), último período antes da maturação completa.

Tabela 1. Características da amostra, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil (2014-2015)

	n (%)
Sexo	
Masculino	521 (43,4)
Zona de moradia	
Urbana	948 (79,0)
Cor da pele	
Branca	875 (72,9)
Negra	112 (9,3)
Parda/mulata	193 (16,1)
Indígena	10 (0,8)
Amarela	10 (0,8)
Nível socioeconômico	
A-B (alta)	538 (44,9)
C (média)	620 (51,6)
D-E (baixa)	42 (3,5)
Estágio maturacional	
Pré-púbere	49 (4,1)
Desenvolvimento inicial	196 (16,3)
Maturação contínua	792 (66,0)
Maturado	163 (13,6)

Legenda: Nível socioeconômico: ABEP (18); estágio maturacional: Tanner (19); n: frequência absoluta.

Foi constatada baixa prevalência de SM nos adolescentes avaliados, para todos os três critérios utilizados para diagnóstico. O critério de Ferranti apresentou o maior percentual (5,0%) e o de Cook o menor (1,9%). A alteração mais frequente foi da PAS (e/ou PAD para o critério do IDF) e as menos frequentes foram os níveis séricos de glicose (Cook e Ferranti) e de HDL-c (IDF). A concordância entre os critérios foi regular (Ferranti – IDF: Kappa: 0,382) e moderada (Cook – Ferranti: Kappa: 0,542; Cook – IDF: Kappa: 0,532) (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação entre diferentes critérios para síndrome metabólica e presença de componentes alterados de risco metabólico

	Cook et al. (13)	Ferranti et al. (14)	IDF (15)
	n (%)	n (%)	n (%)
SM	23 (1,9)	60 (5,0)	25 (2,1)
CC	77 (6,4)	219 (18,3)	91 (7,6)
PAS	254 (21,2)	254 (21,2)	224 (18,7)*
Glicemia	34 (2,8)	34 (2,8)	169 (14,1)
TG	169 (14,1)	233 (19,4)	56 (4,7)
HDL-c	42 (3,5)	189 (15,8)	39 (3,3)
Componentes da SM			
0	746 (62,2)	567 (47,3)	742 (61,8)
1	356 (29,7)	416 (34,7)	329 (27,4)
2	75 (6,3)	157 (13,1)	93 (7,8)
3	22 (1,8)	41 (3,4)	23 (1,9)
4	1 (0,1)	19 (1,6)	13 (1,1)
5	-	-	-

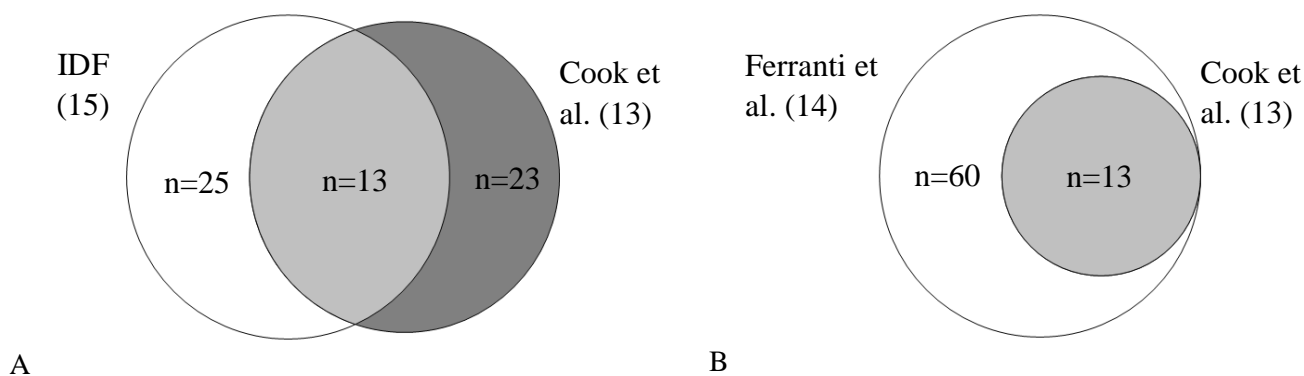
Kappa^I: Cook et al. (13) versus Ferranti et al. (14): 0,542; p<0,001;

Kappa^{II}: Cook et al. (13) versus IDF (15): 0,532; p<0,001;

Kappa^{III}: Ferranti et al. (14) versus IDF (15): 0,382; p<0,001.

Legenda: SM: síndrome metabólica; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; TG: triglicérides; HDL-c: *high-density lipoprotein cholesterol*; IDF: *International Diabetes Federation*; *e/ou pressão arterial diastólica; n=frequência absoluta.

Na comparação entre os critérios avaliados, observou-se que o critério de Ferranti é o que consegue identificar mais adolescentes com SM, que também apresentam esta condição pelos critérios de Cook e IDF. Todos os adolescentes que apresentavam SM para o critério de Cook também apresentavam SM para o critério de Ferranti (Figura 1).



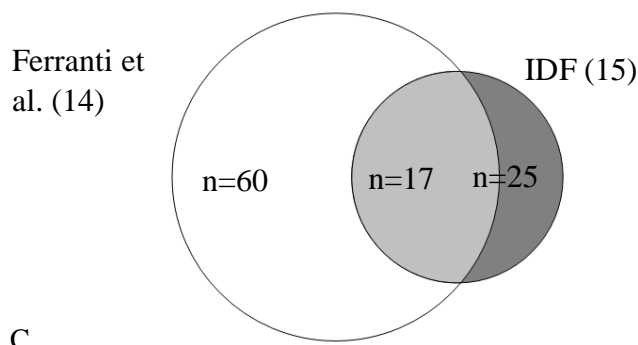


Figura 1. Comparação entre diferentes critérios diagnóstico para síndrome metabólica

A: IDF versus Cook; B: Ferranti versus Cook; C: Ferranti versus IDF.

Discussão

Neste estudo, utilizando três critérios distintos para o diagnóstico de SM em adolescentes de 10 a 17 anos de idade de Santa Cruz do Sul – RS, observou-se prevalência de 1,9%, 5,0% e 2,1%, para Cook (13), Ferranti (14) e IDF (15), respectivamente. A elevação da pressão arterial foi a alteração mais frequente entre os fatores de risco, para os três critérios. As alterações menos frequentes foram os níveis séricos de glicose, para Cook e Ferranti, e o de HDL-c para IDF. Além da baixa prevalência de SM, foi observada concordância regular (Ferranti – IDF: Kappa: 0,382) ou moderada (Cook – Ferranti: Kappa: 0,542; Cook – IDF: Kappa: 0,532) entre os três critérios usados.

Outros estudos nacionais também identificaram baixa prevalência de SM utilizando os pontos de corte do IDF (15) – critério mais largamente utilizado. Estudo de abrangência nacional, realizado com 37504 adolescentes de 12 a 17 anos de idade, demonstrou prevalência de SM de 2,6% (22). Em Niterói-RJ, pesquisa utilizando o mesmo critério, verificou prevalência de SM em apenas 1,6% dos adolescentes de 12 a 19 anos (3). Faria et al. (23) observaram que 3,4% dos escolares de 10 a 19 anos apresentaram SM. Assim, nestes estudos, a prevalência de SM variou de 1,6 a 3,4%, enquanto no nosso, foi de 2,1%.

Em outros países também se verifica baixa prevalência de SM em adolescentes, utilizando o critério do IDF (15). Kim e So (24), em estudo representativo da população coreana, obtiveram prevalência de SM em 2,1% dos adolescentes com idades entre 10 e 18 anos. Outro estudo, de base populacional, verificou prevalência de SM de 3,8% em adolescentes de 12 a 16,9 anos de idade de uma cidade mediterrânea da Espanha (25). Wang et al. (26) verificaram prevalência de SM de 1,1% em crianças e adolescentes de 7 a 17 anos de idade do sul da China. Em Mardin, na Turquia, avaliando escolares de 7 a 15 anos de idade, Inanc (27) verificou prevalência de 6,3%. Todos utilizaram o critério do IDF e obtiveram uma prevalência de SM de 1,6 a 6,3%. Em nosso estudo, com 1200 escolares, verificamos uma prevalência de 2,1%.

Quando comparamos os três critérios para o diagnóstico de SM, o nosso estudo identificou que o critério de Ferranti et al. (14) é o que mais identifica adolescentes com SM. A prevalência foi de 5,0% entre os adolescentes avaliados. Utilizando este mesmo critério para diagnóstico de SM, estudos brasileiros encontraram as seguintes prevalências: 8,9% em Viçosa-MG, com crianças de oito e nove anos de idade (28) e 12,8% em Matuípe-BA, com crianças e adolescentes, de sete a 14 anos de idade (4). Em crianças colombianas, a prevalência encontrada foi de 8,7% (29).

Entre os três critérios utilizados no presente estudo, o de Cook et al. (13) foi o que identificou a menor prevalência de SM nos adolescentes (1,9%). Utilizando este mesmo critério, estudo realizado no estado do Paraná, com adolescentes de 12 a 18 anos de idade, verificou prevalência de SM em 6,7% (30). Em Santiago, no Chile, a prevalência de SM foi de 7,3% em uma amostra de 3325 escolares de 10 a 15 anos de idade (31). Em Constantina, na Argélia, foi observada prevalência de SM de 2,6% para os meninos e 0,6% para as meninas com idades entre 12 a 18 anos de idade (32). Em Monterrey, no México, houve prevalência de 9,4% de SM em escolares de 10 a 19 anos, utilizando esse mesmo critério (33). Portanto, os

estudos citados, utilizando o critério diagnóstico de SM de Cook et al. (13) identificaram prevalência de SM em 0,6 a 9,4%, enquanto no nosso foi 1,9%.

Outros estudos também compararam estes três critérios para o diagnóstico de SM e também não obtiveram consenso entre os três. Em estudo com 675 crianças e 1247 adolescentes colombianos de 9 a 17 anos de idade, a prevalência de SM foi de 0,3%, 6,3% e 11,0%, de acordo com as definições da IDF (15), de Cook et al. (13) e de Ferranti et al. (14), respectivamente (34). Kim et al. (35), avaliando 3313 adolescentes coreanos com idades entre 10 e 18 anos, diagnosticaram SM de acordo com os critérios de Ferranti et al. (14), Cook et al. (13) e IDF (15) e, entre os sexos masculino e feminino, de 13,9% e 12,3%; 4,6% e 3,6%; e 1,4% e 1,8%, respectivamente. Conforme revisão sistemática realizada por Kelishadi et al. (36), utilizando estudos publicados de 1990 a 2015, a prevalência de SM entre crianças e adolescentes iranianas variou conforme critério utilizado, de 0 a 22% conforme Ferranti et al. (14) e de 0 a 8%, segundo IDF (15). Estudo com adolescentes iranianos verificou prevalência de 4,8% e 12,7% de SM, segundo as definições da IDF (15) e de Ferranti et al. (14), respectivamente.

A PAS foi a alteração mais frequente dos componentes da SM, nos três critérios para diagnóstico avaliados no presente estudo. Ressalta-se que o diagnóstico de alteração de PAS e PAD, em crianças e adolescentes, deve considerar sexo, idade e percentil de estatura, conforme as diretrizes internacionais (20). No entanto, para o IDF (15), consideram-se valores fixos (≥ 130 mmHg para PAS e/ou ≥ 85 mmHg para PAD), independentemente da idade e sexo da criança ou do adolescente.

Estudo com crianças e adolescentes chineses, na faixa etária de 10 a 18 anos de idade, verificou que a pressão arterial elevada foi o componente de SM mais prevalente (23,95%) (37), corroborando nossos resultados. No entanto, estes resultados divergem em outros estudos. Em Mautuípe-BA (4), o componente mais frequentemente alterado foi o HDL-c

baixo, utilizando o critério de Ferranti (14). Em adolescentes iranianos, os baixos níveis de HDL-c e a hipertensão foram os componentes mais frequentes quando considerado o critério do IDF; utilizando os pontos de corte de Ferranti, as alterações mais frequentes foram a obesidade abdominal e a hipertrigliceridemia (38).

Tavares et al. (39), ao revisarem os critérios e pontos de corte utilizados para identificar a SM, constataram que não há unanimidade na definição, mesmo considerando os mesmos fatores de risco para identificar a SM, sendo estes componentes os mesmos utilizados para adultos, porém adaptados para crianças e adolescentes. Vanlancker et al. (40) ressaltam que diferentes critérios diagnósticos não classificam os mesmos adolescentes como portadores de SM. Além disso, já foi verificada a existência de mais de 40 definições para SM (41). Assim, pode-se observar que existe uma grande variabilidade na prevalência de SM, dependendo do critério diagnóstico utilizado. Com isso, verifica-se ser necessário mais estudos para que se estabeleça um critério específico para a população pediátrica (42).

O presente estudo apresenta como principal ponto forte uma amostra representativa de adolescentes de um município do sul do Brasil. Apesar dos três critérios utilizarem a glicemia para o diagnóstico de SM, a inexistência da determinação da insulina pode ter sido um aspecto negativo do nosso estudo, pois impossibilitou a comparação com outros estudos que utilizam insulina como marcador de resistência insulínica (43).

Conclusão

Foi encontrada baixa prevalência de SM nos adolescentes, sendo a alteração mais frequente a presença de pressão arterial elevada. Além disso, o presente estudo demonstrou que os critérios para diagnóstico de SM apresentam baixa concordância entre eles.

Referências

1. Eisenmann JC, Laurson KR, Dubose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:1-8.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
3. 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;55:164-70.
4. Pitangueira JCD, Silva LR, Santana MLP, Silva MCM, Costa PRF, D'Almeida V, et al. Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. *Nutr Hosp* 2014;29:865-72.
5. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic-syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2017 [Epub ahead of print].
6. Sun SS, Liang R, Huang TT, Daniels SR, Arslanian S, Liu K et al. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008;152:191-200.
7. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007;119:237-46.

8. Morrison JA, Friedman LA, Gray-Mcguire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120:340-5.
9. Weiss R, Bremer A, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
10. Pergher RN, Melo ME, Halpern A. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:101-8.
11. Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:591-600.
12. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Bethesda: National Institutes of Health, 2002.
13. 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;157:821-27.

14. Ferranti S, 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;110:2494-7.
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelles: International Diabetes Federation, 2007.
16. Jago R, McMurray RG, Drews KL, Moe EL, Murray T, Pham TH, et al. HEALTHY intervention: fitness, physical activity, and metabolic syndrome results. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1513-22.
17. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J).* 2007 Jan-Feb;83:1-2.
18. Brazilian Market Research Association. Brazilian Economic Classification Criteria 2014. Available at: em: <http://www.abep.org>. Accessed: 15 Jan. 2017.
19. Tanner JM. Growth at adolescence: with a general consideration of effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth of maturity. 2nd ed. United Kingdom: Blackwell Scientific Publishers, 1962.
20. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, Horton A. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-576.

21. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490–495.
22. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:1-13.
23. Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MGC, Sant’Ana LFR, Novaes JF, et al. Insulin resistance and components of metabolic syndrome, analysis by gender and stage of adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:610-8.
24. Kim S, So WY. Prevalence of Metabolic Syndrome among Korean Adolescents According to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation. *Nutrients*. 2016;8:1-9.
25. Galera-Martínez R, García-García E, Vázquez-López MÁ, Ortiz-Pérez M, Ruiz-Sánchez AM, Martín-González M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents in a city in the mediterranean area: comparison of two definitions. *Nutr Hosp* 2015;32:627-33.
26. Wang J, Zhu Y, Cai L, Jing J, Chen Y, Mai J, et al. Metabolic syndrome and its associated early-life factors in children and adolescents: a cross-sectional study in Guangzhou, China. *Public Health Nutr* 2016;19:1147-54.

27. Inanc BB. Metabolic syndrome in school children in mardin, South-eastern of Turkey. *Eurasian J Med.* 2014;46:156-63.
28. Villa JKD, Silva AR, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LFR. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:187–193.
29. Suarez-Ortegón MF, Aguilar-de Plata C. Prevalence of metabolic syndrome in children aged 5-9 years from southwest Colombia: a cross-sectional study. *World J Pediatr* 2016;12:477-483.
30. Stabelini Neto A, Bozza R, Ulbrich A, Mascarenhas LPG, Boguszewski MCS, Campos W. Síndrome metabólica em adolescentes de diferentes estados nutricionais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:104-09.
31. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarroel L, Domínguez A, et al. Estado nutricional, síndrome metabólico y resistencia a la insulina en niños de Santiago, Chile. *Nutr Hosp* 2013;28:1999-2005.
32. Benmohammed K, Valensi P, Benlatreche M, Nguyen MT, Benmohammed F, Pariès J, et al. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Metab.* 2015;41:138-44.
33. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:19-26.

34. Ramírez-Vélez R, Anzola A, Martínez-Torres J, Vivas A, Tordecilla-Sanders A, Prieto-Benavides D, et al. Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Population-Based Sample of Schoolchildren in Colombia: The FUPRECOL Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14:455-62.
35. Kim JW, Park SH, Kim Y, Im M, Han HS. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:143-48.
36. Kelishadi R, Hovsepian S, Djalalinia S, Jamshidi F, Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J Res Med Sci*. 2016;21:1-18.
37. Song P, Yu J, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2017;9:1-18.
38. Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, Nouri F, Asgary S, Zarfeshani S. Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. *ARYA Atheroscler* 2013;9:70-6.
39. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Metabolic syndrome in Brazilian children and adolescents: systematic review. *Cad Saúde Colet* 2010;18:469-76.

40. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017;176:241-52.
41. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152:160-4.
42. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS, Krueh LFM. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr* 2012;88:303-9.
43. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.

7.2 Artigo 1 – Inglês

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

Abstract

Background: The metabolic syndrome (MetS), although more frequent in adults, is already evident in the infant-juvenile population. On the other hand, there are different criteria for the diagnosis, without a consensus of which is the best to be used in this population. The aim of this study was to evaluate the agreement between different criteria for diagnosis of MetS in adolescents from southern Brazil. **Methods:** A cross-sectional study consisting of a sample of 1,200 subjects, 679 female, aged between 12 and 17 years. MetS was assessed by three different criteria: Cook (2003), Ferranti (2004) and International Diabetes Federation – IDF (2007). The agreement between the criteria was evaluated by the Kappa index. **Results:** Low prevalence of MetS was found among schoolchildren (1.9% for Cook, 5.0% for Ferranti and 2.1% for IDF). Regular (Ferranti - IDF) and moderate (Cook - Ferranti; Cook - IDF) agreement was demonstrated between the criteria. Elevated blood pressure was the most frequent condition in all the criteria, and the least frequent were in the glycemia (Cook and Ferranti) and high-density lipoprotein cholesterol levels. **Conclusion:** The low prevalence of MetS and the low agreement among the existing criteria suggest the elaboration of new criteria for the diagnosis of MetS in the child and adolescent population.

Keywords: Metabolic Syndrome X; Metabolic Process; Adolescent

Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a set of three or more metabolic disorders, including abdominal obesity, systemic arterial hypertension, elevated serum triglycerides (TG) and glycemia, and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) (1). The presence of MetS increases the risk for cardiovascular diseases (CVD) (2). However, the prevalence of MetS in childhood and adolescence in many studies is quite divergent. In Brazil, it varies between 1.6% (3) and 12.8% (4). It is a consensus, however, that early changes in the components of MetS are associated with a high risk of developing this condition in adulthood (5-8).

Thus, the early diagnosis of MetS in childhood and adolescence is important for the elaboration of preventive strategies, in order to reduce the development of cardiovascular outcomes. However, there is still no consensus for the diagnosis of MetS in this population (9-11). Adaptations of criteria established for adults (10), such as the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III) (12), have been used, modified by Cook et al. (13) and Ferranti et al. (14). The criteria defined by the International Diabetes Federation (IDF) (15) necessarily include the presence of abdominal obesity. On the other hand, Cook et al. (13) and Ferranti et al. (14) consider the presence of MetS when there are three or more altered components, even if the schoolchildren does not does not have abdominal obesity.

It is consensus that the development of risk factors can begin in childhood (16). Thus, it is necessary to identify early changes in the components of MetS and to define a universal criterion for the diagnosis of this condition in children and adolescents, facilitating their initial screening (17). In this sense, the present study aims to verify the concordance between the most used diagnostic criteria's for MetS in schoolchildren from southern Brazil.

Materials and methods

A cross-sectional study comprised a sample of 1,200 adolescents, 679 female, aged between 12 and 17 years. The sample is part of a larger study called "School Health - Phase III", selected by conglomerates, encompassing all regions of the municipality of Santa Cruz do Sul, RS, located in southern Brazil. Urban and rural areas were evaluated, respecting the population density for each region. Only the schoolchildren who brought the signed consent terms were included in the study. Subjects who were unable to collect blood samples or did not have any data filled (n=102) were excluded. The study was approved by the Committee of Ethics in Research with Human Beings of the University of Santa Cruz do Sul (UNISC), under protocol number 37338314.6.0000.5343.

The evaluations were realized in the UNISC facilities, between 2014 and 2015. Living area, skin color, socioeconomic level (18) and maturational stage (19) were considered in this study to characterize the sample. Blood collection was performed after a previous 12-hour fast. Serum samples were used for dosage of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and glycemia. Analyzes were performed on the automated Miura One (I.S.E., Rome, Italy) equipment, using commercial DiaSys kits (DiaSys Diagnostic Systems, Germany). Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were measured with the student at rest, following the recommendations and all necessary care by the international guideline for the evaluation of blood pressure in children and adolescents (20). The waist circumference (WC) was evaluated with an inelastic tape measure, using as reference the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage (21).

Three different criteria were used to diagnose MetS in adolescents: Cook et al. (2003), Ferranti et al. (2004) and International Diabetes Federation (IDF, 2007). The criteria of Cook and Ferranti consider MetS in the presence of change in three risk factors or more (glycemia,

triglycerides, HDL-c, WC and SBP). For the IDF criterion, the diagnosis of MetS is performed in the presence of a change in WC and at least two other components (glycemia, triglycerides, HDL-c, SPB and/or DBP).

Data analysis was performed in the SPSS statistical program (IBM, Armonk, NY, USA; version 23.0). For the characterization of the sample, as well as the description of presence of MetS for all diagnostic criterion and the presence of alteration in each component, the absolute and relative frequency were used. Comparison of the agreement between different diagnostic criteria of MetS was performed by the Kappa index, considering differences for $p < 0.05$.

Results

Data presented in Table 1 represent the descriptive characteristics of the evaluated adolescents. The majority of the students live in the urban area (79.0%), have white skin color (72.9%), belong to the middle class for the socioeconomic level (51.6%) and are in continuous maturation (66.0%).

Table 1. Sample characteristics. Santa Cruz do Sul, RS, Brazil (2014-2015)

	n (%)
Sex	
Male	521 (43.4)
Female	679 (56.6)
Living area	
Urban	948 (79.0)
Rural	252 (21.0)
Skin color	
White	875 (72.9)
Black	112 (9.3)
Brown/Mulatto	193 (16.1)
Indigenous	10 (0.8)
Yellow	10 (0.8)
Socioeconomic level	
A-B (high)	538 (44.9)

C (medium)	620 (51.6)
D-E (low)	42 (3.5)
Maturation stage	
Prepubertal	49 (4.1)
Initial development	196 (16.3)
Continuous maturation	792 (66.0)
Matured	163 (13.6)

Low prevalence of MetS in the adolescents evaluated was found, for all criteria used for diagnosis. Ferranti's criterion presented the highest percentage (5.0%) and Cook's lowest (1.9%). The most frequent changes were blood pressure and the least frequent were glycemia (Cook and Ferranti) and HDL-c (IDF) levels. The agreement between the criteria was regular (Ferranti – IDF; Kappa: 0.382) and moderate (Cook – Ferranti: Kappa: 0.542; Cook – IDF: Kappa: 0.532) (Table 2).

Table 2. Comparison between different metabolic syndrome criteria and presence of altered metabolic risk components

	Cook et al. (2003)	Ferranti et al. (2004)	IDF (2007)
	n (%)	n (%)	n (%)
MetS	23 (1.9)	60 (5.0)	25 (2.1)
Waist circumference	77 (6.4)	219 (18.3)	91 (7.6)
Systolic blood pressure	254 (21.2)	254 (21.2)	224 (18.7)*
Glycemia	34 (2.8)	34 (2.8)	169 (14.1)
TG	169 (14.1)	233 (19.4)	56 (4.7)
HDL-c	42 (3.5)	189 (15.8)	39 (3.3)
Components of MetS			
0	746 (62.2)	567 (47.3)	742 (61.8)
1	356 (29.7)	416 (34.7)	329 (27.4)
2	75 (6.3)	157 (13.1)	93 (7.8)
3	22 (1.8)	41 (3.4)	23 (1.9)
4	1 (0.1)	19 (1.6)	13 (1.1)
5	-	-	-

Kappa^I: Cook et al. (13) versus Ferranti et al. (14): 0.542; p<0.001;

Kappa^{II}: Cook et al. (13) versus IDF (15): 0.532; p<0.001;

Kappa^{III}: Ferranti et al. (14) versus IDF (15): 0.382; p<0.001.

Legend: IDF: International Diabetes Federation; MetS: metabolic syndrome; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; TG: triglycerides; HDL-c: high-density lipoprotein cholesterol; *and/or diastolic blood pressure.

In the comparison between the evaluated criteria, it can be observed that Ferranti's can identify more adolescents with MetS who also present this condition, by the criteria of Cook and IDF. All adolescents who present MetS for the Cook criterion also present MetS for the Ferranti criterion (Figure 1).

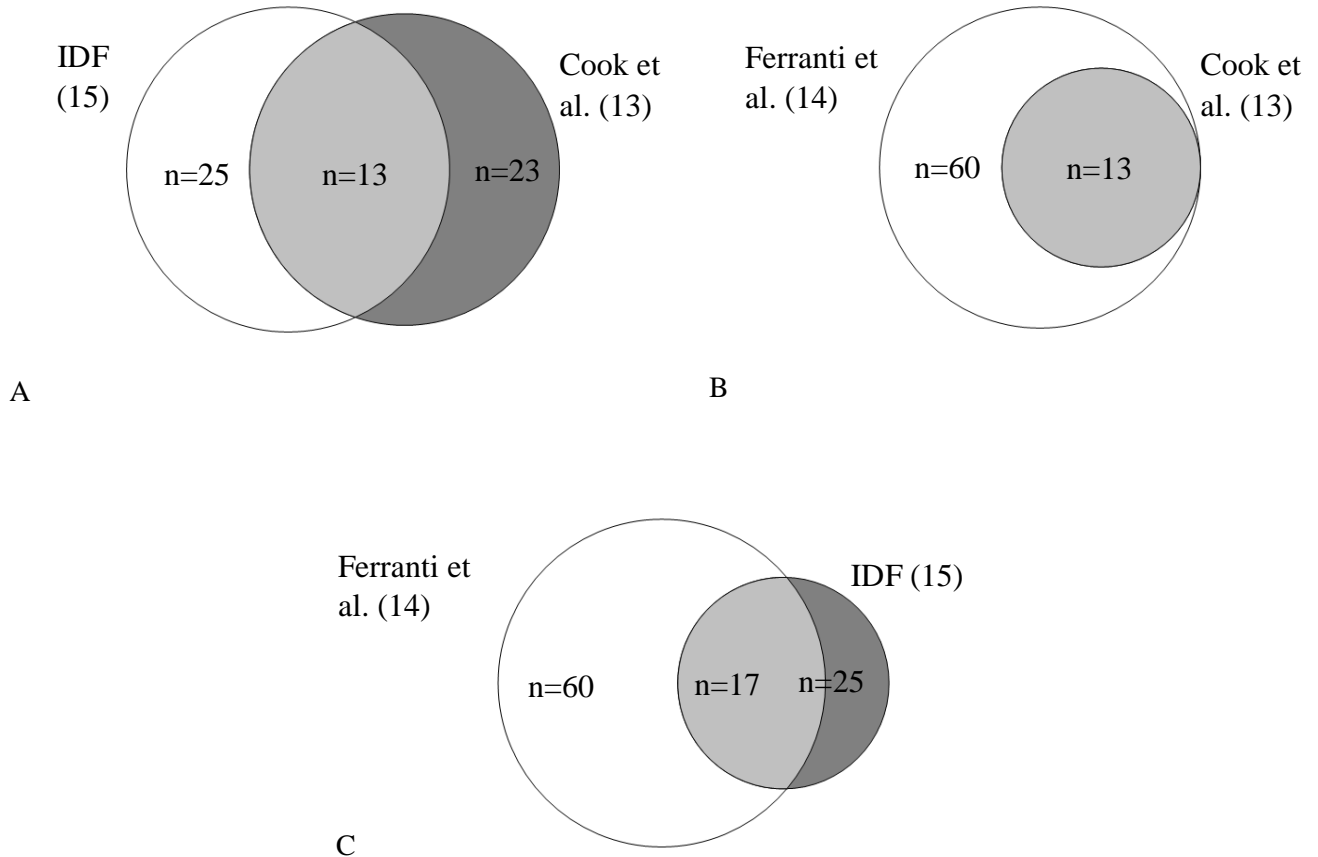


Figure 1. Comparison between different metabolic syndrome criteria

A: IDF versus Cook; B: Ferranti versus Cook; C: Ferranti versus IDF.

Discussion

In this study, using three different criteria for the diagnosis of MetS in adolescents aged 10 to 17 years old from southern Brazil, a prevalence of 1.9%, 5.0% and 2.1% was

observed for Cook (13), Ferranti (14) and IDF (15), respectively. High levels of blood pressure was the most frequent alteration among the risk factors for the three criteria. The least frequent changes were glycemia levels, for Cook and Ferranti, and HDL-c for IDF. In addition to the low prevalence of MetS, regular (Ferranti - IDF: Kappa: 0.382) or moderate (Cook - Ferranti: Kappa: 0.542; Cook - IDF: Kappa: 0.532) agreement was observed among the three criteria used.

Other national studies also identified a low prevalence of MetS using the cutoff points of the IDF (15) - the most widely used criterion. A nationwide study, conducted with 37,504 adolescents aged 12 to 17 years, showed a prevalence of MetS of 2.6% (22). In Niterói-RJ, research using the same criteria, found prevalence of MetS in only 1.6% of adolescents aged 12 to 19 (3). Faria et al. (23) observed that 3.4% of schoolchildren aged 10 to 19 years had MetS. Thus, in these studies, the prevalence varied from 1.6 to 3.4%, while in ours, it was 2.1%.

In other countries, there is also a low prevalence of MetS in adolescents, using the IDF criterion (15). Kim and So (24), in a representative study of the Korean population, had a prevalence of MetS in 2.1% of adolescents aged 10 to 18 years. Another population-based study found a prevalence of MetS of 3.8% in adolescents between 12 and 16.9 years of age in a Mediterranean city in Spain (25). Wang et al. (26) found a prevalence of 1.1% in children and adolescents aged 7 to 17 years in southern China. In Mardin, Turkey, evaluating schoolchildren between 7 and 15 years of age, Inanc (27) found a prevalence of 6.3%. All of them used the IDF criteria and obtained a prevalence of MetS of 1.6 to 6.3%. In our study, we found a prevalence of 2.1%.

When we compared the three criteria for the diagnosis of MetS, our study identified that the criterion of Ferranti et al. (14) is the one that most identifies adolescents with MetS. The prevalence was 5.0% among adolescents evaluated. Using the same criterion for

diagnosis of MetS, Brazilian studies found the following prevalences: 8.9% in Viçosa-MG, with children of eight and nine years of age (28) and 12.8% in Mutuípe-BA, with children and adolescents aged 7 to 14 years (4). In Colombian children, the prevalence was 8.7% (29).

Among the three criteria used in the present study, Cook et al. (13) identified the lowest prevalence of MetS in adolescents (1.9%). Using this same criterion, a study conducted in the state of Paraná, with adolescents between 12 and 18 years of age, found a prevalence of MetS in 6.7% (30). In Santiago, Chile, the prevalence was 7.3% in a sample of 3325 schoolchildren from 10 to 15 years of age (31). In Constantina, Algeria, MetS prevalence was 2.6% for boys and 0.6% for girls aged 12 to 18 years (32). In Monterrey, Mexico, there was a prevalence of 9.4% of MetS in schoolchildren aged 10 to 19 years, using this same criterion (33). Therefore, the studies cited, using the diagnostic criteria of MetS by Cook et al. (13) identified prevalence of MetS in 0.6 to 9.4%, while in ours it was 1.9%.

Other studies also compared these three criteria for the diagnosis of MetS and did not obtain consensus among the three. In a Colombian study of 675 children and 1247 adolescents aged 9 to 17 years, the prevalence of MetS was 0.3%, 6.3% and 11.0%, according to IDF (15), Cook et al. (13) and Ferranti et al. (14) definitions, respectively (34). Kim et al. (35), evaluating 3,313 Korean adolescents aged 10 to 18 years, diagnosed MetS according to male and female gender, and respectively found 13.9% and 12.3% for Ferranti et al. (14); 4.6% and 3.6% for Cook et al. (13); 1.4% and 1.8% for IDF (15). According to a systematic review by Kelishadi et al. (36), using published studies from 1990 to 2015, the prevalence of MetS among Iranian children and adolescents varied according to the criteria used, from 0 to 22% according to Ferranti et al. (14) and 0 to 8% according to IDF (15).

SBP was the most frequent alteration of the components of MetS in the three diagnostic criteria evaluated in our study. It should be noted that the diagnosis of SBP and DBP changes in children and adolescents and should consider gender, age and height

percentile, according to international guidelines (20). However, for IDF (15), fixed values (≥ 130 mmHg for SBP and/or ≥ 85 mmHg for DBP) are considered, independent of the age and gender of the child or adolescent.

A study with Chinese children and adolescents, aged 10 to 18 years, found that high blood pressure was the most prevalent component of MetS (23.95%) (37), corroborating our results. However, these results differ in other studies. In Mutuípe-BA, Brazil, (4), the most frequently altered component was low HDL-c, using the Ferranti criterion (14). In Iranian adolescents, low levels of HDL-c and hypertension were the most frequent components when considered the criterion of IDF; Using the Ferranti cut-off points, the most frequent alterations were abdominal obesity and hypertriglyceridemia (38).

Tavares et al. (39), when reviewing the criteria and cut-off points used to identify MetS, found that there is no unanimity in the definition, even considering the same risk factors to identify MetS. These components being the same used for adults, but adapted for children and adolescents. Vanlancker et al. (40) point out that different diagnostic criteria do not classify the same adolescents as MetS patients. In addition, more than 40 definitions for MetS have already been verified (41). Thus, it can be observed that there is a great variability in the prevalence of MetS, depending on the diagnostic criteria used. Thus, further studies are needed to establish a specific criterion for the pediatric population (42).

The present study has as main strength a representative sample of adolescents from a municipality from southern Brazil. Although the three criteria use glycemia for the diagnosis of MetS, the lack of insulin determination may have been a negative aspect of our study, since it made it impossible to compare with other studies that use insulin as a marker of insulin resistance (43).

Conclusion

It was found a low prevalence of metabolic syndrome in adolescents, being the most frequent alteration was the presence of high blood pressure. In addition, the present study demonstrated that the criteria currently used for the diagnosis of metabolic syndrome have low agreement.

References

1. Eisenmann JC, Laurson KR, Dubose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:1-8.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
3. 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;55:164-70.
4. Pitangueira JCD, Silva LR, Santana MLP, Silva MCM, Costa PRF, D'Almeida V, et al. Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. *Nutr Hosp* 2014;29:865-72.

5. Kim J, Lee I, Lim S. Overweight or obesity in children aged 0 to 6 and the risk of adult metabolic-syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 2017 [Epub ahead of print].
6. Sun SS, Liang R, Huang TT, Daniels SR, Arslanian S, Liu K et al. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the Fels Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008;152:191-200.
7. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007;119:237-46.
8. Morrison JA, Friedman LA, Gray-Mcguire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120:340-5.
9. Weiss R, Bremer A, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
10. Pergher RN, Melo ME, Halpern A. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:101-8.
11. Brambilla P, Lissau I, Flodmark CE, Moreno LA, Widhalm K, Wabitsch M, et al. Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:591-600.

12. National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Bethesda: National Institutes of Health, 2002.
13. 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;157:821-27.
14. Ferranti S, 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;110:2494-7.
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelles: International Diabetes Federation, 2007.
16. Jago R, McMurray RG, Drews KL, Moe EL, Murray T, Pham TH, et al. HEALTHY intervention: fitness, physical activity, and metabolic syndrome results. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1513-22.
17. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 Jan-Feb;83:1-2.
18. Brazilian Market Research Association. Brazilian Economic Classification Criteria 2014. Available at: em: <http://www.abep.org>. Accessed: 15 Jan. 2017.

19. Tanner JM. Growth at adolescence: with a general consideration of effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth of maturity. 2nd ed. United Kingdom: Blackwell Scientific Publishers, 1962.
20. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, Horton A. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576.
21. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490–495.
22. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública*. 2016;50:1-13.
23. Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MGC, Sant’Ana LFR, Novaes JF, et al. Insulin resistance and components of metabolic syndrome, analysis by gender and stage of adolescence. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:610-8.
24. Kim S, So WY. Prevalence of Metabolic Syndrome among Korean Adolescents According to the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation. *Nutrients*. 2016;8:1-9.

25. Galera-Martínez R, García-García E, Vázquez-López MÁ, Ortiz-Pérez M, Ruiz-Sánchez AM, Martín-González M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among adolescents in a city in the mediterranean area: comparison of two definitions. *Nutr Hosp* 2015;32:627-33.
26. Wang J, Zhu Y, Cai L, Jing J, Chen Y, Mai J, et al. Metabolic syndrome and its associated early-life factors in children and adolescents: a cross-sectional study in Guangzhou, China. *Public Health Nutr* 2016;19:1147-54.
27. Inanc BB. Metabolic syndrome in school children in Mardin, South-eastern of Turkey. *Eurasian J Med.* 2014;46:156-63.
28. Villa JKD, Silva AR, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LFR. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:187–193.
29. Suarez-Ortegón MF, Aguilar-de Plata C. Prevalence of metabolic syndrome in children aged 5-9 years from southwest Colombia: a cross-sectional study. *World J Pediatr* 2016;12:477-483.
30. Stabelini Neto A, Bozza R, Ulbrich A, Mascarenhas LPG, Boguszewski MCS, Campos W. Metabolic syndrome in adolescents of different nutritional status. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:104-09.
31. Mardones F, Arnaiz P, Barja S, Giadach C, Villarroel L, Domínguez A, et al. Nutritional status, metabolic syndrome and insulin resistance in children from Santiago (Chile). *Nutr Hosp* 2013;28:1999-2005.

32. Benmohammed K, Valensi P, Benlatreche M, Nguyen MT, Benmohammed F, Pariès J, et al. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Metab.* 2015;41:138-44.
33. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Metabolic syndrome prevalence in teenagers of Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex* 2010;80:19-26.
34. Ramírez-Vélez R, Anzola A, Martínez-Torres J, Vivas A, Tordecilla-Sanders A, Prieto-Benavides D, et al. Metabolic syndrome and associated factors in a population-based sample of schoolchildren in Colombia: The FUPRECOL Study. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14:455-62.
35. Kim JW, Park SH, Kim Y, Im M, Han HS. The cutoff values of indirect indices for measuring insulin resistance for metabolic syndrome in Korean children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:143-48.
36. Kelishadi R, Hovsepian S, Djalalinia S, Jamshidi F, Qorbani M. A systematic review on the prevalence of metabolic syndrome in Iranian children and adolescents. *J Res Med Sci.* 2016;21:1-18.
37. Song P, Yu J, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2017;9:1-18.

38. Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, Nouri F, Asgary S, Zarfeshani S. Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. *ARYA Atheroscler* 2013;9:70-6.
39. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Metabolic syndrome in Brazilian children and adolescents: systematic review. *Cad Saúde Colet* 2010;18:469-76.
40. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017;176:241-52.
41. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr* 2008;152:160-4.
42. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, Andrade KS, Kruel LFM. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr* 2012;88:303-9.
43. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.

7.3 Artigo 2 – Português

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

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

Running title: **Continuous metabolic risk score**

Cézane Priscila Reuter^{1,2*}, Miria Suzana Burgos^{2,3}, Lars Bo Andersen⁴, Elza Daniel de Mello¹

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

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

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

⁴Western Norwegian University of Applied Sciences, Bergen, Noruega.

***Autor correspondente**

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

Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: cezanereuter@unisc.br

Agradecimentos

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

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

Resumo

Objetivo: Não existe consenso sobre o melhor critério diagnóstico para síndrome metabólica (SM) na população infanto-juvenil. Desta forma, o presente estudo objetivou validar o escore contínuo de risco metabólico (cMetS) em adolescentes.

Delineamento: Estudo transversal realizado entre 2014-2015.

Pacientes: A amostra foi composta por 1739 escolares (985 meninas), com idade entre 10-17 anos.

Avaliações: O cMetS foi calculado pelo somatório do escore Z dos seguintes parâmetros: circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, glicemia, colesterol de alta densidade (*high density lipoprotein cholesterol*; HDL-c), triglicerídeos e aptidão cardiorrespiratória. Foram utilizados três critérios diagnósticos de SM (IDF, Cook e Ferranti) para criação dos pontos de corte para o cMetS.

Resultados: O melhor ponto de corte para o cMetS foi estabelecido em 3,40 para o sexo masculino (M) (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 92,9%; AUC: 0,978) e 3,61 para o sexo feminino (F) (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 93,1%; AUC: 0,991). Para estes pontos de corte, foi encontrado risco metabólico em 8,9% dos adolescentes (9,4% para M e 8,5% para F). Foi observada relação linear entre os valores médios do cMetS com o número de componentes da SM (média de cMetS de -1,09 para nenhum componente presente e 6,66 para presença de 3 componentes ou mais).

Conclusões: A utilização do cMetS é válida para adolescentes e consegue detectar maior proporção de escolares com risco metabólico, em comparação aos atuais critérios para diagnóstico de SM.

Palavras-chave: Síndrome metabólica X; Obesidade; Hipertensão; Dislipidemia; Aptidão cardiorrespiratória

Summary

Objective: There is no consensus on the best diagnostic criteria for metabolic syndrome (MetS) in the child and adolescent population. Thus, the present study aimed to establish cutoff points for continuous metabolic risk score (cMetS) in adolescents from southern Brazil and analyze the validity of this score.

Design: Cross-sectional study conducted between 2014-2015.

Patients: The sample consisted of 1,739 schoolchildren (985 girls), aged 10-17 years.

Measurements: cMetS was calculated by sum of the Z score of the following parameters: waist circumference, systolic blood pressure, glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglycerides and cardiorespiratory fitness. Three diagnostic criteria of MetS were used to create cut points for cMetS.

Results: The best cutoff point for cMetS was set at 3.40 for boys (sensitivity: 100.0%, specificity: 92.9%, AUC: 0.978) and 3.61 for girls (sensitivity: 100, 0%, specificity: 93.1%, AUC: 0.991). For these cutoff points, metabolic risk was found in 8.9% of adolescents (9.4% for boys and 8.5% for girls). A linear relationship was found between the mean values of cMetS and the number of components of MetS (mean cMetS of -1.09 for no component present and 6.66 for 3 or more components).

Conclusions: The use of cMetS is valid for adolescents and can detect a greater proportion of students with metabolic risk, compared to the current criteria for diagnosis of MetS.

Keywords: Metabolic Syndrome X; Obesity; Hypertension; Dyslipidemias; Cardiorespiratory fitness

Introdução

A presença de três ou mais desordens metabólicas, incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos (TG) e baixos de colesterol de alta densidade (HDL-c; *High-Density Lipoprotein*), caracteriza a síndrome metabólica (SM),¹ condição complexa que envolve aspectos biológicos associados com o estilo de vida, aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.²

Embora existam vários critérios para o diagnóstico de SM em adolescentes, não há ainda consenso quanto ao melhor método. Entre os mais utilizados, estão o da *International Diabetes Federation*³, o de Cook *et al.*⁴ e o de Ferranti *et al.*⁵. A prevalência de SM em adolescentes brasileiros é bastante divergente, variando entre 1,6%⁶ e 12,8%.⁷ Essa variação pode depender das características da população estudada, mas também pode estar relacionada ao critério diagnóstico utilizado. Este fato também é observado em estudos internacionais, em que a prevalência de SM varia de 0,6%⁸ a 9,4%.⁹ Além disso, não existe homogeneidade em qual o componente é mais alterado em cada população estudada. São citados os baixos níveis séricos de HDL-c⁷, a HAS,^{10,11} a obesidade abdominal e a aumento sérico de TG,¹⁰ dependendo do critério diagnóstico utilizado e da população estudada.

No entanto, os critérios atuais conseguem diagnosticar apenas um décimo dos adolescentes com risco metabólico (RM), sugerindo a necessidade de mudança destes critérios, permitindo iniciativas preventivas precoces.¹² Neste cenário, pesquisadores tem utilizado um escore padronizado para o diagnóstico de SM, utilizando valores contínuos dos fatores de RM.¹²⁻¹⁴ Contudo, este escore ainda não foi validado para a população adolescente do Brasil. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar a validade do escore de risco metabólico (RM) em adolescentes de um município do sul do Brasil.

Método

Estudo transversal realizado com 1739 escolares, sendo 985 do sexo feminino (SF). Todos tinham idade entre 10 e 17 anos, e residiam na cidade de Santa Cruz do Sul, localizada no Sul do Brasil. Os dados foram obtidos de um projeto maior, denominado “Saúde dos escolares – Fase III”, composto por uma amostra de 2400 escolares. Vinte e cinco escolas públicas e privadas da cidade foram avaliadas, estratificadas por conglomerados (centro, norte, sul, leste e oeste), e eram de áreas urbanas e rurais. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanas da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob o número 37338314.6.0000.5343. Todos os pais ou responsáveis e os adolescentes foram informados sobre os procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e de assentimento, autorizando a participação no estudo.

O cálculo do tamanho amostral mínimo seguiu as recomendações de Obuchowski¹⁵ e Hanley e McNeil.¹⁶ Para estabelecer pontos de corte para avaliação do RM, por meio da análise de sensibilidade e especificidade, foi considerado um poder (β) de 0,8, erro tipo I (α) de 0,05, área sob a curva (*Area under the curve*; AUC) de 0,6 e razão de alocação de casos/controles de 1:5. Foi determinado a necessidade de 59 casos (com SM) e 295 controles (SM), totalizando 354 sujeitos. A amostra inicial contou com 1794 alunos; no entanto, 55 foram excluídos devido à incapacidade e/ou recusa do adolescente em coletar os dados laboratoriais e/ou antropométricos. O estudo contou com 60 casos de SM, considerando o critério de Ferranti *et al.*⁵

Os níveis séricos de HDL-c, TG e glicose foram avaliados através de amostras de soro, com jejum de 12 horas. As dosagens foram realizadas no Laboratório de Bioquímica do Exercício da Universidade, através do equipamento automatizado Miura One (I.S.E., Itália), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Alemanha).

A circunferência da cintura (CC) foi verificada com fita métrica inelástica, com resolução de 1 mm, utilizando como referência a circunferência mínima entre a crista ilíaca e a caixa torácica.¹⁷ A pressão arterial sistólica (PAS) foi aferida com o aluno sentado em repouso, utilizando esfigmomanômetro e estetoscópio no braço direito e manguito adequado para o perímetro braquial do aluno, de acordo com as diretrizes internacionais de hipertensão.¹⁸ A aptidão cardiorrespiratória (APCR) foi avaliada por meio do teste de corrida/caminhada de 6 minutos, recomendado pelo Projeto Esporte Brasil.¹⁹

O escore contínuo de RM (cMetS; *continuous metabolic risk score*) baseia-se na utilização das variáveis contínuas, somando-se os valores padronizados (escore Z) para cada um dos fatores de risco: HDL-c, TG, glicemia, PAS, CC e APCR. O escore Z, para cada variável, foi calculado da seguinte forma: $\text{escore Z} = ([\text{valor da variável contínua} - \text{média}] / \text{desvio padrão})$. O escore Z do HDL-c e da APCR foi multiplicado por -1, pois tem relação inversa com RM. O cálculo do escore Z de cada fator de risco levou em consideração a idade e o sexo do adolescente. Valores elevados indicam um perfil de RM indesejado. O diagnóstico de SM foi obtido usando três métodos diagnósticos diferentes, de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela *International Diabetes Federation*,³ Cook *et al.*⁴ e Ferranti *et al.*⁵

A análise dos dados foi realizada utilizando o *software* estatístico SPSS versão 23.0 (IBM, Estados Unidos da América). A análise descritiva foi realizada para descrever os sujeitos, em relação às variáveis analisadas. O teste t de Student foi usado para descrever os valores médios, bem como o teste do qui-quadrado para determinar a frequência absoluta e relativa de cada variável. As análises foram estratificadas por sexo. Os pontos de corte para o cMetS foram estabelecidos por meio de análise de sensibilidade e especificidade, utilizando a curva ROC (*receiver operator characteristic*). Para todos os testes estatísticos utilizados, foram consideradas diferenças significativas para $p < 0,05$.

Resultados

As características metabólicas da amostra estão descritas na Tabela 1. Houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos quando as variáveis metabólicas foram analisadas separadamente (CC, PAS, glicemia, TG e APCR), mas essa diferença entre os sexos não se manteve em relação ao cMetS.

Tabela 1. Características metabólicas da amostra, estratificadas por sexo

	Masculino	Feminino	p
	(n=754)	(n=985)	
	Média (DP)	Média (DP)	
CC (cm)	69,6 (10,8)	67,9 (9,9)	0,001
PAS (mmHg)	109,8 (14,8)	108,4 (13,9)	0,042
Glicemia (mg/dL)	91,9 (9,4)	89,7 (9,3)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	61,4 (12,2)	60,6 (11,6)	0,155
TG (mg/dL)	67,1 (35,0)	78,0 (36,2)	<0,001
APCR (m)	1012,0 (209,1)	829,2 (132,7)	<0,001
cMetS	0,0 (2,7)	-0,0 (2,6)	0,999

Teste t para amostras independentes

Legenda: n: frequência absoluta; DP: desvio-padrão; p: nível de significância; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicerídeos; APCR: aptidão cardiorrespiratória; cMetS: escore contínuo de risco metabólico (*continuous metabolic syndrome score*).

Foram estabelecidos pontos de corte para o cMetS, considerando os três critérios diagnósticos de SM mais utilizados. O critério de Cook *et al.*⁴ demonstrou maior sensibilidade (100,00) e especificidade (92,52), com pontos de corte semelhantes entre os adolescentes do sexo masculino (3,40) e os do sexo feminino (3,61). A presença de RM foi demonstrada em 8,9% dos adolescentes (Tabela 2).

Tabela 2. Valores do escore contínuo de risco metabólico que correspondem à síndrome metabólica em adolescentes

Critérios para síndrome metabólica	Todos	Masculino	Feminino
IDF³			
Pontos de corte	>2,62	>2,99	>2,62
Sensibilidade - % (IC 95%)	96,00 (79,60-99,90)	100,00 (71,50-100,00)	92,86 (66,10-99,80)
Especificidade - % (IC 95%)	87,49 (85,50-89,30)	89,80 (86,80-92,30)	88,12 (85,40-90,50)
AUC*	0,964	0,971	0,960
Presença de RM (%)	13,2	12,3	13,8
Cook <i>et al.</i>⁴			
Pontos de corte	>3,42	>3,40	>3,61

Sensibilidade - % (IC 95%)	100,00 (85,20-100,00)	100,00 (73,50-100,00)	100,00 (71,50-100,00)
Especificidade - % (IC 95%)	92,52 (90,90-94,00)	92,93 (90,30-95,00)	93,11 (90,90-94,90)
AUC*	0,984	0,978	0,991
Presença de RM (%)	8,9	9,4	8,5

Ferranti et al.⁵

Pontos de corte	>2,03	>3,08	>2,03
Sensibilidade - % (IC 95%)	98,33 (91,10-100,00)	96,15 (80,40-99,90)	97,06 (84,70-99,90)
Especificidade - % (IC 95%)	84,39 (82,10-86,40)	93,13 (90,50-95,20)	85,58 (82,60-88,20)
AUC*	0,973	0,984	0,965
Presença de RM (%)	15,7	11,5	18,9

Curva ROC (*receiver operating characteristic*)

Legenda: AUC: area under the curve (área sob a curva); IC: intervalo de confiança; RM: risco metabólico; *valor de $p < 0,0001$.

Foi observada uma relação linear entre o valor médio do cMetS e o número de componentes da SM (Tabela 3). A média de cMetS para a ausência de componentes foi de 1,09 e para a presença de três ou mais componentes foi de 6,66. Esta relação foi evidenciada em ambos os sexos.

Tabela 3. Valores do escore contínuo de risco metabólico de acordo com o número de componentes para síndrome metabólica em adolescentes

	Todos		Masculino		Feminino	
	%	Média (DP)	%	Média (DP)	%	Média (DP)
Número de fatores de risco*						
0	62,2	-1,09 (1,95)	64,3	-1,14 (1,95)	60,5	-1,05 (1,95)
1	29,7	1,01 (1,99)	26,3	1,15 (2,16)	32,3	0,92 (1,89)
2	6,2	4,03 (2,08)	7,1	4,02 (2,31)	5,6	4,03 (1,86)
3 ou mais	1,9	6,66 (1,83)	2,3	6,42 (2,21)	1,6	6,92 (1,36)

Análise de variância (ANOVA).

Legenda: DP: desvio-padrão; *Considerando o critério de Cook *et al.*⁴

Discussão

Este estudo estabeleceu pontos de corte para avaliação da presença de RM em adolescentes de ambos os sexos, utilizando o cMetS. A utilização de um critério mais amplo e dinâmico é muito importante, já que os atuais pontos de corte para o diagnóstico de SM, dos critérios comumente utilizados,³⁻⁵ não apresentam concordância.²⁰ A utilização da variável contínua é estatisticamente mais sensível e menos propensa a erros, em comparação à forma

categorizada.^{21,22} Além disso, pode acrescentar outros componentes adicionais para a SM, como os níveis de APCR^{23,12} e leptina.¹²

Considerando os três critérios para o diagnóstico de SM utilizados neste estudo, os pontos de corte de Cook *et al.*⁴ apresentaram, de forma geral, melhor sensibilidade (100,0%) e especificidade (92,5%), com ponto de corte do cMetS, que foi 3,40 para os adolescentes do sexo masculino (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 92,9%; AUC: 0,978) e 3,61 para as adolescentes do sexo feminino (sensibilidade: 100,0%; especificidade: 93,1%; AUC: 0,991).

Villa *et al.*²⁴, em Viçosa, Minas Gerais, também utilizaram o cMetS. Sua amostra era composta apenas por crianças (n=348), sendo o cMetS avaliado com os seguintes componentes: CC, índice do *homeostasis model assessment* (HOMA), HDL-c, TG e pressão arterial média, e consideraram a presença de SM pelo critério de Ferranti *et al.*⁵. O ponto de corte estabelecido foi 1,86 (sensibilidade: 96,7%; especificidade: 82,7%; AUC: 0,96). Este ponto de corte foi inferior ao melhor ponto de corte encontrado no presente estudo, considerando o critério de Cook *et al.*⁴, porém semelhante ao ponto de corte encontrado para o critério de Ferranti *et al.*⁵, que foi de 2,03. No entanto, sugere-se que as diferenças encontradas podem ser atribuídas ao fato do estudo em questão não separar os resultados por sexo, envolver apenas crianças, bem como utilizar o índice HOMA, diferentemente do presente estudo.

A pesquisa de Okosun *et al.*²⁵ teve como objetivo principal validar o cMetS para adolescentes americanos, com pontos de corte específicos para sexo e raça/etnia (brancos não-hispânicos, negros não-hispânicos e adolescentes de origem mexicana). O cMetS foi determinado utilizando o escore Z da pressão arterial média, TG, glicemia, CC e HDL-c. Os pontos de corte estabelecidos, de forma geral, também foram inferiores aos encontrados no presente estudo, tanto para meninos (2,39; sensibilidade: 86,1%; especificidade: 73,3%; AUC: 0,925), quanto para meninas (1,94; sensibilidade: 83,2%; especificidade: 81,5%; AUC:

0,816). Porém, como a média do cMetS diferiu entre as etnias, foram estabelecidos pontos de corte específicos. Adolescentes de etnia branca não-hispânica apresentaram menores pontos de corte, para meninos (2,01) e meninas (1,93).

Estudo conduzido com 3254 escolares iranianos, com idade entre 10 e 18 anos, utilizou a CC, pressão arterial média, glicemia, HDL-c e TG para o cálculo do cMetS, semelhante aos componentes utilizados em nosso estudo (com exceção da APCR). O critério definido para SM foi o de Cook *et al.*⁴. Os pontos de corte estabelecidos foram de 2,97 para o sexo masculino (sensibilidade: 92,0%; especificidade: 91,0%; AUC: 0,95) e 3,26 para o feminino (sensibilidade: 92,0%; especificidade: 93,0%; AUC: 0,97).¹⁴

Para crianças, o cMets também foi validado nos Estados Unidos¹, em uma amostra de 194 meninas e 184 meninos (272 brancos). O cMetS foi calculado pelo somatório do escore Z da CC, pressão arterial média, índice HOMA, HDL-c e TG, sem considerar sexo e etnia. O critério de Cook *et al.*⁴ foi utilizado como parâmetro de referência para SM. O ponto de corte geral encontrado foi de 3,72 (sensibilidade: 100%; especificidade: 93,9%; AUC: 0,978), semelhante aos dados do presente estudo. No entanto, foi utilizado o índice HOMA para o cálculo do cMetS, sendo que a maioria dos critérios para diagnóstico de SM não utiliza este parâmetro.

Na Finlândia, estudo realizado com 491 crianças demonstrou a validade do cMetS para avaliar o agrupamento de fatores de risco cardiometabólicos na infância, utilizando análise exploratória confirmatória. O cMetS foi avaliado por meio da soma do escore Z da CC, insulina, glicemia, razão TG/HDL-c, PAS e diastólica.¹³ O estudo, entretanto, não apresenta pontos de corte para o cMetS, impossibilitando identificar indivíduos com RM. Além disso, foram incluídos dois componentes de resistência insulínica, como insulina e glicemia. Nos critérios comumente utilizados para diagnóstico de SM, apenas um componente é incluído.

Nosso estudo incluiu os mesmos componentes utilizados para o diagnóstico de SM pelos critérios estabelecidos pelo IDF³, Cook *et al.*⁴ e Ferranti *et al.*⁵, bem como para o cálculo do cMetS, por Okosun *et al.*²⁵ e Shafiee *et al.*¹⁴. Porém, incluímos a APCR no somatório do cMetS, uma vez que baixos níveis de APCR estão associados com a agregação dos fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes.²⁶⁻²⁸ De forma semelhante, estudo com 1732 crianças e adolescentes da Dinamarca, Estônia e Portugal, incluiu a APCR (VO_{2máx}) no somatório do escore Z, composto ainda pela PAS, TG, razão colesterol/HDL-c, resistência à insulina e somatório de dobras cutâneas²³.

A presente pesquisa também identificou valores superiores de cMetS com o aumento do número de fatores de risco para SM. Escolares que não apresentam fator de risco possuíam escore negativo (-1,09; DP: 1,95); os adolescentes com 3 ou mais fatores de risco tinham um escore médio de 6,66 (DP: 1,83). Estes dados são semelhantes aos encontrados no estudo de Eisenmann *et al.*¹, que também demonstrou relação linear entre os valores médios do cMetS com o número de fatores de risco para SM em crianças norte-americanas. No entanto, as populações estudadas eram diferentes em relação à idade.

Em escolares iranianos, o cMetS também esteve associado com o número de fatores de risco para SM. Observou-se elevação crescente do valor médio do cMetS com o aumento do número de componentes da SM utilizados. Escolares que não apresentavam nenhum componente da SM obtiveram escore negativo do cMetS, tanto entre os meninos (-1,17 para idade entre 10 a 13,9 anos, e -1,45 para idade entre 14 a 18 anos), quanto para as meninas (-1,60 para idade entre 10 a 13,9 anos, e -1,89 para idade entre 14 a 18 anos). Os meninos com 3 ou mais componentes da SM tinham valores superiores (5,47 para idade entre 10 a 13,9 anos e 4,72 para idade entre 14 a 18 anos), assim como as meninas (6,35 para idade entre 10 a 13,9 anos e 5,47 para idade entre 14 a 18 anos)¹⁴.

Em nosso estudo, a presença de RM foi evidenciada em 9,4% dos meninos e 8,5% das meninas, utilizando os pontos de corte estabelecidos para o cMetS. Estes valores são superiores aos encontrados quando avaliamos a SM por meio do critério estabelecido por Cook *et al.*⁴, que identificou apenas 1,9% dos escolares com essa condição. Nesse sentido, Andersen *et al.*¹² sustentam a importância em se mudar os critérios diagnósticos para SM. Utilizando o cMetS com mais componentes envolvidos na gênese ou proteção da SM, seria permitido iniciativas preventivas mais precoces. Eles ainda afirmam que, se o critérios atuais, como do IDF³, apenas diagnosticam um décimo dos adolescentes com RM, é necessária uma mudança destes critérios, para que a se possa prevenir precocemente, fato mais fácil e eficaz do que o tratamento da doença já instalada.

O presente estudo demonstrou que o cMetS é válido para ser utilizado na população em questão, assim como vem sendo amplamente utilizado em países Europeus, nos últimos anos.^{12,13,23,27} Entretanto, Einseman²⁹ salienta que a utilização de diferentes variáveis para o cálculo do cMetS limita a comparação entre os estudos. Por outro lado, a utilização do cMetS apresenta, como vantagem, a utilização dos valores contínuos dos fatores de RM, uma vez que o critério do IDF³ utiliza valores padronizados de pressão arterial, não considerando o sexo e a idade do escolar.

O presente estudo apresenta relevância, uma vez que é o primeiro estudo, de nosso conhecimento, a estabelecer pontos de corte para o cMetS e avaliar sua validade em uma população de adolescentes brasileiros, com uma amostra representativa. Porém, como limitação, nosso estudo não utilizou outro critério para o diagnóstico de resistência insulínica, como avaliado em outros estudos,^{24,13,1} já que é sabido que os adolescentes com SM demoram a apresentar alteração na glicemia. Se fosse utilizado outro critério, talvez a prevalência de SM fosse maior e certamente se pudesse manejar as alterações metabólicas mais precocemente.^{30,4} Além disso, a baixa prevalência de escolares com a presença de SM

impossibilitou a estratificação do cMetS por raça/etnia e estágio maturacional. Porém, os pontos de corte foram definidos para cada idade e sexo, conforme indicado por Eisenmann²⁹.

Conclusão

A prevalência de SM, de acordo com critérios diagnósticos mais utilizados, foi muito baixa em nosso estudo. Os pontos de corte para o cMetS demonstraram validade para os adolescentes estudados, com elevada sensibilidade e especificidade. O valor do cMetS aumentou quando os adolescentes apresentam mais fatores de risco para SM, fato que pode possibilitar otimizar recursos para manejo conforme o valor do escore.

Referências

1. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:8.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2007.
4. 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;157:821-827.

5. 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;110:2494-2497.
6. 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;55:164-70.
7. Pitangueira JCD, Silva LR, Santana MLP, Silva MCM, Costa PRF, D'Almeida V, et al. Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. *Nutr Hosp.* 2014;29:865-72.
8. Benmohammed K, Valensi P, Benlatreche M, et al. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Metab.* 2015;41:138-44.
9. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80:19-26.
10. Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, Nouri F, Asgary S, Zarfeshani S. Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. *ARYA Atheroscler.* 2013;9:70-6.
11. Song P, Yu J, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2017;9:1-18.

12. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, *et al.* A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res.* 2015;2015:539835.
13. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, *et al.* Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia.* 2014;57:940-9.
14. Shafiee G, Kelishadi R, Heshmat R, *et al.* First report on the validity of a continuous Metabolic syndrome score as an indicator for Metabolic syndrome in a national sample of paediatric population - the CASPIAN-III study. *Endokrynol Pol.* 2013;64:278-84.
15. Obuchowski NA. ROC Analysis. *Am J Roentgenol.* 2005;184:364-372.
16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
17. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490–495.
18. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, *et al.* The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555-576.

19. Projeto Esporte Brasil. Manual [website] 2015. Disponível em: <<http://www.proesp.ufrgs.br>> Acesso em: 04 dez. 2016.
20. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, *et al.* Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr.* 2017;176:241-252.
21. Bakhshi E, McArdle B, Mohammad K, Seifi B, Biglarian A. Let continuous outcome variables remain continuous. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:1-12.
22. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology* 1992;3:434-40.
23. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006;368:299-304.
24. Villa JKD, Silva AR e, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF da R. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul de Pediatr.* 2015;33:187-193.
25. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol.* 2010;20:843-51.

26. Stabelini Neto A, de Campos W, Dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr*. 2014;14:42.
27. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes*. 2008;3 Suppl 1:58-66.
28. Ekelund U, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Andersen LB, Brage S. Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. *Diabetologia*. 2007;50:1832-40.
29. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol*. 2008;7:17.
30. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.

7.4 Artigo 2 – Inglês

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

Summary

Objective: There is no consensus on the best diagnostic criteria for metabolic syndrome (MS) in the child and adolescent population. Thus, the present study aimed to establish cutoff points for continuous metabolic risk score (cMetS) in adolescents from southern Brazil and analyze the validity of this score.

Design: Cross-sectional study conducted between 2014-2015.

Patients: The sample consisted of 1,739 schoolchildren (985 girls), aged 10-17 years.

Measurements: cMetS was calculated by sum of the Z score of the following parameters: waist circumference, systolic blood pressure, glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglycerides and cardiorespiratory fitness. Three diagnostic criteria of MS were used to create cut points for cMetS.

Results: The best cutoff point for cMetS was set at 3.40 for boys (sensitivity: 100.0%, specificity: 92.9%, AUC: 0.978) and 3.61 for girls (sensitivity: 100, 0%, specificity: 93.1%, AUC: 0.991). For these cutoff points, metabolic risk was found in 8.9% of adolescents (9.4% for boys and 8.5% for girls). A linear relationship was found between the mean values of cMetS and the number of components of MS (mean cMetS of -1.09 for no component present and 6.66 for 3 or more components).

Conclusions: The use of cMetS is valid for adolescents and can detect a greater proportion of students with metabolic risk, compared to the current criteria for diagnosis of MS.

Keywords: Metabolic Syndrome X; Obesity; Hypertension; Dyslipidemias; Cardiorespiratory fitness

Introduction

The presence of three or more metabolic disorders, including abdominal obesity, systemic arterial hypertension (SAH), hyperglycemia, elevated triglycerides (TG) and low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), characterizes the metabolic syndrome (MS),¹ a complex condition involving biological aspects associated with lifestyle, increasing the risk for the development of cardiovascular diseases.²

Although there are several criteria for the diagnosis of MS in adolescents, there is no further consensus as to the best method. Among the most used are the International Diabetes Federation³, Cook *et al.*⁴ and Ferranti *et al.*⁵. The prevalence of MS in Brazilian adolescents is quite divergent, ranging from 1.6%⁶ to 12.8%.⁷ This variation may depend on the characteristics of the population studied, but may also be related to the diagnostic criteria used. This fact is also observed in international studies, in which the prevalence of MS ranges from 0.6%⁸ to 9.4%⁹. In addition, there is no homogeneity in which component is more altered in each population studied. The low serum levels of HDL-c,⁷ SAH,^{10,11} abdominal obesity and increase levels of TG,¹⁰ depending on the criteria used and the population studied, are mentioned.

However, the current criteria can diagnose only one-tenth of the adolescents with metabolic risk (MR), suggesting the need to change these criteria, allowing early preventive initiatives.¹² In this scenario, researchers have used a standardized score for the diagnosis of MS, using continuous values of the MR factors.¹²⁻¹⁴ However, this score has not yet been validated for the adolescent population of Brazil. In this way, the objective of this study was to verify the validity of the continuous metabolic risk score (cMetS) in adolescents from a municipality in southern Brazil.

Material and Methods

This cross-sectional study was attended by 1,739 schoolchildren, of which 985 were female, aged 10 to 17 years, from the city of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil. The data were obtained from a larger project, called "School Health - Phase III", composed of a sample of 2,400 students. Twenty-five public and private schools in the city was evaluated, stratified by conglomerates (center, north, south, east and west), from urban and rural areas. The study was approved by the Committee of Ethics in Research with Human Subjects of the University of Santa Cruz do Sul (UNISC), under number 37338314.6.0000.5343. All parents or guardians were informed about the procedures, which signed the free and informed consent form, authorizing the participation of the student in the study.

The calculation of the sample size followed the recommendations of Obuchowski¹⁵ and Hanley and McNeil.¹⁶ To establish cutoff points for cMetS, sensitivity and specificity analysis considered a power (β) of 0.8, type I error (α) of 0.05, area under the curve (AUC) of 0.6 and case/control allocation ratio of 1:5. It was determined the necessity of 59 cases (with MetS) and 295 controls (without MetS), totaling 354 subjects. The initial sample consisted of 1794 students; however, 55 were excluded because of the inability and/or refusal of the adolescent to collect laboratory and/or anthropometric data. The study counted on 60 cases of MetS, considering the criterion of Ferranti *et al.*¹⁴

Levels of HDL-c, TG and glucose were evaluated through serum samples, with 12 hours-fasting. The dosages were carried out in the Exercise Biochemistry Laboratory of the University, through the automated equipment Miura One (I.S.E., Rome, Italy) using commercial DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Germany) kits. The waist circumference (WC) was evaluated with an inelastic tape measure with resolution of 1 mm at the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage¹⁷. Systolic blood pressure (SBP) was measured with the student sitting at rest, using a sphygmomanometer and stethoscope on the

right arm and a cuff suitable for the student's perimeter, according to the international guidelines of hypertension.¹⁸ Cardiorespiratory fitness (CRF) was evaluated through 6-minute run-walk test, recommended by Sport Brazil Project.¹⁹

The cMetS was calculated using continuous variables, by summing the standardized values (Z score) for each of the risk factors: HDL-c, TG, glucose, SBP, WC and CRF. The Z score, for each variable, was calculated as follows: $Z = ([\text{value of continuous variable} - \text{mean}] / \text{standard deviation})$. The Z-score of HDL-c and CRF was multiplied by -1, because they represent an inverse relation with metabolic risk. The calculation of the Z score of each risk factor took into account the age, as a continuous variable, and gender of the schoolchildren. High values of the metabolic risk score indicate an undesirable metabolic risk profile. The diagnosis of MS for schoolchildren between 12 and 17 years old was performed through three different diagnostic methods, according to cutoff points established by the International Diabetes Federation³, Cook *et al.*⁴ and Ferranti *et al.*⁵

Statistical analysis was performed using the statistical software SPSS version 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA). The descriptive analysis was performed to describe the subjects, in relation to the variables analyzed. Student's t test was used to describe the mean values, as well as the chi-square test to determine the frequency and percentage of each variable. Analyzes were stratified by sex. Cutoff points for cMetS was established through sensitivity and specificity analysis, using the ROC curve. For all statistical tests used, significant differences were considered for $p < 0.05$.

Results

The anthropometric and metabolic characteristics of the sample are described in Table 1. Males and females differ significantly for metabolic variables evaluated separately (WC, SBP, glucose, TG and CRF), but no differences were observed in the evaluation of cMetS.

Table 1. Anthropometric and metabolic characteristics of the sample, stratified by sex

	Male	Female	p
	(N=754)	(N=985)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Age (years)	12.8 (2.0)	12.9 (2.0)	0.587
Height (m)	1.6 (0.1)	1.5 (0.1)	<0.001
Weight (kg)	52.5 (16.3)	51.0 (13.0)	0.044
WC (cm)	69.6 (10.8)	67.9 (9.9)	0.001
SBP (mmHg)	109.8 (14.8)	108.4 (13.9)	0.042
Glucose (mg/dL)	91.9 (9.4)	89.7 (9.3)	<0.001
HDL-c (mg/dL)	61.4 (12.2)	60.6 (11.6)	0.155
TG (mg/dL)	67.1 (35.0)	78.0 (36.2)	<0.001
CRF (m)	1012.0 (209.1)	829.2 (132.7)	<0.001
cMetS	0.0 (2.7)	-0.0 (2.6)	0.999

Independent-samples T test; SD: standard deviation; WC: waist circumference; SBP: systolic blood pressure; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; CRF: cardiorespiratory fitness; cMetS: continuous metabolic syndrome score.

The cutoff points for cMets, considering three different criteria for MetS, shows high construct validity for adolescents. However, the criteria of Cook *et al.*⁴ demonstrated higher sensitivity (100.00) and specificity (92.52), with most similar cutoff points between male (3.40) and female (3.61). With these cutoff points, the presence of metabolic risk was demonstrated in 8.9% of adolescents (Table 2).

Table 2. Continuous metabolic risk score values corresponding to metabolic syndrome in adolescents

Metabolic syndrome criteria	Overall	Male	Female
IDF³			
Cutoff points	>2.62	>2.99	>2.62
Sensitivity - % (95% CI)	96.00 (79.60-99.90)	100.00 (71.50-100.00)	92.86 (66.10-99.80)
Specificity - % (95% CI)	87.49 (85.50-89.30)	89.80 (86.80-92.30)	88.12 (85.40-90.50)
AUC*	0.964	0.971	0.960
Presence of MR (%)	13.2	12.3	13.8
Cook <i>et al.</i>⁴			
Cutoff points	>3.42	>3.40	>3.61
Sensitivity - % (95% CI)	100.00 (85.20-100.00)	100.00 (73.50-100.00)	100.00 (71.50-100.00)
Specificity - % (95% CI)	92.52 (90.90-94.00)	92.93 (90.30-95.00)	93.11 (90.90-94.90)
AUC*	0.984	0.978	0.991
Presence of MR (%)	8.9	9.4	8.5
Ferranti <i>et al.</i>⁵			
Cutoff points	>2.03	>3.08	>2.03
Sensitivity - % (95% CI)	98.33 (91.10-100.00)	96.15 (80.40-99.90)	97.06 (84.70-99.90)
Specificity - % (95% CI)	84.39 (82.10-86.40)	93.13 (90.50-95.20)	85.58 (82.60-88.20)

AUC*	0.973	0.984	0.965
Presence of MR (%)	15.7	11.5	18.9

ROC (receiver operating characteristic) Curve; AUC: area under the curve; CI: confidence interval; MR: metabolic risk; *p value <0.0001.

A relationship between the mean value of cMetS and the number of components of MS was observed (Table 3). The mean of cMetS increase exponentially when one risk factor was exceeded. For the absence of components was -1.09 and for the presence of three or more components was 6.66. This relationship was evidenced in boys and girls.

Table 3. Continuous metabolic risk score values by numbers of metabolic syndrome components in adolescents

Metabolic syndrome criteria	Overall		Male		Female	
	%	Mean (SD)	%	Mean (SD)	%	Mean (SD)
Number of risk factors*						
0	62.2	-1.09 (1.95)	64.3	-1.14 (1.95)	60.5	-1.05 (1.95)
1	29.7	1.01 (1.99)	26.3	1.15 (2.16)	32.3	0.92 (1.89)
2	6.2	4.03 (2.08)	7.1	4.02 (2.31)	5.6	4.03 (1.86)
3 or more	1.9	6.66 (1.83)	2.3	6.42 (2.21)	1.6	6.92 (1.36)

ANOVA; SD: standard deviation; *Considering Cook *et al.*⁴ criteria.

Discussion

This study established cutoff points for the evaluation of the presence of MR in adolescents of both sexes, using cMetS. The use of a broader and more dynamic criterion is very important, since the current cutoff points for the diagnosis of MS, of the commonly used criteria,³⁻⁵ are not concordant.²⁰ The use of the continuous variable is statistically more sensitive and less error-prone compared to the categorized form.^{21,22} In addition, other components for MS may be added, such as CRF^{23,12} and leptin levels.¹²

Considering three different criteria for MetS, the cutoff points of Cook *et al.*⁴ presented a better sensitivity (100.0%) and specificity (92.5%), with a cutoff point of 3.40 for boys (sensitivity: 100.0%, specificity: 92.9 AUC: 0.978) and 3.61 for girls (sensitivity: 100.0%, specificity: 93.1%, AUC: 0.991).

Villa *et al.*²⁴, in Viçosa, Minas Gerais, also used cMetS. Their sample consisted only of children (n=348) and cMetS was evaluated with the following components: WC, homeostatic model assessment (HOMA) index, HDL-c, TG and mean arterial pressure, and considered the presence of MS by criterion of Ferranti *et al.*⁵. The established cutoff point was 1.86 (sensitivity: 96.7%, specificity: 82.7%, AUC: 0.96). This cut-off point was lower than the best cut-off point found in the present study, considering the criterion of Cook *et al.*⁴, but similar to the cut-off point found for the criterion of Ferranti *et al.*⁵, which was 2.03. However, it is suggested that the differences found can be attributed to the fact that the study in question does not separate the results by sex, involve only children, and use the HOMA index, differently from the present study.

The Okosun *et al.*²⁵ study aimed to validate the cMetS for American adolescents, with specific cutoff points for sex and race/ethnicity (non-Hispanic whites, non-Hispanic blacks and adolescents of Mexican origin). cMetS was determined using the Z-score of mean arterial pressure, TG, glucose, WC and HDL-c. Overall cut-off points were also lower than those found in the present study, for boys (2.39, sensitivity: 86.1%, specificity: 73.3%, AUC: 0.925) and girls (1.94, sensitivity: 83.2%, specificity: 81.5%, AUC: 0.816). However, as the cMetS mean differed among the ethnic groups, specific cutoff points were established. White non-Hispanic adolescents presented lower cutoff points for boys (2.01) and girls (1.93).

A study conducted with 3254 Iranian schoolchildren, aged 10 to 18 years, used WC, mean blood pressure, blood glucose, HDL-c, and TG for the calculation of cMetS, similar to the components used in our study (with the exception of CRF). The criterion defined for MS was Cook *et al.*⁴. The cutoff points were 2.97 for males (sensitivity: 92.0%, specificity: 91.0%, AUC: 0.95) and 3.26 for females (sensitivity: 92.0%; specificity: 93.0%, AUC: 0.97).¹⁴

For children, cMets was also validated in the United States¹, in a sample of 194 girls and 184 boys (272 whites). cMetS was calculated by the sum of the WC Z-score, mean arterial pressure, HOMA index, HDL-c, and TG, regardless of sex and ethnicity. The criterion of Cook *et al.*⁴ was used as a reference parameter for MS. The overall cutoff point was 3.72 (sensitivity: 100%, specificity: 93.9%, AUC: 0.978), similar to the data of the present study. However, the HOMA index was used to calculate cMetS, and most of the criteria for diagnosis of MS do not use this parameter.

In Finland, a study of 491 children demonstrated the validity of cMetS to assess the clustering of cardiometabolic risk factors in childhood using confirmatory exploratory analysis. The cMetS was evaluated by the sum of the Z-score of WC, insulin, glucose, TG/HDL-c ratio, SBP and diastolic blood pressure.¹³ The study, however, does not present cutoff points for cMetS, making it impossible to identify individuals with MR. In addition, two components of insulin resistance, such as insulin and glycemia, were included. In the commonly used criteria for diagnosis of MS, only one component is included.

Our study included the same components used for the diagnosis of MS by the criteria established by IDF³, Cook *et al.*⁴ and Ferranti *et al.*⁵, as well as for the calculation of cMetS by Okosun *et al.*²⁵ and Shafiee *et al.*¹⁴. However, we included CRF in the sum of cMetS, since low levels of CRF are associated with the aggregation of cardiovascular risk factors in children and adolescents.²⁶⁻²⁸ Similarly, a study with 1732 children and adolescents from Denmark, Estonia and Portugal, included CRF (VO_{2max}) in the sum of the Z-score, composed also of SBP, TG, cholesterol/HDL-c ratio, insulin resistance and sum of cutaneous folds.²³

The present study also identified higher values of cMetS with the increase in the number of risk factors for MS. Schoolchildren who did not present a risk factor had a negative score (-1.09; SD: 1.95); adolescents with 3 or more risk factors had a mean score of 6.66 (SD: 1.83). These data are similar to those found by Eisenmann *et al.*¹, which also demonstrated a

linear relationship between cMetS mean values and the number of risk factors for MS in North American children. However, the populations studied were different in relation to age.

In Iranian schoolchildren, cMetS was also associated with the number of risk factors for MS. There was an increasing increase in the mean value of cMetS with the increase in the number of MS components used. Schoolchildren who did not have any component of MS had a negative cMetS score, both among boys (-1.17 for age between 10 and 13.9 years, and -1.45 for age between 14 and 18 years), as well for girls (-1.60 for age between 10 and 13.9 years, and -1.89 for age between 14 and 18 years). Boys with 3 or more MS components had higher values (5.47 for age between 10 and 13.9 years and 4.72 for age between 14 and 18 years), as did girls (6.35 for age 10 to 13.9 years and 5.47 for age between 14 and 18 years).¹⁴

In our study, the presence of MR was evidenced in 9.4% of boys and 8.5% of girls, using the cutoff points established for cMetS. These values are higher than those found when we evaluated MS by the criterion established by Cook *et al.*⁴, who identified only 1.9% of the students with this condition. In this sense, Andersen *et al.*¹² support the importance of changing the diagnostic criteria for MS. Using cMetS with more components involved in the genesis or protection of MS could lead to earlier preventive initiatives. They further state that if the current criteria, such as IDF³, only diagnose one-tenth of the adolescents with MR, a change in these criteria is necessary so that it can be prevented early, easier and more effective than treatment for the installed disease.

The present study demonstrated that cMetS is valid for use in the population in question, as it has been widely used in European countries in recent years.^{12,13,23,27} However, Eisenmnan²⁹ highlights that the use of different variables for the calculation of cMetS limits the comparison between studies. On the other hand, the use of cMetS presents, as an advantage, the use of the continuous values of the MR factors, since the criterion of the IDF³

uses standardized values of blood pressure, not considering the sex and the age of the schoolchildren.

Our study is relevant, since it is the first study, to our knowledge, to establish cutoff points for cMetS and to evaluate its validity in a population of Brazilian adolescents, with a representative sample. However, as a limitation, our study did not use another criterion for the diagnosis of insulin resistance, as evaluated in other studies,^{24,13,1} since it is known that adolescents with MS are slow to present alterations in glycemia. If another criterion were used, the prevalence of MS might be higher and it would certainly be possible to manage metabolic changes earlier.^{30,4} In addition, the low prevalence of schoolchildren with the presence of MS made it impossible to stratify cMetS by race/ethnicity and maturational stage. However, cut-off points were defined for each age and sex, as indicated by Eisenmann.²⁹

Conclusion

The prevalence of MetS, according to traditional criteria, is very low in our adolescents. The cutoff points for cMetS of Cook criteria demonstrated higher sensitivity and specificity. Also, the cMetS increases when adolescents presents more risk factors for MetS, demonstrating the validity of the use of cMetS in this population.

References

1. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:8.
2. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:1-21.

3. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2007.
4. 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;157:821-827.
5. 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;110:2494-2497.
6. 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;55:164-70.
7. Pitangueira JCD, Silva LR, Santana MLP, Silva MCM, Costa PRF, D'Almeida V, et al. Metabolic syndrome and associated factors in children and adolescents of a Brazilian municipality. *Nutr Hosp.* 2014;29:865-72.
8. Benmohammed K, Valensi P, Benlatreche M, et al. Anthropometric markers for detection of the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Metab.* 2015;41:138-44.
9. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, Rizo-Baeza MM, Cortés-Castell E. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80:19-26.

10. Sarrafzadegan N, Gharipour M, Sadeghi M, Nouri F, Asgary S, Zarfeshani S. Differences in the prevalence of metabolic syndrome in boys and girls based on various definitions. *ARYA Atheroscler*. 2013;9:70-6.
11. Song P, Yu J, Chang X, Wang M, An L. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in Chinese children: The China Health and Nutrition Survey. *Nutrients* 2017;9:1-18.
12. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, *et al*. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res*. 2015;2015:539835.
13. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, *et al*. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia*. 2014;57:940-9.
14. Shafiee G, Kelishadi R, Heshmat R, *et al*. First report on the validity of a continuous Metabolic syndrome score as an indicator for Metabolic syndrome in a national sample of paediatric population - the CASPIAN-III study. *Endokrynol Pol*. 2013;64:278-84.
15. Obuchowski NA. ROC Analysis. *Am J Roentgenol*. 2005;184:364-372.
16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.

17. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490–495.
18. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, *et al.* The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576.
19. Projeto Esporte Brasil. Manual [website] 2015. Disponível em: <<http://www.proesp.ufrgs.br>> Acesso em: 04 dez. 2016.
20. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, *et al.* Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017;176:241-252.
21. Bakhshi E, McArdle B, Mohammad K, Seifi B, Biglarian A. Let continuous outcome variables remain continuous. *Comput Math Methods Med*. 2012;2012:1-12.
22. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology* 1992;3:434-40.
23. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, *et al.* Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006;368:299-304.

24. Villa JKD, Silva AR e, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF da R. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul de Pediatr.* 2015;33:187-193.
25. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol.* 2010;20:843-51.
26. Stabelini Neto A, de Campos W, Dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr.* 2014;14:42.
27. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes.* 2008;3 Suppl 1:58-66.
28. Ekelund U, Anderssen SA, Froberg K, Sardinha LB, Andersen LB, Brage S. Independent associations of physical activity and cardiorespiratory fitness with metabolic risk factors in children: the European youth heart study. *Diabetologia.* 2007;50:1832-40.
29. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:17.
30. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.

7.5 Artigo 3 - Português

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

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

Cézane Priscila Reuter^{1,2*}, Miria Suzana Burgos^{2,3}, Lars Bo Andersen⁴, Rodrigo Antunes Lima⁵, Priscila Tatiana da Silva³, Elza Daniel de Mello¹

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

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

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

⁴Department of Sports Medicine. Western Norwegian University of Applied Sciences, Bergen, Noruega.

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

***Autor correspondente**

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

Avenida Independência, 2293 – Bloco 42, sala 4201. E-mail: cezanereuter@unisc.br

Telefone: +55 (51) 3717-7374

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

Resumo

As consequências de alterações metabólicas são muito valorizadas na idade adulta; no entanto, elas já podem estar ocorrendo na infância. O objetivo deste estudo foi verificar o conjunto de fatores de risco às doenças cardiovasculares (DCV) e avaliar a validade do escore contínuo de risco metabólico (cMetS) em crianças. Estudo transversal composto por uma amostra de 661 crianças (356 meninas) brasileiras, com idade entre 6 e 9 anos. Foi avaliado o agrupamento dos seguintes fatores de risco às DCV: circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, aptidão cardiorrespiratória, e níveis séricos de glicose, triglicérides e colesterol de alta densidade. Também foi testada a validade do cMetS, estimado por meio do somatório do escore Z de cada componente. Os resultados demonstram que com o cMetS foi evidenciada a presença de fatores de risco para DCV em 10% das crianças. O cMetS demonstrou relação linear com o aumento do número de fatores de risco (nenhum fator de risco: -3,29 para crianças de ambos os sexos; 5 fatores de risco: 7,45 para meninos e 7,25 para meninas), sendo válido para a população infantil. Conclui-se que existe elevada proporção de crianças com agrupamento de fatores de risco às DCV e que o cMetS é válido para ser utilizado nesta população.

Abstract

The consequences of metabolic changes are highly valued in adulthood; however, they may already be occurring in childhood. The objective of this study was to verify the risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and evaluate the validity of the continuous score of metabolic risk (cMets) in children. A cross-sectional study comprised a sample of 661 Brazilian children (356 girls) aged 6 to 9 years. The following risk factors for CVD were evaluated: waist circumference, systolic blood pressure, cardiorespiratory fitness, glucose, triglycerides and high-density cholesterol. Also, the validity of the cMetS was tested, evaluated by the sum of the Z score of each component. The results shows that the cluster of the risk factors was evidenced in 10% of the children. cMetS showed a linear relationship with the increase in the number of risk factors for CVD (no risk factor: -3.29 for boys and girls; 5 risk factors: 7.45 for boys and 7.25 for girls), being valid for the children population. It is concluded that there is a high proportion of children with clustering of risk factors for CVD and the use of cMetS seems to be valid for use in this population.

Introdução

Intensos esforços têm sido direcionados, nos últimos anos, para identificar a presença de fatores de risco (FR) cardiovasculares na infância e adolescência.¹⁻³ Para crianças com menos de 10 anos, o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) é realizado apenas utilizando dados do histórico familiar de SM, diabetes tipo II, dislipidemia, doença cardiovascular (DCV), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou obesidade, sem considerar informações laboratoriais da criança.⁴

Apesar das alterações cardiometabólicas serem sutis na população infantil, estas surgem de forma lenta e progressiva, sendo importante o seu rastreamento precoce, independente do histórico familiar, principalmente em crianças com excesso de peso.⁵ Estima-se que a SM esteja cada vez mais frequente nas fases iniciais da vida, talvez devido a maior prevalência de obesidade e sedentarismo.^{6,7}

Os desafios, neste contexto, voltam-se para a identificação dos reais FR associados à complicações cardiovasculares (CVS) e metabólicas na infância e adolescência.⁸ No entanto, poucos estudos avaliam a agregação dos FR na população infantil, especialmente no Brasil.

Nestas perspectivas, este estudo tem como objetivo verificar o conjunto de FR CVS e do escore contínuo de risco metabólico (cMetS) em crianças.

Método

Participantes

Neste estudo transversal, de amostra representativa, foram utilizados dados de 661 crianças (356 meninas), pertencentes a uma pesquisa mais ampla, realizada com 2400 escolares, denominada “Saúde dos escolares – Fase III”. A amostra é composta por escolares

de 6 a 9 anos de idade, de escolas públicas e privadas de Santa Cruz do Sul, RS, Brasil, selecionada aleatoriamente, estratificada por conglomerados (centro, norte, sul, leste e oeste), de áreas urbanas e rurais, respeitando a densidade populacional de escolares do município. Foram avaliadas crianças de 25 escolas, de rede pública e privada. Somente aqueles que trouxeram o termo de consentimento assinado foram inscritos no estudo. Todos os pais ou responsáveis foram informados sobre os objetivos do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), sob o número 37338314.6.0000.5343.

Avaliações

A circunferência da cintura (CC) foi utilizada para a avaliação da obesidade. Utilizou-se fita inelástica com resolução de 1 mm, utilizando como referência a circunferência mínima entre a crista ilíaca e a caixa torácica.⁹ A pressão arterial sistólica (PAS) foi avaliada em repouso, com esfigmomanômetro e estetoscópio no braço direito e manguito adequado para o perímetro braquial das crianças, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹⁰ Para a verificação dos níveis de aptidão cardiorrespiratória (APCR) foi utilizado o teste de corrida/caminhada de 6 minutos, conforme recomendado pelo Projeto Esporte Brasil.¹¹

As dosagens de colesterol de alta densidade (HDL-c; *high density lipoprotein*), triglicerídeos (TG) e glicemia foram realizadas em equipamento automatizado Miura One (I.S.E., Itália), utilizando *kits* comerciais DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Alemanha) e amostras de soro. Os escolares estavam em jejum de 12 horas.

Agrupamento dos fatores de risco às doenças cardiovasculares

O escore Z por idade e sexo foi calculado para todos os FR (CC, PAS, glicemia, TG, HDL-c e APCR). Os valores de HDL-c e APCR foram multiplicados por -1, devido à sua relação inversa com FR para doenças CVS. Para construir uma pontuação de risco agrupada, o escore Z individual de cada um dos FR foi somado. O quartil superior de TG, CC, PAS e glicemia, bem como o quartil inferior de HDL-c e APCR foram definidos como "em risco". O escore de risco metabólico foi considerado como uma variável de distribuição binomial e a proporção de crianças esperadas com 0 a 6 fatores de risco foi calculada usando a fórmula binomial¹², utilizada por Andersen et al.¹³ As proporções esperadas de uma distribuição binomial de zero a 6 FR foram: 0,178, 0,356, 0,297, 0,132, 0,057, 0,0044 e 0,0002, respectivamente. No entanto, a presença do conjunto de seis FR não foi observada nas crianças avaliadas. Assim, também calculamos as proporções esperadas de zero a 5 FR, respectivamente: 0,237, 0,396, 0,264, 0,088, 0,015 e 0,001. As proporções observadas foram 0,258, 0,304, 0,225, 0,112, 0,077, 0,022 para zero a 5 fatores de risco.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS 23.0 (IBM, EUA). Primeiro, as crianças foram recodificadas em dois grupos etários: 6-7 anos e 8-9 anos de idade. Entretanto, como não foram encontradas diferenças significativas, todas as crianças foram analisadas de forma conjunta. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (DP) ou média e intervalo de confiança (IC) para 95%. Foi utilizado o testes t independente (para variáveis contínuas) ou teste de qui-quadrado (para variáveis categóricas), para comparar as características da amostra por sexo.

A análise de componentes principais (ACP) foi utilizada para analisar a agregação dos FR. Foi utilizada a rotação Varimax, com a normalização de Kaiser. O teste Kaiser-Meyer-

Olkin (KMO) e o teste de esfericidade de Bartlett foram utilizados para examinar a adequação da amostragem ao uso da PCA. Para o teste de KMO, valores entre 0,5 e 1,0 mostram que a PCA é apropriada. Para meninos e meninas, encontramos valores de 0,598 e 0,651, respectivamente. O teste de Bartlett indica que a análise pode ser realizada ($p < 0,05$). Para cada variável na análise, valores com carga fatorial $> 0,40$ foram considerados pertinentes.

Resultados

A Tabela 1 descreve as características da amostra, estratificadas por sexo. Houve diferença significativa entre os sexos apenas para TG, HDL-c e APCR.

Tabela 1. Características sociodemográficas e metabólicas das crianças

	Masculino (n=305)	Feminino (n=356)	p
Zona de moradia			
Urbana	250 (82,0)	299 (84,0)	0,490
Rural	55 (18,0)	57 (16,0)	
Nível socioeconômico			
Alto	140 (45,9)	161 (45,2)	0,958
Médio	155 (50,8)	182 (51,1)	
Baixo	10 (3,3)	13 (3,7)	
Cor da pele			
Branca	239 (78,4)	282 (79,2)	0,488
Negra	23 (7,5)	32 (9,0)	
Parda/mulata	39 (12,8)	35 (9,8)	
Amarela	4 (1,3)	5 (1,4)	
Indígena	-	2 (0,6)	
CC (cm)	61,6 (8,8)	60,7 (9,1)	0,202
PAS (mmHg)	100,3 (12,5)	98,6 (12,8)	0,085
Glicemia (mg/dL)	88,4 (9,6)	87,0 (10,6)	0,088
TG (mg/dL)	61,7 (30,8)	66,7 (29,9)	0,035
HDLc (mg/dL)	63,7 (11,5)	60,7 (12,1)	0,001
APCR (meters)	869,5 (147,4)	780,8 (130,3)	<0,001
cMetS	-0,05 (3,14)	-0,04 (3,3)	0,971

Teste de qui-quadrado para variáveis categóricas; teste t independente para variáveis contínuas; diferenças significativas para $p < 0,05$.

Legenda: CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; TG: triglicerídeos; HDLc: *high-density lipoprotein cholesterol*; APCR: aptidão cardiorrespiratória; cMetS: escore contínuo de risco metabólico (*continuous metabolic risk score*); n: frequência absoluta.

A presença de FR agrupados foi observada em 10% das crianças (4 ou 5 FR). A razão de chances entre os FR observados/esperados foi calculada, e valores significativamente maiores foram encontrados em crianças com 4 (OR: 5,18) e 5 (OR: 22,71) FR (Tabela 2).

Tabela 2. Presença de agrupamento de risco metabólico em crianças e razão de chances para os fatores de risco observados/esperados

Número de fatores de risco	Presença de fatores de risco agrupados - n (%)	OR (95% CI)
0	163 (25,8)	1,09 (0,91-1,30)
1	192 (30,4)	0,77 (0,65-0,91)
2	142 (22,5)	0,85 (0,71-1,03)
3	71 (11,3)	1,28 (1,00-1,64)
4	49 (7,8)	5,18 (3,87-6,93)
5	14 (2,2)	22,71 (13,37-38,57)
3 ou mais	21,3	2,04 (1,69-2,47)
4 ou mais	10,0	6,24 (4,81-8,10)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança para 95%; n: frequência absoluta.

A comparação do cMetS com o número de FR agrupados mostra uma relação linear, para ambos os sexos (Figura 1), demonstrando a validade do cMetS. As crianças sem FR apresentaram cMetS negativo (meninos: -3,29; IC 95%: -3,71; -2,87; meninas: -3,29; IC 95%: -3,66; -2,91). Para 5 FR, as médias de cMetS foram de 7,45 para os meninos (95% IC: 5,95; 8,96) e 7,25 para as meninas (IC 95%: 6,14; 8,36).

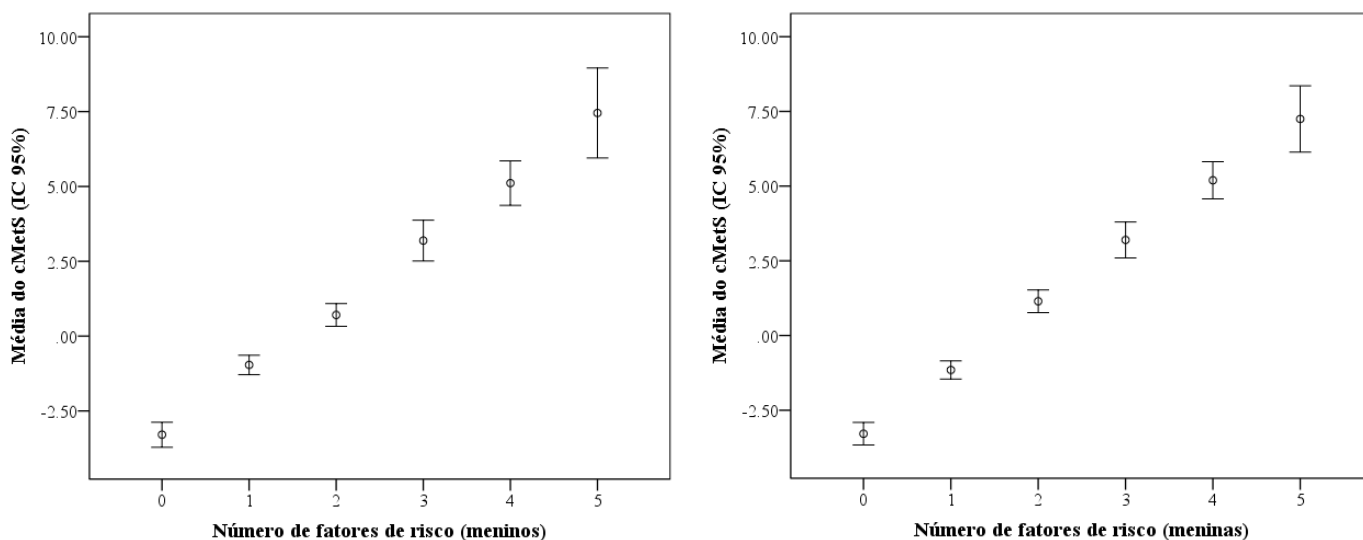


Figura 1. Média e intervalo de confiança para 95% para o escore contínuo de risco metabólico de acordo com o número de fatores de risco agrupados, para meninos e meninas.

A PCA mostra que as variáveis principais agrupadas foram APCR, TG, CC e PAS para meninos (30,1% da variância explicada) e as mesmas variáveis, além de HDLc, para meninas (33,6% da variância explicada). A glicemia permaneceu no segundo plano, em ambos os sexos (19,7 e 17,8% da variância explicada) (Tabela 3).

Tabela 3. Análise de componentes principais dos fatores de risco de acordo com o sexo

	Masculino		Feminino	
	Componente 1	Componente 2	Componente 1	Componente 2
APCR	-0,612	0,173	-0,571	0,078
PAS	0,658	-0,088	0,578	0,023
CC	0,789	0,046	0,765	0,144
TG	0,501	0,180	0,648	0,092
HDLc	-0,263	0,693	-0,572	0,450
Glicemia	0,233	0,795	0,149	0,911
Variância explicada (%)	30,1	19,7	33,6	17,8

Análise de componentes principais com rotação Varimax. Valores em negrito representam variáveis com carga fatorial >0,4.

Legenda: APCR: aptidão cardiorrespiratória; PAS: pressão arterial sistólica; CC: circunferência da cintura; TG: triglicérides; HDLc: *high-density lipoprotein cholesterol*.

A Figura 2 mostra a conformação espacial dos FR, para meninos e meninas.

Observamos que as variáveis são agrupadas, exceto a glicemia.

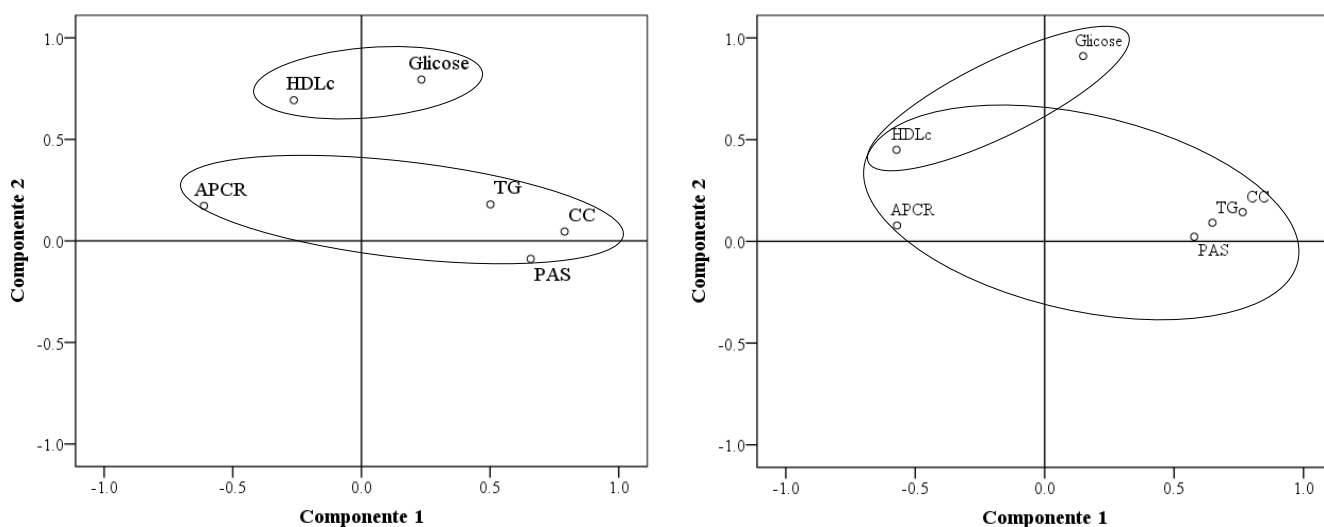


Figura 2. Análise de componentes principais demonstrando a relação entre os fatores de risco, para meninos e meninas, respectivamente.

Discussão

O presente estudo avaliou o agrupamento dos FR CVS em crianças. Foi observada a presença de 4 ou 5 FR em 10%. Além disso, 21,3% das crianças apresentaram 3 ou mais FR. Foi possível observar, também, que o cMetS é válido para ser utilizado na população pediátrica, uma vez que está relacionado, de forma direta, com o número de FR CVS. Foi evidenciado que a APCR, a PAS, a CC e os TG são os componentes principais entre os indicadores da SM nas crianças avaliadas.

Ao avaliar os agrupamentos dos FR CVS, estudo de Andersen et al¹⁴ encontrou 10,6% de escolares da Dinamarca, Estônia e Portugal com a presença de, no mínimo, quatro FR. A utilização desta abordagem parece conseguir detectar maior proporção de crianças com risco metabólico, uma vez que a presença de SM, de acordo com os atuais critérios diagnóstico, apresenta baixa prevalência na população infanto-juvenil.¹⁵ Um estudo de abrangência nacional demonstrou a presença de SM em apenas 2,6% dos adolescentes avaliados, utilizando o critério do IDF⁴ para o diagnóstico.¹⁶ No entanto, cabe ressaltar que este estudo foi realizado com adolescentes, e não em crianças, que era o foco de nossa pesquisa.

Analisando a razão entre os valores observados e esperados para os FR, observamos 22,71 vezes mais do que o esperado para a presença de cinco FR e 5,18 vezes para quatro FR. Em crianças e adolescentes dinamarqueses, Andersen et al¹³ também encontraram valores superiores ao esperado, para cinco (8-9 vezes) e quatro (3 vezes) fatores de risco. No entanto, os sujeitos do estudo apresentavam idade superior (9-10 anos e 15-16 anos), em comparação aos escolares avaliados em nosso estudo (6-9 anos).

Nosso estudo incluiu os níveis de APCR na agregação dos FR, devido ao fato deste componente estar associado com a atividade física¹⁷, fator importante para a saúde metabólica das crianças.¹⁴ Nesse sentido, Andersen et al⁸ indicam a inclusão da APCR na avaliação do risco metabólico, aprimorando os critérios diagnósticos de SM. Lerum et al¹⁸ também

sugerem que a APCR deve fazer parte da avaliação do risco metabólico, uma vez que este componente é um forte preditor de doenças CVS, permitindo a identificação precoce de crianças que possam estar em risco.

Observou-se relação direta entre o valor médio do cMetS com o número de componentes da SM. Dessa forma, o cMetS demonstra ser válido para a população infantil. Esta relação também foi observada em crianças norte-americanas, em que foi observada relação linear entre os valores médios do cMetS com o número de FR para SM. Foi encontrado valor negativo para o cMetS entre as crianças que não apresentaram FR (-1,59), bem como valor elevado (7,05) entre aquelas que apresentaram 3 ou mais FR para SM, semelhante ao encontrado no presente estudo.

O cMetS tem sido amplamente utilizado em países europeus,^{8,13,14,19,20} e nos Estados Unidos^{21,22} para avaliação do risco metabólico em escolares. No Brasil, estudo validou o cMetS para crianças (n=348), utilizando os seguintes componentes: CC, índice do *homeostasis model assessment* (HOMA), HDL-c, TG e pressão arterial média. Os autores indicam um ponto de corte de 1,86 (sensibilidade: 96,7%; especificidade: 82,7%; AUC: 0,96).²³ Ressalta-se que a utilização do cMetS, por ser uma variável contínua, é mais sensível estatisticamente, quando comparada à forma categorizada.^{24,25}

A abordagem apresentada no presente estudo é importante, uma vez que os atuais pontos de corte para diagnóstico de SM não apresentam concordância²⁶ e não há um consenso sobre o melhor critério a ser utilizado.²⁷ Além disso, o diagnóstico de SM em crianças abaixo de 10 anos de idade é feito somente pelo histórico familiar de SM, diabetes tipo II, dislipidemia, DCV, HAS e/ou obesidade, sem considerar nenhum dado laboratorial da criança.⁴ Também, destacamos a importância da utilização da variável contínua, a qual é estatisticamente mais sensível e menos propensa a erros, em comparação à forma categorizada.^{24,25}

Quando analisamos os dados por meio da ACP, observamos que APCR, CC, PAS e TG foram agrupados em um componente, ficando a glicemia e o HDL-c em um segundo componente. No entanto, estudos tem utilizado esta abordagem apenas na população juvenil. Nesse sentido, a adiposidade foi o componente principal encontrado em adolescentes americanos. A insulina, no entanto, esteve presente no componente principal, juntamente com CC e índice de massa corporal (IMC), bem como com o terceiro componente (glicemia, TG e HDLc),²⁸ demonstrando que este componente, de fato, exerce um papel central no desenvolvimento da SM.²⁹ Em adolescentes do Vietnam, a obesidade foi o fator principal encontrado por meio da ACP, a qual explicou a maior proporção dos componentes da SM.³⁰

Nosso estudo apresenta pontos fortes, como o fato de apresentar uma amostra representativa de crianças de um município do sul do Brasil. Do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que avaliou a agregação entre os FR às doenças CVS em uma amostra de crianças brasileiras. Por outro lado, destacamos também algumas limitações. Utilizamos a glicemia como marcador do metabolismo glicêmico. Sabe-se que as alterações no perfil de glicemia ainda são sutis na infância.³¹ O delineamento transversal também impossibilita afirmar qual parâmetro é mais importante para o desenvolvimento de FR metabólicos.⁷

Conclusão

A utilização do agrupamento dos FR metabólicos conseguiu identificar elevada proporção de crianças com a presença de alterações metabólicas relevantes. Além disso, o cMetS demonstrou ser válido para a população infantil.

Referências

1. Stamatakis E, Coombs N, Tiling K, Mattocks C, Cooper A, Hardy LL, et al. Sedentary time in late childhood and cardiometabolic risk in adolescence. *Pediatrics* 2015; 35:e1432-41.
2. Machado-Rodrigues AM, Leite N, Coelho-e-Silva MJ, Martins RA, Valente-dos-Santos J, Mascarenhas LPG, et al. Independent association of clustered metabolic risk factors with cardiorespiratory fitness in youth aged 11–17 years. *Ann Hum Biol* 2014; 41:271-276.
3. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Wollmer P, Andersen LB. Aerobic fitness related to cardiovascular risk factors in young children. *Eur J Pediatr* 2011; 171:705-10.
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2007.
5. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekenian V, Menezes Filho HC. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:576-82.
6. Stabelini Neto A, de Campos W, Dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr* 2014;14:42.

7. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(Suppl 1):58-66.
8. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res* 2015;2015:539835.
9. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-495.
10. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576.
11. Projeto Esporte Brasil. Manual [homepage on the Internet] 2015. Disponível em: <<http://www.proesp.ufrgs.br>> Acesso em: 04 dez. 2016.
12. Altman DG. Theoretical distributions. Anonymous. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991. pp. 68-70.
13. Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Prev Med* 2003;37:363-7.

14. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006;368:299-304.
15. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:17.
16. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* 2016;50:1-13.
17. Moore JB, Beets MW, Barr-Anderson DJ, Evenson KR. Sedentary time and vigorous physical activity are independently associated with cardiorespiratory fitness in middle school youth. *J Sports Sci* 2013;31:1520-5.
18. Lerum Ø, Aadland E, Andersen LB, Anderssen SA, Resaland GK. Validity of noninvasive composite scores to assess cardiovascular risk in 10-year-old children. *Scand J Med Sci Sports* (2017). doi: 10.1111/sms.12826.
19. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia* 2014;57:940-9.

20. Andersen LB, Bugge A, Dencker M, Eiberg S, El-Naaman B. The association between physical activity, physical fitness and development of metabolic disorders. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(Suppl 1):29-34.
21. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:8.
22. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol* 2010;20:843-51.
23. Villa JKD, Silva AR e, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF da R. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul de Pediatr* 2015;33:187-193.
24. Bakhshi E, McArdle B, Mohammad K, Seifi B, Biglarian A. Let continuous outcome variables remain continuous. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:1-12.
25. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology* 1992;3:434-40.
26. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, *et al.* Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr* 2017;176:241-252.

27. Weiss R, Bremer A, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
28. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005;111:1970-7.
29. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.
30. Hong TK, Trang NH, Dibley MJ. Prevalence of metabolic syndrome and factor analysis of cardiovascular risk clustering among adolescents in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Prev Med* 2012;55:409-11.
31. 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;157:821-827.

7.6 Artigo 3 – Inglês

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

Abstract

The consequences of metabolic changes are highly valued in adulthood; however, they may already be occurring in childhood. The objective of this study was to verify the risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and evaluate the validity of the continuous score of metabolic risk (cMets) in children. A cross-sectional study comprised a sample of 661 Brazilian children (356 girls) aged 6 to 9 years. The following risk factors for CVD were evaluated: waist circumference, systolic blood pressure, cardiorespiratory fitness, glucose, triglycerides and high-density cholesterol. Also, the validity of the cMetS was tested, evaluated by the sum of the Z score of each component. The results shows that the cluster of the risk factors was evidenced in 10% of the children. cMetS showed a linear relationship with the increase in the number of risk factors for CVD (no risk factor: -3.29 for boys and girls; 5 risk factors: 7.45 for boys and 7.25 for girls), being valid for the children population. It is concluded that there is a high proportion of children with clustering of risk factors for CVD and the use of cMetS seems to be valid for use in this population.

Introduction

Intensive efforts have been directed, in recent years, to identify the presence of cardiovascular risk factors in childhood and adolescence.¹⁻³ For children less than 10 years of age, the diagnosis of metabolic syndrome (MS) is only performed using family history data of MS, type II diabetes, dyslipidemia, cardiovascular diseases, hypertension and/or obesity, without considering the child's laboratory information.⁴

Although cardiometabolic alterations are subtle in the infant population, they appear slowly and progressively, and early screening is important, regardless of family history, especially in overweight children.⁵ In addition, it is estimated that MS is increasingly established as a reality in the early stages of life, largely due to behavioral changes.⁶⁻⁷

The challenges in this context are to identify the real risk factors associated with cardiovascular and metabolic complications in childhood and adolescence.⁸ However, few studies evaluate the aggregation of risk factors in children, especially in Brazil. In this perspective, this study aims to verify the set of cardiovascular risk factors and to evaluate the validity of the continuous score of metabolic risk in children.

Method

Participants

In this cross-sectional study, data from 661 children (356 female) were used, belonging to a larger research consisted of 2,400 schoolchildren, called "School Health - Phase III". The sample consist of schoolchildren aged six to nine years of age, from public and private schools from the city of Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul state in the southern region of Brazil. The sample was randomly selected, stratified by conglomerates

(center, north, south, east and west regions of the city) and urban and rural areas. Children from 25 schools, from public and private network, were evaluated. Children whose parents or guardians signed the consent form were enrolled in the study. All parents or guardians were informed about the study's objectives. The study was approved by the Committee of Ethics in Research with Human Subjects of the University of Santa Cruz do Sul (UNISC), under number 37338314.6.0000.5343.

Measurements

Waist circumference (WC) was assessed for obesity evaluation. An inelastic tape with resolution of 1 mm was used, considering as reference the minimum circumference between the iliac crest and the rib cage.⁹ Systolic blood pressure (SBP) was evaluated at rest, with a sphygmomanometer and stethoscope on the right arm and a cuff suitable for the children perimeter, according to the international guidelines of hypertension.¹⁰ The six-minute run-walk test assessed cardiorespiratory fitness level (CRF), as recommended by Sport Brazil Project.¹¹

Risk factors for clustering analysis

Z-scores by age and gender were computed for all risk factors (WC, SBP, glucose, TG, HDL-c and CRF). The values of HDL-c and CRF were multiplied for -1, due to its inverse relationship with risk factors for cardiovascular diseases. Children with more than 1 SD in the score were considered at risk. To construct the clustered risk score, z-scores of each individual risk factors were summed in logistic regression. The upper quartile of TG, WC, systolic BP and glucose and the lower quartile of HDL-c and CRF were defined to be 'at

risk'. MS risk score was considered a binomial distributed variable and the proportion of expected children with 0 to 6 risk factors was calculated using the binomial formula,¹² used by Andersen et al.¹³ The expected proportions from a binomial distribution for zero to six risk factors were: 0.178, 0.356, 0.297, 0.132, 0.057, 0.0044, and 0.0002, respectively. However, any of the children evaluated exhibited all the six risk factors. Thus, we calculated the expected proportions for the presence of zero to five risk factors: 0.237, 0.396, 0.264, 0.088, 0.015 and 0.001, respectively. The observed proportions were 0.258, 0.304, 0.225, 0.112, 0.077, 0.022 for zero to five risk factors, respectively.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA). First, children were recoded into two age groups: 6-7 years and 8-9 years old. However, as no significant differences were found, we analyzed all children together. The continuous variables were described as mean and standard deviation (SD) or mean and 95% confidence interval (CI). Independent t test (continuous variables) or qui-square test (for categorical variables) were used to compare the sample characteristics by sex.

Principal component analysis (PCA) was used to analyze the clustering of risk factors for MetS. We used the Varimax rotation, with Kaiser normalization. The Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) test and Bartlett's test for sphericity were used to examine the sampling adequacy for use PCA. For KMO test, values between 0.5 and 1.0 showed that PCA was appropriated. For boys and girls, we found values of 0.598 and 0.651, respectively. The Bartlett's test also indicated that the analyses could be performed ($p < 0.05$). For each variable in PCA, values with factor load > 0.40 were considered pertinent.

Results

Table 1 shows the sample characteristics, stratified by sex. Girls presented higher triglycerides than boys, whereas boys exhibited higher HDLc and CRF than girls.

Table 1. Sociodemographic and metabolic characteristics of children

	Male (N=305)	Female (n=356)	p
Living area			
Urban	250 (82.0)	299 (84.0)	0.490
Rural	55 (18.0)	57 (16.0)	
Socioeconomic level			
High	140 (45.9)	161 (45.2)	0.958
Middle	155 (50.8)	182 (51.1)	
Low	10 (3.3)	13 (3.7)	
Skin color			
White	239 (78.4)	282 (79.2)	0.488
Black	23 (7.5)	32 (9.0)	
Brown/mulatto	39 (12.8)	35 (9.8)	
Yellow	4 (1.3)	5 (1.4)	
Indigenous	-	2 (0.6)	
WC (cm)	61.6 (8.8)	60.7 (9.1)	0.202
SBP (mmHg)	100.3 (12.5)	98.6 (12.8)	0.085
Glucose (mg/dL)	88.4 (9.6)	87.0 (10.6)	0.088
Triglycerides (mg/dL)	61.7 (30.8)	66.7 (29.9)	0.035
HDL cholesterol (mg/dL)	63.7 (11.5)	60.7 (12.1)	0.001
Cardiorespiratory fitness (meters)	869.5 (147.4)	780.8 (130.3)	<0.001
Continuous metabolic risk score	-0.05 (3.14)	-0.04 (3.3)	0.971

Qui-square test for categorical variables; independent t test for continuous variables; significant differences for $p < 0.05$.

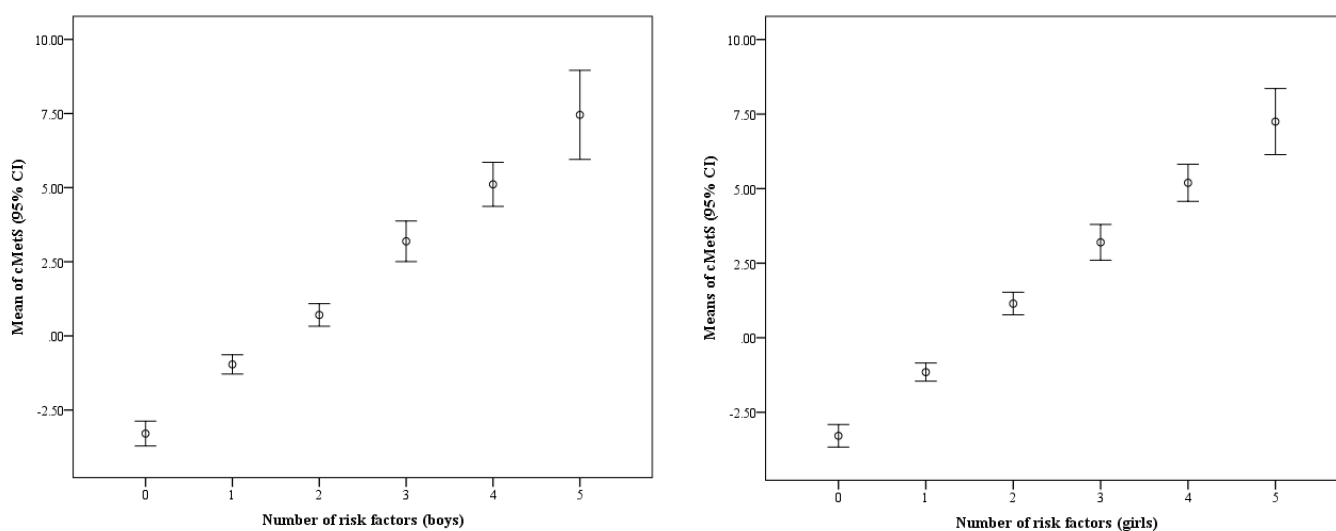
The presence of clustered risk factors in children was 21.3% (three to five risk factors). The degree of clustering risk factors was assessed between the ratio of observed/expected risk factors. Ratios significantly higher were found in children with four (OR: 5.18) and five (OR: 22.71) risk factors (see Table 2).

Table 2. Presence of clustered risk in children and odds ratio for observed/expected risk factors

	Presence of clustered risk n (%)	OR (95% CI)
0 RF	163 (25.8)	1.09 (0.91-1.30)
1 RF	192 (30.4)	0.77 (0.65-0.91)
2 RF	142 (22.5)	0.85 (0.71-1.03)
3 RF	71 (11.3)	1.28 (1.00-1.64)
4 RF	49 (7.8)	5.18 (3.87-6.93)
5 RF	14 (2.2)	22.71 (13.37-38.57)
3 or more RF	134 (21.3)	2.04 (1.69-2.47)
4 or more RF	63 (10.0)	6.24 (4.81-8.10)

RF: risk factors; OR: odds ratio; CI: confidence interval

The comparison of cMetS with number of risk factors clustered shows a linear relationship, for boys and girls (Figure 1), demonstrating the validity of cMetS. Children without risk factors presented a negative cMetS (boys: -3.29; 95% CI: -3.71; -2.87; girls: -3.29; 95% CI: -3.66; -2.91). For five risk factors, the means of cMetS were 7.45 for boys (95% CI: 5.95; 8.96) and 7.25 for girls (95% CI: 6.14; 8.36).

**Figure 1.** Mean and 95% confidence interval for cMetS according number of clustered risk factors, for boys and girls

PCA shows that the main variables grouped were CRF, TG, WC and SBP for boys (30.1% of the variance explained) and the same variables, in addition to HDLc, for girls (33.6% of the variance explained). Glucose stayed in the background in both sexes (19.7 and 17.8% of the variance explained) (Table 3).

Table 3. Principal component analysis of risk factors among boys and girls

	Boys		Girls	
	Component 1	Component 2	Component 1	Component 2
CRF	-0.612	0.173	-0.571	0.078
SBP	0.658	-0.088	0.578	0.023
WC	0.789	0.046	0.765	0.144
TG	0.501	0.180	0.648	0.092
HDLc	-0.263	0.693	-0.572	0.450
Glucose	0.233	0.795	0.149	0.911
Variance explained (%)	30.1	19.7	33.6	17.8

CRF: cardiorespiratory fitness; SBP: systolic blood pressure; WC: waist circumference; TG: triglycerides; HDLc: high-density lipoprotein. Values in bold represent variables with factor load >0.4.

Figure 2 shows the spatial conformation of risk factors, for boys and girls. We observed that the variables are grouped, except for glucose.

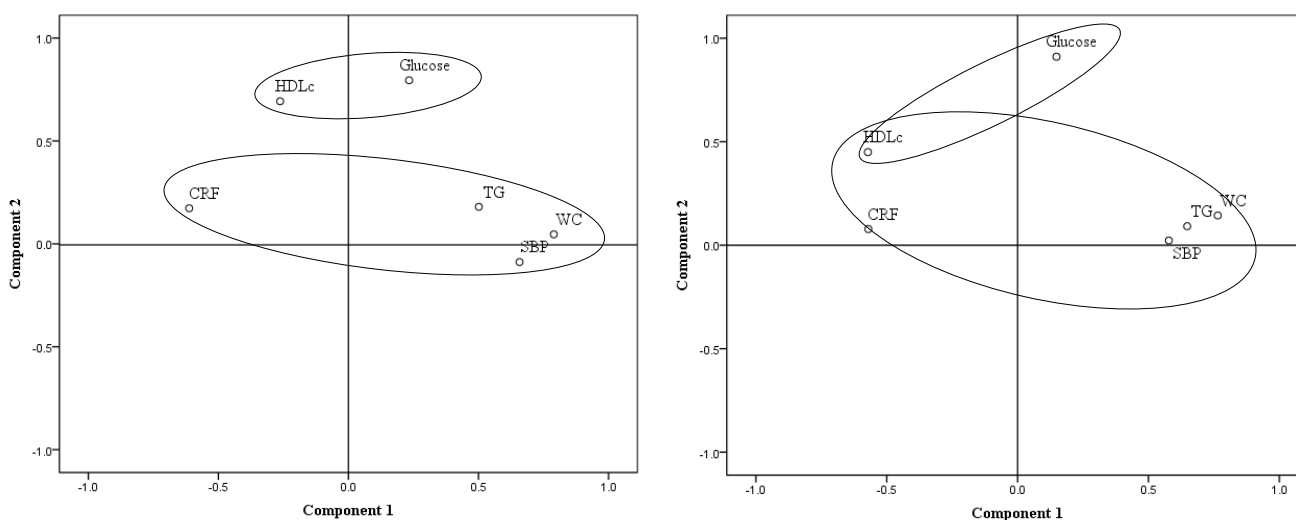


Figure 2. Principal component analysis showing the relationship between the risk factors, for boys and girls, respectively

Discussion

The present study evaluated the grouping of MR risk factors in children. The presence of 4 or 5 risk factors was observed in 10%. In addition, 21.3% of the children had 3 or more risk factors. It was also possible to observe that cMetS is valid for use in the pediatric population, since it is directly related to the number of cardiovascular risk factors. It was evidenced that CRF, SBP, WC and TG are the main components among the indicators of MS in the children evaluated.

When evaluating the groupings of cardiovascular risk factors, a study by Andersen et al¹⁴ found 10.6% of students from Denmark, Estonia and Portugal with the presence of at least four risk factors. The use of this approach seems to be able to detect a higher proportion of children with metabolic risk, since the presence of MS according to the current diagnostic criteria presents a low prevalence in the infant-juvenile population.¹⁵ A national study showed the presence of MS in only 2.6% of the adolescents evaluated, using the IDF⁴ criteria for diagnosis.¹⁶ However, it should be noted that this study was carried out with adolescents, not in children, which was the focus of our research.

Analyzing the ratio between observed and expected values for risk factors, we observed 22.71 times more than expected for the presence of five risk factors and 5.18 times for four risk factors. In Danish children and adolescents, Andersen et al.¹³ also found higher values than expected, for five (8-9 times) and four (3 times) risk factors. However, the subjects in the study were older (9-10 years and 15-16 years), compared to the students evaluated in our study (6-9 years).

Our study included CRF levels in the aggregation of risk factors, due to the fact that this component is associated with physical activity,¹⁷ an important factor for the metabolic health of children.¹⁴ In this sense, Andersen et al.⁸ indicate the inclusion of CRF in the

evaluation of metabolic risk, improving the diagnosis of MetS. Lerum et al.¹⁸ also suggest that CRF should be part of the metabolic risk assessment, since this component is a strong predictor of cardiovascular disease, allowing the early identification of children who may be at risk.

A direct relationship between the mean value of cMetS and the number of MetS components was observed. In this way, cMetS proves to be valid for the child population. This relationship was also observed in North American children, where a linear relationship between cMetS mean values was observed with the number of risk factors for MetS. A negative value was found for cMetS among children who did not present a risk factor (-1.59) and a high value (7.05) among those who presented three or more risk factors for MetS (Eisenmann et al., 2010), similar to that found in the present study.

cMetS has been widely used in European countries^{8,13,14,19,20} and in the United States^{21,22} for the evaluation of metabolic risk in schoolchildren. In Brazil, a study validated cMetS for children (n = 348), using the following components: WC, HOMA, HDL-c, TG and mean arterial pressure. The authors indicate a cutoff point of 1.86 (sensitivity: 96.7%, specificity: 82.7%, AUC: 0.96).²³ It should be pointed out that the use of cMetS, being a continuous variable, is more statistically sensitive when compared to the categorized form.^{24,25}

The approach presented in the present study, therefore, is necessary, since the current cutoff points for the diagnosis of MS are not concordant²⁶ and there is no consensus on the best criterion to be used.²⁷ In addition, the diagnosis of MS in children younger than 10 years is made only by family history of MS, diabetes type II, dyslipidemia, cardiovascular diseases, arterial hypertension and/or obesity, without considering any laboratory data of the child.⁴

When we analyzed the data through PCA, we observed that CRF, WC, SBP and TG were grouped into one component, with glucose and HDLc being a second component. However, studies have used this approach only in the juvenile population. In this sense,

adiposity was the main component found in American adolescents. Insulin, however, was present in the main component, along with WC and BMI, as well as with the third component (glucose, TG and HDLc),²⁸ demonstrating that this component, in fact, plays a central role in the development of MS.²⁹ In adolescents from Vietnam, obesity was the main factor found through PCA, which explained the greater proportion of the components of MS.³⁰

The study presents strengths, such as the fact of presenting a representative sample of children from a municipality in southern Brazil. To our knowledge, this is the first study to evaluate the aggregation among risk factors for cardiovascular diseases in a sample of Brazilian children. On the other hand, we also highlight some limitations. We use glucose as a marker of glycemic metabolism. It is known that changes in glucose profile are still subtle in childhood.³¹ The cross-sectional design also makes it impossible to state which parameter is most important for the development of metabolic risk factors.⁷

Conclusion

The use of clustering of metabolic risk factors was able to identify a high proportion of children with the presence of relevant metabolic alterations. In addition, the continuous score for metabolic risk assessment was found to be valid for the infant population.

References

1. Stamatakis E, Coombs N, Tiling K, Mattocks C, Cooper A, Hardy LL, et al. Sedentary time in late childhood and cardiometabolic risk in adolescence. *Pediatrics* 2015; 35:e1432-41.

2. Machado-Rodrigues AM, Leite N, Coelho-e-Silva MJ, Martins RA, Valente-dos-Santos J, Mascarenhas LPG, et al. Independent association of clustered metabolic risk factors with cardiorespiratory fitness in youth aged 11–17 years. *Ann Hum Biol* 2014; 41:271-276.
3. Dencker M, Thorsson O, Karlsson MK, Lindén C, Wollmer P, Andersen LB. Aerobic fitness related to cardiovascular risk factors in young children. *Eur J Pediatr* 2011; 171:705-10.
4. International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2007.
5. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Metabolic syndrome in children and adolescents: doubts about terminology but not about cardiometabolic risks. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:576-82.
6. Stabelini Neto A, de Campos W, Dos Santos GC, Mazzardo Junior O. Metabolic syndrome risk score and time expended in moderate to vigorous physical activity in adolescents. *BMC Pediatr* 2014;14:42.
7. Andersen LB, Sardinha LB, Froberg K, Riddoch CJ, Page AS, Anderssen SA. Fitness, fatness and clustering of cardiovascular risk factors in children from Denmark, Estonia and Portugal: the European Youth Heart Study. *Int J Pediatr Obes* 2008;3(Suppl 1):58-66.

8. Andersen LB, Lauersen JB, Brønd JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res* 2015;2015:539835.
9. Taylor RW, Jones IE, Williams SW, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490–495.
10. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, et al. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555-576.
11. Projeto Esporte Brasil. Manual [homepage on the Internet] 2015. Available in: <<http://www.proesp.ufrgs.br>> Accessed in: 04 dez. 2016.
12. Altman DG. Theoretical distributions. Anonymous. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991. pp. 68-70.
13. Andersen LB, Wedderkopp N, Hansen HS, Cooper AR, Froberg K. Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Prev Med* 2003;37:363-7.
14. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet* 2006;368:299-304.

15. Eisenmann JC. On the use of a continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol* 2008;7:17.
16. Kuschmir MCC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu GA, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saúde Pública* 2016;50:1-13.
17. Moore JB, Beets MW, Barr-Anderson DJ, Evenson KR. Sedentary time and vigorous physical activity are independently associated with cardiorespiratory fitness in middle school youth. *J Sports Sci* 2013;31:1520-5.
18. Lerum Ø, Aadland E, Andersen LB, Anderssen SA, Resaland GK. Validity of noninvasive composite scores to assess cardiovascular risk in 10-year-old children. *Scand J Med Sci Sports* (2017). doi: 10.1111/sms.12826.
19. Viitasalo A, Lakka TA, Laaksonen DE, Savonen K, Lakka HM, Hassinen M, et al. Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia* 2014;57:940-9.
20. Andersen LB, Bugge A, Dencker M, Eiberg S, El-Naaman B. The association between physical activity, physical fitness and development of metabolic disorders. *Int J Pediatr Obes* 2011;6(Suppl 1):29-34.
21. Eisenmann JC, Laurson KR, DuBose KD, Smith BK, Donnelly JE. Construct validity of a continuous metabolic syndrome score in children. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:8.

22. Okosun IS, Lyn R, Davis-Smith M, Eriksen M, Seale P. Validity of a continuous metabolic risk score as an index for modeling metabolic syndrome in adolescents. *Ann Epidemiol* 2010;20:843-51.
23. Villa JKD, Silva AR e, Santos TSS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF da R. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul de Pediatr* 2015;33:187-193.
24. Bakhshi E, McArdle B, Mohammad K, Seifi B, Biglarian A. Let continuous outcome variables remain continuous. *Comput Math Methods Med* 2012;2012:1-12.
25. Ragland DR. Dichotomizing continuous outcome variables: dependence of the magnitude of association and statistical power on the cutpoint. *Epidemiology* 1992;3:434-40.
26. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, Cadenas-Sanchez C, Breidenassel C, González-Gross M, *et al.* Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr* 2017;176:241-252.
27. Weiss R, Bremer A, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci* 2013;1281:123-40.
28. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. *Circulation* 2005;111:1970-7.

29. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-3.

30. Hong TK, Trang NH, Dibley MJ. Prevalence of metabolic syndrome and factor analysis of cardiovascular risk clustering among adolescents in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Prev Med* 2012;55:409-11.

31. 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;157:821-827.

8 CONCLUSÕES

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

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

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

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

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

10. CONSIDERAÇÕES GERAIS

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

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

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

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

ANEXOS

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

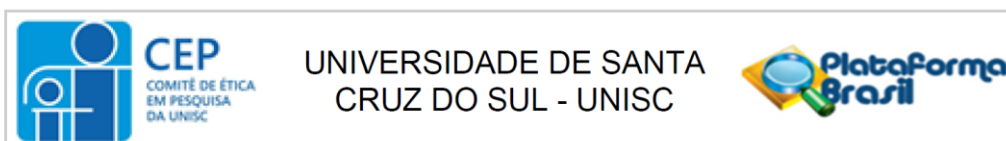
Eu, Miria Suzana Burgos, Docente do Departamento de Educação Física e Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC, coordenadora da Pesquisa intitulada “Saúde dos escolares - Fase III. Avaliação de indicadores bioquímicos, genéticos, hematológicos, imunológicos, posturais, somatomotores, saúde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

Santa Cruz do Sul, 03 de outubro de 2014

A handwritten signature in blue ink is written over a horizontal line. The signature is stylized and appears to read "Miria Suzana Burgos".

Miria Suzana Burgos

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: CÉZANE PRISCILA REUTER

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37338314.6.0000.5343

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

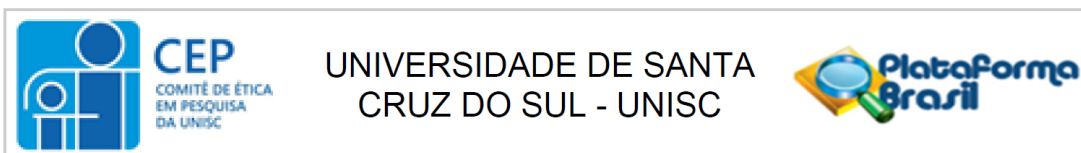
Número do Parecer: 839.178

Data da Relatoria: 20/10/2014

Apresentação do Projeto:

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

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



Continuação do Parecer: 839.178

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

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

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

Benefícios:

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

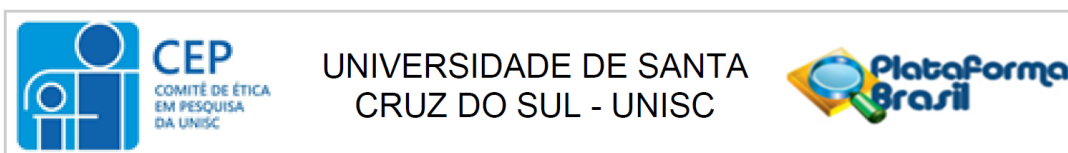
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

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



Continuação do Parecer: 839.178

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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

SANTA CRUZ DO SUL, 21 de Outubro de 2014

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

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