

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

HULLY CANTÃO DOS SANTOS

**DESEMPENHO DE DIFERENTES INDICADORES DE OBESIDADE NA
IDENTIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PARTICIPANTES DO
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-Brasil)**

**VITÓRIA
2021**

HULLY CANTÃO DOS SANTOS

**DESEMPENHO DE DIFERENTES INDICADORES DE OBESIDADE NA
IDENTIFICAÇÃO DA RESISTÊNCIA À INSULINA EM PARTICIPANTES DO
ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-Brasil)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva, área de concentração em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Mill

VITÓRIA

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

C229d Cantão dos Santos, Hully, 1993-
Desempenho de diferentes indicadores de obesidade na identificação da resistência à insulina em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) / Hully Cantão dos Santos. - 2021.
92 f. : il.

Orientador: José Geraldo Mill.
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Resistência à Insulina. 2. Obesidade. I. Mill, José Geraldo. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 614

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e por me conceder a graça de alcançar mais um sonho. Por me manter firme nos momentos de dificuldades e por preencher esse caminho com pessoas maravilhosas.

Aos meus pais, Manoel e Rita de Cássia, e ao meu irmão, Wesley, por sempre estarem ao meu lado, me apoiando e acreditando na minha capacidade. Obrigada por nos momentos difíceis me acolherem e me encherem de forças para continuar.

Agradeço ao meu orientador, José Geraldo Mill, por me receber como sua aluna. Por tanta paciência ao ensinar. Obrigada por compartilhar tanto conhecimento e por ser um exemplo de profissional.

Sou muito grata à minha amiga Lara, que em todos os momentos esteve comigo compartilhando seus conhecimentos e por ter aceito fazer parte de uma das produções desta dissertação. Poder contar com a sua amizade e companheirismo tornou a caminhada mais leve.

À Professora Carolina Perim de Faria, que me acompanha desde a graduação. Obrigada por tantos conselhos e carinho.

Ao Grupo Pensa, em especial a Professora Maria Del Carmen Bisi Molina, pelo acolhimento e por partilharem seus conhecimentos.

Ao Divanei por ter sempre estado disponível a sanar as minhas dúvidas.

À toda equipe ELSA-Brasil do centro de investigação do Espírito Santo por me incentivarem e me proporcionarem dias alegres de trabalho.

Às minhas amigas Lizandra, Geise, Larissa, Luana, Alana e a todos que sempre me incentivaram, torceram e comemoraram comigo cada conquista.

Agradeço também ao meu amigo Oscar por sempre me ouvir e me ajudar.

Aos membros da banca, Maria Del Carmen Bisi Molina, Vivian Cristine Luft e Maria Inês Schmidt, pelo tempo dedicado a avaliar o meu trabalho e pelas excelentes considerações que foram essenciais para o alcance deste trabalho final.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva e aos meus colegas da turma 2019/1 pelos ensinamentos. Ao André Felipe, por toda atenção e disponibilidade.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro que me permitiu a realização do mestrado.

RESUMO

Trata-se de uma dissertação de mestrado cujo objetivo foi avaliar o desempenho de diferentes IO na identificação da RI. A dissertação foi estruturada em dois artigos: um artigo de revisão sistemática e um artigo original utilizando os dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). O artigo de revisão avaliou a associação entre os IO e a RI por meio de estratégias de buscas nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *LILACS*, *IBECS-ES* e *MedCarib* até abril de 2019. Foram incluídos 12 artigos e foi observada associação positiva entre indicador de obesidade e HOMA-IR em todos os estudos. O indicador de obesidade que mais esteve positivamente associado ao HOMA-IR foi o IMC, seguido da circunferência da cintura. O segundo artigo teve como objetivo analisar pontos de corte de diferentes indicadores de obesidade para identificar a presença de RI calculada pelo HOMA-IR em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor. A amostra foi constituída de 12.257 participantes. Avaliou-se o desempenho do Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), e relação cintura-estatura (RCE). A RI foi avaliada por meio do índice HOMA-IR considerando como desfecho os valores acima do P75. A associação entre os IO e o HOMA-IR foram analisadas por meio da regressão logística. Os pontos de corte ideais foram determinados por meio da maximização do índice de Youden a partir das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Observou-se associação positiva entre os IO e a RI. Os três IO apresentaram desempenho semelhantes. O indicador de obesidade que apresentou maior diferença nos valores de corte entre os sexos foi a CC (homens: 96,4 cm; mulheres: 87,9 cm). Apesar de a CC ter apresentado um desempenho ligeiramente superior, recomenda-se o uso do IMC com o valor de corte de 27,0 Kg/m² para homens e mulheres, independente do grupo étnico, para prever a RI na atenção primária, visto que o seu desempenho foi similar à CC e para a sua obtenção são necessárias medidas simples. Os achados de ambos os estudos demonstraram que o IMC pode ser utilizado no rastreamento da RI de forma satisfatória podendo ser empregado como estratégia preventiva do desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência à Insulina; Índice de Massa Corporal; Circunferência da Cintura; Razão Cintura-Estatura; Obesidade.

ABSTRACT

This is a master's thesis whose objective was to evaluate the performance of different IO in identifying IR. The dissertation was divided into two articles: a systematic review article and an original article using data from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). The review article evaluated the association between OI and IR through search strategies in Medline, Pubmed, LILACS, IBECES-ES and MedCarib databases until April 2019. Twelve articles were included and a positive association was observed between the indicator of obesity and HOMA-IR in all studies. The obesity indicator that was most positively associated with HOMA-IR was BMI, followed by waist circumference. The second article aimed to analyze the cutoff points of different obesity indicators to identify the presence of IR calculated by HOMA-IR in men and women of different race/color groups. The sample consisted of 12,257 participants. The performance of the Body Mass Index (BMI), waist circumference (WC), and waist-to-height ratio (WHtR) were evaluated. IR was assessed using the HOMA-IR index, considering values above P75 as an outcome. The association between IO and HOMA-IR was analyzed using logistic regression. The optimal cutoff points were determined by maximizing the Youden index from the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. There was a positive association between OI and IR. The three IOs showed similar performance. The obesity indicator that showed the greatest difference in cutoff values between genders was WC (men: 96.4 cm; women: 87.9 cm). Although WC had a slightly higher performance, it is recommended to use the BMI with a cutoff value of 27.0 kg/m² for men and women, regardless of ethnicity, to predict IR in primary care, since its performance was similar to CC and simple measures are needed to obtain it. The findings of both studies demonstrated that the BMI can be used in the screening of IR in a satisfactory way and can be used as a preventive strategy for the development of DM2 and cardiovascular diseases.

Keywords: Insulin resistance; Body Mass Index; Waist Circumference; Waist-Height Ratio; Obesity

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

Figura 1: Flowchart of articles included in the systematic review.....44

ARTIGO 2

Figura 1: Fluxograma de exclusão de participantes.....67

Figura 2: Curvas ROC e a área sob a curva (AUC) de cada indicador de obesidade na identificação da resistência à insulina, segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....68

Figura 3: Curvas ROC e a área sob a curva (AUC) de cada indicador de obesidade na identificação da resistência à insulina, segundo sexo e raça/cor. ELSA-Brasil, 2008-2010.....69

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1: Main characteristics and obesity indicators of the articles included in the systematic review.....45

Tabela 2: Main aims and results of the articles included in the systematic review.....48

Tabela 3: Evaluation of articles' methodological quality according to study design: Cross-sectional, cohort and control case.....52

ARTIGO 2

Tabela 1: Características sociodemográficas, clínicas e de estilo de vida da amostra segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....70

Tabela 2: Associação de diferentes indicadores de obesidade com o HOMA-IR* em homens e mulheres. ELSA-Brasil, 2008-2010.....71

Tabela 3: Área sob a curva ROC, pontos de corte, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN para os indicadores de obesidade avaliados como preditores da resistência à insulina, segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.....72

Tabela 4: Área sob a curva ROC, pontos de corte, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN para os indicadores de obesidade avaliados como preditores da resistência à insulina, segundo sexo e raça/cor. ELSA-Brasil, 2008-2010.....73

LISTA DE SIGLAS

AGL	Ácidos graxos livres
CC	Circunferência da cintura
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assesment</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IO	Indicadores de obesidade
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCE	Relação cintura-estatura
RCQ	Relação cintura-quadril
RI	Resistência à insulina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sumário

APRESENTAÇÃO.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 RESISTENCIA À INSULINA.....	14
1.2 OBESIDADE	16
1.2.1 Índice de Massa Corporal	17
1.2.2 Circunferência da Cintura	18
1.2.3 Relação Cintura Estatura	19
1.3 DIFERENÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE GRUPOS ÉTNICOS	20
1.4 ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE COM A RESISTÊNCIA À INSULINA.....	21
2 JUSTIFICATIVA	23
3 OBJETIVOS.....	24
3.1 ARTIGO 1	24
3.2 ARTIGO 2.....	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	25
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	26
4.4 COLETA DE DADOS	27
4.4.1 Antropometria	27
4.4.2 Medidas bioquímicas	28
4.4.3 Avaliação Sociodemográfica	29
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
4.6 RECURSOS FINANCEIROS	29
5 RESULTADOS	30
5.1 ARTIGO 1	30
5.2 ARTIGO 2.....	54
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
7 REFERÊNCIAS	75
ANEXOS.....	81
ANEXO A – Cartas de aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa.....	81
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	89

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado foi desenvolvida no programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, na área de concentração em Epidemiologia, da Universidade Federal do Espírito Santo, e tem por objetivo: 1) Determinar quais indicadores de obesidade está associado a RI por meio de uma revisão sistemática e 2) Analisar pontos de corte de diferentes indicadores de obesidade para identificar a presença de RI calculada pelo HOMA-IR em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

O material está estruturado em sete capítulos, sendo que a metodologia utilizada para executar cada objetivo, bem como os resultados estão descritos separadamente no formato de dois artigos. Para a execução desse trabalho, seguiram-se as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), com exceção do primeiro artigo, que foi escrito segundo as orientações da Revista de Saúde e Pesquisa.

Nos primeiros capítulos, se encontra o embasamento teórico dos objetos do estudo e a justificativa para a sua execução. Em seguida, estão descritos os objetivos e a metodologia empregada no ELSA-Brasil. Na seção resultados, são apresentados dois artigos, um de revisão sistemática e um original, realizado com o banco de dados da linha de base do ELSA-Brasil. Por fim, é apresentada a conclusão geral, seguida das referências utilizadas para a elaboração desta dissertação. As referências de cada artigo se encontram ao final de cada um deles.

1 INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é definida como uma anormalidade metabólica resultante de uma ação defeituosa das células que não respondem aos níveis normais de insulina circulante, levando a um aumento da glicemia e o aumento compensatório da secreção de insulina (REAVEN, 1988). Essa condição está associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias e doenças cardiovasculares (DCV).

Devido a sua associação com a ocorrência de importantes doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) para a saúde pública, há um crescente interesse na realização do seu diagnóstico precoce. Um dos métodos diagnósticos utilizado é o cálculo do índice *Homeostasis Model Assesment* (HOMA-IR) por meio da fórmula “Insulina Jejum ($\mu\text{UI/mol}$) x Glicose jejum (mmol/dL) / 22,5” ou “Insulina Jejum ($\mu\text{UI/mol}$) x Glicose jejum (mg/dL) / 405” (MATTHEWS et al., 1985). Embora seja uma medida indireta, é a que melhor se correlaciona com o padrão-ouro, o clampe euglicêmico-hiperglicêmico. Contudo, a necessidade de se medir os valores em jejum da glicemia e insulinemia dificulta o uso do HOMA-IR na atenção primária por ter custo elevado quando aplicado em grandes contingentes populacionais e por ser um método invasivo (VASQUES et al., 2008).

Como alternativa a esse método alguns estudos tem sugerido o uso dos indicadores de obesidade (IO) para prever a RI tanto em adultos, como em crianças (SBD, 2019). Para isso, diferentes indicadores utilizados no diagnóstico da obesidade têm sido utilizados, tais como: Índice de Massa Corporal (IMC) que identifica a obesidade geral, a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura/estatura ambas utilizadas para detectar o acúmulo de gordura central (WHO, 2000; ASHWELL; HSIEH, 2005). Trata-se, portanto de medidas eficientes no diagnóstico da RI e fáceis de serem empregadas na rotina da atenção primária à saúde (FENG; HE; CHEN, 2019; HO; LAM; JANUS, 2003; VASQUES et al., 2010; ZHANG et al., 2018).

Há evidências de que o acúmulo de gordura na região central do corpo, mais especificamente, o tecido adiposo visceral está positivamente associado à RI (NEELAND et al., 2013). Diante do exposto observa-se a necessidade de se realizar o diagnóstico precoce da RI com o intuito de poder prevenir o desenvolvimento de doenças a ela associadas, como por exemplo o DM2.

1.1 RESISTENCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio anabólico sintetizado, armazenado e secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas. Sua síntese e secreção ocorrem após o aumento da concentração de glicose plasmática. A insulina liga-se a receptores da membrana plasmática de diferentes células do organismo, desencadeando uma cascata de reações bioquímicas que culminam na transferência da glicose do espaço extracelular para o intracelular. A glicose internalizada é utilizada no metabolismo celular como intermediário do metabolismo energético ou utilizado como matéria prima para a síntese de macromoléculas de carboidratos (glicogênio), gordura (triglicerídeos neutros) ou aminoácidos e proteínas. Desta forma, a insulina é o principal hormônio anabólico que mantém a homeostase da glicose e níveis glicêmicos normais (LIN et al., 2011; TOKARZ; MACDONALD; KLIP, 2018).

Apesar de os receptores de insulina estar presentes em diversas células do organismo, a ação desse hormônio na homeostase de glicose ocorre principalmente no músculo esquelético, no tecido adiposo branco e no fígado. E a resposta desses tecidos-alvo à insulina e a outros hormônios determinam a circulação de glicose, ácidos graxos e outros metabólitos (PETERSEN; SHULMAN, 2018).

A ação defeituosa da insulina em células dos tecidos adiposo, muscular e hepático denomina-se resistência à insulina (RI), caracterizada como um estado patológico em que as células não respondem aos níveis normais de insulina circulante, resultando em elevação da glicemia e aumento compensatório da secreção de insulina (REAVEN, 1988).

Como a ação da insulina desempenha diferentes funções em várias células do organismo, a RI provoca consequências funcionais específicas do tecido-alvo. Uma variedade de doenças é acompanhada de concentrações plasmáticas aumentadas de insulina em jejum (PETERSEN; SHULMAN, 2018), na qual destaca-se o DM2 (SCHWARTZ et al., 2017), lipodistrofia, síndrome do ovário policístico (MLINAR et al., 2007), doença hepática gordurosa não alcoólica (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016), doença renal (ARTUNC et al., 2016), alterações cardiovasculares e metabólicas, como por exemplo: hipertensão arterial e aterosclerose, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e obesidade (REAVEN, 1988; DEFRONZO; FERRANNINI, 1991).

Para o diagnóstico da RI, a literatura apresenta o método padrão-ouro denominado clamp euglicêmico-hiperglicêmico. Esse analisa os efeitos de uma quantidade pré-estabelecida de insulina exógena administrada no indivíduo, além de mensurar a quantidade de insulina metabolizada pelos tecidos periféricos durante a estimulação com a insulina. No entanto, trata-se de um método invasivo, demorado e dispendioso, o que inviabiliza a sua aplicação em estudos populacionais e na prática clínica (DEFRONZO; TOBIN; ANDRES, 1979).

Outras formas de avaliar a presença da RI, são: glicemia de jejum elevada (≥ 100 e < 126 mg/dL), glicemia pós-prandial elevada e a elevação da glicemia no teste de tolerância oral à glicose (≥ 140 e < 200 mg/dL) (SBD, 2019). O índice *Homeostasis Model Assesment* (HOMA-IR) é outro método muito utilizado no diagnóstico da RI e representa uma alternativa à medida padrão-ouro, por apresentar forte correlação com essa e ser de fácil aplicação (MATTHEWS et al., 1985).

Esse índice é baseado na relação que existe entre a produção hepática de glicose e a produção de insulina pelas células beta na manutenção da homeostase glicêmica em jejum. O tecido hepático é responsável por produzir aproximadamente 90% da glicose em estado de jejum, sendo que 60% são utilizados por tecidos independentes da insulina, sobretudo o sistema nervoso central. E os 30% restante são utilizados pelos tecidos que dependem da insulina, tais como o músculo esquelético e o fígado. A insulina por sua vez, regula a produção hepática e a captação de glicose para prevenir a hipo ou hiperglicemia. Os níveis elevados de glicose ou insulina indicam a presença de RI. Dessa forma, o índice HOMA-IR identifica a RI hepática e pressupõe que essa é equivalente a RI periférica. Para o seu cálculo são necessárias a dosagem da glicemia e da insulinemia de jejum obtidas por meio de uma amostra de sangue, após 8 a 12 horas de jejum. Os valores são aplicados nas fórmulas: “Insulina Jejum ($\mu\text{UI/mol}$) x Glicose jejum (mmol/dL) / 22,5” ou “Insulina Jejum ($\mu\text{UI/mol}$) x Glicose jejum (mg/dL) / 405” (MATTHEWS et al., 1985).

Um dos aspectos importantes a ser observado na aplicação do HOMA-IR em uma determinada população é a presença de pontos de corte específicos para raça ou faixa etária referente à população estudada (VASQUES et al., 2008). Uma vez que a RI é influenciada por diversos fatores, tais como a deposição de gordura visceral, perda de massa magra, idade, prática de atividade física, e fatores dietéticos e diferenças étnicas (MLINAR et al., 2007).

Apesar do índice HOMA-IR ser muito utilizado, a falta de um consenso na literatura a respeito de pontos de corte ideais para a classificação da RI dificulta a sua utilização em estudos populacionais e principalmente na prática clínica. Além disso, o alto custo para a dosagem da insulina de jejum é um obstáculo para a aplicação desse método diagnóstico. Como alternativa a esse método, alguns estudos tem proposto o uso de indicadores de obesidade como medidas que podem prever a RI (GENOLEZE; TAMBASCIA, 2006; VASQUES, A. C. J. et al., 2008; SBD, 2019).

1.2 OBESIDADE

A obesidade é uma doença caracterizada pelo aumento do tamanho e do número de adipócitos, resultante do desequilíbrio crônico entre o consumo alimentar e o gasto energético. Sua origem é multifatorial e há interações entre a susceptibilidade genética e estímulos ambientais, além de fatores socioeconômicos (POPKIN; ADAIR; NG, 2012; SPEAKMAN; O'RAHILLY, 2012).

Já existe um consenso na literatura de que a pandemia da obesidade é um importante problema de saúde pública, acometendo indivíduos cada vez mais jovens e de diferentes grupos socioeconômicos. A obesidade, além de ser uma doença *per se*, é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de muitas outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo o DM 2, doenças cardiovasculares e outras (WHO, 2000).

Uma revisão sistemática realizada por NG et al. (2014) descreve que a prevalência de sobrepeso/obesidade no mundo vem aumentando de forma rápida e progressiva nas últimas três décadas. E que entre os anos 1980 e 2013 o excesso de peso aumentou 27,5% na população adulta.

No Brasil, o excesso de peso e a obesidade também vêm crescendo progressivamente. O levantamento realizado pelo Ministério da Saúde, por meio da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) no ano de 2018, mostrou que mais da metade da população (55,7%) tem excesso de peso. O aumento da prevalência foi maior entre as faixas etárias de 18 a 24 anos (55,7%) e entre as mulheres com aumento de 40%, enquanto os homens apresentaram crescimento de 21,7%. Quanto à obesidade, houve um aumento de 67,8% na prevalência desta condição. Nos últimos doze anos, o percentual de indivíduos portadores de obesidade passou de 11,8% em 2006 para 19,8% em

2018. Os resultados dessa pesquisa também mostram que o crescimento da obesidade foi maior entre adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos, com 84,2% e 81,1%, respectivamente. As mulheres também apresentaram uma prevalência de excesso de peso ligeiramente maior (20,7%), quando comparadas aos homens (18,7%) (BRASIL., 2019).

A classificação da obesidade é feita de acordo com a localização predominante do tecido adiposo no corpo. A principal classificação para a saúde é aquela que distingue a concentração de gordura segundo os padrões ginóide e androide. No padrão ginóide, observado principalmente nas mulheres, o tecido adiposo está localizado predominantemente na região inferior do corpo (região inferior do abdômen, nádegas, quadril e coxas). Com isso, há um menor acúmulo de gordura visceral e maior conteúdo de gordura subcutânea. Já no padrão androide, mais comum nos homens, a gordura está localizada predominantemente na região superior do corpo (abdômen e tórax), por isso também é conhecido como obesidade central, obesidade visceral ou obesidade abdominal (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013). O excesso de gordura visceral está fortemente associado aos sinais de inflamação metabólica, resistência à insulina e dislipidemias e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular e DM2 (BAHIA et al., 2012; DESPRÉS et al., 2008).

Diante das implicações causadas pela obesidade, é de extrema importância definir os métodos para a sua mensuração. Diferentes métodos para a definição da composição corporal dos indivíduos são descritos na literatura. Os métodos laboratoriais como o *Dual-energy X-ray Absorptometry* (DEXA), Ressonância Magnética e a Tomografia Computadorizada são métodos de alta precisão e exatidão na determinação da gordura localizada. No entanto, o custo para a operacionalização em estudos epidemiológicos é elevado o que inviabiliza o seu uso (NGUYEN; EL-SERAG, 2010).

Com isso, a maioria dos estudos epidemiológicos utilizam indicadores antropométricos como o Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC), Relação cintura-quadril (RCQ), medidas de pregas cutâneas, bioimpedância elétrica e outros, por serem medidas de mais fácil obtenção e de baixo custo (HEYWARD, 2001).

1.2.1 Índice de Massa Corporal

A medida mais utilizada para avaliar a obesidade geral, tanto em estudos populacionais como na prática clínica é o IMC devido a sua simplicidade, facilidade na aplicação, bem como o seu baixo custo. Este índice avalia a adequação pondero-estatural do indivíduo e é obtido por meio da fórmula “peso corporal (kg) / altura (m)²”, sendo expresso em kg/m². (WHO, 2000).

A classificação do sobrepeso e obesidade se dá segundo as faixas de IMC. Essa classificação foi criada em 1995 e, em 1997, foram feitas algumas alterações, como a criação da categoria sobrepeso que compreende a faixa entre 25,0 kg/m² e 29,9 kg/m², enquanto a obesidade passou a ser considerada em presença de valores $\geq 30,0$ kg/m² (WHO, 1998).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso desse indicador para definir o grau de severidade de sobrepeso e obesidade na população (WHO, 2000), devido a sua forte correlação com a adiposidade corporal, sendo considerado um indicador de obesidade geral (GALLAGHER et al., 2000).

No entanto, apesar de o IMC ser um indicador simples e fácil de ser aplicado, ele não é capaz de fornecer informações sobre a distribuição de gordura e composição corporal em termos da relação entre a massa muscular e a massa de tecido adiposo (FLEGAL et al., 2009). Diante disso, a OMS reconheceu a importância do uso de outros indicadores antropométricos de obesidade, tais como a CC e a RCQ, ambos mais apropriados para a obesidade central (WHO, 2011).

1.2.2 Circunferência da Cintura

A circunferência da cintura é uma medida antropométrica que apresenta forte correlação com a gordura visceral mensurada por meio da tomografia computadorizada, e é capaz de prever risco cardiovascular. Com isso, é um indicador de adiposidade comumente utilizado na prática clínica. No entanto, ressalta-se que essa associação pode variar com a idade, sexo e etnia (NGUYEN; EL-SERAG, 2010; WHO, 2011).

Apesar de ser um indicador de adiposidade central amplamente utilizado, não há um consenso entre os pesquisadores sobre qual local deve ser realizada a sua aferição. A cintura é definida como o menor perímetro localizado na região do tronco entre a crista ilíaca e as costelas

(OLIVEIRA; RODRIGUES, 2016). A OMS considera que a medida da circunferência da cintura seja realizada no ponto médio entre a crista ilíaca e o arco costal inferior (OMS, 1998).

A OMS determina que os pontos de corte utilizados para a classificação da CC sejam: ≥ 94 cm (homens) e ≥ 80 cm (mulheres) para risco aumentado de complicações metabólicas e ≥ 102 cm (homens) e ≥ 88 cm (mulheres) para risco muito aumentado de complicações metabólicas (WHO, 2000).

1.2.3 Relação Cintura Estatura

A relação cintura-estatura (RCE) é obtida por meio do cálculo “circunferência da cintura (cm) / estatura (cm)”. A ideia desse indicador vem da suposição de que, conforme a estatura do indivíduo há uma quantidade de gordura na parte superior do corpo aceitável. A vantagem de se utilizar esse indicador é devido à correção da circunferência abdominal pela altura, o que permite utilizar um único ponto de corte independente do sexo e da etnia (ASHWELL; HSIEH, 2005).

Diversos estudos populacionais vêm recomendando o uso da RCE como um bom preditor de doenças crônicas e apresentam resultados favoráveis da sua aplicação, quando comparado a outros indicadores antropométricos (ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012; ASHWELL; HSIEH, 2005; BROWNING; HSIEH; ASHWELL, 2010; GONDIM PITANGA, 2011; LEE et al., 2008; SAVVA; LAMNISOS; KAFATOS, 2013).

Um estudo realizado por (CASTANHEIRA et al., 2018), utilizando dados da linha de base do ELSA-Brasil, teve como objetivo avaliar o desempenho da RCE na predição de desfechos cardiometabólicos e comparar pontos de corte para adultos brasileiros. Seus resultados mostram que a RCE apresentou desempenho semelhante ou superior aos outros indicadores antropométricos avaliados (IMC, CC e RCE), portanto, é um índice antropométrico com bom poder discriminatório para desfechos cardiometabólicos em adultos brasileiros, indicando um ponto de corte já estabelecido anteriormente por outros autores de 0,5.

1.3 DIFERENÇAS NA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE GRUPOS ÉTNICOS

A composição corporal difere entre os grupos étnicos, essas diferenças ocorrem devido a variações específicas na quantidade de tecido adiposo, na distribuição de gordura corporal e abdominal e na deposição de gordura ectópica, mais especificamente no fígado (DESPRESS et al., 2000; CARROL et al., 2008; KOHLI et al., 2010; CHENG et al., 2012).

Estudos realizados com dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mostram que a prevalência da obesidade é maior nos afro-americanos (48,5%) do que nos brancos não-hispânicos (37,1%). Ademais, as mulheres afro-americanas apresentam maior proporção de obesidade (57,2%) comparada aos homens afro-americanos (38,2%). O mesmo foi observado na população branca não-hispânica, onde a proporção de obesidade foi maior entre as mulheres (38,7%) e menor nos homens (35,4%) (FLEGAL et al., 2016; NG et al., 2017).

Ressalta-se que as mulheres negras apresentam menos tecido adiposo visceral e mais tecido adiposo gluteofemoral quando comparado às mulheres brancas (GOEDECKE et al., 2011; LOVEJOY et al., 2001). Estudos mostram que ao avaliar as medidas antropométricas (CC, IMC e RCQ) e essas não apresentarem diferenças entre elas, observou-se que na composição corporal das mulheres pretas há menor quantidade de tecido adiposo visceral em comparação com as mulheres brancas. Dessa forma, uma determinada medida antropométrica pode revelar diferentes quantidades de tecido adiposo visceral e/ou tecido adiposo subcutâneo nos diferentes grupos étnicos/raciais. Uma vez que o excesso de tecido adiposo visceral é responsável por contribuir para o risco cardiometabólico, os pontos de corte existentes para IMC e CC podem superestimar ou subestimar o risco de desenvolver doenças cardiometabólicas nos diferentes grupos étnicos/raciais (CONWAY et al., 1995; KANALEY et al., 2003; PERRY et al., 2000).

Para a população asiática os estudos mostram que esses apresentam maior proporção de gordura corporal e maior conteúdo de gordura visceral, em comparação com brancos e afro-americanos. Estudos realizados nessa população encontraram uma associação entre o aumento de fatores de risco aterogênicos e um IMC $> 22,3 \text{ kg/m}^2$, apontando que os asiáticos com IMC acima desse valor apresentavam maiores chances de desenvolverem diabetes, DCV e pressão arterial elevada comparados aos outros grupos étnicos (DEURENBERG et al., 2003; GALLAGHER,

2004; MISRA, 2015). Com isso, a OMS considerou a adoção do ponto de corte mais baixo para sobrepeso ($\geq 23,0 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$) nessa população (WHO, 2004).

O Brasil é um país formado por uma população miscigenada, resultante de negros provenientes de diferentes regiões da África, europeus e povos indígenas nativos. O resultado do último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostra que 47,75% da população se autodeclararam brancos, 43,05% se definiram como pardos, 7,63% negros, 1,11% amarelos, 0,45% indígenas e 0,01% não reportaram cor ou raça (IBGE, 2010). Tal fato faz com que a população brasileira apresente uma especificidade genética que se difere de outras partes do mundo (GIOLO et al., 2012).

Apesar de na literatura muitos estudos abordarem as diferenças étnicas na composição corporal, há uma escassez de informações sobre o impacto da raça/etnia nas relações entre as medidas antropométricas bem como de estudos que sugerem pontos de corte adequados para cada grupo étnico/raciais, especialmente para a população brasileira. Tais informações são de grande importância para a compreensão do efeito gordura corporal e risco metabólico nesses grupos.

1.4 ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE COM A RESISTÊNCIA À INSULINA

Sabe-se que o tecido adiposo não tem apenas a função de armazenar energia sob a forma de gordura neutra, mas também tem funções endócrinas, pois sintetiza e libera na circulação sistêmica ácidos graxos e adipocinas com ação pró e anti-inflamatória (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Esse tecido é constituído de vários tipos de células, que inclui os adipócitos, células imunes (macrófagos e linfócitos), pré-adipócitos e células endoteliais. Os adipócitos são responsáveis pela secreção das adipocinas, como a leptina e adiponectina (HALBERG; WERNSTEDT-ASTERHOLM; SCHERER, 2008; SCHERER, 2006; WANG et al., 2008). A associação entre a obesidade e a RI se dá por meio de dois mecanismos fisiológicos: a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a circulação e o processo de inflamação induzido pela ativação de macrófagos.

Ainda não está completamente esclarecido como a obesidade visceral, de forma mais intensa que a obesidade geral aferida pelo IMC, influi na RI. Acredita-se que os ácidos graxos livres

(AGL) liberados pelo tecido adiposo tem um papel importante nessa relação. As células adiposas viscerais são mais resistentes à ação antilipolítica da insulina e podem liberar quantidades excessivas de AGL na circulação portal. O excesso de AGL que chega ao fígado reduz a captação da glicose pelo fígado, contribuindo para manter níveis circulantes mais elevados de glicose e triglicérides. Além disso, os AGL aumentados podem reduzir a captação de glicose muscular, ocasionando também o aumento da glicemia e gerando um estímulo mais intenso para a produção da insulina pelas células β (SZOKE; GERICH, 2005). Essa condição tem sido associada à inflamação do tecido adiposo, caracterizada pela maior secreção de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de macrófagos. Esse processo inflamatório é reconhecido como um importante elo mediador que pode ajudar a explicar a relação da obesidade com a RI e outras anormalidades metabólicas (OLEFSKY; GLASS, 2010). Ou seja, haveria nessas condições necessidade de maior liberação de insulina pelas células β para conseguir o mesmo padrão de captação de glicose pelos tecidos periféricos. A RI seria assim um antecedente do DM 2, uma condição também referenciada na literatura como pré-diabetes (PETERSEN; SHULMAN, 2018; SBD, 2019).

Os macrófagos presentes no tecido adiposo são uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias. Sua ativação libera uma variedade de quimiocinas, que por sua vez recrutam mais macrófagos. Esse aumento de macrófagos no tecido adiposo desencadeia uma resposta inflamatória crônica que induz alterações intracelulares influenciando diretamente na fosforilação dos substratos do receptor de insulina, interferindo na ação normal da insulina, criando assim, um estado de RI (OLEFSKY; GLASS, 2010).

Diante disso, estudos vêm investigando a capacidade de os indicadores de obesidade prever a RI. Uma vez que os IO são, métodos não invasivos para a avaliação que irão auxiliar no diagnóstico precoce da RI, prevenção do DM2, DCV e dislipidemias (GOLDFINE et al., 2013).

2 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que a RI está associada ao risco aumentado para o surgimento de doenças cardiometabólicas, como o DM2, dislipidemias e DCV. Portanto, seu diagnóstico precoce tem importância clínica e relevância econômica na saúde pública. Apesar do método diagnóstico ser relativamente simples, pois consiste apenas no cálculo do HOMA-IR, a necessidade de realização de exames bioquímicos dificulta a sua obtenção em grandes contingentes populacionais devido ao custo elevado da dosagem de insulina em jejum.

Uma alternativa para prever esse diagnóstico de forma simples, de baixo custo e não invasiva é a utilização de indicadores de obesidade. Tendo em vista que, a ocorrência da RI está mais associada ao maior acúmulo de tecido adiposo visceral, localizado na região central do corpo, estudos têm mostrado uma associação positiva entre as medidas como, o IMC, CC e RCE, e a capacidade preditiva para a RI. Além disso, os achados apontam que há diferença na distribuição da gordura corporal entre os diferentes grupos étnico/raciais.

Sendo assim, torna-se importante saber a capacidade de os indicadores de obesidade, como o IMC, a CC e a RCE, para identificarem a RI e qual melhor valor de ponto de corte para homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor para esses indicadores.

3 OBJETIVOS

3.1 ARTIGO 1

Determinar quais indicadores de obesidade está associado a RI por meio de uma revisão sistemática.

3.2 ARTIGO 2

Analisar pontos de corte de diferentes indicadores de obesidade para identificar a presença de RI calculada pelo HOMA-IR em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

4 METODOLOGIA

A presente dissertação foi desenvolvida por meio da elaboração de dois artigos científicos. O primeiro artigo é uma revisão sistemática da literatura científica e, o segundo artigo foi produzido a partir de dados da linha de base do ELSA-Brasil. A metodologia específica dos artigos está descrita em cada um deles, mas nessa seção será apresentada a descrição geral do ELSA-Brasil e das variáveis utilizadas no segundo artigo.

4.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O Elsa-Brasil é um estudo de coorte composto por 15.105 participantes servidores públicos de cinco universidades federais e um instituto de pesquisa, localizados em seis regiões do Brasil: Universidades Federais da Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, e Rio Grande do Sul, Universidade de São Paulo e Fundação Oswaldo Cruz/Rio de Janeiro. Esse estudo tem como objetivo investigar a incidência das doenças crônicas na população brasileira adulta, sobretudo as doenças cardiovasculares e o diabetes tipo 2. A população do estudo foi constituída pelos servidores públicos, ativos ou aposentados, de ambos os sexos, na faixa de 35 a 74 anos no momento da adesão ao estudo, das seis instituições responsáveis pela realização do projeto (AQUINO et al., 2012).

O cálculo amostral foi feito com base nos principais desfechos de interesse: DM2 e infarto agudo do miocárdio. Como a incidência de DM2 para a população brasileira é desconhecida, foi utilizado a estimativa tradicional de 1,4% de incidência a cada três anos. Essa é uma estimativa inferior ao encontrado no *Atherosclerosis Risk in Communities Study*, pois a prevalência de sobrepeso/obesidade no Brasil é inferior à dos Estados Unidos. Considerou-se o valor de alfa de 5%, com poder estatístico de 80%, prevalência de expostos de 20% e risco relativo de 2,0. A amostra estimada foi de 6.400 participantes, porém, almejou-se uma amostra aproximada de 15.000 indivíduos, com o intuito de possibilitar análises específicas por gênero e compensar possíveis perdas de segmento (AQUINO et al., 2012).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A amostra foi programada para inclusão de 15.000 participantes com distribuição equitativa entre os sexos e com cotas a serem preenchidas por década de faixa etária e por nível da função exercida na instituição (apoio, técnico ou superior). As cotas para cada instituição foram distribuídas de acordo com a população elegível de cada uma, ficando assim constituída: São Paulo: 5.000; Minas Gerais: 3.000; Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e Bahia: 2.000 cada e, finalmente, Espírito Santo com 1.000 participantes.

A existência do projeto foi divulgada em cada instituição por meio de cartazes, matérias de jornais com circulação interna e externa, entrevistas em meios de comunicação (rádio e TV) e palestras sobre a natureza do projeto em setores específicos de cada instituição. Os participantes deveriam preencher uma ficha de pré-arrolamento com dados pessoais (sexo, endereço, local e função de atuação na instituição) e dados de contato visando não extrapolar o preenchimento de cada cota. Para os locais onde o preenchimento da cota com voluntários era difícil (principalmente homens da faixa etária superior a 55 anos e funções de apoio) foi feita busca ativa por meio de consulta a listas institucionais de servidores ou divulgação do projeto nos locais onde havia mais servidores elegíveis para cada cota (AQUINO et al., 2013).

A inclusão era feita mediante preenchimento de questionário em entrevista com o pesquisador(a) do estudo. Nesta entrevista era agendado o dia para realização dos exames clínicos e laboratoriais que constituíram a linha de base do projeto (AQUINO et al., 2012). Dentre as instruções, acentuava-se a necessidade de o participante comparecer ao local dos exames em jejum de 10 a 14 horas e portando toda a urina produzida das 19:00 h às 07:00 h do dia dos exames.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não eram elegíveis para o projeto gestantes, lactantes, participantes com déficit cognitivo que impedisse a realização de entrevistas, acamados e participantes com expectativa de vida inferior a um ano. No total foram incluídos no projeto 15.105 participantes no período de agosto de 2008 a dezembro de 2010 (AQUINO et al., 2012).

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu em dois momentos, identificados como fase 1 e fase 2 da linha de base. Na fase 1, ocorrida após o recrutamento do voluntário, foi realizada a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE), seguida de uma entrevista curta de aproximadamente 40 minutos. Ao final, foram dados as instruções e o agendamento para realização da fase 2, que aconteceu em um dos seis Centros de Investigação (CI), onde todos os exames e questionários foram feitos. Os exames realizados foram: antropometria, medida da pressão arterial, eletrocardiografia, retinografia e outros (BENSENOR et al., 2013). Os questionários aplicados abordavam características sociodemográficas, hábitos de vida, atividade física, alimentação e outros (CHOR et al., 2013). Os principais dados referentes às características desta coorte foram descritos por Schmidt et al. (2015).

Foram realizados estudos pilotos para identificar e corrigir possíveis erros nos instrumentos e procedimentos adotados, além da realização de treinamentos com os entrevistadores e aferidores de exames clínicos (AQUINO et al., 2012).

4.4.1 Antropometria

A avaliação antropométrica foi realizada com o participante em jejum, de bexiga vazia, sem calçados e acessórios, trajando uniforme padronizado por cima da roupa íntima (BENSENOR et al., 2013). Todas as medidas foram feitas por avaliadores devidamente treinados e seguindo as recomendações descritas por (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988). Foram obtidas as medidas de peso corporal, altura e circunferência da cintura (CC).

Para medida do peso corporal utilizou-se uma balança eletrônica Toledo[®] (modelo 2096PP) com capacidade de 200Kg e precisão de 50g. A altura foi medida em estadiômetro de parede (Seca[®], Hamburg, BRD) com precisão de 0,1 cm. Para essa medida, o indivíduo estava em posição supina, descalço, com cabeça, nádegas e calcanhares encostados na parede. O aferidor posicionou a cabeça do participante no plano de Frankfurt e o orientou a inspirar fundo e prender a respiração sem mover a cabeça. Em seguida, a haste horizontal foi abaixada até o topo da cabeça. A leitura foi realizada com o participante afastado do estadiômetro na altura dos olhos do aferidor.

O IMC foi calculado por meio da fórmula “peso corporal (kg) / altura (m)²”. Os pontos de corte adotados na classificação do IMC dos indivíduos foram: baixo peso (IMC <18,5 Kg/m²), eutrófico (18,5 ≤ IMC < 25,0 Kg/m²), sobrepeso (25,0 ≤ IMC < 30,0 Kg/m²), obesidade (IMC ≥30,0 Kg/m²) (WHO, 1998).

Para a medida da CC, solicitou-se que o participante levantasse a parte superior do uniforme e mantivesse os braços cruzados em frente do peito. Foi feita marcação, com lápis dermatográfico, dos pontos médios entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média. A CC foi obtida com fita métrica inextensível (Sanny) no plano horizontal cruzando os dois pontos médios previamente marcados. Os pontos de corte adotados para classificação da CC foram aqueles preconizados pela OMS que considera a CC como elevada se ≥102,0 cm em homens e se ≥88,0 cm em mulheres (WHO, 1998).

A RCE foi calculada pela divisão da medida da cintura (cm) pela altura (cm). E adotou-se como ponto de corte o valor RCE ≥0,5 para indicar risco cardiometabólico, conforme recomendado pela literatura (ASHWELL; HSIEH, 2005).

4.4.2 Medidas bioquímicas

A logística de coleta de material biológico e organização do laboratório central do ELSA-Brasil foram descritas e publicada anteriormente (FEDELI et al., 2013). A coleta de sangue foi realizada em sala climatizada com temperatura mantida entre 20 e 24°C. No momento da coleta, o participante foi informado quanto ao procedimento e aplicou-se um questionário com o intuito de verificar o cumprimento das orientações fornecidas. As amostras de sangue foram obtidas com o participante em jejum e por meio da punção venosa, utilizando escalpe e tubos de coleta a vácuo. As amostras foram devidamente processadas e armazenadas no local da coleta a -80°C até ser transportadas para o Laboratório Central do projeto, localizado no Hospital Universitário de São Paulo.

As variáveis glicemia de jejum (obtida por meio do método hexoquinase enzimático) e insulina de jejum (obtida através do método imunoenzimático por pérolas) foram utilizadas para o cálculo da resistência à insulina (RI). Para isso, utilizou-se o índice *Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), que é obtido por meio da fórmula “glicemia de jejum (mg/dL) x insulina de jejum (mcU/mL) / 405”, proposta por Matthews et al. (1985). Os

pontos de corte foram construídos a partir da identificação do percentil 75 (P75) da amostra, sendo específicos para essa população. Dessa forma, foram considerados resistentes à insulina os participantes com valores de HOMA-IR \geq P75 (3,74 homens, 3,20 mulheres).

4.4.3 Avaliação Sociodemográfica

Os questionários do ELSA-Brasil foram elaborados a fim de abranger as diversas questões que cercam a complexa rede de causalidade dos desfechos de interesse (CHOR et al., 2013). As variáveis sociodemográficas usadas neste trabalho foram: sexo, categorizado em masculino e feminino; idade, agrupada em décadas (35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos, 65-74 anos); e raça/cor autorreferida durante entrevista e classificada em preta, parda, branca, amarela e indígena.

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O Protocolo de pesquisa do Projeto ELSA-Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de cada instituição que faz parte do consórcio (ANEXO A), sob os números de registro 669/06 (USP), 343/06 (FIOCRUZ), 041/06 (UFES), 186/06 (UGMG), 193/06(UFRGS) e 027/06 (UFBA). Todos os participantes assinaram ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (ANEXO B).

4.6 RECURSOS FINANCEIROS

O presente trabalho foi realizado com os dados da linha de base do ELSA-Brasil, que foi financiado pelo Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia) e pelo Ministério da Ciência e Tecnologia (Financiadora de Estudos e Projetos e do CNPq Nacional DECIT/MS/FINEP/CNPq).

5 RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1

Artigo aceito para publicação na Revista Saúde e Pesquisa.

OBESITY INDICATORS AND INSULIN RESISTANCE: A SYSTEMATIC REVIEW

INDICADORES DE OBESIDADE E RESISTENCIA À INSULINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Hully Cantão dos Santos¹, Lara Onofre Ferriani¹, José Geraldo Mill²

¹Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

²Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

Corresponding author: Hully Cantão dos Santos – E-mail: hullycantao@outlook.com

ABSTRACT: The aim of this study was to verify the obesity indicators associated with insulin resistance by a systematic review. Two independent reviewers performed a search on Medline, Pubmed, LILACS, IBECES-ES and MedCarib databases up to April 2019, which included case-control, cohort or cross-sectional studies in adults. Articles' quality was assessed by Newcastle-Ottawa Scale. PRISMA guideline for conducting the review were adopted, with protocol registered at PROSPERO. Twelve articles were included in the review. All studies reported a positive association between obesity indicators and HOMA-IR. Obesity indicator most positively associated with HOMA-IR was BMI, followed by waist circumference. Obesity indicators are associated with HOMA-IR and may be a useful tool for screening insulin resistance.

Keywords: Waist Circumference; Body Mass Index; Obesity; Insulin Resistance.

RESUMO: O objetivo desse estudo foi verificar os indicadores de obesidade associados à resistência à insulina, através de uma revisão sistemática. Dois revisores independentes realizaram uma busca nas bases de dados Medline, Pubmed, LILACS, IBECES-ES e MedCarib até abril de 2019, incluindo estudos caso-controle, coorte ou delineamento transversal, em adultos. A qualidade dos artigos foi avaliada por meio do *Newcastle-Ottawa Scale*. Foram adotadas as normas do PRISMA para a condução da revisão, com protocolo registrado no PROSPERO. Foram incluídos na revisão 12 artigos. Associação positiva entre indicador de obesidade e HOMA-IR foi observada em todos os estudos. O indicador de obesidade que mais

esteve positivamente associado ao HOMA-IR foi o IMC, seguido da circunferência da cintura. Os indicadores de obesidade estão associados ao HOMA-IR podendo ser uma ferramenta útil no rastreamento da resistência à insulina.

PALAVRAS-CHAVE: Circunferência da Cintura; Índice de Massa Corporal; Obesidade; Resistência à Insulina.

INTRODUCTION

Insulin resistance (IR) is defined as a condition in which target cells fail to respond to normal circulating insulin levels. Consequently, an increase in blood glucose and a compensatory increase in insulin secretion occur¹. Central obesity, the most common cause for IR, is characterized by the accumulation of adipose tissue at the abdominal region². However, the mechanism by which the accumulation of fat in the body's central part is associated with IR is not yet fully understood³. Adipose tissue stores energy in the form of neutral fat and performs endocrine functions, since it synthesizes and releases bioactive proteins, called adipokines, with pro and anti-inflammatory activity⁴.

Further, excess adipose tissue releases an increasing amount of free fatty acids in the blood circulation that directly affects insulin signaling, decreasing glucose uptake by skeletal muscles, stimulating the exaggerated synthesis of triglycerides and lipoproteins of very low density, and inducing increased hepatic glucose production. Consequently, blood glucose increases, closing a positive feedback cycle¹.

Obesity is therefore caused by the increase in the number and volume of adipocytes, a condition that, in recent years, has become an important public health issue in Brazil and worldwide. In fact, it affects a significant portion of the population, with an increase in the number of young people and in all socioeconomic groups. Besides being a disease, obesity is one of the most important risk factors for triggering other non-communicable chronic diseases (NCCDs)⁵. Several studies have demonstrated the association between obesity and IR in the triggering of NCCDs, such as cardiovascular diseases, Type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, polycystic ovary syndrome and fatty liver disease⁶⁻⁸.

IR diagnosis may be performed by Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment (HOMA index), obtained by $\{[\text{Fasting Insulin } (\mu\text{UI/mol}) \times \text{Fasting Glucose (mg/dL)}] / 22.5\}$, by Matthews *et al.*⁹. The above index has been a useful tool for population studies due to its easy usage and strong correlation with IR direct assessment techniques, such as the standard Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test¹⁰. In spite of the calculation's straightforwardness,

the need to collect fasting blood and insulin dosage increases the procedure's costs and impairs its application at primary health care for large population contingents¹¹.

Since, according to the literature, IR is related to obesity and to other NCCDs, several studies have shown that obesity indicators (OIs) feature a positive association with IR biochemical markers¹²⁻¹⁴. OIs depend only on anthropometric measurements and, therefore, they may be easily employed in clinical practice due to their non-invasiveness and low-cost tests. Consequently, OIs, such as body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-hip ratio (WHR), waist-height ratio (WHtR) and body fat percentage (%BF) have been employed¹⁵.

Since they are easy to obtain, the OIs may be used in screening and early identification of IR, enabling a more effective prevention of diseases associated with obesity and a possible tool within primary health care. Current article verifies which OIs are associated with IR and determines the most appropriate obesity indicator (OI) to identify this condition.

METHODOLOGY

Current article is a systematic review and its conduction, acquisition and presentation of results complied with PRISMA guideline¹⁶. Review's protocol has been registered in PROSPERO under CRD42019130849. Articles were searched in Medline, Pubmed, LILACS, IBECS-ES and MedCarib databases up to April 2019, without any language restriction or publication date. Boolean operators were used to match the following descriptors related to the OIs, IR and target age group: *obesity, overweight, body weight, body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, abdominal obesity, body fat, anthropometry, insulin resistance, Homa-index, adults*.

Search, screening and evaluation of the articles were carried out by two independent reviewers (HCS and LOF) and a consensus was established between them, in cases of inconsistencies.

Articles were selected after the evaluation of titles and abstracts and finally their full reading. At this stage, information was retrieved on the publications, which included authors, the year of publication, study site, population under analysis, study aims, obesity and IR measures collected, the mode measures were evaluated and classified (cutoff points), the association measures, adjustments and main results.

Inclusion criteria comprised studies on adults (between 18 and 65 years old), both sexes, and cross-sectional, case-control or cohort designs. Studies were excluded whether they were conducted with specific groups or people with special/hospitalized clinical conditions, such as pregnant women, postpartum women, postmenopausal women, patients with cardiovascular conditions, psychiatric diseases, diabetics, patients with some type of cancer and others.

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) was employed to evaluate the studies' methodological quality. Total score assigned for each study corresponded to the number of positive items, with a maximum of 9 points for case-control or cohort studies, and 10 points for cross-sectional studies^{17, 18}.

RESULTS

The databases search revealed 3,515 articles, of which 3,276 came from Pubmed, 220 from Medline, 11 from LILACS, 7 from IBECS-ES and 1 from MedCarib. Due to duplication, 45 articles were removed. After evaluation by titles and abstracts, 29 articles were selected for full reading. Seventeen articles were excluded and the remaining 12 articles have been included in current systematic review¹⁹⁻³⁰ (Figure 1).

All articles were published since 2009, at different databases (12/12), with samples ranging between 60 and 12,018 participants, from different continents, particularly from Asia (5/12). Most had a cross-sectional design (10/12) and people of both sexes (9/12) (Table 1).

The most employed OIs comprised BMI, WC, %BF and WHtR (10/12, 9/12, 6/12 and 4/12, respectively). Most articles presented data with more than one indicator (10/12) in their analyses. Only four studies used cutoff points to classify OIs according to established evaluation standards. As an IR measure, in six studies, the authors themselves established cut-off points in the IR assessment when using HOMA-IR (Table 1).

The relationship between OIs and IR occurred in all articles under analysis, although each had a different aim. While several articles verified the direct association between OIs and IR (7/12), others evaluated the association between OIs and cardiometabolic risk factors (5/12), with IR included in the latter. Most articles featured more than one association test (7/12) and, consequently, presented more than one measurement. In the case of association measurements, the correlation coefficients (8/12) were determined, followed by β of the regressions (5/12) and by Odds Ratio (OR) (3/12). Adjustments and stratification of the comparison groups also differed (Table 2).

In the case of dispersion measurements and central tendency of OIs compared to HOMA-IR, Lim *et al.*²⁵ reported significantly higher mean rates in weight, WC, BMI and WHtR when people with and without IR were compared (Table 2). This was similar to that observed by Kurniawan *et al.*²¹ when assessing body weight, BMI, WC and %BF between insulin non-resistant and resistant people. Park *et al.*²⁶ analyzed quartiles of change of WC and HOMA-IR in 20 years and Vasques *et al.*²⁹ checked WC, BMI, %BF, WHR and WHtR among HOMA-IR quartiles (data not shown).

On the other hand, Zhang *et al.*³⁰ assessed mean HOMA-IR rates among classification categories of nutritional status for different OIs and reported significantly higher HOMA-IR rates among obese men and women by BMI, when compared with overweight and normal weight ones, and obese by %BF, WHtR and WHR, when compared with normal classification. Janssen²⁰ investigated the prevalence of IR among BMI and WC classifications for different age groups and detected that the prevalence of IR was higher in the groups with high BMI and WC, regardless of age group (data not shown).

When Hsieh *et al.*¹⁹ assessed the relationship between insulin sensitivity and body fat distribution, they found no correlation between total body fat (TBF) and HOMA-IR (Table 2). Moreover, Kurniawan *et al.*²¹, Pourshahidi *et al.*²⁷, Sasaki *et al.*²⁸ and Vasques *et al.*²⁹ detected a moderate correlation between %BF and HOMA-IR ($r=0.438$ $p=0.00$; $r=0.33$ $p<0.0035$; $r=0.369$ $p<0.0001$; $r=0.394$ $p<0.001$, respectively). Zhang *et al.*³⁰ also found a moderate correlation between these measurements, when assessing separately by sex (men $r=0.390$ $p<0.001$; women $r=0.345$ $p<0.001$) (data not shown).

Lacerte *et al.*²² investigated the co-relationship between changes in anthropometric measurements and HOMA-IR levels in 48-month cohort and detected a high correlation rate between %BF and HOMA-IR ($r=0.54$ $p<0.01$) among people with alterations in the OIs analyzed ($n=60$). However, the correlation was moderate ($r=0.44$ $p=0.01$) when they evaluated people who increased their %BF by more than 1% over the period. In the case of other OIs, a high correlation was found between BMI and HOMA-IR ($r=0.54$ $p<0.01$) and moderate correlation between WC and HOMA-IR ($r=0.38$ $p<0.01$) for those who had an OI increase in 48 months. In the group with an increase in fat percentage by more than 1% in 48 months, the correlation between BMI and HOMA-IR was moderate ($r = 0.44$ $p=0.01$) and low ($r = 0.25$ $p=0.18$) between WC and HOMA-IR (data not shown).

The same authors also investigated the correlation between weight gain (delta BMI) and HOMA-IR during four years and found that BMI increase was associated with an increase in HOMA-IR, verified by moderate correlation ($r=0.54$; $p<0.01$) (data not shown).

When Janssen *et al.*²⁰ stratified sample by sex and age group (20-39 years n=922; 40-59 years n=781) to verify whether the relationship between high WC and cardiometabolic risk markers decreased by aging, they detected a high correlation between BMI and HOMA-IR and between WC and HOMA-IR for both sexes. Kurniawan *et al.*²² stratified their sample between resistant and non-resistant to insulin and detected a moderate correlation for these same OI and HOMA-IR (data not shown).

Moderate correlations were also found between OIs and HOMA-IR in studies by Pourshahidi *et al.*²⁷, Vasques *et al.*²⁹ (Table 2) and Sasaki *et al.*²⁸ (BMI and HOMA-IR $r = 0.422$ $p < 0.0001$ and WC and HOMA-IR $r = 0.386$ $p < 0.0001$). Zhang *et al.* (2018)³⁰ evaluated the correlation between BMI and HOMA-IR for both sexes and reported moderate correlation in women ($r = 0.484$ $p < 0.001$) and high correlation in men ($r = 0.552$ $p < 0.001$) (data not shown).

The authors also assessed the correlation between WHR and WHtR and HOMA-IR for both sexes and detected moderate correlations in both (men $r = 0.440$ $P < 0.001$; $r = 0.495$ $P < 0.001$ / women $r = 0.410$ $p < 0.001$; $r = 0.424$ $P < 0.001$, respectively). Similar results were observed by Vasques *et al.*²⁹ and by Pourshahidi *et al.*²⁷. They also detected a moderate correlation in their evaluations, except for WHR and HOMA-IR in the study by Pourshahidi *et al.*²⁷, where correlation was low and not significant, whilst OI was taken only for men (Table 2).

Only Kurniawan *et al.*²¹ analyzed the correlation between body weight and HOMA-IR and observed a moderate correlation between the measurements ($r = 0.480$ $p = 0.00$) (data not shown).

Among the studies that evaluated the association by multiple linear regression, Lacerte *et al.*²² detected a significant result between a shift from HOMA-IR to a BMI unit, even after adjustments. Association is stronger when variables related to lifestyle and metabolic capacity were added. Lajeunesse-Tremp *et al.*²³ and Lara *et al.*²⁴, who assessed BMI and the association WC - HOMA-IR, also found a significant association between these variables. Park *et al.*²⁶ also verified the association between WC and HOMA-IR and obtained significant results. Only Sasaki *et al.*²⁸ assessed the association between %BF and HOMA-IR and detected a significant association regardless of adjustment used. These authors also evaluated the relationship between BMI and WC - HOMA-IR. However, the association was only significant for BMI in Model 2 adjustment (Table 2).

In the case of associations measured by OR, all authors insisted on a positive association between OIs and HOMA-IR. Janssen²⁰ stated that people with higher BMI and WC rates were more likely to be insulin resistant. Kurniawan *et al.*²¹ found a positive association for the same

indicators and weight and %BF. Similarly, Zhang *et al.*³⁰ detected a positive association for BMI, WHtR and WHR and HOMA-IR measurements in both sexes, but not for %BF.

Table 3 gives an evaluation of the articles' methodological quality. Total scores ranged from five to ten points. Only 2/10 of the cross-sectional studies scored on all quality items evaluated. On the other hand, only 1/2 of cohort studies had maximum score. The main limitation among cross-sectional studies was the non-presentation of the non-response rate, followed by sample representativeness and sample size.

DISCUSSION

Current systematic review revealed that BMI was the OI most positively associated with HOMA-IR, not only because it was the most evaluated indicator but due to more robust associations. Association between BMI and HOMA-IR remained significant even after different adjustments. Lacerte *et al.*²² stated that association was strongest when variables related to lifestyle and aerobic capacity were added. Further, higher mean rates and prevalence of BMI and WC among insulin-resistant people or with higher HOMA-IR rates were also reported. WC was the second most evaluated and positively associated index with HOMA-IR. On the other hand, the positive association between %BF and HOMA-IR was ambiguous since it was not significant in all studies. This may be due to different methods of body composition assessment carried out in different studies. Body weight and WHtR were the OIs least evaluated in the studies.

It is noteworthy that for this review, works published in different databases were included, without any restriction on the date of publication and language. Most studies evaluated individuals of both sexes, from different parts of the world, featuring good-sized samples. Most presented good scores in methodological evaluation and guaranteed the quality of the results found in current review. Moreover, it is actually one of the few systematic reviews aimed at identifying which IO had the most robust association with IR. A meta-analysis and a bibliographic survey addressing a similar theme were found. Carried out by Zhang *et al.*³¹, the meta-analysis evaluated the association between different deposits of adipose tissue with IR. Results similar to those in current present review were reported. HOMA-IR was correlated with total body fat ($r = 0.492$, 95% CI: 0.407-0.570), BMI ($r = 0.482$, 95% CI: 0.445-0.518) and WC ($r = 0.466$, 95% CI: 0.432-0.500). The bibliographic survey made by Vasques *et al.*³² reported that WC had a better predictive capacity for IR, with more consistent results than the other

indicators evaluated. WHtR showed a positive result, but the authors pointed out that more studies were needed to consolidate it as an IR predictor. On the other hand, results with BMI and WHR were more inconsistent.

When the methodological quality of the articles was assessed, most of which presented a good score. It was decided to analyze the articles with lower scores and indicate their methodological weaknesses, as only 12 articles met the inclusion criteria and were included in the review. Although most studies evaluated people of both sexes, three articles included only men. This fact limited the comparison between the findings and the extrapolation of the results. It is well-known that men and women differ in terms of body composition and regions of adipose tissue accumulation^{33,34}. Further, women have several specificities which depend on the age group. In pre-menopause women, fat accumulation occurs mainly in the subcutaneous region, while men accumulate more adipose tissue in visceral deposits, regardless of age. On the other hand, postmenopausal women have an increase in visceral adiposity due to the reduction of endogenous estrogen production³⁵, which contributes to an increase in cardiometabolic risk, which includes IR^{36,37}.

Due to the above factors, women are at higher risk in developing IR than men, albeit depending on life stage. However, Lajeunesse-Tremp *et al.*²³ and Zhang *et al.*³⁰ detected no differences between men and women when evaluating the association between OI and IR. Similar results in both sexes may be due to the fact that women have healthier lifestyle habits, regardless of health status, with lower drinking and smoking trends^{38,39}. The latter are factors with a direct impact on OI and, consequently, on HOMA-IR.

Ethnicity is an other factor that influences IR. Studies conducted in the USA and South Africa have shown that, when compared to white women, black women have less visceral fat and greater fat accumulation in the gluteus-femoral region, albeit more resistant to insulin^{40,41}. In addition, the differences in health between ethnic groups derive from complex relationships, such as biological, socioeconomic, environmental, behavioral, and geographic characteristics, influencing the pattern of body fat distribution⁴². It is actually an important variable in studies investigating this relationship. In current review, two studies included ethnicity as an adjustment measure^{20,26}, although no association was made with this aim in view. Further, only one study comprised exclusively black individuals²³.

Janssen²⁰ detected a positive association between high BMI and WC rates with cardiometabolic risk (including IR) markers. When young people were compared with older ones, OR were attenuated by age, or rather, young people with high BMI and WC rates were more likely to develop IR when compared to older ones. Consequently, in the association

between IOs and HOMA-IR, age is an important factor. When the adjustment variables used in the studies included in this review were analyzed, it was reported that most authors included age in their model.

On the other hand, differences in the association between IO and HOMA-IR according to age were not reported by Kahn *et al.*⁴³ When the risk of increased BMI and WC measurements among individuals with higher HOMA-IR rates was compared, no significant difference was reported between age groups (20-49 years and 50 years or more). However, relative risks tended to be lower among older individuals. It was not possible to include this specific article in current review since analyses were made only by comparing the association of interest between the age groups, which included people over 65 years of age.

Limitations of current review comprised the inclusion of only two cohort studies which prevented the establishment of a causal relationship between the variables under analysis. Moreover, measurements which were part of the objective of this study have already been widely explored for various purposes. Consequently, it was difficult to determine the search strategy. In fact, search resulted in many publications that did not aim in evaluating the relationship between IOs and IR. When searching the databases, many articles were excluded due to their lack of stratification of samples by age group, evaluating similarly adults and elderly people. However, the literature shows that adults and elderly people differ physiologically and, therefore, they have to be evaluated separately, which justifies the establishment of this exclusion criterion in the selection of articles^{44,45}.

Finally, data showed the need for cohort and case-control studies to verify which OI could predict the risk of developing IR. In fact, this finding would facilitate clinical practice and could be used as a preventive strategy for cardiometabolic diseases. Further, no study exclusively on women or that controlled the women population according to the reproduction period was extant. Such deficits impair analysis on the relationship investigated due to the influence of hormonal factors in such relationship.

CONCLUSION

Current review detected a positive association between IO and IR measured by HOMA-IR, in studies conducted in different parts of the world, with diversified sample size, for both sexes and, for the most part, with good methodological quality.

There was a recent interest in the theme in adults and the need to conduct other studies, especially with a longitudinal design, to better elucidate the causal relationship between obesity and IR. In fact, OI may be an important tool in the screening and prevention of IR.

REFERENCES

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome x): an expanded definition. *Annu Rev Med.* 1993; 44: 121-31.
2. Granberry MC, Fonseca VA. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South Med J.* 1999;92:2-15.
3. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr.* 2001;131(2):354S-60S.
4. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and cellular endocrinology.* 2010;316:129-139.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894).
6. Carvalheira JBC, Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):360-367.
7. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2007; 375(1-2):20-35.
8. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016; 311(6):F1087-F1108.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412-9.
10. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- β pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52(1):32-39.

11. De Oliveira A, Cocate PG, Hermsdorff HHM, Bressa J, De Silva MF, Rodrigues JA, et al. Waist Circumference Measures: Cutoff Analyses to Detect Obesity and Cardiometabolic Risk Factors in a Southeast Brazilian Middle-Aged Men Population-- a Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*. 2014; 13: 141.
12. Matos LN, Giorelli GV, Dias CB. Correlation of anthropometric indicators for identifying insulin sensitivity and resistance. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(1):30-5.
13. Marcadenti A, Oliveira VG, Bertoni VM, Wittke E, Dourado LP, Souza RB, et al. Resistência à insulina e indicadores antropométricos em pacientes com síndrome coronariana aguda. *Rev Bras Cardiol*. 2013;26(4):259-66.
14. Jamar G, Almeida FR, Gagliardi A, Sobral MR, Ping CT, Sperandio E, et al. Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med*. 2017;135(5):462-8.
15. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:500-508.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6:1-6.
17. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Barrio JLD, Estrada JM, Gil A. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13(154):1-17.
18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis [Internet] 2008 [on 17 Sept 2018].
19. Hsieh CJ, Wang PW, Chen TY, The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1):49.
20. Janssen I. Influence of age on the relation between waist circumference and cardiometabolic risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(3):163-169.

21. Kurniawan LB, Bahrún U, Hatta M, Arif M. Body mass, total body fat percentage, and visceral fat level predict insulin resistance better than waist circumference and body mass index in health young male adults in Indonesia. *J Clin Med*. 2018; 7(5):96.
22. Lacerte G, Langlois MF, Doyon M, Brown C, Carpentier AC, Hivert MF. Differential impact of changes in adiposity distribution on insulin resistance and adiponectin variations over 4 years in normal weight young adults. *Horm Metab Res*. 2014; 46(5):354-359.
23. Lajeunesse-Trempe F, Dufour R, du Souich P, Paquette M, Kaduka LU, Christensen DL. Anthropometric measures and their association with risk factors for cardio-metabolic diseases in Kenyan adults. *Ann Hum Biol*. 2018;45(6-8):486-495.
24. Lara M, Bustos P, Amigo H, Silva C, Rona RJ. Is waist circumference a better predictor of blood pressure, insulin resistance and blood lipids than body mass index in young Chilean adults? *BMC Public Health*. 2012;12:638.
25. Lim J, Kim J, Koo SH, Kwon GC. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212963.
26. Park K, Lee DH, Erickson DJ, Himes JH, Shikany JM, Jacobs DR Jr. Association of long-term change in waist circumference with insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(2):370-376.
27. Pourshahidi LK, Wallace JM, Mulhern MS, Horigan L, Estirpe JJ, McSorley EM, et al. Indices of adiposity as predictors of cardiometabolic risk and inflammation in young adults. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(1):26-37.
28. Sasaki R, Yano Y, Yasuma T, Onishi Y, Suzuki T, Maruyama-Furuta N, et al. Association of Waist Circumference and Body Fat Weight with Insulin Resistance in Male Subjects with Normal Body Mass Index and Normal Glucose Tolerance. *Intern Med*. 2016;55(11):1425-1432.
29. Vasques ACJ, Rosado LEFPD, Rosado GP, Ribeiro RDCL, Franceschini SDCC, Geloneze B, et al. Habilidade de indicadores antropométricos e de composição corporal em identificar a resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2009;53(1):72-79.

30. Zhang R, Dong SY, Wang F, Ma C, Zhao XL, Zeng Q, et al. Associations between Body Composition Indices and Metabolic Disorders in Chinese Adults: A Cross-Sectional Observational Study. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(4):379-388.
31. Zhang M, Hu T, Zhang S, Zhou L. Associations of Different Adipose Tissue Depots with Insulin Resistance: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Sci Rep*. 2015;5:18495.
32. Vasques AC, Rosado L, Rosado G, Ribeiro RCD, Franceschini S, & Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010; 95(1):e14-e23.
33. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993;58(4):463-467.
34. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Valera RD, Torrani M, Miller K, et al. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol Sex Differ*. 2018;9(1):28.
35. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;203(1):259-269.
36. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404.
37. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-725.
38. Sánchez-López MDP, Cuellar-Flores I, & Dresch V. The impact of gender roles on health. *Women & health*. 2012;52(2):182-196.
39. Vari R, Scazzocchio B, D'Amore A, Giovannini C, Gessani S, Masella R. Gender-related differences in lifestyle may affect health status. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):158-166.
40. Goedecke JH, Evans J, Keswell D, Stimson RH, Livingstone DEW, Hayes P, et al. Reduced gluteal expression of adipogenic and lipogenic genes in black South African

- women is associated with obesity-related insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(12): E2029–2033.
41. Perry AC, Martin L. Race differences in obesity and its relationship to the sex hormone milieu. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014; 19(3): 151–161.
 42. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KAA, Smith SC, et al. International day for the evaluation of abdominal obesity (IDEA): A study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168 000 primary care patients in 63 countries. *Circulation.* 2007;116:1942–51.
 43. Kahn HS, Cheng YJ. Comparison of adiposity indicators associated with fasting-state insulinemia, triglyceridemia, and related risk biomarkers in a nationally representative, adult population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;136:7-15.
 44. De Araújo APS, Bertolini SMMG, & Junior JM. Alterações morfofisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento do sistema musculoesquelético e suas consequências para o organismo humano. *Biológicas & Saúde.* 2014; 4(12):22-34.
 45. Fachine BRA, & Trompieri N. O processo de envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. *InterSciencePlace.* 2015.

Figure 1. Flowchart of articles included in the systematic review.

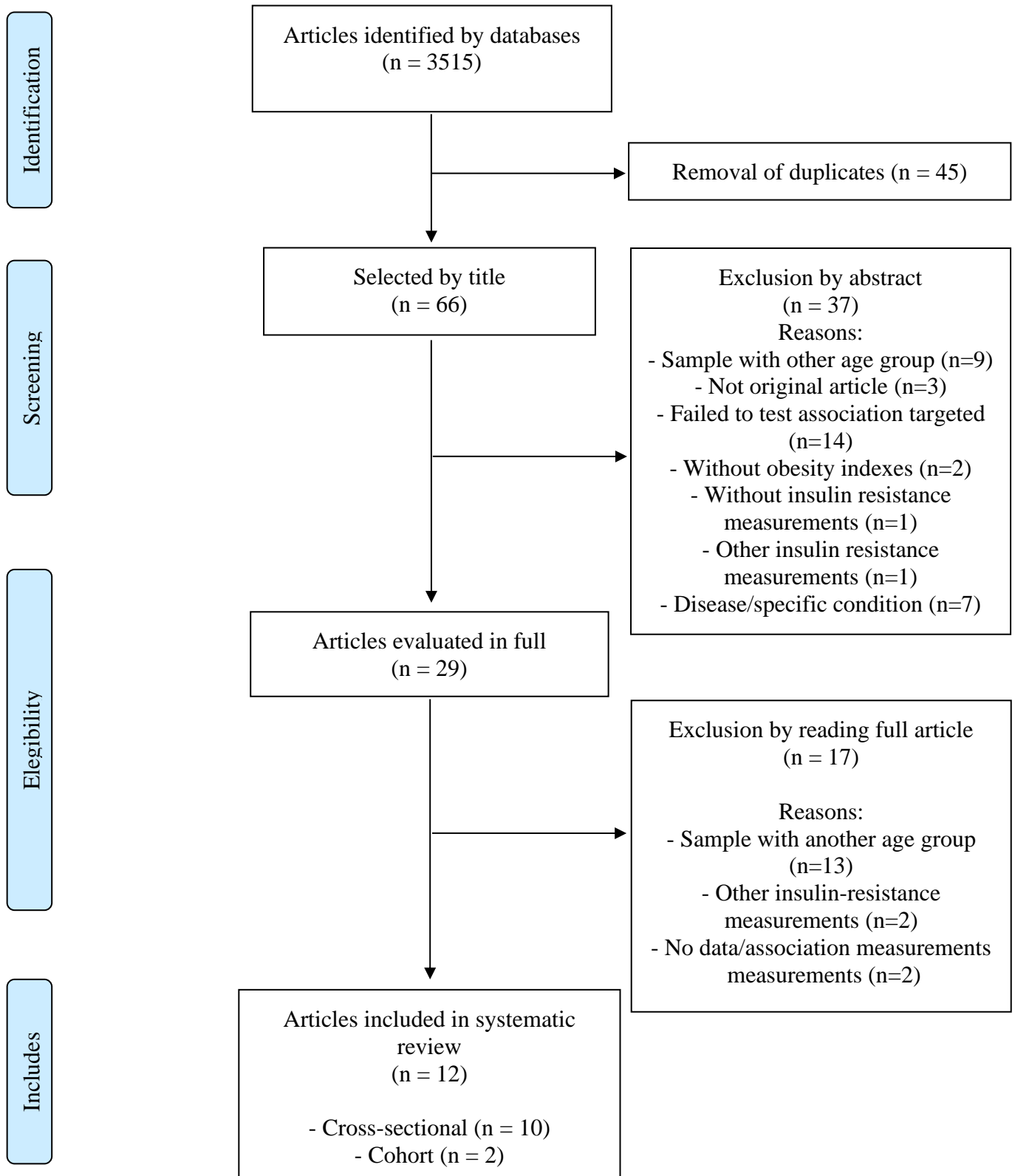


Table 1. Main characteristics and obesity indicators of the articles included in the systematic review.

Author /Year	Country	Study	Study design	Population	Obesity Indicators/ Cut points	Insulin resistance/ cut points
Hsieh et al. (2014)	Taiwan	-	Cross-sectional	328 participants: 179 men and 149 women, 41 - 59 years old	BF (cm ³)	HOMA-IR
Janssen (2009)	USA	NHANES	Cross-sectional	5,222 participants: 2,642 men and 2,580 women, ≥ 20 years old	BMI WC	HOMA-IR (Matthews et al., 1985) RI ≥ 4.28(men) ≥ 4.09(women)
Kurniawan et al. (2018)	Indonesia	-	Cross-sectional	140 adult men, 18-25 years old	BMI WC %BF	HOMA-IR: RI ≥75 percentile (RI ≥3.75)
Lacerte et al. (2014)	Canada	-	Cohort	60 participants: 42 men and 18 women	BMI WC %BF	HOMA-IR (Matthews et al., 1985)
Lajeunesse-Tremp et al. (2019)	Kenya	-	Cross-sectional	1,405 participants (rural area: 450 men and 708 women; urban area: 131 men and 116 women), 32 – 42.1 years old	BMI WC	HOMA-IR (Matthews et al., 1985)
Lara et al. (2012)	Chile	-	Cross-sectional	999 participants: 437 men and 562 women, 22 - 28 years old	BMI WC	HOMA-IR (Matthews et al., 1985) RI ≥ 2.53 (Acosta et al., 2002)
Lim et al. (2019)	Korea	KNHANES	Cross-sectional	11,149 participants: 4,777 men (45.2 ± 15.0 years old) and 6,372 women (44.3 ± 14.6 years old)	BMI WC WHR	HOMA-IR: RI >75 percentile (Lee et al., 2006; Radikova et al., 2006)
Park et al. (2010)	USA	CARDIA	Cohort	3,331 participants both sexes, 18 - 30 years old	WC	HOMA-IR (Matthews et al., 1985)
Pourshahidi et al. (2016)	North Ireland	-	Cross-sectional	192 participants: 160 men and 32 women, 18 - 40 years old	BMI: Adequate <25.0 kg/m ² Overweight 25.0–29.9 kg/m ² Obesity ≥30.0 kg/m ²	HOMA-IR (Matthews et al., 1985) RI >5.13 (Blake et al., 2010)

					WHR WHtR %BF	
Sasaki et al. (2016)	Japan	-	Cross-sectional	167 adult men	BMI: Low ≤ 18.5 and < 22.0 Adequate ≤ 22.0 and < 25.0 WC: Adequate < 85.0 cm High ≥ 85.0 cm %BF	HOMA-IR (Matthews et al., 1985)
Vasques et al. (2009)	Brazil	-	Cross-sectional	138 men, 20 - 59 years old	BMI: Adequate < 25 kg/m ² High ≥ 25 kg/m ² WC: Adequate < 94 cm High ≥ 94 cm Very High ≥ 102 cm WHR: Adequate < 0.92 High ≥ 0.92 WHR: Adequate < 0.48 High ≥ 0.48 %GC: Adequate $< 25\%$ High $\geq 25\%$	HOMA-IR (Matthews et al., 1985)
Zhang et al. (2018)	China	-	Cross-sectional	12,018 participants: 7,185 men (46.0 ± 8.8 years old) and 4,833 women 46.4 ± 9.4 years old)	BMI: adequate ≥ 18.5 and ≤ 24.0 Overweight > 24.0 and < 28.0 Obesity ≥ 28.0 %BF: Adequate $< 28\%$ (men) $< 35\%$ (women) Obesity $\geq 28\%$ (men)	HOMA-IR: High ≥ 2.9 (men) ≥ 2.2 (women)

					$\geq 35\%$ (women) WHR: Adequate < 0.96 (men) < 0.85 (women) Obesity ≥ 0.96 (men) ≥ 0.85 (women) WHtR: Adequate < 0.54 (men) < 0.51 (women) Obesity ≥ 0.54 (men) ≥ 0.51 (women)	
--	--	--	--	--	--	--

Abbreviations: BF: body fat; BMI: Body Mass Index; %BF: body fat percentage; WC: waist circumference; WHtR: waist-height ratio; WHR: waist-hip ratio; IR: insulin resistance; HOMA-IR: *Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment*.

Table 2. Main aims and results of the articles included in the systematic review.

Author / Year	Aim (s)	Measurement (s)	Main results
Hsieh et al. (2014)	- Evaluate relationship between sensitiveness to insulin, chronic inflammation and central fat distribution	Pearson´s Correlation Coefficient (r)	- <i>Adjusted by age and sex</i> GCT and HOMA-IR: r = 0.18 p=0.075
Janssen (2009)	- Determine whether relation between high WC and cardiometabolic risk markers is lowered with age	Odds Ratio (OR) and confidence interval (CI 95%)	- <i>Adjusted by sex, ethnicity and smoking</i> 20-39 years: moderate BMI and IR: OR = 4.85 IC 95% 2.11-11.17 High BMI and IR: OR = 37.99 IC 95% 17.94-80.46 (p<0.05) Moderate WC and IR: OR = 4.95 IC 95% 2.99-8.22 High WC and IR: OR = 30.41 IC 95% 17.58-52.34 (p<0.05) 40-59 years: Moderate BMI and IR: OR = 4.50 IC 95% 2.21-9.15 High BMI and IR: OR = 17.48 IC 95% 9.57-31.91 (p<0.05) Moderate WC and IR: OR = 4.49 IC 95% 2.25-8.93 High WC and IR: OR = 17.11 IC 95% 9.13-32.09(p<0.05)
Kurniawan et al. (2018)	- Evaluate the association between five obesity indicators (body weight, BMI, WC, %BF, Visceral Fat) with IR - Stratify diagnose rates to predict IR	Odds Ratio (OR) and confidence interval (CI 95%)	Weight and IR: OR = 1.065 IC 95% 1.037-1.095 p=0.00 BMI and IR: OR = 1.114 IC 95% 1.065-1.228 p=0.00 WC and IR: OR = 1.076 IC 95% 1.041-1.112 p=0.00 %BF and IR: OR = 1.227 IC 95% 1.116-1.349 p=0.00
Lacerte et al. (2014)	- Evaluation of influence of weight gain and changes in the distribution of fat in IR and in the circulating variations of adiponectin during 4 years in young adults with adequate weight	Linear regression (β) e standard deviation (SD)	- BMI changes associated with HOMA-IR change -without adjustment: β = 0.44 EP = 0.16 p=0.01 -Adjusted by sex: β = 0.51 EP = 0.19 p=0.01 -Adjusted by sex and age: β = 0.50 EP = 0.19 p=0.02 -Adjusted by sex and parents´ schooling: β = 0.51 EP = 0.20 p=0.02 -Adjusted by sex, age, parents´ schooling and consumption of fruits and vegetables: β = 0.53 EP = 0.23 p=0.03 -Adjusted by sex, age, parents´ schooling. consumption of fruits and vegetables and physical activities: β = 0.64 EP = 0.25 p=0.02 -Adjusted by sex, age, parents´ schooling. consumption of fruits and vegetables. physical activities and aerobic capacity: β = 0.83 EP = 0.25 p<0.01

Lajeunesse-Tremp et al. (2019)	- Comparing association between anthropometric features and risk factors for cardiometabolic diseases	Multiple linear regression (β)	<p>- Adjusted by age, smoking, alcoholic beverages, physical activities, energy and urban area</p> <p>Men – BMI and HOMA-IR: $\beta = 0.091$ $p < 0.05$ / WC and HOMA-IR: $\beta = 0.019$ $p < 0.05$</p> <p>Women – BMI and HOMA-IR: $\beta = 0.055$ $p < 0.05$ / WC and HOMA-IR: $\beta = 0.018$ $p < 0.05$</p>
Lara et al. (2012)	- Verify which measure of obesity, BMI or WC is the best to assess cardiovascular risk factor	Multiple Linear Regression (β) and confidence interval (CI 95%)	<p>- Adjusted by age and sex</p> <p>BMI and HOMA-IR: $\beta = 0.14$ IC 95% 0.12-0.16</p> <p>WC and HOMA-IR: $\beta = 0.06$ IC 95% 0.05-0.06</p>
Lim et al. (2019)	- Investigate efficiency of various combinations of glucose-triglyceride index and obesity indicators for IR	Mean \pm standard deviation	<p>- Comparison between groups: Non-IR and IR ($p < 0.001$)</p> <p>Weight (kg): 60.2 ± 10.5 e 67.6 ± 12.7 / CC (cm): 77.9 ± 8.8 e 85.0 ± 9.9</p> <p>BMI (kg/m^2): 22.6 ± 2.9 e 25.2 ± 3.5 / RCE: 0.48 ± 0.05 e 0.52 ± 0.06</p>
Park et al. (2010)	- Association between WC and IR (HOMA-IR), by linear models employing three WC: WC at base, linear changes at WC and fluctuation of WC, during 20 years follow-up	Multiple linear regression (β) and standard error (EP)	<p>- Adjusted by other two measurements of WC, age, sex, ethnicity, study centers, schooling and HOMA-IR in year 15</p> <p>WC from year 0 and HOMA-IR in year 20</p> <p>men ≥ 85cm and women ≥ 78cm: $\beta = 0.1213$ EP = 0.0200</p> <p>men 80 - <85cm and women 70 - <78cm: $\beta = 0.0442$ EP = 0.0182</p> <p>men 75 - <80 cm and women 66 - <70cm: $\beta = 0.0113$ EP = 0.0180</p> <p>men <75 cm and women <66 cm: Reference ($p < 0.0001$)</p> <p>Changes in WC (cm) from year 0 to year 15 and HOMA-IR in year 20</p> <p>$+1.113$ a $+3.895$: $\beta = 0.1669$ EP = 0.0204 / $+0.675$ a $+1.112$: $\beta = 0.1290$ EP = 0.0181</p> <p>$+0.322$ a $+0.674$: $\beta = 0.0749$ EP = 0.0172 / -2.770 a $+0.321$: Reference ($p < 0.0001$)</p> <p>- Adjusted WC by other two WC measurements, age, sex, ethnicity, study center, smoking, physical activity, consumption of alcoholic beverages, schooling and HOMA-IR in year 15. All co-variables except WC were measured at year 15.</p> <p>WC at year 0 and HOMA-IR at year 20</p> <p>men ≥ 85cm and women ≥ 78 cm: $\beta = 0.1211$ EP = 0.0199</p> <p>men 80 - <85cm and women 70 - <78 cm: $\beta = 0.0427$ EP = 0.0182</p> <p>men 75 - <80cm and women 66 - <70cm: $\beta = 0.0130$ EP = 0.0180</p> <p>Changes in WC (cm) from year 0 to year 15 and HOMA-IR at year 20</p>

			+1.113 - +3.895: $\beta = 0.1628$ EP = 0.0206 / +0.675 - +1.112: $\beta = 0.1274$ EP = 0.0182 +0.322 - +0.674: $\beta = 0.0739$ EP = 0.0171 / -2.770 a +0.321: Reference (p<0.0001)
Pourshahidi et al. (2016)	- Determine which body composition index is the best predictor for metabolic risk - Investigate the relation between inflammatory markers related to obesity and cardiometabolic risks	Pearson's Correlation Coefficient (r)	- Adjusted by age and sex BMI and HOMA-IR: r = 0.32 p<0.0035 / %GC and HOMA-IR: r = 0.33 p<0.0035 WC and HOMA-IR: r = 0.34 p<0.0035 / RCE and HOMA: r = 0.36 p<0.0035 - Adjusted only by age: men – WHR and HOMA-IR: r = 0.18 (not significant)
Sasaki et al. (2016)	- Investigate the relation between WC and body fat with IR in men with tolerance to glucose and adequate BMI	Multiple linear regression (β)	- Adjusted by age, BMI, WC, WH, body fat, SAP, DAP, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, e GFR, adiponectin, HbA1c and family history in diabetes BMI and HOMA-IR: $\beta = 0.112$ p<0.294 / WC and HOMA-IR: $\beta = 0.147$ p<0.176 %GC and HOMA-IR: $\beta = 0.211$ p<0.016 - Adjusted by age. BMI. WC. HC and %GC BMI and HOMA-IR: $\beta = 0.239$ p<0.020 / WC and HOMA-IR: $\beta = 0.096$ p<0.375 %GC and HOMA-IR: $\beta = 0.208$ p<0.015
Vasques et al. (2009)	- Evaluate of behavior of obesity indicators with regard to levels of HOMA-IR and determine which indicators are the most efficient to identify IR	Spearman's Coefficient of Correlations (r)	WC and HOMA-IR: r = 0.464 p<0.001 / WHR and HOMA-IR: r = 0.406 p<0.001 BMI and HOMA-IR: r = 0.377 p<0.001 / %BF and HOMA-IR: r = 0.394 p<0.001 WHR and HOMA-IR: r = 0.379 p<0.001
Zhang et al. (2018)	- Identify association between different indicators of body composition (MBI, %GC, WHR and WHtR) and metabolic parameters - Identify which index is the best predictor for metabolic parameters	Odds Ratio (OR) and confidence interval (IC 95%)	- Adjusted by age. SAP. MBI. %GC. WHtR and WHR Men – adequate BMI and HOMA-IR: OR = 3.44 IC 95% 2.90-4.91 p<0.001 High BMI and HOMA-IR: OR = 7.53 IC 95% 5.85–9.69 p<0.001 %GC and HOMA-IR: OR = 1.03 IC 95% 0.87-1.22 p=0.712 WHtR and HOMA-IR: OR = 1.48 IC 95% 1.28–1.74 p<0.001 WHR and HOMA-IR: OR = 1.46 IC 95% 1.24–1.71 p<0.001

			<p>Women – adequate BMI and HOMA-IR: OR = 2.60 IC 95% 2.19–3.09 p<0.001</p> <p>High BMI and HOMA-IR: OR = 3.59 IC 95% 2.05–6.28 p<0.001</p> <p>%BF and HOMA-IR: OR = 1.04 IC 95% 0.84–1.28 p=0.731</p> <p>WHtR and HOMA-IR: OR = 1.56 IC 95% 1.30–1.88 p<0.001</p> <p>WHR and HOMA-IR: OR = 1.25 IC 95% 1.01–1.53 p=0.037</p>
--	--	--	---

Abbreviations: BMI: Body Mass Index; WC: waist circumference; %BF: body fat percentage; IR: insulin resistance; HOMA-IR: *Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment*; WHR: waist hip ratio; WHtR: waist height ratio; TBF: total body fat; SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure.

Table 3. Evaluation of articles' methodological quality according to study design: Cross-sectional, cohort and control case.

Cross-sectional								
Author / Year	Selection				Comparison	Outcome		Total score
	Representativity of sample	Sample size	Non-response rate	Determination of exposure	Control by important or additional factor	Assessment of outcome	Statistic test	
Hsieh et al. (2014)	0	0	0	2	1	2	1	6
Janssen (2009)	1	1	1	2	2	2	1	10
Kurniawan et al. (2018)	0	0	0	2	1	2	1	6
Lajeunesse- Trempe et al. (2019)	1	1	0	2	2	2	1	9
Lara et al. (2012)	1	1	1	2	2	2	1	10
Lim et al. (2019)	1	1	0	2	2	2	1	9
Pourshahidi et al. (2016)	0	0	0	2	1	2	1	6
Sasaki et al. (2016)	0	0	0	2	2	2	1	7
Vasques et al. (2019)	0	0	0	2	0	2	1	5
Zhang et al. (2018)	1	1	0	2	2	2	1	9
Cohort								
	Selection				Comparison	Outcome		

Author / Year	Representativity of exposure	Selection of non exposure	Determination of exposure	Absent outcome at start of the study	Control by important or additional factor	Assessment of outcome	Sufficient following time	Adequacy of follow- up	Total score
Lacerte et al. (2014)	0	1	1	1	2	1	1	1	8
Park et al. (2010)	1	1	1	1	2	1	1	1	9

5.2 ARTIGO 2

Desempenho de diferentes indicadores de obesidade na identificação da resistência à insulina em função do sexo e raça/cor em participantes do ELSA-Brasil

Performance of different obesity indicators in the identification of insulin resistance in function of sex and race/color in ELSA-Brasil participants

RESUMO

Introdução: Considerando que o diagnóstico precoce da resistência à insulina (RI) é importante para a saúde pública, visto que, essa representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias e doenças cardiovasculares. O objetivo do estudo é analisar pontos de corte de diferentes indicadores de obesidade (IO) para identificar a presença de RI calculada pelo HOMA-IR em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Metodologia:** A amostra foi constituída de 12.257 participantes. Avaliou-se o desempenho do Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), e relação cintura-estatura (RCE). A RI foi avaliada por meio do índice HOMA-IR considerando como desfecho os valores acima do P75. A associação entre os IO e o HOMA-IR foram analisadas por meio da regressão logística. Os pontos de corte ideais foram determinados por meio da maximização do índice de Youden a partir das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC). **Resultados:** Observou-se associação positiva entre os IO e a RI. Os três IO apresentaram desempenho semelhantes. O indicador de obesidade que apresentou maior diferença nos valores de corte entre os sexos foi a CC (homens: 96,4 cm; mulheres: 87,9 cm). **Conclusão:** Apesar de a CC ter apresentado um desempenho ligeiramente superior, recomenda-se o uso do IMC com o valor de corte de 27,0 Kg/m² para homens e mulheres, independente do grupo étnico, para prever a RI na atenção primária, visto que o seu desempenho foi similar à CC e para a sua obtenção são necessárias medidas simples.

Palavras-chave: Resistência à insulina; Índice de Massa Corporal; Circunferência da Cintura; Razão Cintura-Estatura; Curva ROC.

ABSTRACT

Introduction: Considering that the early diagnosis of insulin resistance (IR) is important for public health, as it represents an important risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia and cardiovascular diseases. The aim of the study is to analyze cutoff points of different indicators of obesity (OI) to identify the presence of IR calculated by HOMA-IR in men and women of different race/color groups in participants of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA -Brazil). **Methodology:** The sample consisted of 12,257 participants. The performance of the Body Mass Index (BMI), waist circumference (WC), and waist-to-height ratio (WHtR) were evaluated. IR was assessed using the HOMA-IR index, considering values above P75 as an outcome. The association between IO and HOMA-IR was analyzed using logistic regression. The optimal cutoff points were determined by maximizing

the Youden index from the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves. **Results:** There was a positive association between OI and IR. The three IOs showed similar performance. The obesity indicator that showed the greatest difference in cutoff values between genders was WC (men: 96.4 cm; women: 87.9 cm). **Conclusion:** Although WC had a slightly better performance, it is recommended to use BMI with a cut-off value of 27.0 kg/m² for men and women, regardless of ethnicity, to predict IR in primary care, as its performance was similar to CC and simple measures are needed to obtain it.

Keywords: Insulin resistance; Body Mass Index; Waist Circumference; Waist-Height Ratio; ROC Curve

1. INTRODUÇÃO

A resistência à insulina é definida como uma condição em que as células não respondem aos níveis normais de insulina circulante, elevando a glicemia e resultando no aumento compensatório da secreção de insulina (REAVEN, 1988). Essa constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento do Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias e doenças cardiovasculares (DCV) (KAHN, 2003).

Seu diagnóstico pode ser realizado por diversos métodos, incluindo a glicemia elevada em jejum, a glicemia pós-prandial, a elevação da glicemia no teste de tolerância à glicose e o cálculo do HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment*), realizado a partir da glicemia e da insulinemia de jejum. O HOMA-IR foi proposto por Matthews et al. (1985) e apesar de ser uma medida indireta, é a que melhor se correlaciona com o padrão-ouro que é o clampe euglicêmico-hiperglicêmico (VASQUES et al., 2008). Entretanto, a necessidade de se medir em jejum os valores da glicemia e insulinemia limitam o seu uso na atenção primária por ser método invasivo e por ter custo elevado quando aplicado a grandes contingentes da população (DE OLIVEIRA et al., 2014; HUANG; JOHNSON; GORAN, 2002).

Estudos anteriores evidenciam que o acúmulo de gordura localizado na região central do corpo, mais especificamente o tecido adiposo visceral, está positivamente associado com a RI (NEELAND et al., 2013). Com isso, diferentes indicadores de obesidade (IO) têm sido empregados como preditores de RI tanto em adultos como em adolescentes (SBD, 2019). O diagnóstico de obesidade tem sido feito a partir de diferentes indicadores, dentre os quais destacam-se o Índice de Massa Corporal (IMC), que detecta o acúmulo de gordura global, a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura-estatura (RCE), que têm melhor desempenho

para indicar acúmulo de gordura localizada na parte abdominal (WHO, 2000; ASHWELL; HSIEH, 2005). Esses três indicadores são medidas simples de serem obtidas e têm se mostrado eficientes na avaliação da RI de maneira rápida, acessível e não invasiva (FENG; HE; CHEN, 2019; HO; LAM; JANUS, 2003; VASQUES et al., 2010; ZHANG et al., 2018).

Observa-se ainda que a distribuição de gordura corporal parece ocorrer de forma diferente entre os diferentes grupos étnicos. Estudos têm mostrado que mulheres negras, quando comparadas às mulheres brancas, apresentam menor conteúdo de gordura localizada na região central e maior acúmulo de tecido adiposo na região gluteofemoral (GOEDECKE et al., 2011; LOVEJOY et al., 2001). Enquanto os asiáticos apresentam maior percentual de gordura corporal, especificamente na região central, quando comparados aos brancos e afro-americanos (GALLAGHER, 2004). Por esse motivo, já são recomendados pontos de corte específicos para o IMC para diagnóstico de obesidade nestas diferentes populações, principalmente em asiáticos (WHO, 2004).

O Brasil é um país de grande população (cerca de 215 milhões em 2020) formada, em sua maior parte, por miscigenação entre europeus, africanos e ameríndios (GIOLO, et al., 2012). Segundo o censo de 2010 a maior parte da população era constituída de indivíduos com ancestralidade branca, seguidos de 'pardos' (etnia mista), negros de origem africana, amarelos e indígenas (IBGE, 2010). Visto que o diagnóstico precoce da RI é de grande importância para a saúde pública dada o atual crescimento da prevalência de obesidade e DM2 em todo o mundo, o presente estudo tem como objetivo: analisar pontos de corte de diferentes indicadores de obesidade para identificar a presença de RI calculada pelo HOMA-IR em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor em participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

2. METODOLOGIA

2.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal realizado com os dados coletados na linha de base do ELSA-Brasil. Foram incluídos no projeto 15.105 participantes de ambos os sexos, na faixa etária de 35 a 74 anos. Todos eram servidores públicos, ativos ou aposentados, de seis instituições de

ensino superior e pesquisa. A descrição geral do projeto e as principais características da coorte na linha de base foram publicados anteriormente (AQUINO et. al., 2012; SCHMIDT et al., 2015). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todas as instituições envolvidas, bem como pelo Comitê Nacional de Ética e Pesquisa. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Para a composição da amostra deste estudo foram excluídos os participantes com um ou mais dos seguintes critérios: relato de diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* ou uso de antidiabético oral (n=1.431), glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (n=500), glicemia 120 minutos após teste de tolerância à glicose ≥ 200 mg/dL (n=343) ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ (n=311). Ainda foram excluídos os participantes que informaram terem sido submetidos à cirurgia bariátrica (n=100). Por fim, excluiu-se os participantes com dados faltantes (n=163) das variáveis de exposição (medidas antropométricas), desfecho (HOMA-IR) ou da variável raça/cor (n=145). Após as exclusões, a amostra final foi composta por 12.257 participantes (Figura 1).

2.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados na linha de base foi realizada por entrevistadores e examinadores treinados e com protocolos e equipamentos padronizados em todos os centros de investigação (SCHMIDT et al., 2013; MILL et al., 2013).

As medidas antropométricas foram feitas seguindo as recomendações descritas por Lohman et al. (1988). O peso corporal foi obtido em balança eletrônica (Toledo, Modelo 2069PP, Brazil) com precisão de 50 g. Para essa medida, o participante se encontrava em jejum, trajando uniforme padrão com peso conhecido, descalço e após esvaziamento vesical. A altura foi medida em estadiômetro de parede (Seca[®], Hamburg, BRD) com precisão de 0,1 cm. A circunferência da cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a borda inferior do arco costal e a crista ilíaca na linha axilar média, utilizando uma fita métrica inextensível (Sanny, Brasil).

Uma amostra de sangue foi obtida em jejum noturno de 10-14 h (FEDELI et al., 2013) em tubo com fluoteto (medida da glicemia) ou EDTA (demais parâmetros bioquímicos). O soro foi separado e armazenado a -80°C até envio para o Laboratório Central do ELSA-Brasil para

dosagem de glicose (método da hexoquinase) e insulina (ensaio imunoenzimático). Outros parâmetros bioquímicos foram medidos no mesmo material.

2.3 INDICADORES DE OBESIDADE

O IMC foi obtido por meio da divisão do peso (kg) pela altura (m) ao quadrado. Sendo adotados os seguintes pontos de corte: baixo peso ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$), eutrófico ($18,5 \leq IMC < 25,0 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($25,0 \leq IMC < 30,0 \text{ Kg/m}^2$), obesidade ($IMC \geq 30,0 \text{ Kg/m}^2$) (WHO, 1998). Os pontos de corte para classificação da CC foram aqueles preconizados pela OMS que considera a CC como elevada se $\geq 102,0 \text{ cm}$ em homens e se $\geq 88,0 \text{ cm}$ em mulheres (WHO, 1998). A RCE foi calculada pela divisão da cintura (cm) pela altura (cm), adotando-se o ponto de corte $\geq 0,5$ para indicar risco cardiometabólico (ASHWELL; HSIEH, 2005).

2.3 RESISTÊNCIA À INSULINA

O HOMA-RI foi calculado pela equação “glicemia de jejum (mg/dL) x insulina de jejum (mcU/mL) / 405” (Matthews et al. (1985). Foi considerada presença de RI os indivíduos com HOMA-IR acima do percentil 75 (P75) da amostra. Dessa forma, foram considerados resistentes à insulina os participantes com valores de HOMA-IR $\geq P75$ (3,8 homens e 3,2 mulheres). Ressalta-se que apesar da ampla utilização deste método para avaliação da RI, não há consenso na literatura a respeito dos valores adequados e/ou pontos de corte para a classificação de cada população (VASQUES et al., 2008).

2.4 AVALIAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA

As variáveis sociodemográficas usadas neste trabalho foram: sexo, idade, agrupada em décadas (35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos, 65-74 anos). A raça/cor foi autorreferida e de acordo com o padrão definido pelo IBGE por meio de pergunta feita diretamente ao participante em qual, dos grupos, ele se enquadrava: brancos, pretos, pardos, asiáticos ou indígena

ANÁLISE DE DADOS

A normalidade das variáveis foi verificada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov. A distribuição das variáveis classificatórias por sexo foi testada com o teste qui-quadrado e Teste-t para amostras independentes. A associação entre os indicadores de obesidade e o HOMA-IR foram analisadas separadamente por meio da regressão logística estratificada por sexo e ajustadas para relação triglicérides HDL-c, pressão arterial diastólica e HDL-c.

O desempenho de cada indicador de obesidade em prever RI foi determinado pela construção das curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), com as respectivas áreas sob as curvas (AUC). Os valores de corte ideais dos indicadores de obesidade foram determinados por meio da maximização do índice de Youden (sensibilidade + especificidade - 1), realizando-se primeiro a comparação entre o sexo e, em seguida, a comparação segundo sexo e raça/cor.

O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. Os dados foram processados e analisados utilizando-se o programa *software Statistical Package for the Social Sciences* SPSS-19.0.

3. RESULTADOS

A tabela 1 mostra as principais características sociodemográficas e clínicas da amostra, segundo o sexo. Dos 12.257 participantes, 56,0% (n=6.858) eram mulheres. Houve predominância de brancos (54,0%) em relação aos pretos (14,7%) e pardos (28,0%). Mais da metade da população apresentava excesso de peso ($IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$) (59,3%). Entre os homens, observou-se maior média do HOMA-IR, maior percentual de hipertensão arterial e triglicérides aumentados, quando comparado às mulheres, ao passo que a frequência de LDL-c elevado não apresentou diferença entre os sexos. Em relação aos hábitos de vida, era mais frequente entre os homens a prática regular de atividade física, o tabagismo atual e ser usuário de bebida alcoólica.

Nas análises multivariadas (Tabela 2) foi observada associações significativas mesmo após a realização de todos os ajustes tanto nos homens quanto nas mulheres. Observa-se ainda que na presença de excesso de peso (avaliada pelo IMC), CC e RCE elevadas as chances de apresentarem resistência à insulina foram maiores nos homens do que nas mulheres. Além

disso, o indicador de obesidade que apresentou maior predição para a RI foi a RCE em ambos os sexos.

As curvas ROC para homens e mulheres (Figura 2) apresentaram AUC acima de 70% ($p < 0,001$) para todos os indicadores de obesidade (mínimo 77,4% e máximo 79,8%), sendo que para ambos os sexos o indicador que apresentou maior AUC foi a CC. Os pontos de corte ideais para o IMC e RCE apresentaram valores bem próximos com uma diferença de 0,18 e 0,1, respectivamente. Já para a CC o ponto de corte ideal para homens foram cerca de 9 cm maior do que em mulheres (Tabela 3).

Nas análises realizadas com o intuito de verificar se houve diferença nos pontos de corte para homens e mulheres dos diferentes grupos de raça/cor, todos os indicadores de obesidade apresentaram AUC também maiores que 70% e foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$), (Figura 3). Para os homens, a variação dos pontos de corte do IMC (mínimo 27,0 Kg/m² e máximo 27,55 Kg/m²) e da RCE (mínimo 0,55 e máximo 0,56) entre os grupos de raça/cor foi pequena. Já para a CC houve maior variação (mínimo 95,45 e máximo 97,15). Nas mulheres observa-se que a raça/cor preta apresentou os pontos de corte mais altos para todos os indicadores (Tabela 3).

As AUC (IC95%) para os homens e mulheres asiáticos foram: IMC: 0,838 (0,755-0,921) e 0,722 (0,698-0,846); CC: 0,830 (0,739-0,920) e 0,746 (0,666-0,825); RCE: 0,840 (0,759-0,930) e 0,754 (0,676-0,831) respectivamente. Já para os homens e mulheres indígenas as AUC (IC95%) foram: IMC: 0,583 (0,401-0,764) e 0,831 (0,714-0,948); CC: 0,690 (0,523-0,857) e 0,748 (0,604-0,892); 0,658 (0,504-0,812) e 0,771 (0,638-0,903) respectivamente (dados não mostrados). Contudo, o tamanho da amostra foi insuficiente para estimar um ponto de corte ideal para indivíduos asiáticos e indígenas.

DISCUSSÃO

O presente estudo confirmou estudos prévios demonstrando associação positiva entre os indicadores de obesidade e a RI (NILSON et al., 2008; CHENG et al., 2017; JAMAR et al., 2017). Na análise ROC observou-se que os três indicadores apresentaram desempenho similar. Os pontos de corte ideais para cada indicador de obesidade também foram semelhantes entre

os grupos de sexo e raça/cor, com exceção da CC que teve maior diferença entre os sexos (homens: 96,4 cm; mulheres: 87,9 cm).

Os pontos de corte ideais dos indicadores de obesidade como preditores confiáveis de RI por sexo e diferentes raças ainda são imprecisos. A maioria dos estudos realizados avaliou o desempenho da CC, uma vez que esse indicador representa a medida mais direta da obesidade abdominal e tem sido considerado como aquele que apresenta correlação mais forte com a quantidade de gordura visceral (KAHN et al., 1996).

A obesidade, principalmente a obesidade central, está positivamente associada à RI. O aumento dos níveis circulantes de ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias e a diminuição da secreção de adiponectina, seriam os mediadores da associação entre a obesidade e a RI (OLEFSKY; GLASS, 2010). Estudos conduzidos para identificar o ponto de corte ideal da CC e presença de RI encontraram valores que variaram de 82 a 93cm (TULLOCH-REID et al., 2010; TABATA et al., 2009; UZUNLULU et al., 2009; VASQUES et al., 2009). Essa variação, relativamente grande, pode ser explicada pelas variações antropométricas entre os diversos grupos étnicos. Além disso, o método adotado para medir a CC não foi exatamente o mesmo, o que pode explicar, pelo menos em parte, os resultados.

Um estudo realizado com essa mesma coorte de servidores públicos (ELSA-Brasil) analisou pontos de corte ideais da CC para homens e mulheres na identificação da síndrome metabólica e exploraram a aplicação desses valores nas diferentes faixas etárias e etnias. Os achados desse estudo foram semelhantes aos nossos, uma vez que os valores de corte para a CC prever a SM foram bem próximos (homens = 92 cm; mulheres = 86cm) aos valores encontrados para esse indicador prever a RI. Além disso, não foram observadas diferenças nos pontos de corte para os diferentes grupos de raça/cor (CARDINAL et al., 2018).

Em nosso estudo verificamos que a CC apresentou desempenho ligeiramente superior aos outros dois indicadores. Ressalta-se que a CC é uma medida de rápida execução e que necessita apenas de uma fita métrica apropriada para a obtenção. Todavia, algumas limitações também estão presentes, como por exemplo, a dificuldade de identificar precisamente os pontos anatômicos em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Além disso, a falta de consenso na literatura a respeito do local onde deve ser realizada a aferição dificulta a comparação dos resultados obtidos em diferentes estudos (PATRY-PARISIEN et al., 2012; WANG et al., 2003).

Diante dessas limitações que poderiam influenciar a acurácia da medida, os resultados encontrados neste estudo tornam-se relevantes pois mostram que o IMC também apresenta bom desempenho em todos os grupos de sexo e de raça/cor. Embora esse seja um indicador de obesidade que não diferencia o acúmulo de gordura visceral da gordura subcutânea, a necessidade de utilizar apenas a medida do peso e altura no seu cálculo facilita a sua aplicação e reprodutibilidade em grandes contingentes populacionais, representando uma alternativa atraente para ser empregada em larga escala na atenção básica onde a identificação precoce de RI é fator essencial para a prevenção do DM2 (ROTHMAN, 2008).

Em nosso estudo, os pontos de corte mais adequados, segundo o índice de Yuden, para o IMC que foram encontrados para prever a RI foram superiores aos recomendados pela OMS (1998) para identificar o indivíduo com excesso de peso ($\geq 25,0 \text{ Kg/m}^2$). Já para a CC observa-se que os valores de corte recomendados pela OMS (1998) para identificar os indivíduos com risco de desenvolver doenças cardiometabólicas ($\geq 102 \text{ cm}$ em homens; $\geq 88 \text{ cm}$ em mulheres), são superiores aos valores encontrados no presente estudo, podendo então identificar tardiamente os indivíduos resistentes à insulina. A RCE foi o indicador cujo ponto de corte em nosso estudo foi o que mais se aproximou do valor atualmente considerado ($\geq 0,5$) (ASHWELL; HSIEH, 2005).

Muito embora nosso estudo tenha sido feito com um número elevado de indivíduos situados numa ampla faixa etária (35-74 anos) e as medidas antropométricas foram obtidas com elevado grau de uniformidade nos seis centros de coleta de dados, há limitações que devam ser consideradas na generalização dos dados. Inicialmente, a amostra foi constituída de apenas uma categoria profissional (servidores públicos) que não é representativa da população brasileira. No entanto, o tamanho amostral permitiu realizar análises estratificadas por sexo e pelos três grandes grupos de raça/cor que compõem a população brasileira: brancos com uma ancestralidade predominantemente caucasiana, pretos com ancestralidade predominantemente africana e pardos com ancestralidade mista (européia, africana e ameríndica) (GIOLO, et al., 2012). A estratificação determinou redução limitada do poder estatístico do estudo. Outra limitação refere-se ao ponto de corte para definir a RI pelo valor do índice HOMA-IR, ainda não padronizado na literatura.

Assim, os achados reforçam a relação entre a RI e a obesidade. Os indicadores de obesidade são medidas úteis que podem ser utilizados no rastreio da RI com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares. Nossos achados mostram que apesar de a CC ter apresentado um desempenho ligeiramente superior, dadas as dificuldades de se coletar com acurácia essa variável, recomenda-se o uso do IMC com o valor de corte de 27,0 Kg/m² para homens e mulheres, independente do grupo étnico, para prever a RI na atenção primária. Destaca-se que os nossos dados apontam valores de corte mais sensíveis para a população não doente. O rastreamento precoce da RI pode ter grande utilidade na prevenção da atual pandemia de DM2 existente em praticamente todos os países do mundo.

REFERENCIAS

AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 2012.

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

CARDINAL, T. R. et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetol Metab Syndr**, v. 10, n. 49, 2018.

CHENG, Y.-H. et al. Body mass index and waist circumference are better predictors of insulin resistance than total body fat percentage in middle-aged and elderly Taiwanese. **Medicine**, v. 96, n. 39, 2017.

DE OLIVEIRA, A. et al. Waist circumference measures: Cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population - A cross-sectional study. **Lipids Health Dis**, v. 13, n. 1, 2014.

FEDELI, L. G. et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 63–71, 2013.

FENG, J.; HE, S.; CHEN, X. Body Adiposity Index and Body Roundness Index in Identifying Insulin Resistance Among Adults Without Diabetes. **Am J Med Sci.**, v. 357, n. 2, p. 116–123, 2019.

GALLAGHER, D. Overweight and obesity BMI cut-offs and their relation to metabolic disorders in Koreans/Asians. **Obes Res**, v. 12, n. 3, p. 445-453.

GIOLO, S. R. et al. A estrutura genética da população urbana brasileira revela um alto grau de mistura. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n.1, p.111-116, 2012.

GOEDECKE, J.H et al. Reduced gluteal expression of adipogenic and lipogenic genes in black South African women is associated with obesity-related insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 12, p. E2029–2033, 2011.

HO, S. Y.; LAM, T.H.; JANUS, E.D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. **Ann Epidemiol**, v. 13, n. 10, p. 683-691, 2003.

HUANG, T. T. K.; JOHNSON, M. S.; GORAN, M. I. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. **Diabetes Care**, v. 25, n. 7, p. 1203–1210, 2002.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo 2010:Características da**

população e dos domicílios. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011.

JAMAR, G. et al. Evaluation of waist-to-height ratio as a predictor of insulin resistance in non-diabetic obese individuals. A cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, p. 462-468, 2017.

KAHN, H. S. et al. The abdominal diameter index and sudden coronary death in men. **American Journal of Cardiology**, v. 78, n. 8, p. 961-964, 1996.

KAHN, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. **Diabetologia**, v.46, n.1, p. 3-19, 2003.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual.** Champaign, IL : Human Kinetics Books, 1988.

LOVEJOY, J.C.. Comparison of regional fat distribution and health risk factors in middle-aged white and African American women: the Healthy Transitions study. **Obes Res**, v. 9, p. 10-16, 2001.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MILL, J. G. et al. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. **Revista de saude publica**, v. 47, p. 54-62, 2013.

NEELAND, I. J. et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 9, p. 439-47, 2013.

NILSSON, G. et al. Waist circumference alone predicts insulin resistance as good as the metabolic syndrome in elderly women. **European journal of internal medicine**, v. 19, n. 7, p. 520-526, 2008.

OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. **Annual Review of Physiology**, v. 72, n. 1, p. 219-246, 2010.

PATRY-PARISIEN, J.; SHIELDS, M.; BRYAN, S. Comparasion of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols. **Health Reports**, v. 23, n. 3, p.53-60, 2012.

REAVEN G. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals. **Diab Vasc Dis Res.** v.2, n.3, p.105-112, 2005.

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

ROTHMAN, K. J. BMI-related errors in the measurement of obesity. **International Journal**

of **Obesity**. London, v. 32, p. 56-59, 2008.

SCHMIDT, M. I. et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2015.

SCHMIDT, M. I. et al. Estratégia e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 47, p. 105-112, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.

TABATA, S. et al. Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men. **BMC Endocr Disord**, v. 9, n. 1, 2009.

TULLOCH-REID, M. K. et al. Appropriate waist circumference cut points for identifying insulin resistance in black youth: a cross sectional analysis of the 1986 Jamaica birth cohort. **Diabetol Metab Syndr**, v. 2, n. 68, 2010.

UZUNLULU, M. et al. Cut-off values for waist circumference in Turkish population: Is there a threshold to predict insulin resistance? **Turk Kardiyol Dern Ars**, v.37, n. 6, p. 17-23, 2009.

VASQUES, A. C. et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, p. e14-e23, jul. 2010.

VASQUES, A. C. J. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 1, p. 32–39, 2008.

VASQUES, A. C. J. et al. Predictive ability of anthropometric and body composition indicators in the identification of insulin resistance. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 1, p. 72-79, 2009.

WANG, J. et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 2, p. 379-384, 2003.

WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet**, v. 363, n. 9412, p.157-163, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: World Health Organization; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Factors influencing the development of overweight and obesity. Obesity preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 1998.

ZHANG, R. et al. Associations between Body Composition Indices and Metabolic Disorders in Chinese Adults: A Cross-Sectional Observational Study. **Chin Med J (Engl)**, v. 131, n. 4, p. 379-388, 2018.

FIGURAS

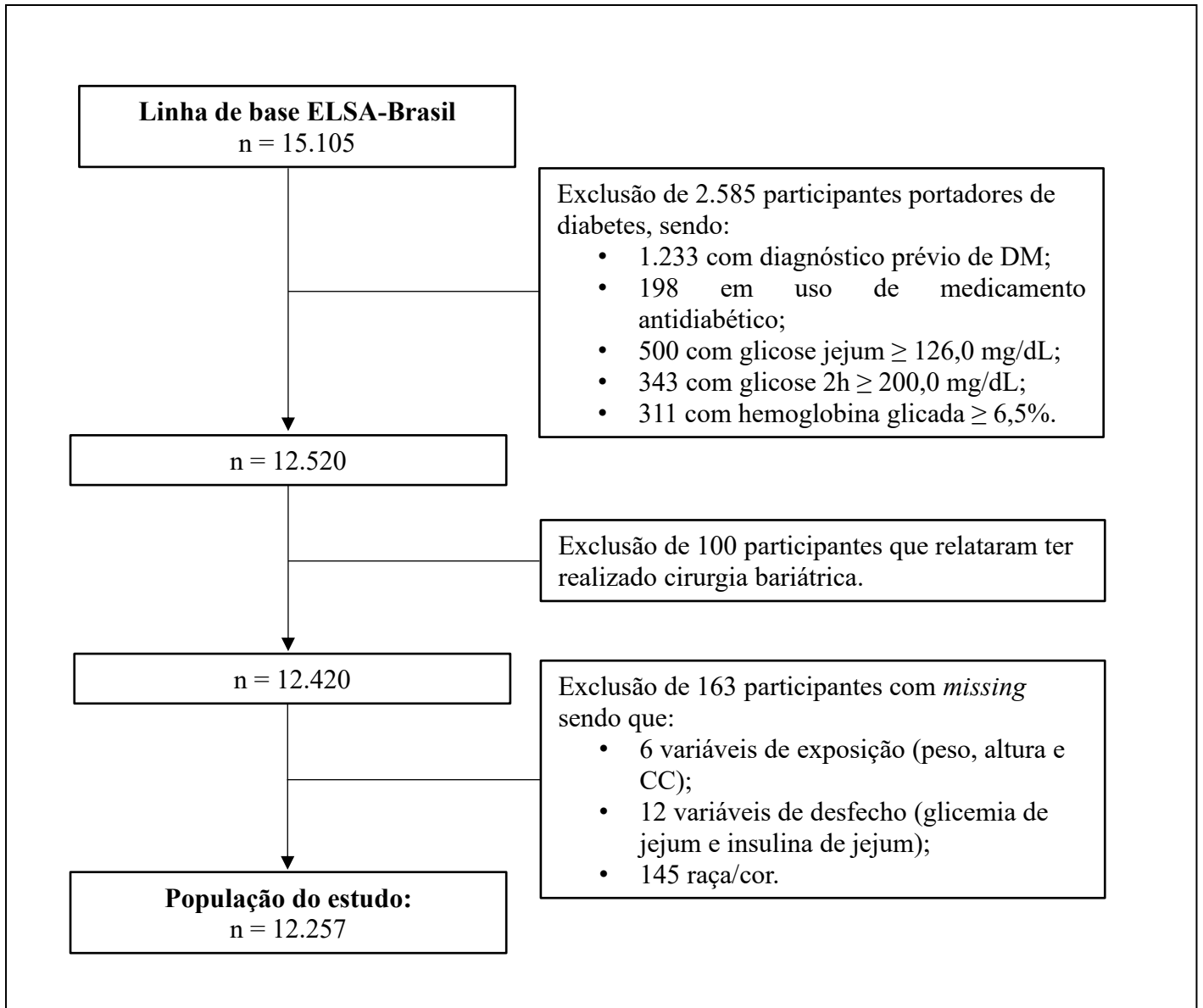


Figura 1. Fluxograma de exclusão de participantes.

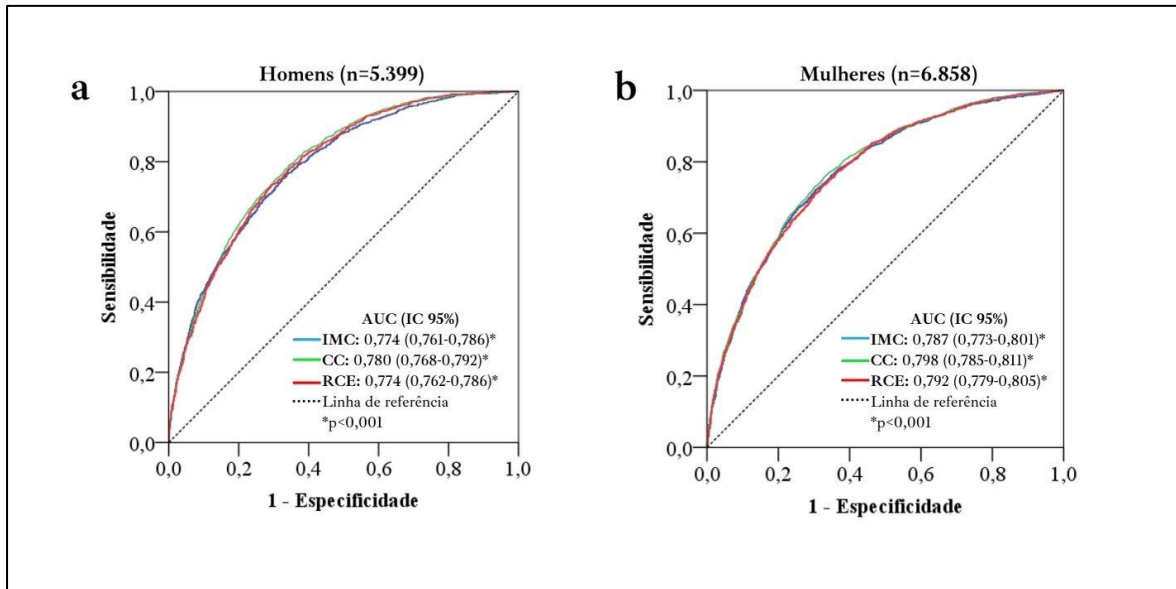


Figura 2. Curvas ROC e a área sob a curva (AUC) de cada indicador de obesidade na identificação da resistência à insulina, segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.

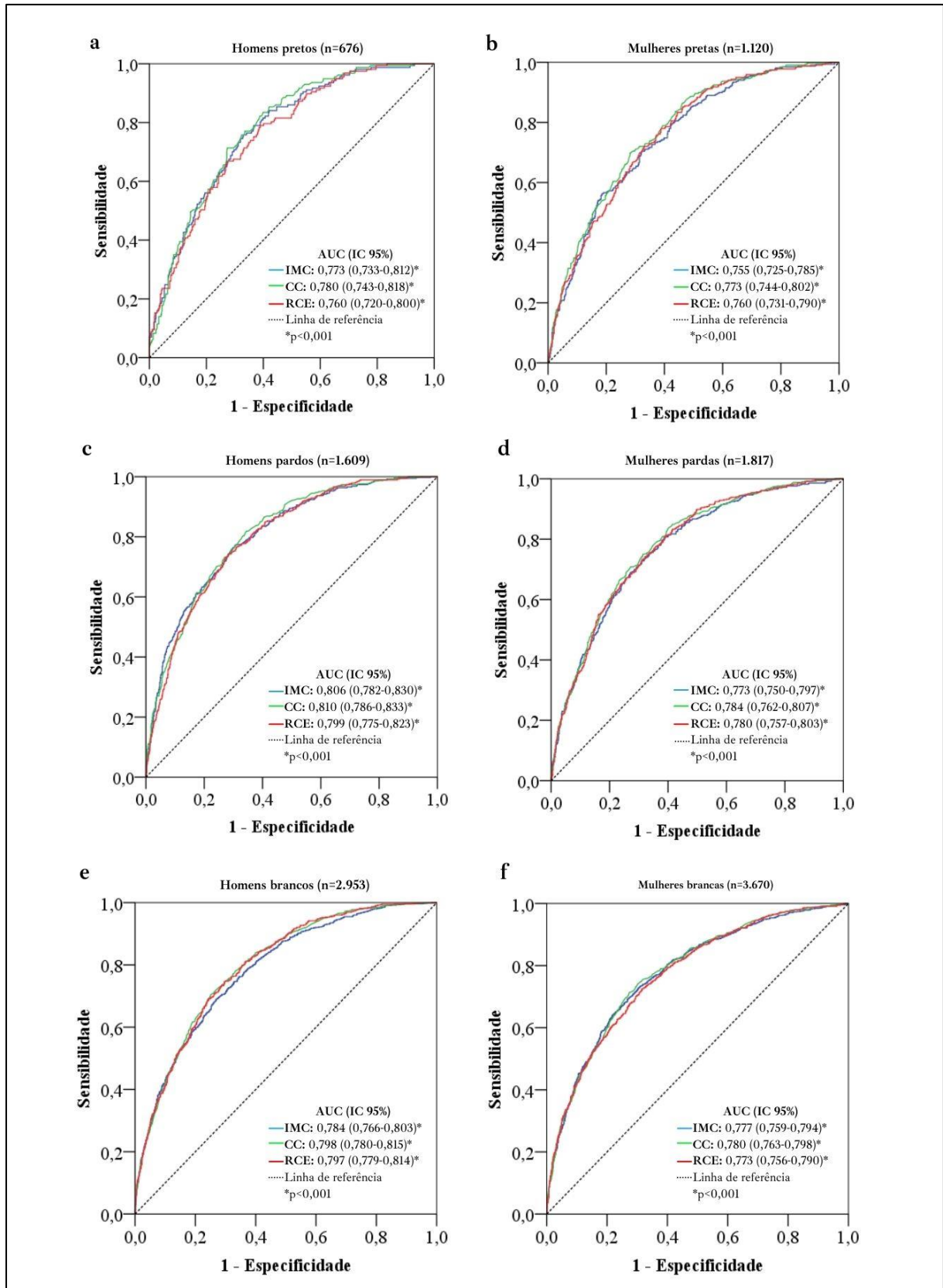


Figura 3. Curvas ROC e a área sob a curva (AUC) de cada indicador de obesidade na identificação da resistência à insulina, segundo sexo e raça/cor. ELSA-Brasil, 2008-2010. Os grupos asiáticos e indígenas não foram apresentados devido tamanho insuficiente da amostra.

TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas, clínicas e de estilo de vida da amostra segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

Características	Total		Homens (n=5.399)		Mulheres (n=6.858)		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Faixa etária (anos) (n=12.257)							<0,001
35-44	3.087	25,2	1.416	26,2	1.671	24,4	
45-54	4.968	40,5	2.170	40,2	2.798	40,8	
55-64	3.131	25,5	1.301	24,1	1.830	26,7	
65-74	1.071	8,7	512	9,5	559	8,2	
Raça/cor (n=12.257)							<0,001
Preta	1.796	14,7	676	12,5	1.120	16,3	
Parda	3.426	28,0	1.609	29,8	1.817	26,5	
Branca	6.623	54,0	2.953	54,7	3.670	53,5	
Asiáticos	292	2,4	90	1,7	202	3,0	
Indígenas	120	1,0	71	1,3	49	0,7	
Escolaridade (n=12.257)							<0,001
Fundamental incompleto	577	4,7	353	6,5	224	3,3	
Fundamental completo	751	6,1	419	7,8	332	4,8	
Médio completo	4.161	33,9	1.776	32,9	2.385	34,8	
Superior completo	6.768	55,2	2.851	52,8	3.917	57,1	
IMC (n=12.257)							<0,001
Baixo peso	127	1,0	55	1,0	72	1,0	
Eutrofia	4.861	39,7	1.982	36,7	2.879	42,0	
Sobrepeso	4.923	40,2	2.446	45,3	2.477	36,1	
Obesidade	2.346	19,1	916	17,0	1.430	20,9	
CC (n=12.257)							<0,001
Adequada	8.374	68,3	4.237	78,5	4.137	61,3	
Elevada	3.883	31,7	1.162	21,5	2.721	39,7	
RCE (n=12.257)							<0,001
Adequada	3.443	28,1	1.302	24,1	2.141	31,2	
Elevada	8.814	71,9	4.097	75,9	4.717	68,8	
HOMA-IR (n=12.257) *	12.257	2,8 ± 1,9	5.399	3,0 ± 2,0	6.858	2,6 ± 1,8	<0,001
Hipertensos (n=12.252)							<0,001
Não	8.587	70,1	3.552	65,8	5.035	73,5	
Sim	3.665	29,9	1.845	34,2	1.820	26,5	
HDL-C (n=12.253)							<0,001
Baixo	2.036	16,6	732	13,6	1.304	19,0	
Adequado	10.217	83,4	4.664	86,4	5.553	81,0	
LDL-C (n=12.252)							0,053
Adequado	6.114	49,9	2.639	48,9	3.475	50,7	
Elevado	6.138	50,1	2.756	51,1	3.382	49,3	
Triglicérido (12.252)							<0,001
Adequado	8.826	72,0	3.345	62,0	5.481	79,9	
Elevado	3.426	28,0	2.051	38,0	1.375	20,1	
Atividade física (n=12.068)							<0,001
Fraca	9.220	76,4	3.860	72,6	5.360	79,4	
Moderada	1.931	16,0	926	17,4	1.005	14,9	
Forte	917	7,6	533	10,0	384	5,7	
Tabagismo (n=12.257)							<0,001
Nunca fumou	7.191	58,7	2.865	53,1	4.326	63,1	
Ex-fumante	3.482	28,4	1.767	32,7	1.715	25,0	
Fumante	1.584	12,9	767	14,2	817	11,9	
Consumo de álcool (n=12.249)							<0,001
Nunca usou	1.255	10,2	240	4,4	1.015	14,8	
Ex-usuário	2.337	19,1	999	18,5	1.338	19,5	
Usuário	8.657	70,7	4.160	77,1	4.497	65,6	

Abreviações: IMC (Índice de Massa Corporal); CC (circunferência da cintura); RCE (relação cintura-estatura); HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*); HDL-C (*High density lipoprotein*); LDL-C (*Low density lipoprotein*).

*Dado apresentado como média ± DP.

Tabela 2: Associação de diferentes indicadores de obesidade com o HOMA-IR em homens e mulheres. ELSA-Brasil, 2008-2010.

Modelos	Homens (n=5.395) OR (IC)	Mulheres (n=6.856) OR (IC)
Índice de Massa Corporal (IMC)		
Modelo Bruto	7,77 (6,4 - 9,4) ^a	6,11 (5,3 - 7,0) ^a
Modelo 1	6,60 (5,4 - 8,0) ^a	5,13 (4,4 - 5,9) ^a
Modelo 2	6,10 (5,0 - 7,4) ^a	4,66 (4,0 - 5,4) ^a
Modelo 3	5,77 (4,8 - 7,0) ^a	4,46 (3,9 - 5,2) ^a
Circunferência da cintura (CC)		
Modelo Bruto	6,21 (5,4 - 7,2) ^a	6,13 (5,4 - 6,9) ^a
Modelo 1	5,50 (4,8 - 6,4) ^a	5,01 (4,4 - 5,7) ^a
Modelo 2	5,10 (4,4 - 5,9) ^a	4,56 (4,0 - 5,2) ^a
Modelo 3	4,90 (4,2 - 5,7) ^a	4,39 (3,9 - 5,0) ^a
Relação cintura/estatura (RCE)		
Modelo Bruto	13,01 (9,6 - 17,8) ^a	7,27 (6,1 - 8,7) ^a
Modelo 1	10,34 (7,6 - 14,1) ^a	5,60 (4,7 - 6,7) ^a
Modelo 2	9,35 (6,8 - 12,8) ^a	5,00 (4,2 - 6,0) ^a
Modelo 3	8,81 (6,4 - 12,1) ^a	4,76 (4,0 - 5,7) ^a

^a p<0,001.

Modelo 1: ajustado para relação triglicérides/HDL-c;

Modelo 2: ajustado para o modelo 1 + pressão arterial diastólica;

Modelo 3: ajustado para o modelo 2 + HDL-c.

Tabela 3: Área sob a curva ROC, pontos de corte, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN para os indicadores de obesidade avaliados como preditores da resistência à insulina, segundo sexo. ELSA-Brasil, 2008-2010.

	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Homens					
IMC	27,1 Kg/m ²	70,9	70,9	44,8	88,0
CC	96,4 cm	72,1	72,0	46,2	88,6
RCE	0,56	71,8	71,8	45,9	88,4
Mulheres					
IMC	26,9 Kg/m ²	70,6	70,7	45,8	87,3
CC	87,9 cm	71,2	71,3	46,6	87,6
RCE	0,55	70,2	70,2	45,3	87,0

Abreviações: VPP (valor preditivo positivo); VPN (valor preditivo negativo); IMC (Índice de Massa Corporal); CC (circunferência da cintura); RCE (relação cintura-estatura).

^a p < 0,001.

Tabela 4: Área sob a curva ROC, pontos de corte, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN para os indicadores de obesidade avaliados como preditores da resistência à insulina, segundo sexo e raça/cor. ELSA-Brasil, 2008-2010 (continua).

	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Homens pretos					
IMC	27,6 Kg/m ²	70,1	70,3	41,3	88,7
CC	95,8 cm	71,3	71,5	42,8	89,3
RCE	0,55	68,2	68,0	38,9	87,7
Mulheres pretas					
IMC	28,1 Kg/m ²	68,6	68,6	45,9	84,9
CC	90,3 cm	70,4	70,3	48,0	85,9
RCE	0,57	68,9	68,8	46,2	85,0
Homens pardos					
IMC	27,0 Kg/m ²	72,4	72,5	45,4	89,3
CC	95,5 cm	73,2	73,0	46,1	89,6
RCE	0,56	72,7	72,7	45,7	89,4
Mulheres pardas					
IMC	27,1 Kg/m ²	70,6	70,7	48,4	86,1
CC	88,5 cm	71,2	71,2	49,0	86,4
RCE	0,56	70,4	70,4	48,0	85,9
Homens brancos					
IMC	27,1 Kg/m ²	70,6	70,6	45,8	87,2
CC	97,2 cm	72,3	72,7	48,2	88,2
RCE	0,56	72,0	72,0	47,5	88,0
Mulheres brancas					
IMC	26,5 Kg/m ²	71,0	71,0	43,6	88,6
CC	87,2 cm	71,7	71,7	44,4	88,9
RCE	0,55	70,2	70,2	42,7	88,2

Abreviações: VPP (valor preditivo positivo); VPN (valor preditivo negativo); IMC (Índice de Massa Corporal); CC (circunferência da cintura); RCE (relação cintura-estatura).

^a $p < 0,001$. ^b $p < 0,05$.

Os grupos asiáticos e indígenas não foram apresentados devido tamanho insuficiente da amostra.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo revela importantes achados quanto ao rastreamento da RI na população por meio dos IO. Os primeiros resultados demonstraram associação positiva entre os IO com a RI em estudos realizados em diferentes partes do mundo. Dos IO avaliados, o IMC foi o que mais se associou com a RI, seguido da CC. Ademais, Evidenciou-se a necessidade da realização de outros estudos, principalmente de desenho longitudinal, para maior esclarecimento da relação causal entre a obesidade e a RI.

Nas análises do desempenho dos IO para identificar a RI em homens e mulheres de diferentes grupos de raça/cor, observou-se que a CC foi o indicador com desempenho ligeiramente superior aos outros três. No entanto, foi recomendado o uso do IMC como preditor da RI na atenção primária, dado que a medida da CC apresenta limitações que podem afetar sua acurácia. O ponto de corte ideal para esse IO foi de 27,0 Kg/m², para homens e mulheres independente da raça/cor.

Algumas limitações estão presentes neste estudo, como o fato de a amostra de servidores públicos não ser representativa da população brasileira. E o fato de o tamanho da amostra não ter sido suficiente para determinar os pontos de corte para os grupos asiáticos e indígenas.

Os achados de ambos os estudos demonstraram que o IMC pode ser utilizado no rastreio da RI de forma satisfatória visando a prevenção das doenças associadas. Em resumo, este trabalho atingiu seus objetivos concluindo que há associação positiva entre os IO e a RI. Os IO são medidas úteis no rastreamento da RI podendo ser empregado como estratégia preventiva do desenvolvimento de DM2 e doenças cardiovasculares.

7 REFERÊNCIAS

- AQUINO, E. M. L. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 2012.
- AQUINO, E. M. L. et al. Participants recruitment in ELSA Brasil (Brazilian longitudinal study for adult health). **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 2, p. 10–18, 2013.
- ARTUNC, F. et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. **Nat Rev Nephrol**, v. 12, n. 12, p. 721–737, 2016.
- ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. **Obes Rev**, v. 13, n. 3, p. 275–286, 2012.
- ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303–307, 2005.
- BAHIA, L. et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 440, p. 1–7, 2012.
- BENSENOR, I. M. et al. Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. Supl 2, p. 37–47, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2018: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. . Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
- BROWNING, L. M.; HSIEH, S. D.; ASHWELL, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 05 could be a suitable global boundary value. **Nutr Res Rev**, v. 23, n. 2, p. 247–269, 2010.
- BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 65, n. 8, p. 1038–1048, 2016.
- CARROLL, Joan F. et al. Visceral fat, waist circumference, and BMI: impact of race/ethnicity. **Obesity**, v. 16, n. 3, p. 600-607, 2008.
- CASTANHEIRA, M. et al. Predicting cardiometabolic disturbances from waist-To-height ratio: Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) baseline. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 6, p. 1028–1035, 2018.
- CHENG, C.Y. et al. African Ancestry and Its Correlation to Type 2 Diabetes in African Americans: A Genetic Admixture Analysis in Three U.S. Population Cohorts. **PLoS ONE**, v.7, n. 3, 2012.

- CHOR, D. et al. Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboracao de instrumento multidimensional. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. suppl 2, p. 27–36, 2013.
- CONWAY, J. M. et al. Visceral adipose tissue differences in black and white women. **The American journal of clinical nutrition**, v. 61, n. 4, p. 765-771, 1995.
- DE OLIVEIRA, A. et al. Waist circumference measures: Cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population - A cross-sectional study. **Lipids Health Dis**, v. 13, n. 1, 2014.
- DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 14, n. 3, p. 173–194, 1991.
- DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, v. 6, n. 3, 1979.
- DESPRÉS, J. P. et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 20, n. 8, p. 1932-1938, 2000.
- DESPRÉS, J. P. et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to global cardiometabolic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 28, n. 6, p. 1039–1049, 2008.
- DEURENBERG, P. et al. Differences in body composition between Singapore Chinese, Beijing Chinese and dutch children. **Eur J Clin Nutr**, v. 57, p.405-9, 2003.
- FEDELI, L. G. et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 47, n. 2, p. 63–71, 2013.
- FENG, J.; HE, S.; CHEN, X. Body Adiposity Index and Body Roundness Index in Identifying Insulin Resistance Among Adults Without Diabetes. **Am J Med Sci.**, v. 357, n. 2, p. 116–123, 2019.
- FLEGAL, K. M. et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. **Am J Clin Nutr**, v. 89, n. 2, p. 500–508, 2009.
- FLEGAL, K. M. et al. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. **Jama**, v. 315, n. 21, p. 2284-2291, 2016.
- GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129–139, 2010.
- GALLAGHER, D. Overweight and obesity BMI cut-offs and their relation to metabolic disorders in Koreans/Asians. **Obes Res**, v. 12, n. 3, p. 445-453, 2004.
- GARCÍA-HERMOSO, A. et al. Abdominal obesity as a mediator of the influence of physical activity on insulin resistance in Spanish adults. **Prev Med**, v. 82, p. 59–64, 2016.

GENOLEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GIOLO, S. R. et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **European Journal of Human Genetics**, v. 20, n. 1, p. 111-116, 2012.

GOEDECKE, J.H et al. Reduced gluteal expression of adipogenic and lipogenic genes in black South African women is associated with obesity-related insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 12, p. E2029–2033, 2011.

GOLDFINE, A. B. et al. A randomised trial of salsalate for insulin resistance and cardiovascular risk factors in persons with abnormal glucose tolerance. **Diabetologia**, v. 56, n. 4, p. 714–723, 2013.

GONDIM PITANGA, F. J. Anthropometry for the assessment of abdominal obesity and coronary risk. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum.**, v. 13, n. 3, p. 238–241, 2011.

HALBERG, N.; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I.; SCHERER, P. E. The Adipocyte as an Endocrine Cell. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 37, n. 3, p. 753–768, 2008.

HEYWARD, V. ASEP methods recommendation: body composition assessment. **Journal of Exercise Physiology**, v. 4, n. 4, 2001.

HO, S. Y.; LAM, T.H.; JANUS, E.D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. **Ann Epidemiol**, v. 13, n. 10, p. 683-691, 2003.

HUANG, T. T. K.; JOHNSON, M. S.; GORAN, M. I. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. **Diabetes Care**, v. 25, n. 7, p. 1203–1210, 2002.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo 2010: Características da população e dos domicílios**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011.

KANALEY, J. A. et al. Racial differences in subcutaneous and visceral fat distribution in postmenopausal black and white women. **Metabolism**, v. 52, n. 2, p. 186-191, 2003.

KOHLI, S. et al. Ethnic-specific differences in abdominal subcutaneous adipose tissue compartments. **Obesity**, v. 18, n. 11, p. 2177-2183, 2010.

LEE, C. M. Y. et al. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. **J Clin Epidemiol**, v. 61, n. 7, p. 646–653, 2008.

LI, G. et al. The feasibility of two anthropometric indices to identify metabolic syndrome, insulin resistance and inflammatory factors in obese and overweight adults. **Nutrition**, v. 57, p. 194–201, 2019.

LIN, H. V. et al. Diabetes in mice with selective impairment of insulin action in Glut4-

expressing tissues. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 700–709, 2011.

LIU, P. J. et al. Body roundness index and body adiposity index: two new anthropometric indices to identify metabolic syndrome among Chinese postmenopausal women. **Climacteric : the Journal of the International Menopause Society**, v. 19, n. 5, p. 433–439, 2016.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, IL : Human Kinetics Books, 1988.

LOVEJOY, J.C.. Comparison of regional fat distribution and health risk factors in middle-aged white and African American women: the Healthy Transitions study. **Obes Res**, v. 9, p. 10-16, 2001.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412–419, 1985.

MISRA, A. Ethnic-specific criteria for classification of body mass index: A perspective for Asian Indians and American Diabetes Association Position Statement. **Diabetes Technol Ther**, v. 17, n. 9, p. 667-71, 2015.

MLINAR, B. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 375, n. 1–2, p. 20–35, 2007.

NEELAND, I. J. et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 9, p. 439-47, 2013.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766–781, 2014.

NG, M. C. Y. et al. Discovery and fine-mapping of adiposity loci using high density imputation of genome-wide association studies in individuals of African ancestry: African Ancestry Anthropometry Genetics Consortium. **PLoS genetics**, v. 13, n. 4, p. e1006719, 2017.

NGUYEN, D. M.; EL-SERAG, H. B. The Epidemiology of Obesity. **Gastroenterol Clin of North Am**, v. 39, n. 1, p. 1–7, 2010.

OLIVEIRA, L. F. de; RODRIGUES, P. A. S. Waist circumference: measurement protocols and their practical applicability. **Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, v. 3, n. 02, p. 90-95, 2016.

OLEFSKY, J. M.; GLASS, C. K. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. **Annual Review of Physiology**, v. 72, n. 1, p. 219–246, 2010.

PERRY, A. C. et al. Racial differences in visceral adipose tissue but not anthropometric markers of health-related variables. **Journal of applied physiology**, v. 89, n. 2, p. 636-643, 2000.

- PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. **Physiol Rev**, v. 98, n. 4, p. 2133–2223, 2018.
- POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutr Rev**, v. 70, n. 1, p. 3–21, 2012.
- REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.
- SAVVA, S. C.; LAMNISOS, D.; KAFATOS, A. G. Predicting cardiometabolic risk: Waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. 6, p. 403–419, 2013.
- SCHERER, P. E. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. **Diabetes**, v. 55, n. 6, p. 1537–1545, 2006.
- SCHMIDT, M. I. et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). **International Journal of Epidemiology**, v. 44, n. 1, p. 68–75, 2015.
- SCHWARTZ, S. S. et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. **Trends iEndocrinol Metab**, v. 28, n. 9, p. 645–655, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. 2019.
- SPEAKMAN, J. R.; O’RAHILLY, S. Fat: An evolving issue. **Dis Model Mech**, v.5, n.5, p.569-573, 2012.
- SZOKE, E.; GERICH, J. E. Role of impaired insulin secretion and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **COMP THER**, v. 31, n. 2, p. 106-112, 2005.
- TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: An update. **Physiol Rev**, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.
- TOKARZ, V. L.; MACDONALD, P. E.; KLIP, A. The cell biology of systemic insulin function. **Journal of Cell Biology**, v. 217, n. 7, p. 1-17, 2018.
- VASQUES, A. C. et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, p. e14-e23, jul. 2010.
- VASQUES, A. C. J. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 1, p. 32–39, 2008.
- WANG, P. et al. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. **J Cell Physiol**, v. 216, n. 1, p. 3–13, 2008.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **Lancet**, v. 363, n. 9412, p.157-163, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: World Health Organization; 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Factors influencing the development of overweight and obesity. Obesity preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 1998.


WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation.** World Health Organization, Geneva, 8–11, 2011.

ZHANG, R. et al. Associations between Body Composition Indices and Metabolic Disorders in Chinese Adults: Across-Sectional Observational Study. **Chin Med J (Engl)**, v. 131, n. 4., p. 379-388, 2018.

ANEXOS

ANEXO A – Cartas de aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa.

Fls. nº 109
Rubrica f


MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

Esplanada dos Ministérios, Bloco "G", Ministério da Saúde – Edifício Anexo, Ala "B" – 1º andar – Sala 145 – CEP 70058-900- Brasília / DF
Telefones: (61) 3315.2951/ 3226.6453 Fax: (61) 3226.6453 - E-mail: conep@saude.gov.br - Homepage: <http://conselho.saude.gov.br>

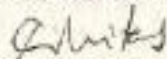
Fls. nº 110
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 978/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
 Secretária Executiva da
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
 Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565
 Cidade Universitária São Paulo
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS



Fls. nº 99
 Rubrica

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo}(a) S^{ra}.

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
 Superintendência
 Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa “*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*” –
 Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-
 06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"
Protocolo CEP: 343/06
Pesquisador Responsável: Dora Chor
Instituição: ENSP
Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **"Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"**

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: **"Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"**, bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006,

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro Biomédico / UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

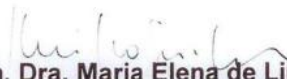
Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

pi 
Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDIHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194 **Versão do Projeto:** 15/05/2006 **Versão do TCLE:** 15/05/2006

Pesquisadores:

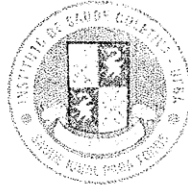
MARIA INES SCHMIDT
 ALVARO VIGO
 BRUCE BARTOLOW DUNCAN
 FLAVIO DANNI FUCHS
 MURLO FOPPA
 SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS
 SOTERO SERRATE MENQUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 193/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde consta a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


 Prof. Márcia Clausell
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÊ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

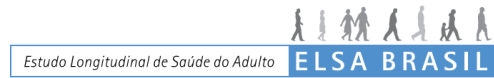
Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006

VILMA SOUSA SANTANA

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardiovasculares e o diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O Elsa Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O Elsa Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Salvador, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal da Bahia, sob a coordenação do Instituto de Saúde Coletiva.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do Elsa Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

1 Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investigação Elsa (CI-ES), situado na Av. Marechal Campos nº 1468, Maruípe. No CI-ES o/a Sr/a. fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais, serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição).

O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho. A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-BA a cada três anos.

2 Hemograma completo, exames diagnósticos para diabetes (glicose e insulina em jejum e pós-ingestão e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFES e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do *website* oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-ES forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFES.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a

informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar o coordenador do ELSA Brasil no Espírito Santo, Professor José Geraldo Mill, vinculado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas, do Centro de Ciências da Saúde, no seguinte endereço: Av. Marechal Campos, 1468, Campus de Maruípe, Maruípe, Vitória/ES; telefones (27) 3335-7335 ou 3335-7399.

O Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde pode ser contatado pelo seguinte telefone: (27) 3335-7504.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa Elsa Brasil.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do/a participante:

Documento de Identidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefones para contato:.....

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao Serviço Médico Universitário Rubem Brasil Soares e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo.

Sim **Não**

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do/a entrevistador/a:

Código do/a entrevistador/a no CI-ES.....

Assinatura: _____