

**BHREENDDA' HARY DY LUAR PRATES KIEPPER**

**CONSUMO E PADRÃO ALIMENTAR, POLIMORFISMOS GENÉTICOS E  
FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO EM CRIANÇAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientadora: Sarah Aparecida Vieira Ribeiro

Coorientadoras: Eliana Carla Gomes de Souza  
Sylvia do Carmo C. Franceschini

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2021**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

K47c  
2021

Kiepper, Bhreendda'Hary Dy Luar Prates, 1994-  
Consumo e padrão alimentar, polimorfismos genéticos e  
fatores de risco cardiometabólico em crianças / Bhreendda'Hary  
Dy Luar Prates Kiepper. – Viçosa, MG, 2021.  
1 dissertação eletrônica (115 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Sarah Aparecida Vieira Ribeiro.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,  
Departamento de Nutrição e Saúde, 2021.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.119>

Modo de acesso: Wolrd Wide Web.

1. Crianças - Nutrição. 2. Hábitos Alimentares.  
3. Alimentos - Consumo. 4. Polimorfismo de Nucleotídeo Único.  
5. Fatores de Risco Cardiometabólico. I. Ribeiro, Sarah  
Aparecida Vieira, 1985-. II. Universidade Federal de Viçosa.  
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-Graduação  
em Ciência da Nutrição. III. Título.

CDD 22. ed. 649.3

**BHREENDDA' HARY DY LUAR PRATES KIEPPER**

**CONSUMO E PADRÃO ALIMENTAR, POLIMORFISMOS GENÉTICOS E  
FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO EM CRIANÇAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 17 de dezembro de 2021

Assentimento:

Bhreendda' Hary Dy Luar Prates Kiepper  
Bhreendda' Hary Dy Luar Prates Kiepper  
Autora

Sarah A. Vieira Ribeiro  
Sarah Aparecida Vieira Ribeiro  
Orientadora

*Dedico esta conquista a Deus, a  
minha mãe Helen e a mim, por não ter  
desistido deste sonho.*

## **BIOGRAFIA**

Bhrendda' Hary Dy Luar Prates Kiepper, filha de Helen Christian Prates e Adriano Venturini Kiepper, nasceu em 06 de janeiro de 1994, em Colatina – Espírito Santo.

Em julho de 2018, graduou-se no curso de Nutrição na Universidade Federal de Viçosa.

Em agosto de 2019 iniciou o curso de mestrado em Ciência da Nutrição. Defendeu sua dissertação em dezembro de 2021

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, por serem minha fortaleza, me protegerem e me abençoarem em mais uma conquista.

À minha mãe Helen, por ser essa mulher incrível que nunca mediu esforços para que eu realizasse meus sonhos, eu te amo para sempre.

À minha gatinha Sininho por ser minha companheira diária e ser o significado do amor mais puro que existe.

Aos meus afilhados, Hayslla e João Lucas, por trazerem alegria e amor aos meus dias e torcerem por mim.

Aos meus avós, Aemir e José Adão e meus tios, Josemir e Heletúcia, pela torcida, amor e carinho de sempre.

Aos meus demais familiares pelo carinho.

Agradecimento especial as minhas amigas de uma vida, Mim, Nath, Ritinha, Mari, Iza, Bruninha, Aninha, Fe Magalhães, Edineia e Tati, que estiveram comigo nesse tempo, me dando apoio e torcendo para que esse sonho se realizasse.

As minhas terapeutas, Alê e Mi, por serem duas mulheres fantásticas, que me ajudaram a enxergar minha melhor versão e serem amigas de uma vida.

Ao Raphael, por todo companheirismo, carinho e apoio nessa reta final.

Aos presentinhos, Larissinha e Ana, pela parceria, choros e vitórias.

À minha orientadora Sarah, uma mulher maravilhosa, inteligente, que me abraçou e foi a base para a realização desse trabalho incrível. Ter você como orientadora foi um presente. Obrigada por todas as oportunidades, carinho e parceria.

À minha coorientadora Eliana por sempre acreditar em mim e nunca medir esforços para me ajudar, você é incrível.

À minha coorientadora Sylvia, pelas contribuições nesse trabalho.

À Mariane Alves, por toda delicadeza, paciência, parceria e ajuda na elaboração deste trabalho.

À Poliana, membro da minha banca, por toda gentileza e contribuições.

À professora Andreia e a Mari De Santis, minhas parceiras da bioestatística, obrigada por contribuírem com meu crescimento, por todos os ensinamentos e carinho.

Aos alunos da bioestatística ao qual eu tive o privilégio de conviver no estágio em ensino e na monitoria, por me mostrarem que eu fiz a escolha certa.

Aos meus coorientados de TCC, pelo crescimento e apoio.

À professora Juliana, pelas contribuições na escrita dos frutos desse trabalho.

Às crianças que fizeram parte do estudo, bem como aos seus pais por liberarem suas participações, para que este trabalho se realizasse.

Ao Departamento de Nutrição, pela excelência no ensino, na pesquisa e na extensão.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À Universidade Federal de Viçosa, por ser esta universidade linda, incrível, que me acolheu, onde eu pude viver os melhores anos da minha vida e realizar mais um sonho.

Gratidão imensa a todos, que de alguma maneira, me auxiliaram nessa jornada mesmo não estando descrito aqui. Eu estou imensamente feliz e realizada. Amo todos vocês!

## RESUMO

KIEPPER, Bhreendda' Hary Dy Luar Prates, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2021. **Consumo e padrão alimentar, polimorfismos genéticos e fatores de risco cardiometabólico em crianças.** Orientadora: Sarah Aparecida Vieira Ribeiro. Coorientadoras: Eliana Carla Gomes de Souza e Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Crianças com consumo alimentar inadequado apresentam maior predisposição à ocorrência de doenças crônicas, principalmente na presença de modificações genéticas. Os padrões alimentares compreendem os alimentos frequentemente consumidos e um padrão de baixo valor nutricional, associa-se ao aumento do risco cardiometabólico, principalmente em indivíduos com Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP's) nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9*, podendo comprometer a saúde por toda a vida. O objetivo deste estudo foi investigar a associação do padrão alimentar e consumo de macronutrientes com fatores de risco cardiometabólico, na presença de polimorfismos genéticos em crianças. Trata-se de um estudo transversal, realizado com 258 crianças de 4 a 7 anos pertencentes a uma coorte retrospectiva em Viçosa, Minas Gerais, Brasil. As medidas antropométricas realizadas foram peso, estatura e perímetro da cintura. Os exames bioquímicos avaliados foram: glicemia, colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos (TG), e a partir destes, foram calculados o colesterol não HDL e o índice triglicerídeos-glicemia (TyG). Aferiu-se a pressão arterial para cálculo da pressão arterial média (PAM). O consumo alimentar foi avaliado por meio de três registros alimentares, aplicados em dias não consecutivos, sendo um de final de semana. A coleta do material genético se deu através do *swab* oral e os polimorfismos associados aos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* também foram avaliados através *swab* oral. Aplicou-se a regressão linear múltipla, para avaliar a associação dos padrões alimentares e consumo de nutrientes com os fatores de risco cardiometabólico, estratificada pelas categorias dos genes. A prevalência de excesso de peso entre as crianças foi de 22,1% e a de polimorfismo no gene *FTO* de 20,2% (AA). Identificou-se cinco padrões: “Tradicional”, “Ultraprocessado”, “Leite com achocolatado”, “Lanche” e “Natural”. Entre as crianças com o polimorfismo no gene *FTO*, foi observada associação com o padrão “Ultraprocessado” e o índice TyG ( $\beta = 0,06$ ; IC95%: 0,01 - 0,11) e com os triglicerídeos ( $\beta = 7,47$ ; IC95%: 0,73 – 14,21). Já entre as crianças com um alelo de risco (AT), identificou-se associação do padrão “Leite e Achocolatado” com o índice TyG ( $\beta = 0,03$ ; IC 95%:0,00 - 0,07). Na análise de consumo, observou-se que crianças portadoras do gene *MTMR9* (AG/AA) apresentaram maiores médias de LDL-c. Crianças com apenas um alelo de risco nos

três genes e com maior consumo de macronutrientes, apresentaram maiores valores de PAM, TyG, TG e glicemia. As crianças com polimorfismo nos genes e com maior consumo de carboidrato, gordura poli-insaturada e saturada, lipídeos e proteína, apresentaram maiores valores de IMC, TyG, PAM, TG, HDL-c e a glicemia. Os resultados deste estudo apontam que entre as crianças com polimorfismo no gene *FTO* houve associação entre o padrão ultra processado e fatores de risco cardiometabólico, assim como nas crianças portadoras de polimorfismo nos três genes e com maior consumo de macronutrientes, apresentaram maiores valores dos marcadores de risco cardiometabólico. Assim, o consumo alimentar adequado mostra-se como um fator protetor à ocorrência de alterações cardiometabólicas, principalmente em indivíduos portadores de polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9*.

**Palavras-chave:** Padrão alimentar. Risco cardiometabólico. *Single nucleotide polymorphisms*. Criança.

## ABSTRACT

KIEPPER, Bhreendda' Hary Dy Luar Prates, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, December 2021. **Consumption and dietary pattern, genetic polymorphisms and cardiometabolic risk factors in children.** Advisor: Sarah Aparecida Vieira Ribeiro. Co-advisors: Eliana Carla Gomes de Souza and Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Children with inadequate food consumption are more predisposed to the occurrence of chronic diseases, especially in the presence of genetic modifications. Dietary patterns comprise frequently consumed foods and a pattern of low nutritional value is associated with increased cardiometabolic risk, especially in individuals with Single Nucleotide Polymorphisms (SNP's) in the FTO, MC4R and MTMR9 genes, which can compromise health throughout life. The aim of this study was to investigate the association of dietary pattern and macronutrient consumption with cardiometabolic risk factors in the presence of genetic polymorphisms in children. This is a cross-sectional study carried out with 258 children aged 4 to 7 years belonging to a retrospective cohort in Viçosa, Minas Gerais, Brazil. The anthropometric measurements performed were weight, height and waist circumference. The biochemical tests evaluated were: blood glucose, total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides (TG), and from these, non-HDL cholesterol and triglyceride-glycemic index (TyG) were calculated. Blood pressure was measured to calculate mean arterial pressure (MAP). Food consumption was evaluated through three food records, applied on non-consecutive days, one being a weekend. The collection of genetic material took place through oral swab and the polymorphisms associated with FTO, MC4R and MTMR9 genes were also evaluated through oral swab. Multiple linear regression was applied to assess the association of dietary patterns and nutrient consumption with cardiometabolic risk factors, stratified by gene categories. The prevalence of overweight among children was 22.1% and that of polymorphism in the FTO gene was 20.2% (AA). Five patterns were identified: "Traditional", "Ultraprocessed", "Milk with chocolate milk", "Snack" and "Natural". Among children with FTO gene polymorphism, an association was observed with the "Ultraprocessed" pattern and the TyG index ( $\beta = 0.06$ ; 95%CI: 0.01 - 0.11) and with triglycerides ( $\beta = 7, 47$ ; 95%CI: 0.73 - 14.21). Among children with a risk allele (AT), an association between the "Milk and Chocolate Milk" pattern was identified with the TyG index ( $\beta = 0.03$ ; 95% CI: 0.00 - 0.07). In the consumption analysis, it was observed that children with the MTMR9 gene (AG/AA) had higher LDL-c averages. Children with only one risk allele in the three genes and with higher consumption of

macronutrients had higher values of MAP, TyG, TG and blood glucose. Children with gene polymorphism and with higher consumption of carbohydrate, polyunsaturated and saturated fat, lipids and protein, had higher values of BMI, TyG, MAP, TG, HDL-c and blood glucose. The results of this study indicate that, among children with polymorphism in the FTO gene, there was an association between the ultra-processed pattern and cardiometabolic risk factors, as well as in children with polymorphism in the three genes and with higher consumption of macronutrients, they presented higher values of markers of cardiometabolic risk. Thus, adequate food consumption is shown to be a protective factor against the occurrence of cardiometabolic alterations, especially in individuals with polymorphisms in the FTO, MC4R and MTMR9 genes.

**Keywords:** Dietary pattern. Cardiometabolic risk. Single nucleotide polymorphisms. Child.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura 1. Localização do gene <i>FTO</i> .....	25
Figura 2. Localização do gene <i>MC4R</i> .....	29

### MÉTODOS

Figura 1: Fluxograma da amostra do estudo .....	44
Figura 2: Representação esquemática da coleta de dados .....	47
Quadro 1: Definição atualizada da pressão arterial de acordo com a faixa etária (crianças e adolescentes de 1 a 13 anos) .....	48
Quadro 2: Classificação das concentrações séricas de Colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos .....	49
Quadro 3: Classificação do estado nutricional em escore-z, segundo o Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) de crianças com idades inferiores a cinco anos .....	53
Quadro 4: Classificação do estado nutricional em escore-z, segundo o Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) de crianças a partir dos cinco anos de idade .....	53
Quadro 5: Características dos polimorfismos estudados .....	56

## LISTA DE TABELAS

### RESULTADOS

#### Artigo 1

Tabela 1. Distribuição dos marcadores do risco cardiometabólico de acordo com as características sociodemográficas, antropométricas, de composição corporal e hábitos de vida em crianças de 4 a 7 anos .....	77
Tabela 2. Marcadores do risco cardiometabólico de acordo com o genótipo de crianças de 4 a 7 anos .....	79
Tabela 3. Padrões alimentares e cargas fatoriais dos grupos alimentares consumidos pelas crianças .....	79
Tabela 4. Associação entre padrões alimentares (variáveis explicativas) e fatores de risco cardiometabólico (variáveis dependentes) em crianças de acordo com o genótipo FTO .....	80

#### Artigo 2

Tabela 1. Características sociodemográficas, consumo alimentar, composição corporal e de hábitos de vida de crianças de 4 a 7 anos .....	88
Tabela 2. Associação entre marcadores do risco cardiometabólico e o alelo de risco dos genes <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> e <i>MTMR9</i> em crianças de 4 a 7 anos .....	89
Tabela 3. Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene <i>FTO</i> , em crianças de 4 a 7 anos .....	92
Tabela 4. Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene <i>MC4R</i> , em crianças de 4 a 7 anos .....	94
Tabela 5. Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene <i>MTMR9</i> , em crianças de 4 a 7 anos .....	96

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Presença de polimorfismo
ACP	Análise Fatorial por Componentes Principais
AG	Presença de um alelo de risco
AME	Aleitamento materno exclusivo
AT	Presença de um alelo de risco
CC	Presença de polimorfismo
cm	Centímetro
CT	Colesterol total
DEXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
DVC	Doenças cardiovasculares
<i>FTO</i>	<i>Fat Mass and Obesity Associated</i>
g/dia	Gramas por dia
GC%	Gordura corporal
GG	Presença de polimorfismo
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
I	Idade
IC	Intervalo de confiança
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocalorias
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
<i>MC4R</i>	Melanocortinas Tipos 4

<i>MTMR9</i>	Proteína relacionada a Miotubalarina
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PG	Percentual de gordura
PROLAC	Programa de apoio à lactação
RCE	Relação cintura-estatura
RI	Resistência insulínica
SM	Síndrome Metabólica
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TC	Presença de um alelo de risco
TG	Triglicerídeo
TT	Sem polimorfismo
TyG	Índice triglicerídeos-glicemia.
UFV	Universidade Federal de Viçosa
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REFERENCIAL TÉORICO .....	21
2.1 Consumo e padrão alimentar na infância .....	21
2.2 Fatores de risco cardiometabólico na infância .....	22
2.3 Genômica nutricional .....	23
2.4 Polimorfismos associados ao gene <i>Fat Mass and Obesity Associated</i> – <i>FTO</i> .....	24
2.4.1 <i>FTO</i> e risco cardiometabólico .....	25
2.4.2 <i>FTO</i> e consumo alimentar .....	27
2.5 Polimorfismos associados ao gene Receptores de Melanocortinas-4 – <i>MC4R</i> .....	28
2.5.1 <i>MC4R</i> e risco cardiometabólico .....	29
2.5.2 <i>MC4R</i> e consumo alimentar .....	30
2.6 Polimorfismos associados ao gene Proteína relacionada a Miotubularina 9 – <i>MTMR9</i> .....	31
3. OBJETIVOS .....	41
3.1. Objetivo Geral .....	41
3.2. Objetivos Específicos .....	41
4. METODOLOGIA GERAL .....	41
4.1. Delineamento do estudo e casuística .....	41
4.2. Amostra .....	41
4.3. Critérios de inclusão e não inclusão .....	43
4.4. Coleta de dados .....	45
4.4.1. Programa de Apoio a Lactação (PROLAC) .....	45
4.4.2. Visitas domiciliares .....	45
4.4.3. Atendimento nutricional e aferição da pressão arterial.....	45
4.5 Variáveis do estudo .....	48
4.5.1. Variáveis de Risco cardiometabólico .....	48
4.5.1.1 Avaliação da Pressão Arterial .....	48
4.5.1.2 Avaliação bioquímica .....	48
4.5.1.2.1 Perfil Lipídico .....	48
4.5.1.2.2 Perfil Glicídico .....	49
4.5.2 Avaliação Dietética .....	49

4.5.3	Estado Nutricional e Composição Corporal .....	52
4.5.3.1	Peso e estatura .....	52
4.5.3.2	Perímetro da Cintura .....	52
4.5.3.3	Índices Antropométricos .....	52
4.5.3.4	Avaliação da Composição Corporal .....	53
4.5.4	Variáveis de Hábitos de Vida .....	54
4.5.5	Dados Demográficos E Socioeconômicos .....	54
4.5.6	Variáveis de Consumo Alimentar e Aleitamento Materno.....	54
4.6	Determinantes Genéticos .....	54
4.6.1	Coleta do <i>swab</i> bucal .....	54
4.6.2	Extração do DNA .....	55
4.6.3	Genotipagem dos polimorfismos dos genes <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> e <i>MTMR9</i> .....	55
4.6.4	Escore do Risco Genético .....	56
4.7	Análises Estatísticas .....	57
4.8	Aspectos Éticos .....	58
4.9	Financiamento da Pesquisa .....	59
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO		
5.1.	Artigo 1: Associação entre padrão alimentar de alimentos ultraprocessados e fatores de risco cardiometabólico em crianças com polimorfismo do gene <i>FTO</i> rs9939609 .....	62
5.2.	Artigo 2: Consumo alimentar e fatores de risco cardiometabólico na presença dos polimorfismos nos genes <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> e <i>MTMR9</i> em crianças .....	81
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....		
ANEXOS .....		
Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....		
Anexo B – Formulário do registro alimentar .....		
Anexo C – Orientações para preenchimento dos registros alimentares .....		
Anexo D – Formulário para registros dos alimentos consumidos na escola .....		
Anexo E – Questionários da pesquisa .....		
Anexo F – Aprovação do Comitê de Ética .....		

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólico subsidiam a ocorrência da síndrome metabólica (SM), a qual está comumente associada à adoção de hábitos de vida inadequados, geralmente iniciados em fases mais precoces da vida (ANDERSEN et al., 2015; REILLY; KELLY, 2010;). De acordo com a *World Health Organization* – WHO (2018), as doenças cardiovasculares são consideradas uma das principais causas de morte no mundo, principalmente quando associadas a demais comorbidades, como hipertensão, diabetes *mellitus*, resistência à insulina, dislipidemias e obesidade (RINALDI et al., 2016; SANTOS et al., 2019; SPARRENBURGER et., al 2015).

Sabe-se que crianças com excesso de peso apresentam maior predisposição à ocorrência de doenças crônicas (KAWASAKI et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2021; SANTOS et al., 2019) e somado a isso, cerca de 20% destas crianças possuem dois ou mais fatores de risco cardiometabólicos (STYNE, 2001; TURKE et al., 2019). Ademais, o aumento do número de crianças com obesidade vem crescendo de forma considerável, podendo chegar a 70 milhões nos próximos 5 anos, o que perpetua no agravamento de desfechos cardiometabólicos e problemas de saúde associados (MORALES-CAMACHO et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2021; WHO, 2018).

Corroborando com este cenário, o agravamento destas comorbidades muitas vezes está vinculado a modificações no estado nutricional infantil, em que o consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em açúcares e gorduras, são mais prevalentes na dieta (BRUGGER et al., 2019; FARDET, 2018; IBGE, 2015; MONTEIRO et al., 2018). Assim, torna-se importante compreender a interação dos alimentos entre si e seus impactos na saúde, visto que a qualidade da dieta implica diretamente em inadequações nutricionais, ao qual predispõe no desenvolvimento de doenças crônicas ao longo da vida (LOPEZ et al., 2006; SUHETT et al., 2020).

Com isso, a análise do padrão alimentar permite avaliar o hábito alimentar de forma mais ampla, não de forma isolada, o que possibilita a compreensão dos alimentos/grupos mais consumidos, correlacionando com os impactos na saúde (CARVALHO et al., 2016; DE CARVALHO et al., 2020). Portanto, torna-se uma abordagem importante para investigar a dieta a partir de uma perspectiva global, facilitando o estabelecimento de estratégias de promoção e prevenção da saúde (CARVALHO et al., 2016; GOMES et al., 2017; DE SOUZA et al., 2013; VIEIRA et al., 2019).

Portanto, uma alimentação inadequada quando associada à predisposição genética, favorece o desenvolvimento de risco cardiometabólico desde a infância (CINTRA et al., 2020; GOTTLIEB et al., 2010; PETERMANN et al., 2018; POZZAN et al., 2004). Neste contexto, através da genômica nutricional, é possível compreender o binômio saúde-doença (FOURNIER; POULAIN; JACOB, 2019; MARTÍNEZ-LÓPEZ et al., 2013). Com isso, a resposta do organismo a tais doenças, pode estar vinculada ao desenvolvimento de alterações no sequenciamento do DNA, ou seja, dos polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNP) (HERRERA; LINDGREN 2010; MARTINS et al., 2018), que quando relacionados aos genes *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)*, Receptores de Melanocortinas Tipos 4 (*MC4R*) e Proteína relacionada a Miotubularina (*MTMR9*), todos eles estão diretamente associados à ocorrência de obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemias e demais riscos cardiometabólicos (DONG et al., 2018; FRAYLING et al., 2007; HOTTA et al., 2011; PETERMANN et al., 2018).

São escassos na literatura trabalhos que avaliaram a associação do padrão alimentar, na presença dos polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9*, com os fatores de risco cardiometabólico em crianças. Nossa hipótese é que crianças que possuem um alelo de risco ou o polimorfismo, possuem uma alimentação inadequada, compactuando em um maior risco para desfechos cardiometabólicos.

## Referências

- ANDERSEN, L. B. et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, n. Cvd, 2015.
- BRUGGER, D. DE O. et al. Fatores associados ao consumo alimentar de marcadores saudáveis e não saudáveis em crianças menores de cinco anos. **Rev Médica de Minas Gerais**, v 29: e:2034, 2019.
- CARVALHO, C. A. DE et al. Metodologias de identificação de padrões alimentares a posteriori em crianças Brasileiras: Revisão sistemática. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 143–154, 2016.
- CINTRA, F. F. et al. Influência Da Nutrição Na Expressão De Genes Relacionados À Obesidade. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 24, n. 2, p. 81–85, 2020.
- DE CARVALHO, C. A. et al. Factors associated with dietary patterns in the second half of life. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 449–459, 2020.
- DE SOUZA, R. DE L. V. et al. Dietary patterns and associated factors among children one to six years of age in a city in southern Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 12, p. 2416–2426, 2013.

- DONG, S. S. et al. Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 7, p. 917–930, 2018.
- FARDET, A. Characterization of the degree of food processing in relation with its health potential and effects. **Advances in food and nutrition research**, v. 85, p. 79-129, 2018.
- FOURNIER, T.; POULAIN, J.; JACOB, M. Genômica nutricional: (re)considerando as relações alimentação-saúde via religação das ciências sociais, biomédicas e da vida. **Inter-Legere**, v. 2, n. 25, p. 1–21, 2019.
- FRAYLING, T. M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 2007.
- GOMES, K. E. P. DE S. et al. Food consumption pattern and obesity in preschool children in Feira de Santana, Bahia, Brazil. **Revista de Nutricao**, v. 30, n. 5, p. 639–650, 2017.
- GOTTLIEB, M. G. V. et al. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor. **Scientia Medica**, v. 20, p. 243–249, 2010.
- HERRERA, B. M.; LINDGREN, C. M. The genetics of obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 6, p. 498–505, 2010.
- HOTTA, K. et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. **Journal of Human Genetics**, v. 56, n. 9, p. 647–651, 2011.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar**. Brasília: IBGE, 2015.
- KAWASAKI, M. et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–19, 2018.
- MARTÍNEZ-LÓPEZ, E. et al. Artículo de revisión Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v. 21, n. 1, p. 22–34, 2013.
- MARTINS, M. C. et al. Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 4, p. 454–463, 2018.
- MONTEIRO, C. A. et al. The un Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 5–17, 2018.
- MORALES CAMACHO, W. J. et al. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, n. 8, p. 0–3, 2019.
- MUÑOZ-YÁÑEZ et al. and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. **Genetic and Molecular Biology**, v. 39, p. 547–553, 2016.
- OLIVEIRA, M. R. M. DE et al. Qualidade da dieta e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 34, p. 10–1, 2021.
- PETERMANN, F. et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen. **Revista**

**Medica Chilena**, v. 146, p. 717–726, 2018.

POZZAN, R. et al. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Revista da SOCERJ**, v. 17 n<sup>o</sup>2, p. 97–102, 2004.

REILLY, J. J.; KELLY, J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review. **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 7, p. 891–898, 2011.

RINALDI, A. E. M. et al. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: A cross-sectional study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2016.

SANTOS, E. G. R. et al. Prevalência De Risco Cardiovascular a Partir De Parâmetros Antropométricos Em Crianças E Adolescentes. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 60, p. 54–62, 2019.

SPARRENBERGER, K. et al. Ultra-processed food consumption in children from a Basic Health Unit. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 6, p. 535–542, 2015.

STYNE, D. M. Childhood and adolescent obesity: Prevalence and significance. **Pediatric Clinics of North America**, v. 48, n. 4, p. 823–854, 2001.

SUHETT, L. G. et al. Dietary inflammatory potential, cardiometabolic risk and inflammation in children and adolescents: a systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 3, p. 407–416, 2021.

VIEIRA, S. A. et al. Exclusive breast-feeding and sociodemographic characteristics are associated with dietary patterns in children aged 4-7 years. **Public Health Nutrition**, v. 22, n. 8, p. 1398–1405, 2019.

WHO. **World health statistics 2018**. [s.l: s.n.]. v. 3

TURKE, K. C. et al. Fatores De Risco Cardiovascular: O Diagnóstico E Prevenção Devem Iniciar Nas Crianças E Adolescentes. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 29, n. 1, p. 25–27, 2019.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Consumo e padrão alimentar na infância**

A infância representa a principal fase da vida para a construção e estabelecimento de uma alimentação saudável (VILLA et al., 2015; PESCH et al., 2011). Os bons hábitos alimentares favorecem o crescimento e desenvolvimento adequados, bem como a manutenção da saúde, o que repercutirá em todas as fases da vida (CORREA et al., 2017). O meio ao qual a criança está inserida, implica diretamente em suas preferências alimentares, sejam de alimentos mais saudáveis ou aqueles ditos menos saudáveis (ASTRUP et al., 2008; KUPEK et al., 2016).

Os pais cumprem o papel de promotores da saúde com a introdução de alimentos mais saudáveis, como vegetais e frutas, influenciando nas escolhas alimentares das crianças ao longo da vida (VENTURA; WOROBEY, 2013). Todavia, alterações no padrão de vida incentivam o aumento do consumo de alimentos ricos em gorduras e açúcares, associadas a baixos níveis de atividade física (LINHARES et al., 2020; RELVAS; BUCCINI; VENANCIO, 2019). A adesão ao consumo de alimentos de alto valor calórico é observado devido ao próprio comportamento e socialização dos pais e educadores, bem como o ambiente ao qual estão inseridos, impactando diretamente nas escolhas alimentares das crianças (YEE; LWIN; HO, 2017).

A mudança das condições socioeconômicas relacionadas à renda, escolaridade e ocupação no ceio familiar atual, levaram ao aumento do consumo de alimentos de elevado teor calórico e de sódio e, conseqüentemente, uma redução na ingestão de nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento infantil, como minerais, fibras e vitaminas (CADAMURO et al., 2017; MANTOVANI et al., 2016). A adesão por alimentos mais calóricos, associada ao sedentarismo têm impactos na saúde destas crianças até a idade adulta, já que possibilitam o desenvolvimento de doenças crônicas, como obesidade e diabetes (BRANDÃO; ARAÚJO; MOREIRA-ARAÚJO, 2020; CORREA et al., 2017).

Para tanto, o estudo de padrões alimentares permite elencar os principais alimentos consumidos de forma ampla, através de uma análise mais fidedigna com a realidade de consumo, não se baseando somente no estudo com nutrientes isolados (CARVALHO et al., 2020; MATOS et al., 2014). Esta abordagem permite a identificação de estratégias para a prevenção de doenças e promoção da saúde de indivíduos e populações de forma a melhorar a saúde com base em uma alimentação de qualidade (CARVALHO et al., 2016).

O padrão alimentar analisado a posteriori baseia-se nas análises estatísticas das correlações dos alimentos provenientes dos questionários de consumo alimentar, sendo a análise fatorial e

a análise de agrupamento (*cluster*) mais indicadas para avaliar os padrões de forma empírica. A análise fatorial consiste em definir os padrões de acordo com as relações observadas entre os alimentos/grupos e a análise de agrupamento converte essas associações em médias de ingestão individual (NOBRE; LAMOUNIER; FRANCESCHINI, 2012).

O estudo do padrão alimentar permite identificar os alimentos e suas interrelações entre si, permitindo uma maior compreensão da dieta infantil. Paralelo a isto, o estudo de Cribb et al. (2012) que avaliou uma coorte de crianças dos 3 aos 9 anos, no Reino Unido, encontrou que os padrões alimentares explicaram as diversas variações nutricionais da alimentação infantil, caracterizando uma dieta rica em açúcares e gorduras e deficiente em diversos micronutrientes essenciais nesta faixa etária. Ademais, em um estudo feito por Villa et al. (2015) com 328 crianças do município de Viçosa-MG, observaram que os padrões alimentares nutricionalmente inadequados se associaram às crianças de melhores condições socioeconômicas.

Diante do exposto, o estudo dos padrões alimentares permite compreender de forma mais abrangente os hábitos alimentares das crianças, bem como os fatores que afetam a adesão a um padrão dito mais saudável, permitindo a criação de medidas preventivas e protetivas à saúde, bem estar e crescimento infantil, afim de reduzir a ocorrência e desenvolvimento dos riscos cardiometabólicos.

## **2.2 Fatores de risco cardiometabólico na infância**

A incidência de doenças cardiovasculares (DCV) tem se destacado como uma das principais causas de morte no mundo (FRAPORTI; ADAMI; ROSOLEN, 2016). Os fatores de risco para as alterações cardiometabólicas podem ter início na infância, sendo a obesidade um forte agravante das DCV, bem como quadros de hipertensão e diabetes (PIMENTA et al., 2014; SANTOS et al., 2019). Contudo, a prevalência de sobrepeso e obesidade tem se destacado nos últimos 10 anos, atingindo cerca de 26,7% de crianças do sexo masculino e 34,6% do sexo feminino, sendo que em 2030 poderá alcançar 1,12 bilhões de pessoas, uma proporção de aproximadamente um terço da população de adolescentes (GÜNES; GÜNES; TEMIZ, 2020; PALHARES et al., 2018; ULLOA et al., 2020; WHO, 2017).

Com o alarmante aumento das prevalências de excesso de peso, a predisposição a hipertensão tem evoluído, visto que pode repercutir no agravamento do quadro das DCV, surgimento de lesões cardíacas e desfechos adversos na infância até a idade adulta (MORAES et al., 2014). A aferição da pressão arterial (PA) é preconizada a partir dos 3 anos de idade ou

antes, caso tenha ocorrência de algum sintoma e/ou fatores de risco associados, a fim de auxiliar na interpretação do diagnóstico clínico e diminuir a incidência de alterações cardiometabólicas (FRAPORTI; ADAMI; ROSOLEN, 2016; FALUDI et al., 2017).

A resistência insulínica (RI) e os distúrbios no metabolismo da glicose são considerados outras desordens metabólicas que influenciam no desenvolvimento da síndrome metabólica (SM), diabetes e DCV, principalmente em crianças diagnosticadas com sobrepeso/obesidade (DE BRITO et al., 2020; ROMUALDO; DE NÓBREGA; ESCRIVÃO, 2014). No entanto, estudos apontam uma cautela na identificação e mensuração dos dados em crianças, visto que o teste HOMA-IR (modelo homeostático para resistência insulínica) é muito variável neste público, sendo influenciado pelas modificações decorrentes da puberdade, com isso testes utilizando biomarcadores também são indicados, como o índice TyG (triglicerídeos/glicose) e a razão triglicerídeos/HDL-C (ALVIM et al., 2019; WEIHE; WEIHRAUCH-BLÜHER, 2019).

No trabalho realizado por Maia et al. (2020), em que analisaram a ocorrência de dislipidemias e fatores associados em crianças de 2 a 9 anos, observou-se que das 700 crianças analisadas, houve uma prevalência de dislipidemia de 68,4%, sendo que crianças em idade pré-escolar possuíam maiores riscos a dislipidemia que as demais. Com isso, o quadro reforça a necessidade de estratégias voltadas à promoção e prevenção de dislipidemias associadas às DCV, bem como do sobrepeso/obesidade na infância.

Diante da prevalência mundial de agravos cardiometabólicos associados a fatores nutricionais em crianças, vê-se a necessidade de esforços para reduzir a alta ocorrência de excesso de peso bem como fatores relacionados à SM (JESUS et al., 2020). Ademais, a criação de estratégias que corroborem com o incentivo a práticas alimentares saudáveis, inclusão de atividade física e lazer, sumarizam em pontos positivos para o hábito de vida saudável na infância, que implicará diretamente na melhora da saúde e diminuição da morbimortalidade, principalmente quando associadas a fatores genéticos e metabólicos (ABE et al., 2016; DECOSTA et al., 2017).

### **2.3 Genômica nutricional**

A genômica nutricional é a ciência caracterizada pelo estudo dos genes associados aos nutrientes e aos fatores de risco à saúde, em que, através das interações gene-ambiente, objetiva entender o binômio saúde-doença (FOURNIER; POULAIN; JACOB, 2019; MARTÍNEZ-LÓPEZ et al., 2013). Portanto, ações relacionadas às diretrizes dietéticas considerando a

predisposição genética, apresentam grande influência na saúde, em que a nutrigenética, ou seja, a interação da genética com a resposta da dieta na saúde e na doença, juntamente com a nutrigenômica que sumariza e estuda essa interrelação, são capazes de compreender e integrar os impactos do gene na saúde através da dieta (FOURNIER; POULAIN; JACOB, 2019; MIEKO, 2010; ORDOVAS; CORELLA, 2004).

Todavia, a genética juntamente com o meio ao qual o indivíduo está inserido, favorecem o desenvolvimento de fatores de risco à saúde, com destaque para a obesidade, em que a ocorrência de quase 70% dos casos provém da herdabilidade genética do sequenciamento do fenótipo obesidade (AOYAMA et al., 2018; MARQUES-LOPES et al., 2004; ZIEGLER; SCHAFFER; HEBEBRAND, 1997). Adicionalmente, a presença destes traços genéticos quando associados a uma alimentação inadequada, inatividade física e fatores externos, predispõem ao desenvolvimento da SM, que desencadeiam em quadros inflamatórios e de DCV (GOTTLIEB et al., 2010; POZZAN et al., 2004).

A ocorrência de alterações genéticas responsáveis pelo aparecimento de doenças provém de modificações no DNA, chamadas de mutações e polimorfismos. As mutações ocorrem causando um erro em pequenos fragmentos do gene em menos de 2% da população, entretanto, os polimorfismos atingem mais de 2% e são responsáveis pela variação na sequência de DNA, que podem levar à susceptibilidade a ocorrência de doenças (CARATACHEA, 2007; LIMA et al., 2006).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNP) são mudanças nos pares de base da sequência do DNA que correspondem às modificações no genoma de caráter promotor, codificador e não codificador em um único nucleotídeo (A, T, C ou G), responsáveis pelo aparecimento de doenças (MARQUI, 2015). A frequência de ocorrência do polimorfismo é identificada nos portadores do genótipo AA, sendo que no genótipo AT, observa-se a presença de um alelo de risco (LOOS; BOUCHARD, 2008). Contudo, SNP que ocorrem nos genes *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)*, Receptores de Melanocortinas Tipos 4 (*MC4R*) e Proteína relacionada a Miotubularina (*MTMR9*), são associados a variações no genoma e no organismo humano, responsáveis pelo aparecimento de doenças crônicas e cardiometabólicas, que impactam na saúde ao longo da vida (CORELLA et al., 2012; DUICO et al., 2016; HOTTA et al., 2011; PETERMANN et al., 2018).

#### **2.4 Polimorfismos associados ao gene *Fat Mass and Obesity Associated* - *FTO***

A presença do polimorfismo rs9939609 no gene *FTO*, que está localizado no cromossomo 16, região 16q12.2 (figura 1), foi identificado em 2007. Ele é expresso nos núcleos celulares de boa parte dos indivíduos e está associado à predisposição à patogênese da obesidade e doenças associadas, variando com o nível de atividade física (LUCZYNSKI; ZALEWSKI; BOSSOWSKI, 2012; MORAES et al., 2018; WANG et al., 2015).

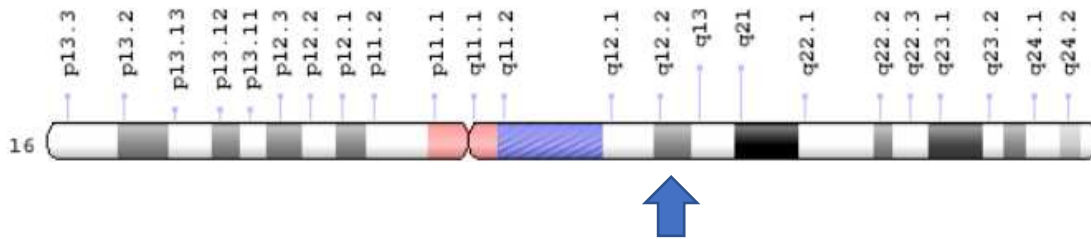


Figura 1. Localização do gene *FTO*

Fonte: Genome Decoration Page

Endereço eletrônico: < <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO#location> >. Acesso em: 01/08/2021

O gene *FTO* é associado à massa gorda e à obesidade, sendo responsável pelo controle epigenético e na codificação da desmetilase 2-oxoglutarato-dependente pertencente às proteínas da família dioxigenase (JIA et al., 2011; WANG et al., 2015; ZHOU; HAMBLY; MCLACHLAN, 2017). A junção de uma sequência de SNP correlacionados entre si, são representados pelo o rs9939609 no primeiro íntron, onde ele foi identificado, se correlacionando com os da obesidade (LOOS; BOUCHARD, 2008; SPEAKMAN, 2015).

Todavia, ele foi o primeiro gene com susceptibilidade à obesidade identificado pelos Estudos de Associação Ampla do Genoma (*Genome Wide Association Studies*– GWAS), possuindo o maior efeito sobre as modificações no índice de massa corporal (IMC) e na obesidade (LOOS; YEO, 2014). Apesar da complexidade nas funções adicionais do *FTO* na obesidade, ele é capaz de modular as respostas dos hormônios vinculados à fome e à saciedade e consequentemente, predispõe o aumento de gordura corporal (JIA et al., 2011; KARRA et al., 2015; WANG et al., 2015). Outras associações ao gene também foram observadas, como sua relação com a ocorrência do diabetes e outros fatores de risco cardiometabólico (FRAYLING et al., 2007).

#### 2.4.1 *FTO* e risco cardiometabólico

O gene *FTO* modula a homeostase e o balanço energético do organismo, influenciando no aumento da gordura corporal e alterações metabólicas, principalmente em portadores do alelo A e homocigotos (AA) (FRAYLING et al., 2007; FREDRIKSSON et al., 2008; QUAN et al.,

2015). Os indivíduos homocigotos possuem maior predisposição à ocorrência do polimorfismo rs9939609, que através desta modificação no genoma humano, há uma cascata de variações fenotípicas que levam a complicações de caráter metabólico e estrutural, que conseqüentemente corroboram no aumento do IMC, percentual de gordura, ocorrência de doenças e resposta a determinados medicamentos (FRAYLING et al., 2007; PEREIRA-FILHO et al., 2021; PETERMANN et al., 2018).

Entre os portadores de pelo menos um alelo de risco em indivíduos homocigotos (AT), há uma probabilidade 1,7 vezes maior de desenvolverem obesidade, quando comparados a indivíduos sem o alelo de risco (FRAYLING et al., 2007; RODRIGUES et al., 2020). Em crianças, a prevalência desse polimorfismo abrange cerca de 21% daquelas sem o alelo de risco e cerca de 28% com a presença de pelo menos um alelo de risco, ao passo que as crianças com o polimorfismo (AA) possuem maiores valores de IMC (EMOND et al., 2017; ULLOA et al., 2020).

Além disso, estudos apontam que a presença do alelo de risco encontra-se associado ao aumento dos níveis da proteína C reativa no plasma sanguíneo, bem como os níveis de leptina, principalmente em pacientes obesos e aumento significativo do LDL-colesterol (LUIS et al., 2012; MORELES et al., 2014). Em consonância, um estudo com 215 crianças mexicanas de Muñoz-Yáñez et al. (2016), encontrou que a presença do polimorfismo no gene *FTO* se associou a maiores valores de IMC, circunferência da cintura, dobras cutâneas e relação cintura-estatura, bem como níveis mais elevados de colesterol e LDL-c.

Um estudo feito com 968 crianças e adolescentes poloneses de 4 a 18 anos, identificou uma forte associação entre a presença das variantes do gene *FTO* com os valores aumentados de pressão arterial, triglicérides, glicose em jejum e RI pelo teste HOMA-RI, além da predisposição à obesidade (LUCZYNSKI; ZALEWSKI; BOSSOWSKI, 2012). Outros estudos corroboram sobre a associação da presença de pelo menos um alelo de risco com o surgimento e o agravamento de fatores de risco cardiometabólicos no público infantil, tais como adiposidade corporal, colesterol total e frações e triglicérides (DUICO et al., 2016; RODRIGUES et al., 2020).

A associação do *FTO* com parâmetros insulínicos é evidenciada na literatura, ao passo que, indivíduos com a presença do alelo de risco possuem maiores chances de desenvolver resistência insulínica quando comparados a indivíduos sem o alelo (TT) (BERULAVA; HORSTHEMKE, 2010; ISKANDAR et al., 2018). Por conseguinte, alterações no metabolismo

da insulina podem promover o desenvolvimento de dislipidemias e diabetes, ao qual estão diretamente associadas ao gene *FTO*, visto que, nos indivíduos diabéticos que são homocigotos e portadores do genótipo A, possuem uma maior vulnerabilidade a flutuação da glicose no sangue, favorecendo o agravamento do quadro clínico (RAZA et al., 2017; SABER-AYAD et al., 2019; YOUNUS et al., 2017).

Intervenções nutricionais e prática de exercícios físicos já vem mostrando uma eficácia em relação à resposta do organismo à presença do alelo de risco e ao polimorfismo, como apontado por Moraes et al. (2016), em seu estudo com adolescentes brasileiros do sexo masculino, em que aqueles que eram portadores do alelo de risco após serem submetidos a ao programa de intervenção, possuíam respostas antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial semelhantes ao grupo do genótipo (AA). Resultados similares também foram observados no estudo de Moares et al. (2018), porém avaliado com crianças em idade escolar, ao qual, após um programa de intervenção de 4 meses, os escolares com alelos AA e com a presença do risco e do polimorfismo no gene *FTO*, tiveram desempenhos semelhantes para aptidão física, força e desempenho motor.

#### **2.4.2 *FTO* e consumo alimentar**

O gene *FTO* está relacionado à obesidade poligênica, que corrobora em modificações na ingestão e nas preferências alimentares, no balanço energético, no metabolismo lipídico e glicídico, além do desenvolvimento do tecido adiposo (LU; LOOS, 2013; URSU et al., 2015). Com isso, a presença do alelo de risco ou o polimorfismo, influencia diretamente no comportamento alimentar, podendo causar uma maior sensação de fome, visto que o *FTO* é regulado por núcleos hipotalâmicos, ao qual atuam diretamente na regulação do apetite, através de modificações nos hormônios da saciedade (LLEWELLYN et al., 2012; NAJA et al., 2021; URSU et al., 2015).

Estudos mostram uma há uma preferência por alimentos de alto valor calórico associados a uma alta ingestão e alta frequência de consumo, impactando no estado nutricional (QUAN et al., 2015; TANOFSKY-KRAFF et al., 2009). Para tanto, em uma análise realizada por Qi et al. (2015) com 16000 crianças e adolescentes de 1 aos 18 anos, foram observados que, dentre os portadores do alelo de risco e/ou polimorfismos associados ao gene *FTO*, ambos possuíam valores de IMC mais elevados em relação aos demais, bem como maior ingestão calórica total,

ao passo que nas crianças e adolescentes com menor ingestão proteica, observou-se relação entre o genótipo e adiposidade corporal.

Um estudo feito por Lee et al. (2010) com 711 crianças na Coreia comparados a uma amostra com 8842 adultos, observou que o consumo habitual de gordura saturada estava elevado em crianças, mas não em adultos e conseqüentemente, estas crianças possuíam maior IMC e baixa aptidão física, ambas portadoras do alelo A, quando comparadas aos não homozigotos (TT) no gene *FTO*. Ademais, a ocorrência deste polimorfismo, além de ser expresso no hipotálamo, também é encontrado no tecido adiposo e no pâncreas, se correlacionando com a ingestão alimentar (SCHMIDT; SODER; BENETTI, 2019).

Ainda, estudos mostram que indivíduos que possuem o polimorfismo, há uma maior adesão a alimentos adocicados e salgadinhos, ambos de alto valor calórico, além de maior consumo de proteínas (CROVESY; ROSADO, 2019; MARTINS et al., 2018) e aqueles com a presença de pelo menos um alelo (AT) apresentaram um maior consumo de gorduras (DAYA et al., 2019). Ademais, o consumo de carboidratos também é mais evidenciado em indivíduos portadores do genótipo AA (MEHRDAD et al., 2020), porém o hábito alimentar mais calórico, mesmo com a presença da variação genética, pode ser reduzido com hábitos saudáveis e prática de atividade física (VILLAGRÁN et al., 2018; MORAES et al., 2018).

## **2.5 Polimorfismos associados aos Receptores de Melanocortinas-4 - *MC4R***

Localizado nos cílios primários do cromossomo 18, região 18q22 (figura 2), o *MC4R* é o quarto receptor (ARRÁIZ et al., 2014) acoplado à proteína G de transmembrana de 332 aminoácidos e a ocorrência de mutações no gene, são uma das formas mais comuns de obesidade monogênica em adultos homozigotos e de obesidade infantil grave (RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003; SILJEE et al., 2018; VAISSE et al., 1998). A ocorrência da troca de bases timina (T) por citosina (C), são responsáveis pela ocorrência do polimorfismo (LUBRANO-BERTHELIER et al., 2006; RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003).

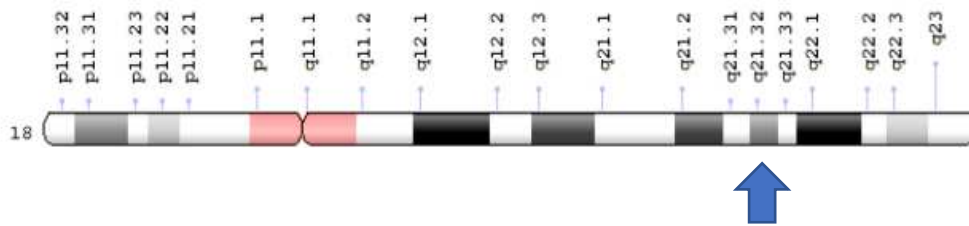


Figura 2. Localização do gene *MC4R*

Fonte: Genome Decoration Page

Endereço eletrônico: < <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC4R#location> >. Acesso em: 01/08/2021

O receptor de melanocortina 4 (*MC4R*) é expresso em vários locais do cérebro, bem como nas amígdalas e no hipotálamo, ao qual a variante rs17782313 foi o segundo polimorfismo encontrado relacionado à obesidade (ALMEIDA et al., 2018). Em crianças, se relaciona diretamente ao aumento da massa gorda corporal, desencadeando em obesidade monogênica e demais alterações cardiometabólicas vinculadas ao consumo alimentar, pois favorece o desenvolvimento de quadros clínicos de compulsão alimentar, fome excessiva e preferências por alimentos ricos em glicose e lipídeos, aumentando os estoques de energia no organismo (ADAMSKA-PATRUNO et al., 2019; RODRIGUES; SUPLICY; RADOMINSKI, 2003).

### 2.5.1 *MC4R* e risco cardiometabólico

A presença da variação genética com ocorrência de pelo menos um alelo de risco (TC) ao polimorfismo rs17782313 no gene *MC4R*, é responsável por boa parte do desenvolvimento da obesidade, bem como hipertensão, diabetes, resistência insulínica e doenças inflamatórias (GRANT et al., 2009; YARIZADEH et al., 2021). Indivíduos portadores do gene *MC4R* possuem obesidade precoce, cerca de 2,5% de prevalência (PINCHEIRA, 2015) e destes, cerca de 1,7% possuem falhas na expressão do gene, que desencadeia em mutações em proteínas de sinalização celular (*Gas*), impactando no metabolismo (CLÉMENT et al., 2018).

Estudos com animais e humanos mostram que as mutações genéticas no *MC4R* desencadeiam em hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglicemia (ARRÁIZ et al., 2014) e ambos são evidenciados naqueles portadores de IMC acima do percentil 90 (YANG et al., 1999; ZLATOHLAVEK et al., 2013). Estas alterações genéticas são devidas às flutuações no metabolismo dos neurônios do hipotálamo, que agem como antagonistas do *MC4R*, o que favorece alterações na homeostase energética e acúmulo de gordura corporal, que consequentemente, contribui para modificações no estado de saúde (GARFIELD et al., 2009; KRASHES; LOWELL; GARFIELD, 2016).

A predisposição ao risco cardiometabólico em indivíduos portadores do *MC4R* ocorre também pelo fato do gene atuar na promoção da lipólise no fígado e diminuir a secreção da insulina no pâncreas, além de atuar na sinalização de hormônios reguladores do apetite (BAKHASHAB et al., 2020; MØLLER et al., 2015). Neste contexto, um estudo realizado por Muller et al. (2014) com 6760 índios americanos com idades entre 5 e 20 anos, observou que alterações de IMC e diabetes tipo 2 foram mais presentes nas crianças comparados aos adultos, além de observarem um aumento subsequente na gordura corporal, maior ingestão de alimentos e diminuição do gasto energético. Uma meta-análise de Xi et al. (2012) identificou que independente do IMC, o polimorfismo rs17782313 se associou positivamente à ocorrência de diabetes tipo 2.

Crianças que são homozigotas de alelos menores, apresentaram IMC significativamente maior quando comparados a crianças heterozigotas, ao qual este se torna um papel protetor para a ocorrência da obesidade (BORDONI et al., 2017). Outro estudo feito por Yarizadeh et al. (2021), com mulheres acima de 18 anos, observou que o risco de DCV teve interação direta com a variação genética (TT, CT ou CC) e a composição dietética, encontrando resultados significativos entre a presença do polimorfismo rs17782313 e a concentração sérica de colesterol total.

Uma coorte de 509 indivíduos avaliados na infância e reavaliados após um intervalo de 35 anos, encontrou que quando crianças, as modificações relacionadas à presença de alterações alélicas no gene *MC4R* se relacionaram com o excesso de adiposidade apenas nas dobras cutâneas, sendo em crianças não portadoras do alelo de risco (TT), apresentaram menores valores das pregas. Já nos indivíduos quando adultos com a presença de pelo menos um alelo de risco (CT) ou o polimorfismo (CC), observou-se maior probabilidade de síndrome metabólica e obesidade, quando comparados àqueles sem o risco (TT). Neste mesmo estudo, entre os homens que realizavam atividade física, houve melhora significativa dos efeitos do gene no metabolismo (RASKILIENE et al. 2021)

### **2.5.2 *MC4R* e consumo alimentar**

Os distúrbios cardiometabólicos, como obesidade, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, resistência à insulina, associados aos SNP, podem levar à morbimortalidade (LOOS, 2012; MOTTILLO et al., 2010). Em indivíduos nestas condições, a expressão das mutações no gene *MC4R* favorece a maior ingestão de alimentos, visto que a alteração genotípica leva a uma

maior privação da saciedade pós-prandial e do gasto de energia, condicionando a um estado pró-inflamatório (ADAMSKA-PATRUNO et al., 2019; CECIL et al., 2012).

Em uma coorte com 5724 mulheres, foi observado maior consumo de calorias totais, gorduras totais e proteínas nas portadoras de pelo menos um alelo de risco e com polimorfismo (CT e CC) (QI et al., 2008). Ademais, outro estudo realizado com mulheres com IMC acima de 40kg/m<sup>2</sup> e com obesidade há mais de três anos, de Magno et al. (2021), observaram que dentre as mulheres com pelo menos um alelo de risco, 50% tinham compulsão alimentar grave, visto que o polimorfismo rs17782313 pode influenciar na atuação dos hormônios da fome e saciedade, favorecendo o quadro clínico da compulsão.

Ainda, Yilmaz et al. (2015) encontraram que a presença do polimorfismo no gene *MC4R* está relacionado com a depressão e a compulsão alimentar e de forma indireta, o ato de “comer demais” na presença da variante rs17782313 se associou positivamente a variações no IMC em adultos de ascendência europeia. Valladares et al. (2010) em seu estudo com crianças chilenas, observaram que dentre as homozigotas com o genótipo (CC) e obesas, houve associação positiva com a saciedade e ao prazer em comer de forma rápida. Resultado semelhante foi encontrado por Stutzmann et al. (2009), em que as crianças com o alelo de risco no *MC4R*, ingeriam uma elevada quantidade de alimentos e faziam lanches frequentes durante o dia.

Um estudo envolvendo 400 iranianos adultos, observou que em indivíduos com o polimorfismo no *MC4R*, apresentaram elevada ingestão de caloria, (KHALILITEHRANI et al., 2015). Entretanto, estudos que relacionam o consumo alimentar com a presença das variantes comuns do polimorfismo rs17782313 ainda são controversos, visto que não há indícios de uma relação direta entre o consumo de determinados alimentos e a ocorrência deste polimorfismo em humanos (BALTHASAR et al., 2005; CORELLA et al., 2012).

## **2.6 Polimorfismos associados a Proteína relacionada a Miotubularina – 9 - *MTMR9***

As miotubalarinas constituem um grupo de 14 proteínas que atuam de diversas formas no organismo em processos celulares. A variante *MTMR9*, localizada na região 8p23–p22 (JOHNSON et al., 2005), está associada à obesidade e à síndrome metabólica, inibindo a apoptose e a autofagia celular (ZOU et al., 2009), quando combinadas a outras variantes como *MTMR6* e *MTMR8* (HNIA et al., 2012).

A ocorrência do SNP rs2293855 no gene *MTMR9*, é caracterizada pela troca de bases guanina (G) pela adenina (A), a qual é susceptível à obesidade (YANAGIYA et al., 2007). No estudo de Hotta et al. (2011) com 1096 japoneses, foi observada uma associação positiva na presença do genótipo (AA) com a hipertensão, glicemia em jejum elevada e marginalmente associado à dislipidemia, além de uma relação significativa independente do gene *MTMR9* com a síndrome metabólica. Porém, o desenvolvimento da síndrome metabólica com base nas variações fenotípicas ainda é controverso, pois necessita de uma associação entre vários genes para seu desenvolvimento (HERNÁNDEZ-CAMACHO; HERNÁNDEZ-CAMACHO, 2017).

O *MTMR9* é expresso na região do hipotálamo, que regula a ingestão alimentar, tornando o indivíduo susceptível à obesidade. Yanagiya et al. (2007) observaram em seu estudo a relação do gene com o desenvolvimento da síndrome metabólica, bem como a predisposição para a obesidade e hipertensão, devido à atuação do genótipo na regulação dos neuropeptídeos hipotalâmicos. Ademais, o polimorfismo rs2293855 está relacionado a alterações na secreção e sensibilidade da insulina, além da tolerância a glicose, como observado por Tang et al. (2014).

Contudo, há lacunas na literatura que relacionam a presença do gene *MTMR9* com o risco cardiometabólico e consumo alimentar, principalmente no público infantil.

## Referências

- AOYAMA, E. et al. Genética E Meio Ambiente Como Principais Fatores De Risco Para a Obesidade. **Rev. Braz. J. Hea**, v. 1, n.2, p. 477–484, 2018.
- ABE, Y. et al. Abdominal Obesity, Insulin Resistance, and Very Low-Density Lipoprotein Subclass Profile in Japanese School Children. **Journal of Childhood Obesity**, v. 01, n. 01, p. 1–6, 2016.
- ADAMSKA-PATRUNO, E. et al. The MC4R genetic variants are associated with lower visceral fat accumulation and higher postprandial relative increase in carbohydrate utilization in humans. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 7, p. 2929–2941, 2019.
- ALMEIDA, S. M. et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 466–478, 2018.
- ALVIM, R. DE O. et al. Waist-to-height ratio is as reliable as biochemical markers to discriminate pediatric insulin resistance. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 4, p. 428–434, 2019.
- ARRÁIZ, N. et al. Variantes alélicas del gen codificante del receptor de melanocortina 4 (MC4R) y su impacto en la expresión del fenotipo obeso. **Revista Latinoamericana de Hipertension**, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2014.

- ASTRUP, A. et al. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. **Obesity Reviews**, v. 9, n. SUPPL. 1, p. 48–52, 2008.
- BAKHASHAB, S. et al. The effect sizes of PPAR $\gamma$  rs1801282, FTO rs9939609, and MC4R rs2229616 variants on type 2 diabetes mellitus risk among the western saudi population: A cross-sectional prospective study. **Genes**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2020.
- BALTHASAR, N. et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. **Cell**, v. 123, n. 3, p. 493–505, 2005.
- BERULAVA, T.; HORSTHEMKE, B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. **European Journal of Human Genetics**, v. 18, n. 9, p. 1054–1056, 2010.
- BORDONI, L. et al. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. **IUBMB Life**, v. 69, n. 2, p. 98–105, 2017.
- BRANDÃO, S. A. DE S. M.; ARAÚJO, M. A. DA M.; MOREIRA-ARAÚJO, R. S. DOS R. Excesso De Peso E Consumo De Alimentos Em Pré-Escolares / Excess Weight and Food Consumption in Preschoolers. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 69961–69976, 2020.
- CARATACHEA, M. A. C. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. **Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**, v. 20, n. 3, p. 213–221, 2007.
- CARVALHO, C. A. DE. et al. Metodologias de identificação de padrões alimentares a posteriori em crianças Brasileiras: Revisão sistemática. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 21, n. 1, p. 143–154, 2016.
- CECIL, J. et al. Obesity and eating behaviour in children and adolescents: Contribution of common gene polymorphisms. **International Review of Psychiatry**, v. 24, n. 3, p. 200–210, 2012.
- CLÉMENT, K. et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. **Nature Medicine**, v. 24, n. 5, p. 551–555, 2018.
- CORELLA, D. et al. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.
- CORRÊA, R. D. S. et al. Dietary patterns: Are there differences between children and adolescents? **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 22, n. 2, p. 553–562, 2017.
- CRIBB, V.; EMMETT, P.; NORTHSTONE, K. Dietary patterns throughout childhood and associations with nutrient intakes. **Public Health Nutrition**, v. 16, n. 10, p. 1801–1809, 2013.
- CROVESY, L.; ROSADO, E. L. Interaction between genes involved in energy intake regulation and diet in obesity. **Nutrition**, v. 67–68, 2019.
- PALHARES, H. M. DA C. et al. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p. 301–308, 2018.
- DAYA, M. et al. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 28, n. 1, p. 183–191, 2019.

- DE BRITO, A. D. M. et al. TAG-glucose (TyG) index in childhood: An estimate of cut-off points and the relation to cardiometabolic risk in 4- To 9-year-old children. **Public Health Nutrition**, v. 24, n. 9, p. 2603–2610, 2021.
- DE CARVALHO, C. A. et al. Factors associated with dietary patterns in the second half of life. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, n. 2, p. 449–459, 2020.
- JESUS, G. D. S. DE. et al. Body adiposity and apolipoproteins in children and adolescents: A meta-analysis of prospective studies. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 163–171, 2020.
- LUIS, D. A. DE. et al. Relación del polimorfismo rs9939609 del gen fto con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. **Nutricion Hospitalaria**, v. 27, n. 4, p. 1184–1189, 2012.
- MARQUI, A. B. T. DE. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 33, n. 3, p. 363–370, 2015.
- MATOS, S. M. A. DE et al. Padrões alimentares de crianças menores de cinco anos de idade residentes na capital e em municípios da Bahia, Brasil, 1996 e 1999/2000. **Cadernos de Saude Publica**, v. 30, n. 1, p. 44–54, 2014.
- MORAES, L. I. DE. et al. Pressão arterial elevada em crianças e sua correlação com três definições de obesidade infantil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 2, p. 175–180, 2014.
- DECOSTA, P. et al. Changing children’s eating behaviour - A review of experimental research. **Appetite**, v. 113, p. 327–357, 2017.
- DUICU, C. et al. FTO rs 9939609 SNP Is Associated with Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 20, p. 1–7, 2016.
- EMOND, J. A. et al. FTO genotype and weight status among preadolescents: Assessing the mediating effects of obesogenic appetitive traits. **Appetite**, v. 117, p. 321–329, 2017.
- FALUDI, A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1212–1213, 2017.
- FOURNIER, T.; POULAIN, J.; JACOB, M. Genômica nutricional: (re)considerando as relações alimentação-saúde via religação das ciências sociais, biomédicas e da vida. **Inter-Legere**, v. 2, n. 25, p. 1–21, 2019.
- FRAPORTI, M. I.; SCHERER ADAMI, F.; DUTRA ROSOLEN, M. Cardiovascular risk factors in children. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 36, n. 10, p. 699–705, 2017.
- FREDRIKSSON, R. et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. **Endocrinology**, v. 149, n. 5, p. 2062–2071, 2008.
- GARFIELD, A. S. et al. Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 203–215, 2009.
- GOTTLIEB, M. G. V. et al. Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor. **Scientia Medica**, v. 20, p. 243–249, 2010.

- GRANT, S. F. A. et al. Investigation of the locus near MC4R with childhood obesity in Americans of European and African ancestry. **Obesity**, v. 17, n. 7, p. 1461–1465, 2010.
- GÜNEŞ, H.; GÜNEŞ, H.; TEMİZ, F. Relação entre o Tecido Adiposo Epicárdico e Resistência à Insulina em Crianças Obesa. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 675–682, 2020.
- HERNÁNDEZ-CAMACHO, J. D.; HERNÁNDEZ-CAMACHO, M. Clinical update on metabolic syndrome. **Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica**, v. 21, n. 4, p. 384–392, 2017.
- HNIA, K. et al. Myotubularin phosphoinositide phosphatases: Cellular functions and disease pathophysiology. **Trends in Molecular Medicine**, v. 18, n. 6, p. 317–327, 2012.
- HOTTA, K. et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. **Journal of Human Genetics**, v. 56, n. 9, p. 647–651, 2011.
- ISKANDAR, K. et al. Effect of FTO rs9939609 variant on insulin resistance in obese female adolescents. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 1–5, 2018.
- JIA, G. et al. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 12, p. 885–887, 2011.
- JOHNSON, L. et al. Meta-analysis of five genome-wide linkage studies for body mass index reveals significant evidence for linkage to chromosome 8p. **International Journal of Obesity**, v. 29, n. 4, p. 413–419, 2005.
- KARRA, E. et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 8, p. 3539–3551, 2013.
- KHALILITEHRANI, A. et al. The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. **Gene**, v. 563, n. 2, p. 125–129, 2015.
- KRASHES, M. J.; LOWELL, B. B.; GARFIELD, A. S. Melanocortin-4 receptor-regulated energy homeostasis. **Nature Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 206–219, 2016.
- KUPEK, E. et al. Dietary patterns associated with overweight and obesity among Brazilian schoolchildren: An approach based on the time-of-day of eating events. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 11, p. 1954–1965, 2016.
- LEE, H. J. et al. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 21–22, p. 1716–1722, 2010.
- LIMA, J. M. DE et al. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 43, n. 1, p. 8–13, 2006.
- LLEWELLYN, C. H. et al. Inherited behavioral susceptibility to adiposity in infancy: A multivariate genetic analysis of appetite and weight in the Gemini birth cohort. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 3, p. 633–639, 2012.
- LOOS, R. J. F. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 26, n. 2, p. 211–226, 2012.
- LOOS, R. J. F.; BOUCHARD, C. FTO: The first gene contributing to common forms of

- human obesity. **Obesity Reviews**, v. 9, n. 3, p. 246–250, 2008.
- LOOS, R. J. F.; YEO, G. S. H. The bigger picture of FTO - The first GWAS-identified obesity gene. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 51–61, 2014.
- LU, Y.; LOOS, R. J. F. Obesity genomics: Assessing the transferability of susceptibility loci across diverse populations. **Genome Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1–14, 2013.
- LUBRANO-BERTHELIER, C. et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: Prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 5, p. 1811–1818, 2006.
- LUCZYNSKI, W.; ZALEWSKI, G.; BOSSOWSKI, A. The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in polish children. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 241–248, 2012.
- MAGNO, F. C. C. M. et al. Association of the MC4R rs17782313 polymorphism with plasma ghrelin, leptin, IL6 and TNF $\alpha$  concentrations, food intake and eating behaviors in morbidly obese women. **Eating and Weight Disorders**, v. 26, n. 4, p. 1079–1087, 2021.
- MAIA, J. A. DE F. et al. Prevalência de dislipidemias em crianças de 2 a 9 anos. **Rev. Bras. de Enfermagem**, v. 73, n. 4, p. 1–7, 2020.
- MANTOVANI, R. M. et al. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 6, p. 624–630, 2016.
- MARQUES-LOPES, I. et al. Genetics of obesity. **Revista de Nutricao**, v. 17, n. 3, p. 327–338, 2004.
- MARTÍNEZ-LÓPEZ, E. et al. Artículo de revisión Genómica nutricional: Conceptos y expectativas. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v. 21, n. 1, p. 22–34, 2013.
- MARTINS, M. C. et al. Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 4, p. 454–463, 2018.
- MEHRDAD, M. et al. The association between FTO genotype with macronutrients and calorie intake in overweight adults. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–6, 2020.
- MIEKO, T. et al. Nutrigenômica e nutrigenética : importantes conceitos para a ciência da nutrição Nutrigenomics and nutrigenetics : important. **J Brazilian Soc Food Nutr**, v. 35, p. 149–166, 2010.
- MOLERES, A. et al. Asociación entre variantes genéticas relacionadas con el metabolismo lipídico y energético y la pérdida de peso tras una intervención en adolescentes con sobrepeso u obesidad. **Nutricion Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 75–83, 2014.
- MØLLER, C. L. et al. Melanocortin agonists stimulate lipolysis in human adipose tissue explants but not in adipocytes Obesity. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2015.
- MORAES, J. F. V. N. DE et al. FTO gene variant and association with overweight in Brazilian male students. **Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance**, v. 18, n. 3, p. 259, 2016.

- MORAES, G. G. et al. Fto Polymorphism and Physical Fitness in Obese Schoolchildren After an Intervention Program. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, n. 1, p. 13–16, 2018.
- MOTTILLO, S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n. 14, p. 1113–1132, 2010.
- MULLER, Y. L. et al. Common genetic variation in and near the melanocortin 4 receptor gene (MC4R) is associated with body mass index in American Indian adults and children. **Human Genetics**, v. 133, n. 11, p. 1431–1441, 2014.
- MUÑOZ-YÁÑEZ et al. and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. **Genetic and Molecular Biology**, v. 39, p. 547–553, 2016.
- NAJA, F. et al. Dietary Patterns and Their Associations With the FTO and FGF21 Gene Variants Among Emirati Adults. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, n. May, p. 1–11, 2021.
- NOBRE, L. N.; LAMOUNIER, J. A.; FRANCESCHINI, S. C. C. Preschool children dietary patterns and associated factors. **Jornal de Pediatria**, v. 88, n. 2, p. 129–136, 2012.
- ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional genomics. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 5, p. 71–118, 2004.
- OZORIO LINHARES, A. et al. Food consumption of children enrolled in five municipal schools according to socio-demographics characteristics. **Revista de Nutricao**, v. 33, p. 1–14, 2020.
- PEREIRA CADAMURO, S. et al. Associação entre o nível socioeconômico e o consumo alimentar de crianças com idade escolar matriculadas na rede pública de ensino do município de Maringá-PR. **Cinergis**, v. 18, n. 2, p. 125, 2017.
- PEREIRA FILHO, B. et al. A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPS) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 25, n. 1, p. 61–77, 2021.
- PESCH, M. H. et al. Maternal Styles of Talking about Child Feeding across Sociodemographic Groups. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 111, n. 12, p. 1861–1867, 2011.
- PETERMANN, F. et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen. **Revista Medica Chilena**, v. 146, p. 717–726, 2018.
- PIMENTA, I. L. et al. Measures of abdominal and neck circumferences to measure cardiovascular risks. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. Supl 9, p. 16–19, 2014.
- PINCHEIRA, G. et al. Artículo de Revisión Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad. **Rev. chil. endocrinol. diabetes**, v. 8, n. 1, p. 19–24, 2015.
- POZZAN, R. et al. Dislipidemia, Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular. **Revista da SOCERJ**, v. 17 n°2, p. 97–102, 2004.
- QI, L. et al. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. **Human Molecular Genetics**, v. 17, n. 22, p. 3502–3508, 2008.

- QI, Q. et al. Dietary Intake, FTO genetic variants, and adiposity: A combined analysis of over 16,000 children and adolescents. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2467–2476, 2015.
- QUAN, L. L. et al. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: A meta-analysis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 4, p. 614–623, 2015.
- RASKILIENE, A. et al. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. **Genes**, v. 12, n. 949, p. 6, 2021.
- RAZA, S. T. et al. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia. **International Journal of Molecular and Cellular Medicine**, v. 6, n. 2, p. 121–130, 2017.
- RELVAS, G. R. B.; BUCCINI, G. DOS S.; VENANCIO, S. I. Ultra-processed food consumption among infants in primary health care in a city of the metropolitan region of São Paulo, Brazil. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 5, p. 584–592, 2019.
- RODRIGUES, L. DOS S. et al. Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 96, n. 5, p. 630–637, 2020.
- RODRIGUES, S. & RADOMINSKI. Controle Neuroendócrino do Peso corporal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. Imc, 2003.
- ROMUALDO, M. C. DOS S.; DE NÓBREGA, F. J.; ESCRIVÃO, M. A. M. S. Insulin resistance in obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 90, n. 6, p. 600–607, 2014.
- SABER-AYAD, M. et al. The FTO rs9939609 “A” allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population. **Gene**, v. 681, p. 93–98, 2019.
- SANTOS, E. G. R. et al. Prevalência De Risco Cardiovascular a Partir De Parâmetros Antropométricos Em Crianças E Adolescentes. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 17, n. 60, p. 54–62, 2019.
- SCHMIDT, L.; SODER, T. F.; BENETTI, F. Nutrigenômica Como Ferramenta Preventiva De Doenças Crônicas Não Transmissíveis. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 23, n. 2, p. 127–137, 2019.
- SILJEE, J. E. et al. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. **Nature Genetics**, v. 50, n. 2, p. 180–185, 2018.
- SPEAKMAN, J. R. The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. **Current obesity reports**, v. 4, n. 1, p. 73–91, 2015.
- STUTZMANN, F. et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. **International Journal of Obesity**, v. 33, n. 3, p. 373–378, 2009.
- TANG, L. et al. The MTMR9 rs2293855 polymorphism is associated with glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and increased risk of prediabetes. **Gene**, v. 546, n. 2, p. 150–155, 2014.
- TANOFSKY-KRAFF, M. et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of

control over eating. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1483–1488, 2009.

ULLOA, N. et al. Association between fto gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 91, n. 3, p. 371–378, 2020.

URSU, R. I. et al. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. **Journal of medicine and life**, v. 8, n. 2, p. 232–238, 2015.

VAISSE, C. et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nature Genetics**, v. 20, p. 113–114, 1998.

VALLADARES, M. et al. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: Association with childhood obesity and eating behavior. **Nutritional Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 71–78, 2010.

VENTURA, A. K.; WOROBEY, J. Early influences on the development of food preferences. **Current Biology**, v. 23, n. 9, p. R401–R408, 2013.

VILLA, J. K. D. et al. Padrões alimentares de crianças e determinantes socioeconômicos, comportamentais e maternos. **Revista Paulista de Pediatría**, v. 33, n. 3, p. 303–310, 2015.

VILLAGRÁN, M. et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. **Revista médica de Chile**, v. 146, n. 11, p. 1252–1260, nov. 2018.

WANG, C. Y. et al. FTO modulates circadian rhythms and inhibits the CLOCK-BMAL1-induced transcription. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 464, n. 3, p. 826–832, 2015.

WEIHE, P.; WEIHRAUCH-BLÜHER, S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. **Current obesity reports**, v. 8, n. 4, p. 472–479, 2019.

World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: **World Health Organization**; 2017.

XI, B. et al. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: Data from a meta-analysis of 123,373 individuals. **Diabetologia**, v. 55, n. 10, p. 2660–2666, 2012.

YANAGIYA, T. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in MTMR9 gene with obesity. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 24, p. 3017–3026, 2007.

YANG, Y. K. et al. Characterization of Agouti-related protein binding to melanocortin receptors. **Molecular Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 148–155, 1999.

YARIZADEH, H. et al. The interaction between the dietary inflammatory index and MC4R gene variants on cardiovascular risk factors. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 488–495, 2021.

YEE, A. Z. H.; LWIN, M. O.; HO, S. S. The influence of parental practices on child promotive and preventive food consumption behaviors: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 1–14, 2017.

YILMAZ, Z. et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating

behaviors. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 1, p. 114–120, 2015.

YOUNUS, L. A. et al. FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. **Gene**, v. 627, p. 79–84, 2017.

ZHOU, Y.; HAMBLY, B. D.; MCLACHLAN, C. S. FTO associations with obesity and telomere length. **Journal of Biomedical Science**, v. 24, n. 1, p. 1–7, 2017.

ZIEGLER, A.; SCHAFER, H.; HEBEBRAND, J. Risch's lambda values for human obesity estimated from segregation analysis [1]. **International Journal of Obesity**, v. 21, n. 10, p. 952–953, 1997.

ZLATOHLAVEK, L. et al. FTO and MC4R gene variants determine BMI changes in children after intensive lifestyle intervention. **Clinical Biochemistry**, v. 46, n. 4–5, p. 313–316, 2013.

ZOU, J. et al. MTMR9 increases MTMR6 enzyme activity, stability, and role in apoptosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 4, p. 2064–2071, 2009.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação do padrão alimentar e consumo de macronutrientes com fatores de risco cardiometabólico, na presença de polimorfismos genéticos em crianças de 4 a 7 anos de idade.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Avaliar a associação entre o padrão alimentar de alimentos ultraprocessados e os fatores de risco cardiometabólico em crianças com polimorfismo no gene *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)* (Artigo 1);

Avaliar as associações entre o consumo alimentar de calorias e macronutrientes e o risco cardiometabólico em crianças com idades entre 4 e 7 anos que possuíam polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* (Artigo 2).

### **4. METODOLOGIA GERAL**

#### **4.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo transversal, realizado com crianças de 4 a 7 anos nascidas no único hospital maternidade da cidade de Viçosa, Minas Gerais, Brasil, que foram acompanhadas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) no primeiro ano de vida. Foram obtidos dados do nascimento e primeiros meses de vida e reavaliados nas idades entre 4 e 7 anos.

Para fins de análise dos dados, considerou-se apenas as informações coletadas nas idades entre 4 e 7 anos, sendo as variáveis retrospectivas incluídas nas análises como ajuste.

#### **4.2 Amostra**

A amostra do estudo foi constituída por crianças atendidas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) nos primeiros seis meses de vida e que apresentavam idades de 4 a 7 anos no momento do estudo.

O PROLAC é um Programa de Extensão da Universidade Federal de Viçosa em parceria com o hospital maternidade São Sebastião e o Banco de Leite Humano do município. Tem como principais atividades a realização de orientações para as mães no período pós-parto com vistas à promoção do aleitamento materno e atendimento nutricional às nutrizes e crianças no seu primeiro ano de vida. Participam deste Programa estudantes do curso de Nutrição da UFV e que tenham passado por pelo menos seis meses de treinamento para a realização das atividades. O binômio mãe-filho é acompanhado mensalmente, sendo as informações registradas em prontuário estabelecido (MAGALHÃES et al., 2015; VIEIRA et al., 2015).

Estabeleceu-se a faixa etária de 4 a 7 anos devido ao fato de que na fase que envolve o final do terceiro ano de vida e o início da puberdade, a velocidade de crescimento é praticamente constante e trata-se de um período de crescimento estável (MONTE et al., 2006). Com relação a outros parâmetros, observa-se que as variações normalmente são decorrentes da maturação sexual. Em meninas ocorre um aumento progressivo da fração HDL (*high density lipoprotein*) do colesterol a partir dos 10 anos de idade. Também o LDL (*low density lipoprotein*) e o colesterol total elevam-se progressivamente a partir dos 14-15 anos em meninas. Com relação ao sexo masculino, a maturação sexual acarreta diminuição progressiva do colesterol total, LDL-c e HDL-c em função dos estágios puberais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Sendo assim, nas fases pré-escolar e escolar, que incluem a idade estudada, tem-se uma menor variação nestes parâmetros.

A primeira etapa da coleta de dados aconteceu no período de novembro de 2010 a dezembro de 2011. Nesta etapa, considerando os critérios de inclusão do estudo, foram selecionados os prontuários de 371 crianças atendidas no PROLAC no período entre agosto de 2003 a novembro de 2007 (data limite para que as crianças tivessem 4 anos até início da coleta de dados do estudo). Destas, 257 crianças participaram da pesquisa e foram avaliadas aos 4-7 anos (VIEIRA, 2012).

A segunda etapa foi realizada no período de janeiro de 2015 a março de 2016, contou com a avaliação de 298 prontuários das crianças que foram acompanhadas no PROLAC entre dezembro de 2007 a janeiro de 2011. Considerando os critérios de inclusão, 298 crianças foram elegíveis para o estudo, e a amostra avaliada aos 4-7 anos foi de 146 crianças. Assim, considerando-se as duas etapas da coleta de dados, a amostra final do estudo foi de 403 crianças.

Na terceira etapa, realizou-se contato telefônico com os pais e responsáveis destas crianças, a fim de atualizar as informações de endereço e escola que a criança estava matriculada. Após

a confirmação das informações, realizou-se o contato com a direção dos colégios da cidade de Viçosa, ao qual as crianças que participaram do projeto, foram contactadas para a coleta do material genético através do *swab*. Dessa forma, a amostra com dados de material genético e que foram incluídas nesse estudo, foi de 258 crianças.

### **4.3 Critérios de inclusão e não inclusão**

#### Critérios de inclusão:

- Idade entre 4 e 7 anos;
- Presença de dados de identificação no prontuário de atendimento que permitisse a localização;
- Realização de todas as etapas do estudo.

#### Critério de não inclusão:

- Uso de medicamentos ou alguma alteração de saúde apresentada pela criança que pudesse interferir no seu estado nutricional, composição corporal, perfil lipídico, pressão arterial, metabolismo glicídico e consumo alimentar aos 4-7 anos.

A figura 1 representa o fluxograma da coleta da amostra e das perdas do estudo, considerando os critérios de inclusão e não inclusão.

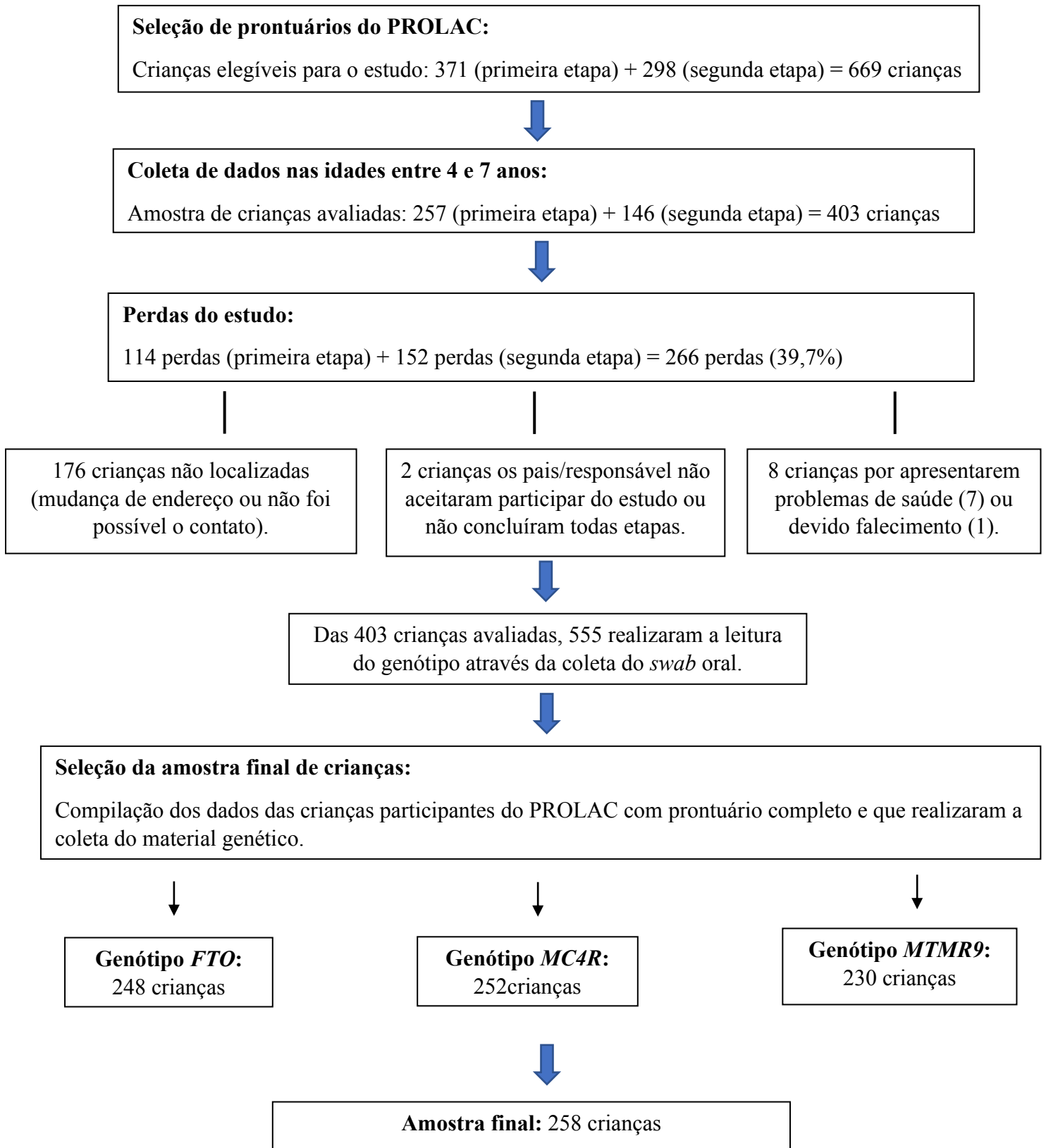


Figura 1: Fluxograma da amostra do estudo.

Fonte: VIEIRA, 2017; SILVA, 2020 (Adaptado)

## **4.4 Coleta de dados**

### **4.4.1 Programa de Apoio a Lactação (PROLAC)**

As informações coletadas nos registros dos prontuários de atendimento do PROLAC foram: dados de identificação, endereço e telefone das crianças, data de nascimento e tempo de aleitamento materno exclusivo.

### **4.4.2 Visitas domiciliares**

Com os dados de identificação obtidos nos prontuários de atendimento do PROLAC, realizou-se visitas domiciliares para localização das crianças e convite à participação no estudo. Os pais/responsáveis pelas crianças receberam informações detalhadas sobre o estudo e foram convidados a participarem, sendo então assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A) em duas vias, uma entregue ao responsável.

Nesse momento, foi solicitado ao responsável pela alimentação da criança que preenchesse três registros alimentares (ANEXO B) em dias não consecutivos, sendo dois em dias de semana e um no final de semana. Foram realizadas orientações detalhadas sobre a forma de preenchimento dos registros alimentares e também entregue as orientações por escrito (ANEXO C). No caso das crianças que frequentavam escolas ou creches, foi também entregue um formulário (ANEXO D) para ser preenchido na instituição, com orientações para registro dos alimentos e quantidades consumidas pelas crianças.

Na visita domiciliar foi agendado um dia para que o responsável levasse a criança na Divisão de Saúde da UFV para realização das avaliações de estado nutricional, composição corporal, parâmetros bioquímicos e pressão arterial. Foi entregue ao responsável pela criança orientações detalhadas sobre o protocolo para realização das avaliações.

### **4.4.3 Atendimento nutricional e aferição da pressão arterial**

Nessa etapa foram aplicados questionários semiestruturados para obtenção de informações sociodemográficas e de hábitos de vida das crianças, além da aferição da pressão arterial (ANEXO E). Os pais/responsáveis receberam retorno sobre o estado nutricional e de saúde das crianças, sendo entregues os resultados de todas as avaliações, incluindo os exames

bioquímicos. Na Figura 2 está representado o esquema da coleta de dados, a fim de facilitar a compreensão das etapas realizadas.

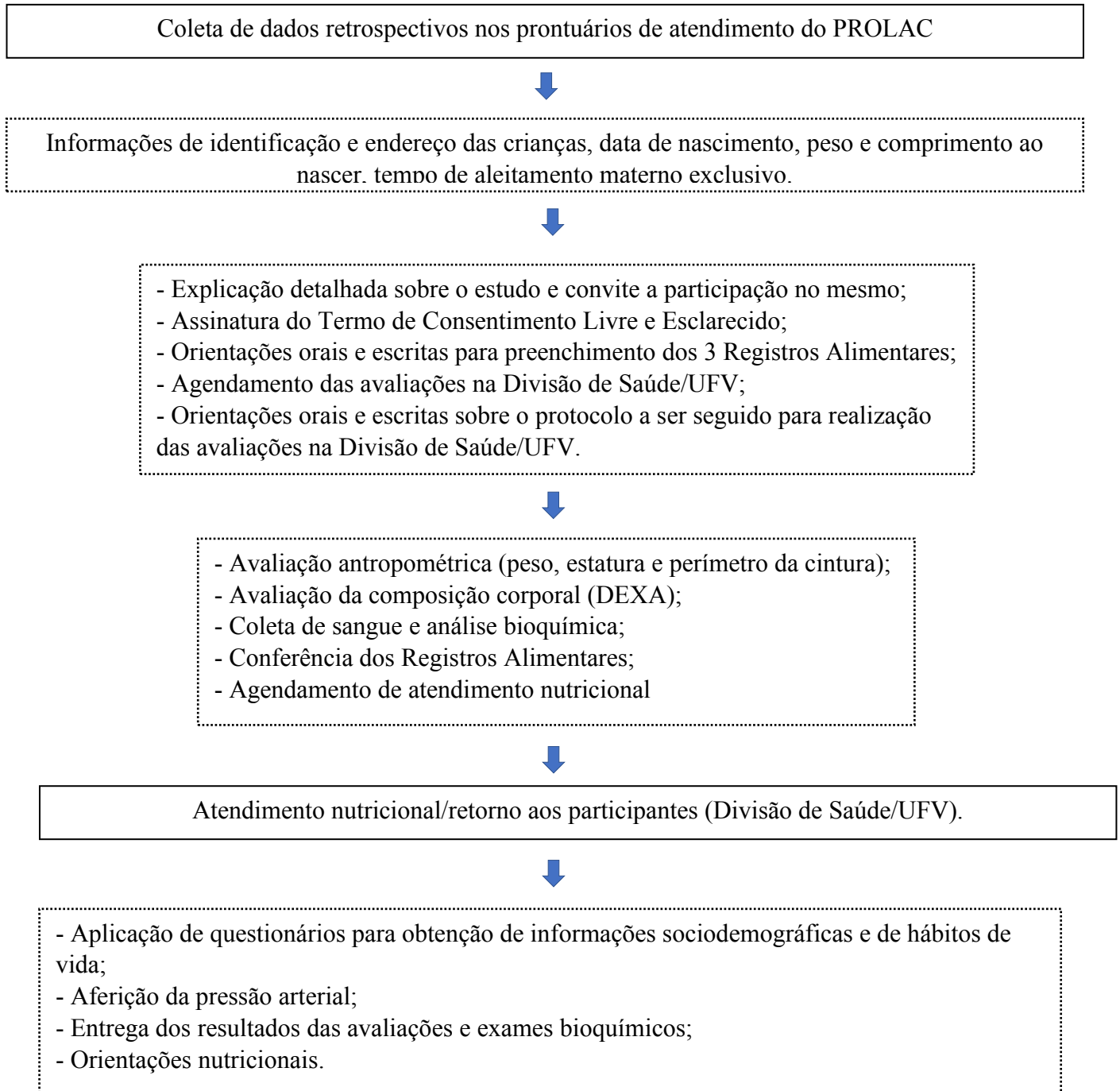


Figura 2: Representação esquemática da coleta de dados.  
Fonte: VIEIRA, 2012

## 4.5 Variáveis do estudo

### 4.5.1 Variáveis de Risco cardiometabólico

#### 4.5.1.1 Avaliação da Pressão Arterial

A pressão arterial das crianças foi aferida de acordo com protocolo estabelecido pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016), utilizando monitor de pressão sanguínea de suflação automática (Omron® Model HEM-741 CINT), preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A classificação da pressão arterial foi realizada de acordo com os pontos de corte segundo sexo, idade e percentil de estatura (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2021) (Quadro 1).

**Quadro 1:** Definição atualizada da pressão arterial de acordo com a faixa etária (crianças e adolescentes de 1 a 13 anos)

Classificação	Percentil* para pressão arterial sistólica e diastólica
Normal	PA < percentil 90 para idade, sexo e altura
Limítrofe	PA entre percentis de 90 a 95 para idade, sexo e altura OU se PA exceder 120/80 mmHg sempre < percentil 90 até < percentil 95
Hipertensão estágio 1	Percentil $\geq$ 95 para idade, sexo e altura a < 95 mais 12 mmHg OU PA entre 130/80 até 139/89 mmHg
Hipertensão estágio 2	Percentil $\geq$ 95 mais 12 mmHg para idade, sexo e altura OU PA $\geq$ 140/90 mmHg

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2021)

#### 4.5.1.2 Avaliação bioquímica

##### 4.5.1.2.1 Perfil Lipídico

A coleta de sangue e a dosagem dos parâmetros bioquímicos foram realizadas no laboratório de análises clínicas da Divisão de Saúde da UFV, após jejum de doze horas. Realizou-se dosagens de colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL (*very low density lipoprotein*) e triglicerídeos. O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento Cobas Mira Plus (Roche Corp.).

A concentração de LDL-c foi calculada pela fórmula de Friedwald (FRIEDEWALD et al., 1972).

A classificação do perfil lipídico foi realizada de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, publicada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (FALUDI et al., 2017). Os valores de referência estão apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2:** Classificação das concentrações séricas de Colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos.

<b>Parâmetros lipídicos</b>	<b>Desejável</b>	<b>Limítrofe</b>	<b>Aumentado</b>
Colesterol total (mg/dL)	<150	150 – 169	≥170
HDL-c (mg/dL)	≥45	-	-
LDL-c (mg/dL)	<100	100 – 129	≥130
Triglicerídeos (mg/dL)	<100	100 – 129	≥130

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI et al., 2017).

#### 4.5.1.2.2 Perfil Glicídico

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da Glicose-oxidase por meio do equipamento de automação Cobas Mira Plus (Roche Corp.). Considerou-se como glicemia de jejum alterada valores  $\geq 100$  mg/dL (*American Diabetes Association*, 2006).

O índice triglicerídeos-glicemia (TyG) foi calculado pela fórmula:  $\ln$  [triglicerídeos de jejum (mg/dL) x glicemia de jejum (mg/dL)]/2 (NOR et al., 2016; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2008).

#### 4.5.2 Avaliação Dietética

Para avaliação do consumo alimentar das crianças solicitou-se aos pais/ responsável o preenchimento de três registros alimentares, em dias não consecutivos e incluindo um dia de final de semana. Adicionalmente, foram registrados na escola, pelos responsáveis pela distribuição da alimentação, os alimentos/preparações e quantidades consumidas pelas crianças. No ato da entrega dos registros alimentares, realizou-se conferência das informações junto ao responsável, a fim de preencher informações incompletas.

As análises dos registros alimentares foram realizadas no software Dietpro® versão 6.1. Avaliou-se o consumo de macronutrientes e caloria, priorizando-se a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (2011), quando o alimento não estava disponível na TACO, adotou-se a tabela do *United States Department of Agriculture* (USDA). O consumo de nutrientes foi ajustado por 1000 kcal.

O hábito alimentar das crianças foi avaliado através da identificação de padrões alimentares, utilizando-se a Análise Fatorial por Componentes Principais (ACP). Os itens alimentares relatados nos registros foram digitados com suas respectivas quantidades em grama e calculada a média de consumo de cada criança nos três dias de inquérito.

Posteriormente, os alimentos e preparações foram agrupados com base nas suas características nutricionais ou composição botânica (HU, 2002; MATOS et al., 2014; VILLA et al., 2015), resultando em 14 grupos de alimentos (Tabela 1). Os alimentos ou preparações consumidas por menos de 10% das crianças foram redistribuídos em grupos com conteúdo nutricional semelhante. Para a denominação dos padrões alimentares considerou-se as características dos grupos alimentares que mais contribuíram para cada padrão, bem como as nomenclaturas utilizadas na literatura (NOBRE et al., 2012; SALVATTI et al., 2011; VILLA et al., 2015).

Tabela 1 – Grupos de alimentos de acordo com a composição botânica ou composição nutricional

<b>Alimento ou grupo</b>	<b>Alimentos relatados nos registros alimentares</b>
1 – Leite e derivados	Leite integral, queijos, requeijão, iogurte, queijo <i>petit suisse</i> , leite fermentado, bebidas lácteas
2 – Achocolatado e açúcar	Achocolatados e açúcar de adição
3 – Café	Café
4 – Manteiga e margarina	Manteiga e margarinas
5 – Biscoito recheado e doces	Biscoitos recheados, chocolate, sorvete, picolé, leite condensado, brigadeiro, doces de festas, doce de leite, doce de amendoim, bolo com cobertura e recheio, pipoca doce, arroz doce, canjica doce, balas, chicletes, gelatina.
6 – Pães, cereais, bolos e biscoitos	Pão francês, pão de forma, torrada, biscoito maisena, biscoito água e sal, rosquinha, biscoito de polvilho, biscoito papa-ovo, biscoito amanteigado, cereais matinais, bolo simples, bolo de fubá, bolo de chocolate sem cobertura
7 – Feijão	Feijão cozido, tutu de feijão, feijão tropeiro, feijoada
8 – Verduras e legumes	Alface, couve, mostarda, almeirão, acelga, espinafre, lobrobro, brócolis, couve-flor, salsinha, cebolinha, agrião, rúcula, taioba, repolho, tomate, cebola, pepino, pimentão, abobrinha, moranga, berinjela, quiabo, jiló, cenoura, beterraba, vagem, chuchu, maionese de legumes, vinagrete.
9 – Sucos artificiais e refrigerantes	Suco em pó, suco de caixinha, suco concentrado, refrigerantes.
10 – Arroz, tubérculos e angu	Arroz branco cozido, batata inglesa cozida, purê de batata, inhame, batata baroa, mandioca cozida, batata doce, angu, polenta, farofa, farinha de mandioca, farinha de milho.
11 – Carnes e ovos	Carne bovina cozida, bovina frita, suína assada, suína frita, peixe frito, peixe cozido, bacalhau, sardinha, coração de galinha, moela de galinha, fígado de boi e galinha, ovo cozido, ovo frito, omelete.
12 – Frituras, lanches e embutidos	Batata frita, mandioca frita, coxinha de frango, quibe, bolinha de queijo, enroladinho de salsicha, pastel frito, pastel assado, empada, esfirra, pão de queijo, torta de frango, massas folhadas, nugget frito, cachorro-quente, hambúrguer, pizza, pipoca salgada, batata tipo chips, presunto, mortadela, salsicha, bacon, linguiças.
13 – Sucos naturais e frutas	Laranja, laranja com cenoura, limão, abacaxi, melancia, acerola, goiaba, maracujá, manga, uva, morango, maçã, mamão.
14 – Caldos e massas	Sopa de legumes, sopa de legumes e macarrão, canjiquinha, mingau de couve, canja de galinha, caldo verde, caldo de mandioca, nhoque, lasanha, panqueca de carne, macarrão cozido, macarrão ao alho e óleo, macarrão ao sugo, macarrão à bolonhesa, macarrão instantâneo.

Fonte: VIEIRA, 2017.

### **4.5.3 Estado Nutricional e Composição Corporal**

#### **4.5.3.1 Peso e estatura**

O peso e a estatura foram aferidos durante avaliação realizada na Divisão de Saúde - UFV, segundo técnicas preconizadas (*World Health Organization*, 1995). O peso foi aferido em balança digital eletrônica, com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50g. Para aferição da estatura foi utilizado um estadiômetro vertical acoplado à parede, com extensão de 2 metros, dividido em centímetros e subdivido em milímetros.

#### **4.5.3.2 Perímetro da Cintura**

Para aferição do perímetro da cintura utilizou-se fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdivida em milímetros. A medida foi realizada ao nível da cicatriz umbilical (CHUANG et al., 2006). As medidas foram realizadas em triplicata, considerando-se as duas mais próximas para o cálculo da média.

#### **4.5.3.3 Índices Antropométricos**

O estado nutricional das crianças foi avaliado pelo índice antropométrico Índice de Massa corporal por idade (IMC/I), segundo o sexo. Foram adotadas as referências antropométricas da OMS para crianças menores de 5 anos (*World Health Organization*, 2006) e para aquelas com idades superiores (*World Health Organization*, 2007).

Para obtenção dos índices, em escore-z, utilizou-se o Software WHO Anthro Plus, da OMS (*World Health Organization*, 2009). Realizou-se o diagnóstico do estado nutricional das crianças seguindo a recomendação em escore-z da OMS, adotada pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009; *World Health Organization*, 2008). (Quadros 3 e 4).

Foi avaliado o índice Relação Cintura/Estatura (RCE), obtido pelo quociente da medida da cintura (cm), pela medida da estatura (cm). Considerou-se como risco cardiometabólico valores  $\geq 0,5$  (ASHWELL et al., 2005).

**Quadro 3:** Classificação do estado nutricional em escore-z, segundo o Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) de crianças com idades inferiores a cinco anos.

<b>Classificação do estado nutricional</b>	<b>Valores críticos</b>
Magreza acentuada	< Escore-z -3
Magreza	$\geq$ Escore-z -3 e < Escore-z -2
Eutrofia	$\geq$ Escore-z -2 e $\leq$ Escore-z +1
Risco de sobrepeso	> Escore-z +1 e $\leq$ Escore-z +2
Sobrepeso	> Escore-z +2 e $\leq$ Escore-z +3
Obesidade	> Escore-z +3

Fontes: WHO (2008); BRASIL (2009)

**Quadro 4:** Classificação do estado nutricional em escore-z, segundo o Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) de crianças a partir dos cinco anos de idade.

<b>Classificação do estado nutricional</b>	<b>Valores críticos</b>
Magreza acentuada	< Escore-z -3
Magreza	$\geq$ Escore-z -3 e < Escore-z -2
Eutrofia	$\geq$ Escore-z -2 e $\leq$ Escore-z +1
Sobrepeso	> Escore-z +1 e $\leq$ Escore-z +2
Obesidade	> Escore-z +2 e $\leq$ Escore-z +3
Obesidade grave	> Escore-z +3

Fontes: WHO (2008); BRASIL (2009)

#### 4.5.3.4 Avaliação da Composição Corporal

Para avaliação da composição corporal utilizou-se a técnica *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA). Trata-se de uma técnica considerada padrão ouro para a avaliação da composição corporal e sua utilização em crianças, devido seu baixo nível de radiação, não causa riscos à saúde (ROBINSON et al., 2009).

A avaliação foi realizada no período da manhã no Setor de Diagnóstico por Imagem da Divisão de Saúde/UFV. As variáveis consideradas a partir do relatório de composição corporal gerado pelo DEXA foram: o percentual de gordura corporal total e o percentual de gordura da região androide (central).

#### **4.5.4 Variáveis de hábitos de vida**

Os pais/responsáveis foram questionados com relação aos hábitos de vida das crianças, utilizando-se um questionário adaptado de instrumento elaborado por Andaki (2010) (ANEXO E). As informações coletadas foram: tempo diário em frente à televisão, vídeo game e computador; tempo diário em atividades ativas (correr, jogar bola, andar de bicicleta e patins); tempo diário em atividades sedentárias (brincando de boneca e carrinho, desenhando, realizando tarefas escolares); prática regular de esporte (sim/não).

Para fins de análises, o tempo de diário em frente à televisão e o tempo de tela (somatório do tempo de televisão, games e computador) foram categorizados da seguinte forma:  $\leq 2$  horas/dia e  $> 2$  horas/dia de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2019-2021).

#### **4.5.5 Dados demográficos e socioeconômicos**

Durante entrevista com os pais/responsável pela criança foram obtidos os seguintes dados: sexo e idade da criança, trabalho materno fora do lar (sim/não), escolaridade materna, estado civil da mãe (com/sem companheiro), renda per capita e zona de residência (urbana/rural).

#### **4.5.6 Variáveis de nascimento e tempo de aleitamento materno**

As informações sobre o nascimento e tempo de aleitamento materno foram coletadas nos prontuários de atendimento do PROLAC. Considerou-se os seguintes dados: data de nascimento da criança e tempo de aleitamento materno exclusivo (AME). O tempo de AME foi avaliado como variável contínua ou categorizado de forma dicotômica ( $< 4$  meses e  $\geq 4$  meses).

### **4.6 Determinantes genéticos**

#### **4.6.1 Coleta do *swab* bucal**

As crianças foram orientadas a bochechar previamente com água, repetindo o processo por duas vezes. Após isso, foi feita a coleta, raspando a face interna das bochechas com escova citológica esterilizada (*swab*) em movimentos circulares (aproximadamente 30 vezes). As escovas tiveram a porção externa das hastes cortadas e colocadas em microtubos autossustentáveis com tampa de rosca de 2,0 ml, previamente identificados, contendo etanol

absoluto. As amostras foram colhidas em duplicata e dispostas em hacks de papelão, sendo armazenadas em geladeira até o momento da extração do DNA.

#### **4.6.2 Extração do DNA**

A extração do DNA foi realizada na Universidade Federal de Minas Gerais, no Laboratório de Genética e Bioquímica. Para extração foi utilizado o kit SYBR Green Extract-N-Amp Tissue Kit (Sigma®). Os tubos contendo o swab bucal e etanol foram centrifugados a 12.000 rpm durante 10 segundos para a formação do precipitado de DNA. Em seguida, o sobrenadante foi desprezado e os tubos invertidos sobre papel absorvente por 30 a 40 minutos para evaporação do etanol residual.

Nos tubos contendo o precipitado de DNA, foram adicionados 200 µl de solução de extração e 25 µl de solução de preparo tecidual. Na sequência, foram homogeneizados no vortex e permaneceram em temperatura ambiente durante 10 minutos e, então, incubados a 95°C durante três minutos. Após essa etapa, foram adicionados 200 µl de solução de neutralização. As amostras foram previamente quantificadas no nanodrop e ajustadas para a concentração de 2,5 ng/µl por diluição em água milli-Q. O restante do DNA extraído foi armazenado a - 80°C.

#### **4.6.3 Genotipagem dos polimorfismos dos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9***

A metodologia da cadeia de polimerase em tempo real (PCR) TaqMan™ SNP Genotyping assays (HAMPE et al., 2001) foi utilizada para a discriminação dos alelos, tipificando o material genético amostral para os SNPs estudados. A metodologia TaqMan™ SNP Genotyping foi baseada na utilização de ensaio pré-desenhado e validado pela empresa Applied Biosystems (ABI) (número de catálogo: 4351379).

O ensaio comercial contém um par de oligonucleotídeos iniciadores que amplificam um fragmento (aproximadamente 50 pb) onde está localizado os SNPs, e um par de sondas alelos específicos. As sondas foram marcadas com o fluoróforo FAM e VIC, sendo os resultados obtidos a partir da amplificação das amostras de DNA, acessados pelas sondas alelos específicos, e, assim, para cada ensaio foi possível definir o genótipo dos indivíduos em estudo.

Para a realização das reações foram preparadas a mistura de 2,25 µl de DNA na concentração de 2,5 ng/µl; 0,25 µl do ensaio para o loco na diluição de 20 x e 2,5 µl de

TaqMan™ SNP Genotyping master mix, totalizando 5 µl finais de reação. Estas, foram realizadas em placas 384 wells, preparadas em banho de gelo, a fim de se evitar a diminuição do volume da reação, devido a evaporação e foram selecionados os parâmetros de ciclagem de 10 min a 95 °C e 50 ciclos de 15 segundos a 95 °C (desnaturação) e 1 min a 60 °C (anelamento e extensão), utilizando o aparelho 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

Foi utilizado o mesmo material genético em todas as placas para as repetições, acrescido do controle positivo, para indicar algum possível erro de tipagem e controles brancos da reação, contendo água bidestilada autoclavada ao invés de DNA, denominados pelos programas de NTC (No Template Control).

Os programas usados para o desenho das placas e para visualização dos resultados foram o SDS v2.4 softwares e o TaqMan™ genotyper software, respectivamente, todos desenvolvidos pela empresa Applied Biosystems. As classificações comerciais do ensaio da metodologia TaqMan™ SNP Genotyping usada pela ABI específica para o estudo do loco *FTO* é C\_\_30090620\_10, loco *MC4R* é C\_32667060\_10 e loco *MTMR9* é C\_\_16185294\_10.

Para a identificação do genótipo de cada indivíduo, verificou-se o comprimento de ondas das fluorescências emitidas por cada amostra, discriminando dessa forma os alelos. Os alelos foram evidenciados pelos fluoróforos VIC (fluoresce na região vermelha do espectro visível, indicando os alelos AA para o *FTO*, CC para o *MC4R* e AA para o *MTMR9*), FAM (fluoresce na região azul do espectro visível, indicando os alelos TT para o *FTO* e *MC4R* e GG para o *MTMR9*) e VIC/FAN (fluoresce na região verde do espectro visível, indicando os alelos AT para o gene *FTO*, CT para o *MC4R* e AG para o *MTMR9*). As informações detalhadas dos genes avaliados são apresentadas no quadro 5.

**Quadro 5:** Características dos polimorfismos estudados.

Gene	SNP estudado	Genótipos	Genótipo com polimorfismo	VIC	FAN
<i>FTO</i>	rs9939609	TT/AT/AA	AA	A	T
<i>MC4R</i>	rs17782313	TT/TC/CC	CC	C	T
<i>MTMR9</i>	rs2293855	GG/AG/AA	AA	A	G

#### 4.6.4 Escore do risco genético

O escore de risco genético foi calculado utilizando-se as informações do genótipo dos indivíduos, de acordo com a composição alélica dos três genes. Os genótipos foram codificados

em 0, 1, 2 e 3, criando-se uma pontuação de risco somando os números dos genótipos de cada participante do estudo, assim, recebeu a pontuação 0 o indivíduo que não apresentou nenhum genótipo de risco (TT, TT, GG), 1 o indivíduo que apresentou polimorfismo no gene *FTO* ou *MC4R* ou *MTMR9*, 2 àquele que apresentou o polimorfismo de dois genes e 3 os indivíduos que apresentaram todos os polimorfismos. Como não há informações de tamanho de efeito desses polimorfismos, não foram criados pesos específicos de alelos de risco de cada polimorfismo (JÄÄSKELÄINEN et al., 2013).

#### 4.7 Análises estatísticas

Os dados foram digitados e armazenados em um banco de dados elaborado no *Microsoft Office Excel*® 2007 e as análises foram conduzidas nos programas *Social Package Statistical Science (SPSS) for Windows*® versão 20.0 e *STATA*® versão 13.0.

A distribuição das variáveis foi avaliada por meio do teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. A análise descritiva foi realizada através de medidas de distribuição de frequências, medidas de tendência central e dispersão. Na análise de comparação de médias, adotou-se os testes t de *Student* ou Anova (com *post hoc* de Bonferroni).

Para avaliar a associação entre os padrões alimentares e de consumo alimentar (variável explicativa) e os fatores de risco cardiometabólico (desfechos), aplicou-se a regressão linear múltipla, ajustando por variáveis sociodemográficas, de hábito de vida e de composição corporal. A análise de regressão foi estratificada de acordo com as categorias dos genes *FTO* (TT, AT, AA), *MC4R* (TT, TC, CC) e *MTMR9* (GG, AG, AA).

Para verificar a adequação e ajuste do modelo de regressão linear, avaliou-se a normalidade da distribuição dos resíduos e a presença de heterocedasticidade. A significância estatística considerada foi  $\alpha = 5\%$ .

O equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi avaliado pelo teste do qui-quadrado, verificando o equilíbrio nas frequências genotípicas do *FTO* (rs9939609) nas populações estudadas.

A identificação dos padrões alimentares foi realizada a posteriori, por meio da Análise de Componentes principais (ACP). Antes de proceder a ACP, avaliou-se a adequação do tamanho da amostra, sendo que a relação casos/grupos de alimentos deve ser igual ou maior do que 5 para 1 (Hair, 2005).

Para avaliar a aplicabilidade da ACP, estimou-se o coeficiente de *Kaiser-Mayer-Olkin* (KMO) e realizou-se o teste de esfericidade de Bartlett. Também foi verificada a adequação de cada variável (grupo alimentar) à ACP, avaliando-se a matriz de correlação anti-imagem, sendo que o KMO para cada variável deve ser maior ou igual 0,5 (Hair, 2005).

Para melhorar a interpretação dos fatores, aplicou-se a rotação ortogonal varimax. O número de fatores (componentes) a serem retidos foi determinado com base no gráfico de Catell (scree plot), em que os pontos de maior declive indicam o número de fatores a ser considerado nas análises. A interpretabilidade das cargas fatoriais também foi considerada para a escolha do número de componentes.

Os alimentos ou grupos de alimentos com cargas fatoriais  $\pm > 0,25$  foram considerados como fortemente associados ao componente, fornecendo melhor informação para a identificação de um padrão alimentar. Os grupos alimentares com cargas fatoriais positivas contribuem diretamente para um padrão alimentar, enquanto os com carga fatorial negativa, são inversamente associados ao padrão (Olinto, 2007).

Os padrões alimentares foram classificados de acordo com as características dos alimentos ou grupos que apresentaram maior carga fatorial. Nos casos em que um alimento ou grupo alimentar apresentou carga fatorial  $\geq 0,25$  em mais de um componente, padronizou-se de mantê-lo no grupo que obteve maior carga fatorial. Após a identificação dos padrões alimentares, calculou-se os escores fatoriais para cada criança do estudo. Assim, cada uma apresentou um escore fatorial em todos os padrões identificados, posicionando-a segundo o grau de participação em cada padrão.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Este trabalho faz parte de dois estudos maiores intitulados “Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos” e “Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade”, ambos submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (nº 663.171/2014; nº 892476/2014) (ANEXO F).

#### 4.9 Financiamento da pesquisa

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (processo nº: 485124/2011-4) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais- Fapemig (processo nº. 02055-13).

#### Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Position Statement. Diabetes Care**, p.43-48, 2006.

ANDAKI, A. C. R. Antropometria e nível de atividade física na predição de alterações metabólicas em crianças de 10 anos [Dissertação de Mestrado em Ciência da Nutrição]: Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa; 2010.

ASHWELL, M. et al. 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. **Int J Food Sci Nutr**, v. 56, p. 303-307, 2005.

BRASIL. **Ministério da saúde**. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN): Classificação do Estado Nutricional (junho de 2009). Disponível em: <[http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/sisvan\\_norma\\_tecnica\\_crianças.pdf](http://189.28.128.100/nutricao/docs/geral/sisvan_norma_tecnica_crianças.pdf)>.

CHUANG, Y. C. et al. Waist-to thigh ratio can also be a better indicator associated with type 2 diabetes than traditional anthropometrical measurements in Taiwan population. **Ann Epidemiol**, v. 16, p. 321-331, 2006

DE FERRANTI, S. D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation**, v. 110, p. 2494-7, 2004.

FALUDI, A. A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FRIEDEWALD, W. T. et al. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-502, 1972.

HAIR, J. F. et al. **Análise multivariada de dados**. 9a Ed. Porto Alegre: Bookman, 2005.

HAMPE, J. et al. An integrated system for high throughput TaqMan based SNP genotyping. **Bioinformatics**, v.17, n.7, p.654-655, 2001.

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Curr Opin Lipidol**, v. 13, p. 3-9, 2002.

- JÄÄSKELÄINEN, A. et al. Meal frequencies modify the effect of common genetic variants on body mass index in adolescents of the northern Finland birth cohort 1986. **PLoS One**, v.8, n.9, 2013.
- MAGALHÃES, T. C. A. et al. Associated factors with dyslipidemia in children 4 to 7 years old. **Rev. Nutr**, v. 28, n. 1, p. 17-28, 2015.
- MATOS, S. M. A. et al. Padrões alimentares de crianças menores de cinco anos de idade residentes na capital e em municípios da Bahia, Brasil, 1996 e 1999/2000. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 1, p. 44-54, 2014.
- MONTE O, LONGUI CA, CALLIARI LEP. Endocrinologia para o pediatra. 3ª Edição, São Paulo: Editora Atheneu, 2006.
- NOBRE, L.N. et al. Preschool children dietary patterns and associated factors. **J Pediatr**, v. 88, n. 2, p. 129-136, 2012.
- NOR, N. S. M. et al. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: Comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. **Pediatr Diabetes**, v. 17, n. 6. P 458-465, 2016.
- OLINTO, M. T. **Padrões alimentares: análise de componentes principais**. In: Kag G, Sichieri R, Gigante DP, organizadores. Epidemiologia nutricional. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Editora Atheneu, 2007. p. 213-26.
- ROBINSON, M. S. et al. Variations in Infant Feeding Practice Are Associated with Body Composition in Childhood: A Prospective Cohort Study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, p. 2799-2805, 2009.
- SALVATTI, A. G. et al. Eating patterns of eutrophic and overweight adolescents in the city of São Paulo, Brazil. **Rev Nutr**, v. 24, n. 5, p. 703-713, 2011.
- SILVA, M. A. Polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* E *MTMR9* e suas associações com o risco cardiometabólico e dieta inflamatória na infância, [Tese de Doutorado em Ciência da Nutrição], Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2020.
- SIMENTAL-MENDIA, L.E. et al. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metab. Syndr. Relat. Disord**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. **Arq. Bras. Cardiol** 2005; 85(supl. 6): 3-36
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 116, p. 516-658, 2021.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 2016; 107(3):104p.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). **Manual de Orientação Grupo de Trabalho Saúde na Era Digital** (2019-2021).

TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. **Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação** – NEPA/Unicamp. 4ª edição. Campinas, 2011. 161p.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Human Nutrition Information Service**. The food guide pyramid. Hyattsville, 1992.

VELASQUÉZ-MELENDÉZ, G. et al. Epidemiologia do sobrepeso e da obesidade e seus fatores determinantes em Belo Horizonte (MG), Brasil: estudo transversal de base populacional. **Revista Pan-americana de Saúde Pública**, v. 16, n. 5, p. 308-314, 2004.

VIEIRA, S. A. et al. Influence of Weight Gain Rate on Early Life Nutritional Status and Body Composition of Children. **The Scientific World Journal**, v. 2014, n. 1, p. 1-11, 2014.

VIEIRA, S. A. Influência das velocidades de ganho de peso e comprimento nos primeiros seis meses de vida no estado nutricional, composição corporal e perfil lipídico de crianças de 4 a 7 anos de idade, [Dissertação de Mestrado em Ciência da Nutrição], Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2012.

VIEIRA, S. A. Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade, [Tese de Doutorado em Ciência da Nutrição], Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2017.

VILLA, J. K. D. et al. Padrões alimentares de crianças e determinantes socioeconômicos, comportamentais e maternos. **Rev Paul Pediatr**, v. 33, n. 3, p. 302-309, 2015.

World Health Organization (WHO). Growth Reference 5–19 Years. Disponível em: <<http://www.who.org.int/growthref/who2007>>.

World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry.: report of a WHO Expert Committee. Geneva: **World Health Organization**, 1995, p.424-438. (Who technical report series, 854).

World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/en2006>>.

World Health Organization (WHO). Training course on child growth assessment. Geneva: **World Health Organization**, 2008.

World Health Organization (WHO). WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: **WHO**; 2009. Disponível em:< <http://www.who.int/growthref/tools/en2009>>

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Artigo original 1

#### **Association between dietary pattern of ultra-processed foods and cardiometabolic risk factors in children with FTO rs9939609 gene polymorphism**

#### **ABSTRACT**

Dietary patterns define foods frequently consumed. A dietary pattern of low nutritional quality is known to be associated with increased cardiometabolic risk, particularly when one has a genetic predisposition. Thus, the present study evaluated the association between dietary pattern and cardiometabolic risk factors in children with Fat Mass and Obesity Associated (FTO) gene polymorphism. A cross-sectional study of children aged 4 to 7 years. Weight, height and waist circumference were measured. Using DEXA scan, body composition was determined. Biochemical samples and blood pressure were analyzed. Food consumption was assessed through three food records. Dietary patterns were identified by a posteriori principal component analysis. Genetic material was collected by oral swab and rs9939609 polymorphism was detected through genotyping. The association between dietary patterns and cardiometabolic risk factors was analyzed by Multiple linear regression analysis, and stratified by FTO gene variants. The prevalence of polymorphism was 20.2%. Five dietary patterns were identified: "Traditional", "Ultra-processed", "Milk and chocolate milk", "Snack" and "Natural". An association between "Ultra-processed" pattern, TyG index ( $\beta = 0.06$ ; 95%CI: 0.01 - 0.11) and triglycerides ( $\beta = 7.47$ ; 95%CI: 0.73-14.21) was found in children with FTO gene polymorphism, whereas "Milk and Chocolate Milk" pattern was associated with TyG index ( $\beta = 0.03$ ; 95% CI: 0.00 - 0.07) in children with a risk allele. For children with FTO gene polymorphism, ultra-processed food pattern was associated with cardiometabolic risk.

Keywords: dietary pattern, single nucleotide polymorphism, cardiometabolic risk, child.

## 1. INTRODUCTION

Excess weight has become increasingly prevalent in children. In the last four decades, its prevalence has increased more than ten times<sup>(54)</sup>. Today, overweight and obesity are considered a global epidemic, and are expected to affect more than 70 million children in 2025<sup>(5,30)</sup>. This projection is concerning since overweight children are more likely to develop cardiometabolic comorbidities into adulthood<sup>(5,21,44)</sup>, including dyslipidemia, arterial hypertension and metabolic syndrome<sup>(39,40,44)</sup>.

Numerous studies on children have found a relationship between diet and non-communicable diseases<sup>(37,46)</sup>. A greater tendency for nutrition inadequacies in childhood is believed to be related to the reduced and increased consumption, respectively, of fresh foods and processed foods<sup>(4,13,48)</sup>. Inadequate nutrition is often a reflection of a child's environment such as his/her home, school or surroundings<sup>(11,18,20)</sup>. Thus, the assessment of food consumption according to dietary patterns is an important approach to investigate diet from a global perspective. Besides, it facilitates the development of strategies aimed at healthy eating and the prevention of diseases and nutrition problems<sup>(6,13,17,48)</sup>. Concomitant with inadequate eating habits and increased cardiometabolic risk, there are implications of genetics in this relationship during childhood<sup>(9,35)</sup>. The presence of the Fat Mass and Obesity Associated (FTO) gene in the DNA cascade predisposes one to excess weight and changes in satiety, increasing the risk of developing obesity and associated diseases, especially when structural variations occur in the nucleotide chains, triggering polymorphisms that directly affect the human genome<sup>(16,25,26,34)</sup>.

Despite this fact, few studies have evaluated the relationship between eating habits and cardiometabolic risk in children with genetic polymorphism. Thus, the present study evaluated the relationship between dietary pattern and cardiometabolic risk factors in children with FTO gene polymorphism. Our hypothesis is that unhealthy eating patterns are associated with a greater predisposition to cardiometabolic risk among children aged 4 to 7 years with FTO gene polymorphism.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1 Study design and sample

The study has a cross-sectional design. It was conducted in Viçosa (Minas Gerais, Brazil) with children aged 4 to 7 years who were monitored in their first year of life by the Lactation Support Program (PROLAC). PROLAC is a program of the Federal University of Viçosa in partnership with the municipality's maternity hospital and Human Milk Bank. Its

main activities include postnatal guidance aimed at promoting breastfeeding among nursing mothers, and provision of nutritional care for nursing mothers and infants in their first year of life.

Information on the identification and location of the children was collected from PROLAC medical records. The inclusion criteria consisted of: the presence of identification data which allows location of child and date of birth corresponding to ages between 4 and 7 years at the time of the study. A total of 669 children were eligible for the study, however, 176 were not located, 75 were not authorized by parents to participate or did not complete all stages of the study, and 8 had health problems that prevented participation. In addition, 7 children were excluded for having incomplete food consumption data. Thus, 403 children participated in the first stage of the process, being 266 children (39.8%) considered as sample loss.

In the second stage, information regarding home address and school details was updated via phone calls to parents and guardians. Subsequently, the principals of the respective schools in Viçosa were contacted in order to collect the genetic materials (swab method) of the included children. Subsequently, a compilation of data from children participating in PROLAC who had complete medical records and who carried out the collection of genetic material was carried out. Thus, the number of children whose genetic material was collected was 258.

A power analysis was conducted in the OpenEpi online program, considering the prevalence of overweight in children with FTO gene polymorphism (78.6%), without polymorphism (21.4%) and a significance level of 95%. Based on these considerations, the power of the study was 100%.

This work is part of two larger studies entitled “Genetic and environmental determinants, dietary intake, and weight and body composition according to two cohorts of children from birth to 7 years old” and “dietary pattern, body adiposity and cardiometabolic risk factors in children from 4 to 7 years of age”, both submitted and approved by the Ethics Committee for Research with Human Beings of the Federal University of Viçosa (n° 663.171/2014; n° 892476/2014).

## 2.2 Nutritional status and cardiometabolic risk factors

Anthropometric data such as weight, height and waist circumference were obtained according to recommended techniques<sup>(51)</sup>. Weight was measured on an electronic digital scale with a capacity of 150 kg and 10g precision. Height was measured with a 2 meter wall-mounted stadiometer, divided into centimeters and subdivided into millimeters.

Body mass index (BMI) for age (BMI/A) was calculated according to sex, as recommended by the World Health Organization<sup>(52,53)</sup>. Waist circumference was measured at the level of the umbilical scar using a 2 meter flexible and inelastic measuring tape, divided into centimeters and subdivided into millimeters<sup>(8)</sup>.

The measurements were done in triplicate, and the mean was estimated from the two closest values. Waist-to-height ratio (WHR) was calculated as the ratio of waist circumference (cm) to height (cm), and values  $> 0.5$ <sup>(3)</sup> were classified as cardiometabolic risk.

Biochemical tests were performed at the Clinical Analysis Laboratory, Health Division, Federal University of Viçosa. After 12 hours fasting, blood samples of the children were collected by venipunctures. Blood glucose and lipid profile markers were measured (total cholesterol, HDL-c, LDL-c and triglycerides). Based on these markers, cholesterol (non-HDL-c) and TyG index were calculated. TyG was calculated as:  $\ln$  [fasting triglycerides (mg/dL) x fasting glucose (mg/dL)]/2<sup>(19)</sup>. Dyslipidemia was classified in the children as having alterations in at least one of these parameters: TC  $\geq 170$  mg/dL, HDL-c  $< 45$  mg/dL, LDL-c  $\geq 110$  mg/dL, TG  $\geq 75$  mg/dL<sup>(14)</sup>.

Using an automatic insufflation blood pressure monitor (Omron® Model HEM-741 CINT) recommended by the Brazilian Society of Cardiology<sup>(45)</sup>, blood pressure was measured following the protocols outlined by the VII Brazilian Directive on Hypertension. Three measurements were performed with intervals of at least one minute, and the mean of the last two measurements was considered. For the analyses, the mean between the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was used, resulting in mean arterial pressure (MAP) calculated as :  $MAP = [DBP + 1/3 (SBP -DBP)]$ <sup>(29)</sup>.

### 2.3 Assessment of dietary patterns

The food consumption of the children was assessed through three food records completed by the children's guardians/patients, on non-consecutive days and on a weekend (1 record). The records were checked and revised by the researchers in order to reduce reporting bias, The Dietpro® software version 5i was used for data entry and processing.

Dietary pattern analysis was performed by grouping the reported foods and preparations according to nutritional characteristics or botanical composition, resulting in 14 food groups<sup>(8,50)</sup>.

To identify dietary patterns, a statistic called a posteriori was used, in which through the combination of food groups and the correlations between them, Principal Component Analysis

(PCA) was performed, obtaining the Kaiser-Mayer-Olkin coefficient (KMO = 0.521) and Bartlett's test of sphericity ( $p < 0.001$ ). A varimax orthogonal rotation was applied and based on a Catell graph (scree plot), the number of factors/components to be retained was determined for better interpretation.

Foods/groups with factor loads  $\pm > 0.3$  were considered to be strongly associated with the component, ensuring clearer information for the identification of the dietary patterns. The designation of the patterns was based on the characteristics of the foods/groups that contributed the most to each component, as well as on the nomenclatures used in other studies<sup>(28,43,48,50)</sup>. After identifying the dietary patterns, factor scores were calculated for each child in the study.

## 2.4 Genotyping

Oral swab was utilized for genetic material collection. For DNA extraction, the SYBR Green Extract -N- Amp Tissue Kit (Sigma®) was used. The polymerase chain methodology (TaqMan™ SNP Genotyping Assays) was used in real time (PCR) to discriminate the alleles, typing the genetic sample for the SNP studied. The SNP Taq-Man™ genotyping methodology was based on pre-designed and validated assays produced by Applied Biosystems (ABI, catalog number: 4351379).

In all repetition plates, the same genetic material plus a positive control was used so as to identify any typos and white reaction controls, which contain autoclaved double distilled water instead of DNA and named by the NTC (No Template Control) programs.

The programs used for the plate design and result visualization were SDS v2 (Applied Biosystems), which is composed of four softwares and a TaqMan™ genotyping software, respectively. The TaqMan™ SNP Genotyping methodology of the specific ABI utilized for the FTO locus study is commercially classified as C\_\_30090620\_10. The genotypes of each individual (TT, AT and AA alleles) was probed by the fluorescence emission of each sample.

## 2.5 Adjustment variables

Data on duration of exclusive breastfeeding (EBF) and birth weight were obtained from PROLAC medical records. In relation to data about the children during the periods between 4 and 7 years, the parents/guardian completed a semi-structured questionnaire on

sociodemographic information, namely: maternal education and income per capita, both categorized in tertiles.

Information on lifestyle habits was obtained through a questionnaire adapted from Andaki<sup>(2)</sup>. The variable evaluated was daily screen time (television, computer, games), where a daily screen time of more than 2 hours is a risk factor, according to the American Academy of Pediatrics<sup>(1)</sup>. Parents were asked about child's history of familial dyslipidemia (father or mother), and this variable was categorized into “presence” or “absence”.

## 2.6 Data Analysis

The distribution of variables was assessed using the Shapiro-Wilk normality test. Descriptive analysis was presented in measures of frequency distribution, mean and standard deviation. For comparison of means, Student's t test or ANOVA (with Bonferroni post hoc) tests were used.

To assess the association between dietary patterns (explanatory variable) and cardiometabolic risk factors (outcomes), multiple linear regression was applied and adjusted for sociodemographic, lifestyle and body composition variables. Regression analysis was stratified according to FTO gene categories (TT, AT, AA).

To verify the adequacy and adjustment of the linear regression model, the normality of residuals and heteroscedasticity were evaluated. The analyses were performed using SPSS software version 21.0, Stata software version 13.0 and a statistical significance of  $\alpha = 5\%$  was respected.

The chi-square test of Hardy-Weinberg equilibrium was conducted to verify equilibrium in the FTO genotypic frequencies (rs9939609) presented in the study population.

## 3. RESULT

258 children participated in this study, with a mean age of  $5.9 \pm 1.0$  years; 52.7% were boys, 74% had dyslipidemia and 75.8% had a history of familial dyslipidemia. The prevalence of a risk allele was 51.2% and that of FTO gene polymorphism was 20.2%.

A higher mean TyG index was found in children who did not receive EBF in the first 4 months of life, daily screen time  $> 2$  hours and presence of history of familial dyslipidemia. Mean TG, LDL-c, cholesterol (non- HDL) and total cholesterol were higher in children with a family history of dyslipidemia. Also, mother's with a higher level of education had higher total cholesterol.??? Children who had higher BMI and fat percentage presented higher MAP, WHR

and blood glucose. Male and older children had higher mean blood glucose levels. Mean HDL cholesterol was lower among the younger children (Table 1).

There were no significant differences in mean cardiometabolic risk factors between the FTO gene categories. However, 53.1% of the children with at least one risk allele (AT) presented a cardiometabolic risk marker and 50.0% had two or more than three markers (Table 2).

Five dietary patterns were identified, which explained 54.6% of the data variance (Table 3). The first dietary pattern was called “Traditional”, as it presents foods/preparations characteristic of the Brazilian diet, such as: beans; vegetables and legumes; rice, tubers and cornmeal mush; Meat and eggs. The second standard was designated “Ultra-processed”, as it mainly contains foods/groups rich in fat and sugar, such as: stuffed biscuits and sweets; artificial juices and soft drinks; fried foods, snacks and sausages. The pattern “Milk and chocolate milk” exclusively represents milk and chocolate milk, due to their high intake among children in the study. The characteristic “Snack” pattern was represented by foods such as: breads, cereals, cakes and biscuit; butter and margarine; coffee. The fifth pattern observed was named “Natural”, as it mainly represents: natural juice and fruits; broths, soups and pastas.

Among children with FTO polymorphism (AA), a positive association was observed between “Ultra-processed” dietary pattern and TyG index ( $\beta = 0.06$ ; 95%CI: 0.01 - 0.11) as well as triglycerides ( $\beta = 7.47$ ; 95%CI: 0.73 – 14.21). Among children without any risk allele (TT), there was a positive association between WHR and “Ultra-processed” dietary pattern ( $\beta = 0.01$ ; 95% CI: 0.00 - 0.02), and a negative association between the same dietary pattern and blood glucose ( $\beta = -2.27$ ; 95% CI: -4.45 - -0.08). In addition, a positive association was observed between the dietary pattern "Milk and chocolate Milk" and TyG index among children with a risk allele (AT) ( $\beta = 0.03$ ; 95% CI: 0.0 - 0.07) (Table 4).

#### 4. DISCUSSION

This study, carried out with children aged 4 to 7 years, identified a high prevalence of the presence of the risk allele and polymorphism in children. In addition, we found five dietary patterns (“Traditional”, “Industrialized”, “Milk and Chocolate”, “Snack” and “Natural”). We found that greater adherence to the “Industrialized” dietary pattern was positively associated with the TyG index and triglycerides in children with FTO (AA) gene polymorphisms and among those children without the risk allele, the same pattern was negatively associated with blood glucose and positively with WHtR, which are considered cardiometabolic risk factors.

Thus, the combination and choice of foods consumed in each dietary pattern reflect the genetic, cultural, social, environmental, economic and health determinants of children, as mentioned by Corrêa et al<sup>(10)</sup>.

In our study, there was no association of the FTO gene with BMI and BF (%). However, different results were found with children and adolescents in Santa Cruz do Sul (RS), because those with risk genotype (AA) and family history of dyslipidemia were more likely to develop obesity<sup>(38)</sup>. Zhang et al<sup>(56)</sup> studied obese and non-obese Chinese children, and found that polymorphism can suffer changes with increase in age, becoming more evident after 12 years, especially in females.

In a cohort study with children evaluated from birth to eight years, FTO gene polymorphism was found to be associated with an increase in body mass and subcutaneous fat in Brazilian children from 4 years upwards, and body adiposity values increased with increase in age<sup>(12)</sup>. Similar results were found with Mexican children, where FTO gene alterations were associated with high BMI, waist circumference, triceps skinfold thickness, WHR, cholesterol and LDL, characteristics directly related to obesity<sup>(26)</sup>.

Among children with FTO gene polymorphism, a positive association was observed between consumption of foods in the “Ultra-processed” category, TyG index and triglycerides. A study conducted by Peplies et al.<sup>(31)</sup> with children aged 3 to 10 years reported that body fat and lesser time spent on active activities during the day were positively associated with insulin resistance. In this sense, the relationship of these markers is in agreement with the literature, which indicates that the consumption of certain foods, especially those rich in sugar and fats, and obesity are risk factors for the development of insulin resistance, consequently associated with changes in metabolic parameters, LDL-c, total cholesterol and triglycerides in children<sup>(22,23)</sup>. Furthermore, the presence of FTO gene polymorphism leads to alterations in blood glucose and insulin, increase in body fat, as well as greater consumption of processed foods that corroborate cardiometabolic alterations<sup>(16,24,42)</sup>.

In the study of González-Herrera et al.<sup>(18)</sup> conducted with overweight/obese children in Mexico City, SNP variation in the FTO gene, especially in girls, was related to a higher consumption of high-calorie and high fat foods. However, a study found no association between the presence of FTO gene polymorphism, overweight and obesity in Brazilian children, regardless of alterations in cardiometabolic risk markers, such as total cholesterol, LDL-c and triglycerides<sup>(33)</sup>. On the other hand, Ranzenhofer et al.<sup>(36)</sup> found that even in non-obese children, variations of SNP in the FTO gene were found, being evidenced as age and consumption of calorie dense food increase.

The presence of at least one risk allele was associated with “Milk and Chocolate Milk” pattern. Similarly, Vilella et al.<sup>(49)</sup> conducted a cross-sectional study of 1191 children (4-11 years old) of a cohort (“Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America (SCAALA)”) in Salvador (Bahia, Brazil). They observed an association between consumption of foods rich in carbohydrate, protein and fats and the presence of at least one risk allele in the FTO gene, especially in overweight and obese children. Likewise, Cauchi et al.<sup>(7)</sup> observed that the presence of risk allele increased the chances of being overweight and obese into adulthood, when compared to those without the FTO gene.

We observed a tendency of negative association between “Natural” pattern and MAP ( $p = 0.051$ ). In a study, children with healthier eating habits had lower blood pressure, as well as lower chances of developing cardiometabolic complications, such as hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia, associated with overweight and obesity<sup>(32)</sup>. Furthermore, Xi et al.<sup>(55)</sup> found that Chinese children with FTO gene polymorphism presented greater variations in blood pressure as well as BMI, and were more likely to develop hypertension.

Another relevant finding of this study was changes in the rates of cardiometabolic risk markers. In studies conducted in Brazil, children with high alterations in TG and blood glucose and lower HDL levels were more likely to develop cardiometabolic risk<sup>(41)</sup>. This was also observed in children who experienced premature interruption of breastfeeding and those with excess weight. Thus, these factors contribute to a greater tendency to consume less healthy foods, leading to nutritional problems and consequently, predisposition to cardiometabolic risk<sup>(17)</sup>. We therefore recommended that more than one indicator of cardiometabolic risk should be analyzed when diagnosing the nutritional status of children.

As possible limitations of this study, the subjectivity in the analysis of dietary patterns is highlighted, such as the criteria used in the grouping of foods and the number of factors retained. However, the values found are consistent with reality. Thus, in order to minimize bias in the analyses, the criteria adopted at all stages were described in detail and based on the literature. As a strong point, the importance of the study with genetic polymorphisms is highlighted, because in addition to directing to a specific treatment, it helps in prevention activities. Another strong point observed was the analysis of different cardiometabolic risk markers, the use of three food records to assess the children's habitual food consumption, which reduces the individual variability of intake. Furthermore, it is noteworthy that there are few studies with this age group, reinforcing the importance of this work for clinical and scientific knowledge.

It is concluded that the “Ultra-processed” dietary pattern in children aged 4 to 7 years was directly associated with larger cardiometabolic risk, represented by TyG index and

triglycerides, in the presence of FTO gene polymorphism. We emphasize the need for more studies aimed at evaluating eating habits in childhood, in order to explore the prevention of the development of cardiometabolic alterations associated with genetic predisposition in early age groups.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

##### Funding:

We thank the Minas Gerais Research Foundation (Fapemig: Fapemig 02055-13) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq: CNPQ 485124/2011-4)

We thank the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) for the master's scholarship.

##### Author contributions:

B. H. D. L. P. K.: Project conceptualization, analysis and interpretation of results, writing of manuscript and approval of final version. M. A. S: project execution, analysis and interpretation of results, proofreading/revision of manuscript and approval of final version. J. F. N: revision/proofreading of draft manuscript and approval of final version. S. C. C. F: revision/proofreading and wording of draft manuscript, and approval of final version. E. C. G. S: revision/proofreading of draft manuscript and approval of final version. S. A. V. R.: project conceptualization, analysis and interpretation of results, revision of manuscript wording and approval of final version.

The authors declare no conflict of interest.

#### 5. REFERENCES

1. American Academy Pediatrics (2001) Children, adolescents, and television. *Pediatrics* 107: 423-426. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.423>
2. Andaki ACR (2010) Antropometria e nível de atividade física na predição de alterações metabólicas em crianças de 10 anos. Dissertação, Universidade Federal de Viçosa.
3. Ashwell M & HSIEH SD (2005) 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* 56: 303–307. <https://doi.org/10.1080/09637480500195066>
4. Brugger DO, Oliveira RMS, Cândido APC, Rocha DS, Corrêa, JOA, Netto MP (2019) Fatores associados ao consumo alimentar de marcadores saudáveis e não saudáveis em crianças menores de cinco anos. *Revista Médica de Minas Gerais* 29:2034. <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20190052>
  5. Camacho WJM, Díaz JMM, Ortiz SP, Ortiz JEP, Camacho MAM, Calderón BP (2019) Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 35: 0–3. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3203>
  6. Carvalho CA, Fonsêca PCA, Nobre, LN, Priore SE, Franceschini SCC (2016) Metodologias de identificação de padrões alimentares a posteriori em crianças Brasileiras: Revisão sistemática. *Ciencia e Saude Coletiva* 21: 143–154. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015211.18962014>
  7. CAUCHI S et al (2009) Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *Journal of Molecular Medicine* 87: 537–546. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0451-6>
  8. Chuang YC, Hsu KH, Hwang CJ, Hu PM, Lin TM, Chiou WK (2005) Waist-to-Thigh Ratio Can also be a Better Indicator Associated with Type 2 Diabetes Than Traditional Anthropometrical Measurements in Taiwan Population. *Annals of Epidemiology* 16: 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.014>
  9. Cintra FF, Pissinati JT, Gasques LS, Arrieira RL (2020) Influência Da Nutrição Na Expressão De Genes Relacionados À Obesidade. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR* 24: 81–85. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v24i2.2020.7279>
  10. Corrêa RDS, Vencato PH, Rockett FC, Bosa VL (2017) Dietary patterns: Are there differences between children and adolescents? *Ciencia e Saude Coletiva* 22: 553–562. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017222.09422016>
  11. Costa EQ, Ribeiro VMB, Ribeiro ECO (2001) Programa de alimentação escolar: espaço de aprendizagem e produção de conhecimento. *Revista de Nutrição* 3: 225–229. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732001000300009>
  12. Da Silva CF, Zandoná MR, Vitolo MR, Campagnolo PDB, Rotta LN, Almeida S, Mattevi VS (2-13) Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. *BMC Medical Genetics* 14: 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-34>
  13. De Souza RLV, Madruga SW, Gigante DP, Santos IS, Barros AJD, Assunção MCF (2013) Dietary patterns and associated factors among children one to six years of age in a city in southern Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 29: 2416–2426.
  14. Faludi AA et al (2017) Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 109: 1212–1213.
  15. Frank BH (2002) Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Current opinion in lipidology* 13: 3–9.
  16. Frayling TM et al (2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889–894.
  17. Gomes KEPS, Costa COM, Vieira TO, Matos SMA, Vieira GO (2017) Food consumption pattern and obesity in preschool children in Feira de Santana, Bahia,

- Brazil. *Revista de Nutricao* 30: 639–650. <https://doi.org/10.1590/1678-98652017000500009>
18. González-Herrera L et al (2019) Genetic variation of FTO: rs1421085 T>C, rs8057044 G>A, rs9939609 T>A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight. *American Journal of Human Biology* 31: 1–13. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23192>
  19. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, Rodríguez-Morán M (2016) Fasting Triglycerides and Glucose Index as a Diagnostic Test for Insulin Resistance in Young Adults. *Archives of Medical Research*. 47: 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.08.012>
  20. Hinnig PF, Monteiro JS, Assis MAA, Levy RB, Peres MA, Perazi FM, Porporatti AL, Canto GL (2018) Dietary patterns of children and adolescents from high, medium and low human development countries and associated socioeconomic factors: A systematic review. *Nutrients* 10: 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu10040436>
  21. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E (2018) Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 13: 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190676>
  22. Lemos LC, Suzuki CS, Machado-Rodrigues A, Souza WC, Ferreira AS, Kühl AM, Cavazzotto TG, Queiroga MR, Mascarenhas LPG (2019) Comparison of metabolic parameters in children and adolescents with and without insulin resistance. *Journal of Physical Education (Maringa)* 30: 1–10. <https://doi.org/10.4025/jphyeduc.v30i1.3002>
  23. Libanio IFF, Correa RS, Monteiro AS, Vallandro JP (2019) Consumo de alimentos ultraprocessados em crianças atendidas pelo serviço de Atenção Básica na região Sul do Brasil. *International Journal of Nutrology* 12: 035–040.
  24. Martins MC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, Farias DR, Rosado EL, Struchiner CJ, Kac G (2018) Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *British Journal of Nutrition* 120: 454–463. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001423>
  25. Moraes GG, Reuter CP, Renner JDP, Klinger EI, Ferreira MB, Mello ED, Valim ADM, Burgos MS (2016) Genotypic carriers of the obesity-associated FTO polymorphism exhibit different cardiometabolic profiles after an intervention. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 88: 2331–2339. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620160114>
  26. Muñoz-Yáñez C, Pérez-Morales R, Moreno-Macías H, Calleros-Rincón E, Ballesteros G, González RA, Espinosa J (2016) Polymorphisms FTO rs9939609, PPARγ rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. *Genetic and Molecular Biology* 39: 547–553. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2015-0267>
  27. Neustadt J (2006) Western diet and inflammation. *Integrative Medicine* 5: 14–18.
  28. Nobre LN, Lamounier JÁ, Franceschini SCC (2012) Preschool children dietary patterns and associated factors. *Jornal de Pediatria* 88: 129–136. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2169>
  29. Nora FS, Grobocopatel D (1996) Artigo de Revisão Métodos de Aferição da Pressão Arterial Média. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 46: 295–301.

30. Oliveira MRM, Firmino MAD, Souza LM, Montenegro APDR, Júnior RMM, Maia CSM, Bezerra NA (2021) Qualidade da dieta e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 34: 10–1. <https://doi.org/10.5020/18061230.2021.10952>
31. Peplies J et al (2016) Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: The large prospective cohort study IDEFICS. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 13: 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0424-4>
32. Pereira FEF, Teixeira FC, Kac G, Soares EA, Ribeiro BG (2020) Sobrepeso e obesidade associados à pressão arterial elevada: um estudo seccional em escolares brasileiros. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 54: 1–7. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2019036203654>
33. Pereira PA et al (2016) Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 92: 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.12.007>
34. Pereira-Filho B, Massambani EM, Diegues MEM, Abrão RM, Corrêa NAB, Gasques LS (2021) A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR* 25: 61–77. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7906>
35. Petermann F et al (2018) Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen. *Revista Medica Chilena* 146: 717–726. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000600717>
36. Ranzenhofer LM et al (2019) The FTO Gene and Measured Food Intake in 5- to 10-Year-Old Children Without Obesity. *Obesity* 27: 1023–1029. <https://doi.org/10.1002/oby.22464>
37. Reilly JJ, Kelly J (2011) Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review. *International Journal of Obesity* 35: 891–898. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.222>
38. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC, Tornquist D, Klinger EI, Borges TS, Renner JDP, Valim ARM, Mello ED (2016) Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 92: 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.11.005>
39. Rinaldi AEM, Gabriel GFCP, Moreto F, Corrente JE, McLellan KCP, Burini RC (2016) Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: A cross-sectional study. *Diabetology and Metabolic Syndrome* 8: 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-016-0178-9>
40. Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, Novaes JF (2017) Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* 93: 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.01.002>
41. Rosini N, Moura SAZO, Rosini RD, Machado MJ, Silva EL (2015) Metabolic syndrome and importance of associated variables in children and adolescents in Guabiruba - SC, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 105: 37–44. <https://doi.org/10.5935/abc.20150040>

42. Russell MA, Morgan NG (2011) Conditional expression of the FTO gene product in rat INS-1 cells reveals its rapid turnover and a role in the profile of glucose-induced insulin secretion. *Clinical Science* 120: 403–413. <https://doi.org/10.1042/CS20100416>
43. Salvatti AG, Escrivão MAMS, Taddei JAAC, Bracco MM (2011) Padrões alimentares de adolescentes na cidade de São Paulo. *Revista de Nutricao* 24: 703–713. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732011000500004>
44. Santos EGR, Pereira PY, Sekiya DRU, Goulard RMM (2019) Prevalência De Risco Cardiovascular a Partir De Parâmetros Antropométricos Em Crianças E Adolescentes. *Revista de Atenção à Saúde* 17: 54–62. <https://doi.org/10.13037/ras.vol17n60.5640>
45. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 89: 24–79. <http://www.arquivosonline.com.br/2007/8903/pdf/8903012.pdf>. Acessado em 20 de julho de 2021
46. Sparrenberger K, Friedrich RR, Schiffner MD, Schuch I, Wagner MB (2015) Ultra-processed food consumption in children from a Basic Health Unit. *Jornal de Pediatria* 91: 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2015.01.007>
47. Suhett LG, Hermsdorff HHM, Cota BC, Ribeiro SAV, Shivappa N, Hébert JR, Franceschini SCC, Novaes JF (2021) Dietary inflammatory potential, cardiometabolic risk and inflammation in children and adolescents: a systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 61: 407–416. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1734911>
48. Vieira SA, Fonseca PCA, Andreoli CS, Hermsdorff HHM, Ribeiro AQ, Pereira PF, Priore SE, Franceschini SCC (2019) Exclusive breast-feeding and sociodemographic characteristics are associated with dietary patterns in children aged 4-7 years. *Public Health Nutrition* 22: 1398–1405. <https://doi.org/10.1017/S1368980018003257>
49. Vilella M et al (2017) Effect of dietary consumption as a modifier on the association between FTO gene variants and excess body weight in children from an admixed population in Brazil: The Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America (SCAALA) cohort study. *British Journal of Nutrition* 117: 1503–1510. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001386>
50. Villa JKD, Silva AR, Santos TSS, Ribeiro AQ, Pessoa MC, Sant'Ana LFR (2015) Padrões alimentares de crianças e determinantes socioeconômicos, comportamentais e maternos. *Revista Paulista de Pediatria* 33: 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.05.001>
51. World Health Organization (1995) WHO Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series n°854. Geneva: WHO.
52. World Health Organization (2006) The WHO Child Growth Standards. WHO Technical Report Series Geneva: WHO.
53. World Health Organization (2007) WHO Growth Reference 5–19 Years. WHO Technical Report Series Geneva: WHO.
54. World Health Organization (2018) WHO World health statistics 2018. WHO Technical Report Series Geneva: WHO.
55. Xi B, Zhang M, Wang C, Shen Y, Zhao X, Wang X, Mi J (2013) The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children. *Molecular Biology Reports* 40: 773–778. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2113-y>

56. Zhang M, Zhao X, Cheng H, Wang L, Xi B, Shen Y, Hou D, Mi J (2014) Age- and sex-dependent association between FTO rs9939609 and obesity-related traits in Chinese children and adolescents. *PLoS ONE* 9: 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097545>
57. Zhen S, Ma Y, Zhao Z, Yang X, Wen D (2018) Dietary pattern is associated with obesity in Chinese children and adolescents: Data from China Health and Nutrition Survey (CHNS). *Nutrition Journal* 17: 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0372-8>

**Table 1** Distribution of cardiometabolic risk markers according to the sociodemographic and anthropometric characteristics, body composition and lifestyle of children aged 4 to 7 years. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

Characteristics	n	TyG		MAP		WHR		TG		LDL-c	
		Mean ± SD	p value	Mean ± SD	p value	Mean ± SD	p value	Mean ± SD	p value	Mean ± SD	p value
<b>Sex</b>			0,351		0,440		0,190		0,413		0,843
Male	136	4,26 ± 0,21		71,92 ± 8,79		0,48 ± 0,04		66,42 ± 28,53		97,55 ± 25,27	
Female	122	4,25 ± 0,19		71,78 ± 6,48		0,47 ± 0,04		65,68 ± 25,66		100,61 ± 26,37	
<b>Age</b>			0,922		<b>0,023</b> <sup>a</sup>		<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		0,077		0,732
4-5	115	4,24 ± 0,18		70,77 ± 7,21		0,48 ± 0,04		63,39 ± 22,98		100,05 ± 22,81	
6-7	143	4,27 ± 0,21		72,72 ± 8,11		0,47 ± 0,04		68,22 ± 30,01		98,15 ± 25,64	
<b>BMI</b>			0,091		<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		0,266		0,913
Normal	201	4,25 ± 0,20		70,74 ± 6,70		0,46 ± 0,03		65,51 ± 26,97		100,10 ± 24,61	
Overweight	57	4,29 ± 0,19		75,74 ± 9,81		0,52 ± 0,06		68,05 ± 27,99		95,11 ± 23,40	
BF%			0,200		<b>&lt;0,001</b> <sup>a</sup>		<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		0,400		0,600
88	88	4,23 ± 0,21		70,07 ± 7,07		0,45 ± 0,03		63,40 ± 27,14		100,98 ± 27,40	
High	85	4,28 ± 0,19		74,30 ± 8,90		0,51 ± 0,04		66,46 ± 26,17		97,73 ± 21,11	
<b>Birth weight</b>			0,180		0,323		0,145				0,362
< 3000g	84	4,24 ± 0,16		71,54 ± 6,99		0,47 ± 0,04		62,43 ± 21,25		98,23 ± 24,11	
≥ 3000g	174	4,27 ± 0,21		72,01 ± 8,13		0,48 ± 0,04		67,83 ± 29,49		99,37 ± 25,08	
<b>EBF up to 4 months</b>			<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		0,400		0,100		0,400		0,800
No	155	4,26 ± 0,20		71,92 ± 8,79		0,48 ± 0,04		66,42 ± 28,53		97,55 ± 25,27	
Yes	97	4,25 ± 0,19		71,78 ± 6,48		0,47 ± 0,04		65,68 ± 25,66		100,62 ± 23,37	
<b>Screen time</b>			<b>0,049</b> <sup>a</sup>		0,200		0,300		0,900		0,600
≤ 2h	36	4,21 ± 0,19		72,65 ± 7,41		0,48 ± 0,04		59,56 ± 23,50		97,54 ± 21,20	
> 2h	220	4,27 ± 0,20		71,70 ± 7,84		0,47 ± 0,03		67,04 ± 27,64		99,22 ± 24,98	
<b>Familial dyslipidemia</b>			<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>		0,516		0,326		<b>0,002</b> <sup>a</sup>		<b>0,007</b> <sup>a</sup>
Yes	53	4,34 ± 0,18		71,30 ± 6,61		0,48 ± 0,04		76,09 ± 28,13		107,59 ± 27,24	
No	165	4,24 ± 0,20		71,34 ± 6,71		0,47 ± 0,04		63,61 ± 26,77		98,28 ± 22,63	
<b>Maternal education</b>			2,540		1,010		0,136		0,358		0,169
< 8 years anos	95	4,24 ± 0,23		72,59 ± 8,93		0,47 ± 0,04		64,85 ± 30,86		95,56 ± 22,20	
8 – 11 years anos	126	4,26 ± 0,18		71,68 ± 6,68		0,48 ± 0,04		65,63 ± 24,88		100,63 ± 24,60	
> 11 years anos	35	4,32 ± 0,16		70,46 ± 7,84		0,48 ± 0,04		72,31 ± 24,22		103,37 ± 28,70	
<b>Per capita income</b>			0,396		0,086		0,849		0,509		0,939
< 255,00	85	4,23 ± 0,19		72,35 ± 5,87		0,48 ± 0,04		62,81 ± 24,33		99,85 ± 24,79	
255 - 475,17	85	4,27 ± 0,19		72,26 ± 6,99		0,47 ± 0,04		66,69 ± 27,74		99,27 ± 24,19	
> 475,17	85	4,27 ± 0,21		70,29 ± 7,50		0,47 ± 0,04		67,12 ± 27,63		98,53 ± 24,54	

Table 1: (Continued)

Characteristics	N	HDL-c		Cholesterol (non-HDL)		Total cholesterol		Blood glucose	
		Mean $\pm$ SD	p value	Mean $\pm$ SD	p value	Mean $\pm$ SD	p value	Mean $\pm$ SD	p value
Sex			0,824		0,820		0,897		<b>0,031<sup>a</sup></b>
Male	136	49,74 $\pm$ 11,42		110,83 $\pm$ 26,27		160,57 $\pm$ 27,59		82,8 $\pm$ 6,78	
Female	122	51,07 $\pm$ 11,52		113,76 $\pm$ 24,84		164,84 $\pm$ 26,35		81,10 $\pm$ 5,72	
Age			<b>0,026<sup>a</sup></b>		0,617		0,295		<b>0,011<sup>a</sup></b>
4-5	115	48,83 $\pm$ 10,11		112,75 $\pm$ 24,03		161,57 $\pm$ 26,24		80,98 $\pm$ 7,08	
6-7	143	51,61 $\pm$ 12,35		111,79 $\pm$ 26,87		163,40 $\pm$ 27,74		82,80 $\pm$ 5,59	
BMI			0,642		0,878		0,896		<b>0,001<sup>a</sup></b>
Normal	201	50,51 $\pm$ 11,47		113,21 $\pm$ 25,81		13,72 $\pm$ 27,94		81,37 $\pm$ 6,29	
Overweight	57	49,88 $\pm$ 11,55		108,72 $\pm$ 24,77		158,60 $\pm$ 23,41		84,20 $\pm$ 6,08	
BF%			0,500		0,700		0,900		<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Normal	88	49,5 $\pm$ 10,23		113,70 $\pm$ 28,35		163,16 $\pm$ 30,37		81,15 $\pm$ 7,34	
High	85	51,28 $\pm$ 14,21		110,92 $\pm$ 22,11		162,2 $\pm$ 23,60		83,35 $\pm$ 6,05	
Birth weight			0,784		0,273		0,407		0,547
< 3000g	84	51,18 $\pm$ 11,83		110,83 $\pm$ 25,98		162,01 $\pm$ 27,62		82,06 $\pm$ 5,20	
$\geq$ 3000g	174	49,98 $\pm$ 11,30		112,89 $\pm$ 25,46		162,86 $\pm$ 26,84		81,96 $\pm$ 6,85	
<b>EBF up to 4 months</b>			0,800		0,800		0,800		<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
No	155	49,74 $\pm$ 11,42		110,83 $\pm$ 26,27		160,56 $\pm$ 27,59		82,8 $\pm$ 6,78	
Yes	97	51,07 $\pm$ 11,52		113,76 $\pm$ 24,84		164,84 $\pm$ 26,35		81,10 $\pm$ 5,72	
Screen time			<b>0,021<sup>a</sup></b>		0,700		0,900		0,700
< 2h	36	46,81 $\pm$ 9,11		109,44 $\pm$ 22,30		156,25 $\pm$ 20,40		81,28 $\pm$ 5,62	
$\geq$ 2h	220	51,00 $\pm$ 11,72		112,63 $\pm$ 26,16		163,62 $\pm$ 27,94		82,07 $\pm$ 6,45	
Familial dyslipidemia			0,432		<b>0,002<sup>a</sup></b>		<b>0,003<sup>a</sup></b>		0,262
Yes	53	50,02 $\pm$ 9,70		122,81 $\pm$ 28,64		172,83 $\pm$ 30,46		82,25 $\pm$ 5,87	
No	165	50,30 $\pm$ 11,11		111,08 $\pm$ 23,84		161,39 $\pm$ 24,63		81,62 $\pm$ 6,26	
<b>Maternal education</b>			0,420		0,120		<b>0,044<sup>a</sup></b>		0,426
< 8 years	95	49,42 $\pm$ 10,65		108,53 $\pm$ 23,41		157,95 $\pm$ 25,18		81,35 $\pm$ 6,43	
8 – 11 years	126	50,44 $\pm$ 12,46		113,68 $\pm$ 25,47		164,12 $\pm$ 26,52		82,27 $\pm$ 6,49	
> 11 years	35	52,37 $\pm$ 9,04		118,11 $\pm$ 30,61		170,49 $\pm$ 31,41		82,74 $\pm$ 5,59	
Per capita income			0,483		0,990		0,921		0,326
< 255,00	85	49,94 $\pm$ 11,64		112,31 $\pm$ 26,11		162,25 $\pm$ 26,79		81,14 $\pm$ 6,90	
255-475,17	85	49,87 $\pm$ 11,25		112,61 $\pm$ 25,31		162,48 $\pm$ 26,38		82,49 $\pm$ 5,88	
> 475,17	85	51,74 $\pm$ 11,46		112,07 $\pm$ 26,02		163,81 $\pm$ 28,27		82,31 $\pm$ 6,31	

TyG: triglyceride-glucose index; MAP: mean arterial pressure; WHR: waist-to-height ratio; TG: triglyceride LDL-c: LDL-cholesterol; HDL-cholesterol; BF%: body fat; BMI: body mass index.

**Table 2:** Cardiometabolic risk markers according to genotype in children aged 4 to 7 years. Viçosa, Minas Gerais, Brazil.

Cardiometabolic Risk Markers	FTO			p value
	TT – 28,63% children (mean ±SD)	AT – 51,21% children (mean ± SD)	AA – 20,16% children (mean± SD)	
BMI	15,57 ± 1,71	15,88 ± 2,14	15,70 ± 1,71	0,552
BF (%)	17,21 ± 6,36	17,94 ± 7,83	18,01 ± 6,60	0,761
TyG	4,23 ± 0,21	4,27 ± 0,20	4,27 ± 0,18	0,287
MAP	71,11 ± 7,08	71,90 ± 8,57	72,40 ± 7,87	0,657
WHR	0,47 ± 0,03	0,47 ± 0,05	0,48 ± 0,04	0,465
TG	62,87 ± 26,07	67,72 ± 28,66	67,32 ± 25,03	0,465
LDL-c	98,65 ± 19,72	97,79 ± 23,27	101,32 ± 24,36	0,688
HDL-c	51,96 ± 11,36	49,73 ± 11,69	48,82 ± 10,19	0,264
<b>Cholesterol (non-HDL)</b>	111,37 ± 20,78	111,24 ± 24,59	114,82 ± 33,65	0,686
Total cholesterol	163,32 ± 22,35	160,98 ± 25,04	163,64 ± 35,40	0,765
Blood glucose	81,19 ± 7,08	82,46 ± 6,01	81,92 ± 6,33	0,370
<b>No. of risk markers</b>				
0	5 (29,4%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	0,496
1	19 (29,7%)	34 (53,1%)	11 (17,2%)	
2	27 (29,3%)	46 (50,0%)	19 (20,7%)	
3 or more	20 (27,0%)	37 (50,0%)	17 (23,0%)	

TT: no polymorphism; AT: presence of a risk allele; AA: presence of polymorphism

BMI: body mass index; BF%: body fat; TyG: triglyceride-glucose index; MAP: mean arterial pressure; WHR: waist-to-height ratio; TG: triglyceride.

**Table 3.** Dietary patterns and factor loadings of food groups consumed by children. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

Food /groups	Dietary patterns				
	Traditional	Ultra-processed	Milk with chocolate milk	Snack	Natural
Milk and derivatives	-0,074	-0,188	<b>0,767</b>	0,164	0,082
Chocolate milk with sugar	-0,076	0,027	<b>0,852</b>	-0,007	-0,039
Coffee	-0,142	<b>-0,322</b>	<b>-0,422</b>	<b>0,435</b>	-0,007
Butter and Magarine	0,254	0,037	0,057	<b>0,605</b>	-0,059
Breads, cereals, cakes and biscuits	-0,062	-0,001	0,032	<b>0,823</b>	0,061
<b>Stuffed biscuits and sweets</b>	0,002	<b>0,536</b>	-0,054	-0,142	0,475
Beans	<b>0,624</b>	-0,172	-0,168	0,023	0,287
Vegetables and legumes	<b>0,567</b>	0,017	0,034	0,095	0,088
Artificial juices and soft drink	-0,150	<b>0,792</b>	-0,037	0,043	-0,146
Rice, tubers and mush (cornmeal)	<b>0,762</b>	-0,163	-0,131	0,075	-0,134
<b>Meat and eggs</b>	<b>0,516</b>	0,192	0,132	-0,046	<b>-0,346</b>
<b>Fried foods, snacks and sausages</b>	-0,004	<b>0,705</b>	-0,025	0,036	0,049
Natural juice and fruits	0,110	0,033	0,138	0,044	<b>0,780</b>
Broths, soups and pasta	-0,164	-0,084	-0,180	<b>-0,349</b>	<b>0,347</b>
% of explained variance	14,2	11,8	10,8	9,4	8,3
Total explained variance	54,6%				

Extraction method: Principal component analysis. Varimax rotation with Kaiser normalization.

Note: Values in bold represent factor loadings  $\geq 0.3$ .

**Table 4.** Association between dietary patterns (explanatory variables) and cardiometabolic risk factors (dependent variables) in children according to FTO genotype. Viçosa, Minas Gerais, Brazil, 2015-2016.

Variables	Traditional			Ultra-processed			Milk and chocolate milk		
	TT β (CI95%)	AT β (CI95%)	AA β (CI95%)	TT β (CI95%)	AT β (CI95%)	AA β (CI95%)	TT β (CI95%)	AT β (CI95%)	AA β (CI95%)
TyG †	-0,01 (-0,06 - 0,05)	0,0 (-0,04 - 0,04)	-0,01 (-0,06 - 0,05)	-0,05 (-0,11 - 0,01)	0,0 (-0,04 - 0,03)	<b>0,06 (0,01 - 0,11) <sup>a</sup></b>	-0,02 (-0,07 - 0,03)	<b>0,03 (0,0 - 0,07) <sup>a</sup></b>	-0,01 (-0,07 - 0,06)
MAP †	0,48 (-1,43 - 2,39)	-0,81 (-2,30 - 0,67)	-1,03 (-3,01 - 0,95)	-0,05 (-2,40 - 2,29)	-0,26 (-1,69 - 1,16)	-0,32 (-2,12 - 1,49)	-0,21 (-2,10 - 1,68)	0,39 (-1,02 - 1,80)	-0,72 (-2,92 - 1,48)
WHC ‡	0,01 (-0,01 - 0,01)	0,01 (0,0 - 0,01)	0,0 (-0,01 - 0,01)	<b>0,01 (0,00 - 0,02) <sup>a</sup></b>	0,0 (-0,02 - 0,02)	0,0 (-0,01 - 0,01)	0,01 (0,0 - 0,01)	0,0 (0,0 - 0,01)	0,0 (-0,02 - 0,01)
TG †	-0,85 (-7,24 - 5,55)	-1,27 (-6,62 - 4,08)	-0,91 (-8,80 - 6,98)	-3,16 (-11,06 - 4,74)	-1,49 (-6,56 - 3,59)	<b>7,47 (0,73 - 14,21) <sup>a</sup></b>	-0,99 (-7,29 - 5,29)	4,87 (-0,08 - 9,81)	-1,95 (-10,65 - 6,75)
LDL-c †	-0,18 (-5,50 - 5,14)	0,41 (-3,96 - 4,79)	-2,15 (-12,27 - 7,98)	3,18 (-3,37 - 9,74)	-2,13 (-6,26 - 1,99)	-1,56 (-10,71 - 7,59)	2,25 (-2,96 - 7,45)	-0,74 (-4,84 - 3,36)	-3,77 (-14,92 - 7,37)
HDL-c †	-1,53 (-4,50 - 1,44)	1,62 (-0,53 - 3,77)	0,71 (-2,29 - 3,71)	0,72 (-2,99 - 4,44)	0,71 (-1,34 - 2,76)	2,12 (-0,52 - 4,75)	0,25 (-2,70 - 3,20)	-1,96 (-3,96 - 0,05)	0,61 (-2,71 - 3,92)
Cholesterol (non-HDL) †	-0,01 (-5,64 - 5,44)	0,30 (-4,34 - 4,93)	-2,39 (-12,99 - 8,22)	2,55 (-4,29 - 9,40)	-2,46 (-6,83 - 1,91)	-0,12 (-9,73 - 9,48)	2,06 (-3,36 - 7,49)	0,26 (-4,06 - 4,63)	-4,16 (-15,83 - 7,52)
Total cholesterol †	-1,63 (-7,63 - 4,37)	1,97 (-2,81 - 6,64)	-1,68 (-12,57 - 9,21)	3,28 (-4,14 - 10,69)	-1,75 (-6,23 - 2,73)	1,99 (-7,83 - 11,82)	2,31 (-3,57 - 8,19)	-1,67 (-6,11 - 2,77)	-3,55 (-15,54 - 8,44)
Blood glucose †	-0,09 (-1,93 - 1,76)	-0,20 (-1,27 - 0,86)	-0,85 (-2,63 - 0,92)	<b>-2,27 (-4,45 - -0,08) <sup>a</sup></b>	0,73 (-0,27 - 1,73)	1,26 (-0,31 - 2,83)	-1,64 (-3,39 - 0,11)	0,26 (-0,74 - 1,26)	0,48 (-1,50 - 2,45)

**Table 4 – (Continuation)**

Variables	Snack			Natural		
	TT β (CI95%)	AT β (CI95%)	AA β (CI95%)	TT β (CI95%)	AT β (CI95%)	AA β (CI95%)
TyG †	0,0 (-0,05 - 0,05)	0,02 (-0,02 - 0,06)	0,02 (-0,03 - 0,07)	-0,02 (-0,07 a 0,02)	0,0 (-0,03 - 0,04)	0,01 (-0,06 - 0,08)
MAP †	-0,24 (-1,94 - 1,45)	0,29 (-1,24 - 1,82)	0,71 (-1,14 - 2,56)	-0,52 (-2,29 - 1,24)	-0,52 (-2,01 - 0,93)	<b>-2,43 (-4,87 - 0,01) <sup>b</sup></b>
WHC ‡	0,01 (-0,01 - 0,01)	0,0 (0,0 - 0,01)	0,01 (-0,01 - 0,01)	-0,01 (-0,01 - 0,0)	0,01 (-0,0 - 0,01)	-0,01 (-0,02 - 0,01)
TG †	-1,46 (-7,15 - 4,23)	2,98 (-2,47 - 8,42)	3,18 (-4,10 - 10,46)	-0,90 (-6,62 - 4,83)	-1,51 (-6,80 - 3,79)	-0,69 (-10,77 - 9,40)
LDL-c †	2,08 (-2,63 - 6,79)	0,65 (-3,81 - 5,11)	-1,80 (-11,22 - 7,62)	2,33 (-2,39 - 7,06)	2,30 (-2,01 - 6,61)	-4,65 (-17,52 - 8,23)
HDL-c †	0,63 (-2,04 - 3,29)	0,62 (-1,60 - 2,83)	-0,62 (-3,41 - 2,17)	1,72 (-0,93 - 4,36)	-0,54 (-2,68 - 1,61)	-0,42 (-4,26 - 3,41)
Cholesterol (non-HDL) †	1,61 (-3,30 - 6,53)	1,38 (-3,34 - 6,11)	-1,23 (-11,12 - 8,66)	2,26 (-2,67 - 7,19)	1,95 (-2,63 - 6,53)	-4,68 (-18,19 - 8,83)
Total cholesterol †	2,24 (-3,08 - 7,57)	2,00 (-2,83 - 6,83)	-1,85 (-11,97 - 8,28)	3,98 (-1,31 - 9,27)	1,41 (-3,28 - 6,10)	-5,11 (-18,93 - 8,73)
Blood glucose †	1,03 (-0,58 - 2,64)	-0,12 (-1,21 - 0,97)	-0,79 (-2,44 - 0,86)	-1,42 (-3,03 - 0,19)	0,50 (-0,55 - 1,56)	1,40 (-0,85 - 3,65)

95%CI: confidence interval (95%); TyG: triglyceride-glucose index; MAP: mean arterial pressure; WHR: waist-to-height ratio; TG: triglyceride; LDL-c: LDL-cholesterol; HDL-c: HDL-cholesterol;

TT: no polymorphism; AT: presence of a risk allele; AA: presence of polymorphism

Linear regression. <sup>a</sup>p<0.05.

† Adjusted for age, sex, fat percentage, screen time and maternal education; ‡ Adjusted for age, gender, screen time and maternal education

## 5.2 Artigo original 2

### Consumo alimentar e fatores de risco cardiometabólico na presença dos polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* em crianças

#### RESUMO

**Introdução:** Hábitos de vida inadequados contribuem para o surgimento da obesidade e morbidades associadas. Os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP's) nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* estão associados às alterações cardiometabólicas, comprometendo a saúde de crianças, mas os estudos ainda são escassos. **Objetivo:** Avaliar as associações entre o consumo alimentar de caloria e macronutrientes e o risco cardiometabólico de acordo com a presença de polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* em crianças. **Metodologia:** Estudo transversal com 258 crianças brasileiras de 4 a 7 anos pertencentes a uma coorte retrospectiva. As medidas antropométricas realizadas foram peso, estatura e perímetro da cintura. Os exames bioquímicos coletados foram glicemia, colesterol total, LDL-c, triglicerídeos e glicemia, e a partir destes, foram calculados o HDL-c e o TyG. Aferiu-se a pressão arterial para cálculo da pressão arterial média. O consumo alimentar foi avaliado por meio de três registros alimentares, aplicados em dias não consecutivos, sendo um de final de semana. A coleta do material genético se deu através do *swab* oral e os polimorfismos associados aos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* foram avaliados através da genotipagem. Aplicou-se a regressão linear múltipla, ajustando por variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e de composição corporal, estratificada de acordo com as categorias dos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9*. **Resultados:** A prevalência de excesso de peso foi de 22,1%. Crianças portadoras do alelo de risco do gene *MTMR9* (AG/AA) apresentaram maiores médias de LDL-c. Crianças com apenas um alelo de risco nos três genes e com maior consumo de carboidrato, gorduras monoinsaturada e saturada e proteínas, apresentaram maiores valores de PAM, TyG, TG e glicemia. As crianças com polimorfismo nos genes e com maior consumo de carboidrato, gordura poli-insaturada e saturada, lipídeos e proteína, apresentaram maiores valores de IMC, TyG, PAM, TG, HDL-c e glicemia. **Conclusão:** Crianças portadoras do polimorfismo nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* e consequentemente maior consumo de macronutrientes, apresentaram maiores alterações nos valores dos marcadores de risco cardiometabólico, caracterizando em um risco à saúde.

**Palavras chave:** consumo alimentar, risco cardiometabólico, *single nucleotide polymorphism*, criança.

#### 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública em nível mundial. Sua prevalência vem crescendo em proporções consideráveis no público pediátrico, podendo atingir cerca de 70 milhões de crianças nos próximos cinco anos (WHO, 2018; MORALES CAMACHO et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2021). A etiologia da obesidade se dá pela interação de alterações morfológicas, genéticas, psicológicas, culturais e ambientais (OLIVEIRA et al., 2021). Sua ocorrência está associada à inflamação subclínica e favorece o desenvolvimento de comorbidades, como a síndrome metabólica e demais doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (FRANCISCHI, 2000; BURGOS, 2013; NG, 2014; WHO, 2016).

A interação do consumo de alimentos de alto teor calórico com o sedentarismo, contribui de forma significativa para o surgimento dos problemas vinculados à obesidade (CAMACHO et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2021). No grupo pediátrico, o maior consumo de alimentos ricos em açúcares e gorduras, contribuiu para o desenvolvimento e agravamento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes, hipertensão e dislipidemias (MONTEIRO et al., 2018; FARDET, 2018). Embora estes fatores sejam contribuintes essenciais, a predisposição à alterações genéticas, como a presença de polimorfismos, interfere na resposta do organismo a tais doenças (HERRERA; LINDGREN, 2010; MARTINS et al., 2018).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNP) são conhecidos por modificações do genoma humano, favorecendo o desenvolvimento de alterações no organismo, que podem evoluir e ocasionar diversas doenças (CORELLA et al., 2012; MARQUI; 2015). Os SNP's nos genes *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)*, Receptores de Melanocortinas-4 (*MC4R*) e Proteína relacionada à Miotubularina – 9 (*MTMR9*) têm sido amplamente investigados, por estarem associados às alterações cardiometabólicas. Os polimorfismos nesses genes favorecem o aumento da gordura corporal e visceral, que podem modificar as respostas hormonais e comprometer a saúde de crianças e adultos (HOTTA et al., 2011; DONG et al., 2018; PETERMANN et al., 2018).

Uma vez que os polimorfismos e o consumo de alimentos mais calóricos na infância, podem estar relacionados ao risco cardiometabólico, o objetivo deste estudo é avaliar as associações entre o consumo de calorias e macronutrientes e o risco cardiometabólico de acordo com a presença de polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* em crianças com idades entre 4 e 7 anos. Nossa hipótese é que crianças com polimorfismos genéticos e

com maior consumo calórico e de macronutrientes, apresentam maiores chances de alterações nos fatores de risco cardiometabólico.

## 2. MÉTODOS

### 2.1 Delineamento e amostra do estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado com crianças de 4 a 7 anos, da cidade de Viçosa, Minas Gerais, Brasil, que foram acompanhadas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) no primeiro ano de vida. O PROLAC é um Programa de extensão da Universidade Federal de Viçosa em parceria com único hospital maternidade e o Banco de Leite Humano do município. Tem como principais atividades a realização de orientações para as mães no período pós-parto, com vistas à promoção do aleitamento materno e atendimento nutricional às nutrizes e crianças no seu primeiro ano de vida.

As crianças foram avaliadas no ano de 2015, obtendo-se nessa primeira etapa do estudo as informações de consumo alimentar, antropometria e dados bioquímicos. Em 2018, as crianças foram reavaliadas e nessa etapa, foi coletado o material genético, por meio do *swab* bucal.

Na primeira etapa do estudo, as informações sobre identificação e localização das crianças foram coletadas nos prontuários de atendimento do PROLAC, considerando como critérios de inclusão: a presença de dados de identificação que permitissem a localização das crianças e data de nascimento compatível com as idades entre 4 e 7 anos no momento do estudo. No total, 669 crianças foram elegíveis para participação. Destas crianças, 176 não foram localizadas, 75 não foram autorizadas pelos pais a participarem ou não concluíram todas as etapas do estudo, e 8 apresentavam problemas de saúde que impediam a participação. Além disso, 7 crianças foram excluídas por possuírem dados incompletos de consumo alimentar. Assim a amostra nessa primeira etapa foi de 403 crianças.

Na segunda etapa, após localização e a confirmação das informações das crianças, realizou-se o contato com a direção dos colégios da cidade de Viçosa, ao qual as crianças que participaram do projeto, foram contactadas para a coleta do material genético através do *swab*. Posteriormente, através de um banco de dados, foram incluídas as crianças que realizaram a coleta do material genético e que participaram do projeto PROLAC. Dessa forma, a amostra final deste estudo foi de 258 crianças.

Foi realizado o cálculo do poder do estudo, considerando a prevalência de excesso de peso em crianças com polimorfismo no gene *FTO* (78,6%) e no grupo sem polimorfismo (21,4%). Adotando-se um nível de significância de 95%, foi obtido um poder de 100%. Para o cálculo utilizou-se o programa *OpenEpi online*.

Este trabalho faz parte de dois estudos maiores intitulados “Determinantes genéticos, ambientais e consumo alimentar de desfechos de peso e composição corporal em duas coortes de crianças desde o nascimento até 7 anos” e “Padrão alimentar, adiposidade corporal e fatores de risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos de idade”, ambos submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (n° 663.171/2014; n° 892476/2014).

## **2.2 Estado nutricional e fatores de risco cardiometabólico**

As medidas antropométricas realizadas foram peso, estatura e o perímetro da cintura, aferidos segundo técnicas preconizadas (WHO, 1995). O peso foi obtido em balança digital eletrônica com capacidade de 150 kg e precisão de 10g; e a estatura através de estadiômetro vertical acoplado à parede, com extensão de 2 metros, dividido em centímetros e subdividido em milímetros.

Foi calculado o Índice de massa corporal (IMC), avaliado segundo a idade (IMC/I) e sexo, conforme preconizado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006; WHO, 2007). O perímetro da cintura foi aferido utilizando-se uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, ao nível da cicatriz umbilical (CHUANG et al., 2006). A medida foi feita em triplicata, adotando-se as duas medidas mais próximas para o cálculo da média. O cálculo da relação cintura-estatura (RCE) se deu pela razão da medida do perímetro cintura (cm) e a estatura (cm), considerando-se como risco cardiometabólico valores  $\geq 0,5$  (ASHWEL, 2005).

A avaliação da composição corporal foi realizada pela técnica Dual Energy X-ray *absorptiometry* (DEXA). O resultado quanto ao percentual de gordura total das crianças foi incluído nas análises como variável de ajuste.

Os exames bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A coleta das amostras foi realizada por punção venosa, com as crianças em jejum de 12 horas. Foram realizadas as dosagens da

glicemia e dos marcadores do perfil lipídico, sendo colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos e com base nestes marcadores, foram calculados o colesterol não HDL, utilizando a equação:  $(TC - HDL-c)$  (DOBIÁŠOVÁ et al., 2001; MILLÁN et al., 2009; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017) e o Índice triglicerídeos-glicemia – TyG, por:  $\ln [triglicerídeos \text{ de jejum (mg/dL)} \times glicemia \text{ de jejum (mg/dL)}] / 2$  (GUERRERO-ROMERO et al., 2016; WU; LYE; BRIOLLAIS, 2017). As crianças classificadas com dislipidemia apresentavam alterações em pelo menos um destes parâmetros:  $CT \geq 170 \text{ mg/dL}$ ,  $HDL-c < 45 \text{ mg/dL}$ ,  $LDL-c \geq 110 \text{ mg/dL}$ ,  $TG \geq 75 \text{ mg/dL}$  (FALUDI et al., 2017).

A aferição da pressão arterial das crianças foi realizada com base no protocolo da VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, utilizando o monitor de pressão sanguínea de siflação automática (Omron® Model HEM-741 CINT), preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007). Foram realizadas 3 aferições com intervalo de pelo menos um minuto entre elas, adotando-se a média das duas últimas medidas. Para as análises, utilizou-se a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) das crianças, resultando na pressão arterial média (PAM), em que o cálculo baseou-se na fórmula:  $PAM = [PAD + 1/3 (PAS - PAD)]$  (NORA; GROBOCOPATEL, 1996).

### **2.3 Avaliação dietética**

A avaliação do consumo alimentar das crianças foi realizada mediante ao preenchimento de três registros alimentares, em dias não consecutivos e incluindo um dia de final de semana pelos pais/responsável. Na escola, também foram registrados a distribuição dos alimentos e preparações bem como as quantidades consumidas. No ato da entrega dos registros alimentares, realizou-se a conferência junto ao responsável, a fim de preencher informações incompletas.

As análises dos registros alimentares foram realizadas no *software* Dietpro® versão 6.1. Avaliou-se o consumo de macronutrientes (carboidrato, fibra, gordura monoinsaturada, gordura polinsaturada, gordura saturada, lipídeos e proteína) e caloria, tendo como prioridade o uso da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (2013) e a tabela do *United States Department of Agriculture* (USDA). O consumo de nutrientes foi ajustado por 1000 kcal.

#### **2.4 Genotipagem nos polimorfismos rs9939609 (*FTO*), rs17782313 (*MC4R*) e rs2293855 (*MTMR9*)**

A coleta do material genético se deu através do swab oral. Para a extração do DNA, foi utilizado o kit SYBR Green Extract -N- Amp Tissue Kit (Sigma®). A metodologia da cadeia de polimerase foi utilizada em tempo real (PCR), TaqMan™ SNP Genotyping Assays, para discriminar os alelos, tipificando a amostra de material genético para o SNP estudado. A metodologia de genotipagem SNP Taq-Man™ foi baseada no uso de um ensaio pré-projetado e validado pela empresa Applied Biosystems (ABI, número de catálogo: 4351379).

Em todas as placas de repetição, utilizou-se o mesmo material genético mais o controle positivo, afim de indicar qualquer erro de digitação e controles de reação branca, contendo água bidestilada autoclavada em vez de DNA, denominados pelos programas NTC (No Template Control).

Os programas usados para projetar as placas e visualizar os resultados foram o SDS v2, sendo 4 softwares e software de genotipagem TaqMan™, respectivamente, todos desenvolvidos pela empresa Applied Biosystems. As classificações comerciais do teste de metodologia TaqMan™ SNP Genotyping usado pelo ABI específico para o estudo do locus *FTO* é C\_\_30090620\_10. A identificação dos genótipos de cada indivíduo baseou-se nas ondas das fluorescências emitidas por cada amostra, evidenciando os alelos TT, AT e AA.

#### **2.5 Informações sociodemográficas e de hábitos de vida**

As informações sociodemográficas e de hábitos de vida foram avaliadas por meio de um questionário semiestruturado, respondido pelo responsável pela criança. A escolaridade materna foi categorizada em tercil (incluída como variável de ajuste nas análises).

As informações sobre hábitos de vida foram obtidas por meio da aplicação de um questionário adaptado de Andaki (2010). A variável avaliada e incluída como ajustes nas análises, foi tempo diário de tela (televisão, computador, jogos), considerando-se como risco o tempo de tela diário superior a 2 horas, de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria (2019-2021).

#### **2.6 Análise de dados**

A distribuição das variáveis foi avaliada por meio do teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*. A análise descritiva foi realizada através de medidas de distribuição de frequências, medidas de tendência central e de dispersão. Na análise de comparação de médias, adotou-se a análise de variância, com *post hoc* de Bonferroni.

Para avaliar a associação entre as variáveis de consumo alimentar (variáveis explicativas) e os fatores de risco cardiometabólico (desfechos), aplicou-se a regressão linear múltipla, ajustando por variáveis sociodemográficas, de hábitos de vida e de composição corporal. A análise de regressão foi estratificada de acordo com as categorias dos genes *FTO* (TT, AT, AA), *MC4R* (TT, TC, CC) e *MTMR9* (GG, AG, AA).

Para verificar a adequação e ajuste do modelo de regressão linear, avaliou-se a normalidade da distribuição dos resíduos e a presença de heterocedasticidade. As análises foram realizadas no *software* Stata versão 13.0. A significância estatística considerada foi  $\alpha = 5\%$ .

### 3. RESULTADOS

As 258 crianças que participaram deste estudo tinham mediana de idade (IIQ) de 6,1 (5,2 – 6,8) anos e 52,7% eram do sexo feminino. Observou-se que 22,1% das crianças apresentavam excesso de peso, segundo o IMC/I. A mediana da ingestão calórica foi de 1448,6 kcal/dia e a de ingestão de lipídeos chegou a 45,3g/dia (Tabela 1).

**Tabela 1:** Características sociodemográficas, consumo alimentar, composição corporal e de hábitos de vida de crianças de 4 a 7 anos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2016.

Características	Valores da amostra do estudo	
	Mediana (IIQ)	n (%)
<b>Sociodemográficas e da saúde</b>		
Idade (anos)	6,1 (5,2 – 6,8)	
Escolaridade materna (anos)	11,0 (8,0 – 11,0)	
Renda per capita (reais)	340,0 (220,0 – 525,0)	
Tempo de tela (hora)	4,0 (3,0 – 6,0)	
Sexo		
Feminino		136 (52,7)
Masculino		122 (47,3)
IMC		
Sem excesso de peso		201 (77,9)
Com excesso de peso		57 (22,1)
<b>Consumo de macronutrientes (g/dia)</b>		<b>Mediana (IIQ)</b>
Caloria (Kcal)		1448,6 (1207,6 – 1786,4)

Carboidrato	223,8 (173,7 – 109,2)
Fibra	13,2 (10,4 – 16,9)
Gordura monoinsaturada	12,6 (10,1 – 15,5)
Gordura poli-insaturada	12,2 (10,3 – 15,2)
Gordura saturada	14,5 (12,0 – 17,6)
Lípídeos	45,3 (37,6 – 55,4)
Proteína	42,6 (34,6 – 53,7)

---

IMC: índice de massa corporal; IIQ: intervalo interquartil; IC: intervalo de confiança.

Não foram observadas diferenças significantes nas médias dos fatores de risco cardiometabólico entre as categorias do gene *FTO* e *MC4R*. Quanto ao gene *MTMR9*, observou-se maiores médias de colesterol LDL-c nas categorias dos genótipos AG e AA, comparadas aquelas sem o risco (GG) ( $p = 0,042$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2:** Associação entre marcadores do risco cardiometabólico e o alelo de risco dos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* em crianças de 4 a 7 anos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2016.

Marcadores do risco cardiometabólico	<i>FTO</i>				<i>MC4R</i>			Valor <i>p</i>
	TT (média ± DP)	AT (média ± DP)	AA (média ± DP)	Valor <i>p</i>	TT (média ± DP)	TC (média ± DP)	CC (média ± DP)	
IMC	15,57 ± 1,71	15,88 ± 2,14	15,70 ± 1,71	0,552	15,75 ± 1,91	15,66 ± 1,90	16,33 ± 2,26	0,519
TyG	4,23 ± 0,21	4,27 ± 0,20	4,27 ± 0,18	0,287	4,26 ± 0,20	4,25 ± 0,20	4,29 ± 0,23	0,686
PAM	71,11 ± 7,08	71,90 ± 8,57	72,40 ± 7,87	0,657	72,20 ± 6,60	71,33 ± 9,74	69,86 ± 7,07	0,468
TG	62,87 ± 26,07	67,72 ± 28,66	67,32 ± 25,03	0,465	66,18 ± 26,91	64,27 ± 26,61	74,84 ± 35,54	0,426
LDL-c	98,65 ± 19,72	97,79 ± 23,27	101,32 ± 24,36	0,688	98,53 ± 26,07	97,29 ± 20,96	108,34 ± 16,42	0,306
HDL-c	51,96 ± 11,36	49,73 ± 11,69	48,82 ± 10,19	0,264	50,71 ± 11,61	50,13 ± 11,50	46,15 ± 8,77	0,383
Colesterol total	163,32 ± 22,35	160,98 ± 25,04	163,64 ± 35,40	0,765	162,55 ± 28,17	160,17 ± 24,30	169,46 ± 20,49	0,477
Glicemia	81,19 ± 7,08	82,46 ± 6,01	81,92 ± 6,33	0,370	81,94 ± 6,24	82,30 ± 6,35	79,46 ± 6,81	0,321

**Tabela 2:** Continuação

Marcadores do risco cardiometabólico	<i>MTMR9</i>			Valor <i>p</i>
	GG (média ± DP)	AG (média ± DP)	AA (média ± DP)	
IMC	15,87 ± 1,95	15,66 ± 1,91	16,01 ± 2,09	0,654
TyG	4,26 ± 0,19	4,25 ± 0,22	4,31 ± 0,20	0,440
PAM	71,64 ± 6,78	72,31 ± 9,45	70,80 ± 5,65	0,675
TG	66,43 ± 27,60	66,03 ± 28,03	73,74 ± 30,74	0,497
LDL-c	95,16 ± 20,02 <sup>a</sup>	99,46 ± 25,14 <sup>b</sup>	109,3 ± 38,22 <sup>c</sup>	<b>0,042</b>
HDL-c	49,79 ± 11,70	51,58 ± 11,89	46,09 ± 8,04	0,113
Colesterol total	158,14 ± 23,47	164,38 ± 26,63	170,14 ± 39,94	0,082
Glicemia	82,02 ± 6,15	81,87 ± 6,49	81,95 ± 7,53	0,984

Legenda: IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; TyG: índice triglicérides-glicemia; TG: triglicérido; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; CT: colesterol total; TT/GG: sem alelo de risco; AT/TC/AG: pelo menos 1 alelo de risco; AA/CC: polimorfismo

Como apresentado na tabela 3, na presença de pelo menos um alelo de risco (AT) do gene *FTO*, o segundo tercil de consumo de lipídeos associou-se negativamente ao IMC/I ( $\beta = -1,02$ ; IC95%: 1,65 – -0,38). Dentre as crianças com o polimorfismo, o consumo de caloria no terceiro tercil foi positivamente associado ao IMC/I ( $\beta = 0,54$ ; IC95% 0,08 – 0,99). Ainda na presença do polimorfismo (AA), o segundo tercil de consumo de fibras associou-se negativamente a PAM ( $\beta = -3,03$ ; IC95% -5,96 – -0,10). Ademais, o segundo e o terceiro tercil de consumo de gordura poli-insaturada também se associaram negativamente à PAM nestas crianças ( $\beta = -3,00$ ; IC95% -5,96 – -0,04;  $\beta = -3,10$ ; IC95% -6,19 – -0,01).

Observou-se que o terceiro tercil de consumo de gordura poli-insaturada se associou negativamente ao índice TyG ( $\beta = -0,07$ ; IC95% -0,14 – -0,00). Em crianças com pelo menos um alelo de risco do gene *FTO* (AT), o segundo tercil de consumo de fibras se associou de forma negativa ao HDL-c ( $\beta = -7,48$ ; IC95% -14,48 – -0,49). Nas crianças com o polimorfismo, o terceiro tercil de consumo de caloria se associou positivamente ao HDL-c ( $\beta = 4,12$ ; IC95% 0,12 – 8,12). Ainda nas crianças com polimorfismo no gene *FTO*, o terceiro tercil de consumo de carboidratos se associou positivamente a glicemia ( $\beta = 2,25$ ; IC95% 0,15 – 4,36) e também foram observadas associações negativas no terceiro tercil de consumo de gordura poli-insaturada e no segundo e terceiro tercil de consumo de proteínas com a glicemia ( $\beta = -2,83$ ; IC95% -5,03 – -0,62;  $\beta = -2,24$ ; IC95% -4,33 – -0,15;  $\beta = 2,36$ ; IC95% -4,46 – -0,26) (Tabela 3).

Como apresentado na tabela 4, na presença do polimorfismo no gene *MC4R*, o segundo tercil de consumo de lipídeos se associou de forma negativa ao IMC/I ( $\beta = -0,75$ ; IC95% -1,36 – -0,15). Em crianças com pelo menos um alelo de risco (AT), o segundo tercil de consumo de carboidrato se associou positivamente a PAM ( $\beta = 2,85$ ; IC95% 0,24 – 5,45). Ademais, também foram observados que o segundo tercil de consumo de carboidrato se associou positivamente ao índice TyG e o terceiro tercil de consumo de proteínas se associou negativamente ( $\beta = 0,08$ ; IC95% 0,01 – 0,16;  $\beta = -0,07$ ; IC95% -0,15 – 0,00). Nas crianças com polimorfismo, o terceiro tercil de consumo de gordura saturada se associou negativamente ao HDL-c ( $\beta = -6,08$ ; IC95% -11,29 – -0,67). Ainda nestas crianças, o segundo tercil de consumo gordura saturada se associou negativamente ao colesterol total ( $\beta = -11,65$ ; IC 95% -23,20 – -0,10) e o segundo tercil de consumo de lipídeos se associou negativamente a glicemia ( $\beta = -3,35$ ; IC95% -6,61 – 0,08). Em crianças com pelo menos um alelo de risco (AT) no gene *MC4R*, o segundo tercil de consumo de proteínas se associou negativamente a glicemia. ( $\beta = -2,64$  IC 95% -4,99 – -0,30).

Como apresentado na tabela 5 no gene *MTMR9*, na presença de pelo menos um alelo de risco (AT), o terceiro tercil de consumo de gordura monoinsaturada e de gordura saturada se associaram negativamente a PAM ( $\beta = -3,12$ ; IC95%  $-6,18 - -0,07$ ;  $\beta = -3,77$ ; IC95%  $-6,93 - -0,61$ ). Ainda nestas crianças, o segundo tercil de consumo de gordura monoinsaturada se associou positivamente ao índice TyG e aos TG ( $\beta = 0,10$ ; IC95%  $0,01 - 0,19$ ;  $\beta = 16,08$ ; IC95%  $2,50 - 26,66$ ). Em crianças na presença do polimorfismo, o terceiro tercil de consumo de carboidrato se associou positivamente ao índice TyG e aos TG ( $\beta = 0,09$ ; IC95%  $0,01 - 0,18$ ;  $\beta = 15,14$ ; IC 95%  $3,31 - 26,97$ ) e o terceiro tercil de consumo de proteínas se associou negativamente aos TG ( $\beta = -12,26$ ; IC 95%  $-24,20 - -0,32$ ). Ademais, o terceiro tercil de consumo de carboidratos se associou de forma negativa ao LDL-c ( $\beta = -13,13$ ; IC95%  $-24,83 - -1,44$ ) e o segundo tercil de consumo de lipídeos se associou negativamente a glicemia ( $\beta = -3,56$ ; IC95%  $-6,46 - -0,66$ ). Em crianças com pelo menos um alelo de risco (AT), o segundo tercil de consumo de proteínas se associou negativamente a glicemia ( $\beta = -2,97$ ; IC95%  $-5,83 - -0,10$ ).

Tabela 3: Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene *FTO*, em crianças de 4 a 7 anos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil. 2016.

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	IMC (escore-Z)		PAM		TyG		TG	
		AT β (IC 95%)	AA β (IC 95%)	AT β (IC 95%)	AA β (IC 95%)	AT β (IC 95%)	AA β (IC 95%)	AT β (IC 95%)	AA β (IC 95%)
Energia	2°	0,07 (-0,57 – 0,72)	0,34 (-0,11 – 0,80)	0,98 (-3,38 – 5,36)	1,19 (-1,84 – 4,23)	-0,09 (-0,21 – 0,01)	0,02 (-0,04 – 0,10)	-11,31 (-25,68 – 3,05)	1,89 (-8,53 – 12,32)
	3°	0,21 (-0,44 – 0,87)	<b>0,54 (0,08 – 0,99) *</b>	-0,68 (-5,11 – 3,73)	1,06 (-1,94 – 4,06)	-0,08 (-0,20 – 0,03)	0,02 (-0,05 – 0,09)	-10,52 (-25,15 – 4,10)	0,18 (-10,12 – 10,49)
Carboidrato	2°	-0,07 (-0,70 – 0,56)	0,44 (-0,01 – 0,91)	2,78 (-1,37 – 6,95)	1,68 (-1,37 – 4,73)	-0,00 (-0,11 – 0,10)	0,05 (-0,01 – 0,12)	1,16 (-13,21 – 15,55)	8,43 (-2,01 – 18,87)
	3°	0,00 (-0,67 – 0,68)	0,12 (-0,32 – 0,57)	-0,53 (-4,93 – 3,87)	2,06 (-0,90 – 5,02)	-0,06 (-0,18 – 0,06)	0,06 (-0,00 – 0,13)	-1,89 (-17,17 – 13,37)	7,31 (-2,82 – 17,44)
Fibra	2°	-0,27 (-0,95 – 0,40)	-0,19 (-0,64 – 0,26)	0,42 (-4,10 – 4,96)	<b>-3,03 (-5,96 – -0,10) *</b>	0,06 (-0,05 – 0,18)	-0,03 (-0,10 – 0,03)	7,18 (-8,14 – 22,51)	-2,81 (-12,98 – 7,34)
	3°	0,04 (-0,61 – 0,69)	-0,00 (-0,47 – 0,47)	0,64 (-3,79 – 5,07)	-1,97 (-5,03 – 1,08)	0,06 (-0,05 – 0,18)	-0,11 (-0,08 – 0,06)	7,12 (-7,57 – 21,81)	-1,65 (-12,26 – 8,96)
Gordura monoinsaturada	2°	0,20 (-0,46 – 0,87)	0,06 (-0,39 – 0,52)	1,13 (-3,38 – 5,65)	-0,98 (-3,95 – 1,97)	0,09 (-0,02 – 0,21)	0,02 (-0,04 – 0,09)	10,28 (-4,75 – 25,32)	5,25 (-4,99 – 15,49)
	3°	0,18 (-0,45 – 0,81)	-0,06 (-0,53 – 0,40)	1,20 (-3,11 – 5,52)	-3,02 (-6,05 – 0,00)	0,05 (-0,06 – 0,16)	0,00 (-0,07 – 0,07)	4,64 (-9,63 – 18,92)	2,39 (-8,08 – 12,87)
Gordura poli-insaturada	2°	0,14 (-0,58 – 0,88)	-0,11 (-0,57 – 0,34)	2,37 (-2,54 – 7,29)	<b>-3,00 (-5,96 – -0,04) *</b>	0,04 (-0,08 – 0,17)	-0,01 (-0,08 – 0,05)	3,72 (-12,98 – 20,44)	-0,73 (-10,96 – 9,49)
	3°	0,49 (-0,14 – 1,12)	-0,03 (-0,51 – 0,44)	1,88 (-2,36 – 6,14)	<b>-3,10 (-6,19 – -0,01) *</b>	0,10 (-0,01 – 0,21)	<b>-0,07 (-0,14 – -0,00) *</b>	9,07 (-5,31 – 23,45)	-7,56 (-18,24 – 3,11)
Gordura saturada	2°	-0,30 (-1,01 – 0,41)	-0,23 (-0,69 – 0,21)	2,93 (-1,83 – 7,70)	-1,55 (-4,52 – 1,41)	0,08 (-0,04 – 0,22)	0,00 (-0,06 – 0,07)	11,21 (-4,79 – 27,22)	-0,27 (-10,46 – 9,92)
	3°	-0,32 (-0,98 – 0,33)	0,01 (-0,45 – 0,47)	0,95 (-3,42 – 5,32)	-1,58 (-4,62 – 1,45)	0,04 (-0,07 – 0,16)	0,02 (-0,04 – 0,09)	4,04 (-10,77 – 18,86)	4,09 (-6,34 – 14,53)
Lipídeo	2°	<b>-1,02 (-1,65 – -0,38) ‡</b>	-0,16 (-0,61 – 0,29)	-0,60 (-5,23 – 4,03)	-2,46 (-5,39 – 0,46)	0,07 (-0,05 – 0,19)	-0,00 (-0,06 – 0,06)	9,27 (-6,12 – 24,67)	3,08 (-6,93 – 13,09)
	3°	-0,05 (-0,65 – 0,54)	0,03 (-0,42 – 0,50)	1,06 (-3,27 – 5,41)	-1,93 (-4,96 – 1,08)	0,01 (-0,10 – 0,13)	-0,05 (-0,12 – 0,01)	-1,80 (-16,43 – 12,82)	-7,40 (-17,73 – 2,93)
Proteína	2°	0,12 (-0,56 – 0,80)	-0,05 (-0,51 – 0,40)	0,91 (-3,73 – 5,56)	-0,08 (-3,05 – 2,89)	-0,08 (-0,20 – 0,03)	-0,02 (-0,09 – 0,04)	-8,36 (-23,60 – 6,88)	-0,97 (-11,17 – 9,21)
	3°	0,16 (-0,50 – 0,83)	-0,13 (-0,59 – 0,32)	1,16 (-3,35 – 5,68)	-1,29 (-4,27 – 1,69)	0,04 (-0,07 – 0,15)	-0,04 (-0,11 – 0,02)	2,74 (-12,12 – 17,61)	-3,83 (-14,07 – 6,39)

Tabela 3: Continuação

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	LDL-c		HDL		CT		Glicemia	
		AT	AA	AT	AA	AT	AA	AT	AA
		$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)	$\beta$ (IC 95%)
Energia	2°	9,26 (-2,52 – 21,06)	-4,70 (-14,41 – 4,99)	1,47 (-5,39 – 8,35)	-0,75 (-4,79 – 3,29)	8,06 (-5,40 – 21,53)	-4,90 (-15,45 – 5,64)	-0,23 (-4,47 – 4,00)	0,85 (-1,30 – 3,01)
	3°	6,94 (-5,06 – 18,95)	-7,68 (-17,28 – 1,90)	2,56 (-4,43 – 9,56)	<b>4,12 (0,12 – 8,12) *</b>	6,85 (-6,86 – 20,56)	-3,35 (-13,78 – 7,07)	-0,15 (-4,47 – 4,16)	2,01 (-0,11 – 4,15)
Carboidrato	2°	-1,61 (-13,34 – 10,12)	6,23 (-3,50 – 15,97)	0,66 (-6,07 – 7,41)	-2,69 (-6,84 – 1,44)	-0,72 (-14,02 – 12,57)	5,44 (-5,15 – 16,04)	0,27 (-3,75 – 4,30)	0,65 (-1,50 – 2,82)
	3°	-4,54 (-17,00 – 7,91)	-4,94 (-14,40 – 4,50)	-0,07 (-7,23 – 7,09)	-0,94 (-4,96 – 3,07)	-4,65 (-18,78 – 9,46)	-4,23 (-14,52 – 6,05)	-3,55 (-7,82 – 0,71)	<b>2,25 (0,15 – 4,36) *</b>
Fibra	2°	9,38 (-2,90 – 21,67)	-3,16 (-12,70 – 6,37)	<b>-7,48 (-14,48 – -0,49) *</b>	0,91 (-3,07 – 4,90)	3,62 (-10,54 – 17,78)	-2,62 (-12,95 – 7,71)	1,30 (-3,15 – 5,77)	-0,98 (-3,10 – 1,12)
	3°	-2,01 (-13,79 – 9,76)	0,47 (-9,48 – 10,43)	-5,14 (-11,85 – 1,55)	-2,31 (-6,47 – 1,85)	-5,12 (-18,70 – 8,45)	-1,92 (-12,70 – 8,86)	0,42 (-3,80 – 4,65)	-0,98 (-3,19 – 1,22)
Gordura monoinsaturada	2°	-0,35 (-12,78 – 12,07)	5,23 (-4,38 – 14,85)	-5,16 (-12,19 – 1,86)	-0,24 (-4,30 – 3,80)	-3,00 (-17,04 – 11,03)	6,02 (-4,36 – 16,42)	0,31 (-4,06 – 4,69)	-1,17 (-3,30 – 0,94)
	3°	-4,11 (-15,91 7,68)	2,22 (-7,61 – 12,06)	-3,17 (-9,84 – 3,49)	-1,19 (-5,34 – 2,95)	-6,43 (-19,76 – 6,89)	1,33 (-9,29 – 11,97)	1,56 (-2,64 – 5,78)	-1,88 (-4,06 0,28)
Gordura poli-insaturada	2°	-1,09 (-14,82 – 12,64)	7,69 (-1,91 – 17,29)	-0,16 (-7,94 – 7,61)	-0,27 (-4,34 – 3,78)	-0,67 (-16,09 – 14,75)	7,50 (-2,87 – 17,89)	2,23 (-2,51 – 6,99)	-1,43 (-3,54 – 0,67)
	3°	-5,74 (-17,57 – 6,07)	2,87 (-7,15 – 12,90)	-4,67 (-11,37 – 2,02)	-1,58 (-5,82 – 2,65)	-8,84 (-22,11 – 4,43)	-0,00 (-10,84 – 10,83)	3,91 (-0,13 – 7,96)	<b>-2,83 (-5,03 – -0,62) *</b>
Gordura saturada	2°	-2,04 (-15,27 – 11,17)	-1,90 (-11,47 – 7,66)	-6,25 (-13,63 – 1,13)	-1,82 (-5,83 – 2,19)	-5,64 (-20,49 – 9,20)	-3,97 (-14,32 – 6,38)	0,54 (-4,22 – 5,31)	0,01 (-2,09 – 2,13)
	3°	3,01 (-9,23 – 15,25)	2,77 (-7,02 – 12,58)	-0,08 (-6,91 – 6,75)	-3,04 (-7,15 – 1,06)	3,71 (-10,02 – 17,45)	0,58 (-10,01 – 11,19)	0,78 (-3,63 – 5,20)	-1,45 (-3,62 – 0,71)
Lípideo	2°	3,85 (-8,94 – 16,65)	1,63 (-7,85 – 11,12)	-2,99 (-10,31 – 4,32)	-1,33 (-5,32 – 2,65)	3,04 (-11,43 – 17,51)	0,95 (-9,31 – 11,22)	-1,49 (-5,95 – 2,95)	-1,26 (-3,37 – 0,83)
	3°	-0,05 (-12,21 – 12,10)	-3,41 (-13,20 – 6,37)	-2,25 (-9,20 – 4,70)	0,83 (-3,28 – 4,95)	-2,70 (-16,45 – 11,04)	-4,25 (-14,85 – 6,33)	1,24 (-2,97 – 5,45)	-1,06 (-3,23 – 1,11)
Proteína	2°	-7,34 (-19,94 – 5,25)	2,00 (-7,58 – 11,58)	1,47 (-5,77 – 8,72)	0,82 (-3,20 – 4,85)	-7,58 (-21,88 – 6,71)	2,47 (-7,89 – 12,84)	-0,95 (-5,31 – 3,40)	<b>-2,24 (-4,33 – -0,15) *</b>
	3°	-3,75 (-16,04 – 8,53)	1,97 (-7,64 – 11,60)	-1,28 (-8,36 – 5,78)	0,81 (-3,23 – 4,86)	-4,12 (-18,06 – 9,82)	2,02 (-8,39 – 12,43)	2,21 (-2,70 – 6,50)	<b>-2,36 (-4,46 – -0,26) *</b>

Legenda: TT: sem polimorfismo; AT: presença de um alelo de risco. IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; TyG: índice triglicérides-glicemia; TG: triglicérido; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.  
1° tercil: referência; \*p<0,05; †p<0,001

**Tabela 4:** Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene *MC4R*, em crianças de 4 a 7 anos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil. 2016.

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	IMC (escore-Z)		PAM		TyG		TG	
		TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)
<b>Energia</b>	2°	0,23 (-0,21 – 0,69)	0,30 (-0,33 – 0,94)	0,80 (-1,77 – 3,38)	1,26 (-3,71 – 6,23)	-0,01 (-0,09 – 0,06)	-0,01 (-0,11 – 0,09)	-3,42 (-13,79 – 6,93)	-1,20 (-16,25 – 13,84)
	3°	0,41 (-0,05 – 0,89)	0,49 (-0,10 – 1,08)	0,47 (-2,21 – 3,17)	1,25 (-3,37 – 5,88)	0,02 (-0,05 – 0,10)	-0,04 (-0,14 – 0,05)	-1,76 (-12,58 – 9,05)	-2,53 (-16,54 – 11,47)
<b>Carboidrato</b>	2°	0,19 (-0,27 – 0,66)	0,47 (-0,14 – 1,09)	<b>2,85 (0,24 – 5,45) *</b>	-0,23 (-5,03 – 4,57)	<b>0,08 (0,01 – 0,16) *</b>	-0,06 (-0,16 – 0,03)	<b>13,89 (3,42 – 24,36) *</b>	-7,88 (-22,36 – 6,58)
	3°	-0,15 (-0,63 – 0,33)	0,36 (-0,22 – 0,96)	0,52 (-2,14 – 3,19)	1,62 (-3,00 – 6,26)	0,07 (-0,00 – 0,15)	-0,01 (-0,11 – 0,08)	<b>12,22 (1,52 – 22,93) *</b>	-4,85 (-18,82 – 9,11)
<b>Fibra</b>	2°	-0,24 (-0,72 – 0,23)	-0,03 (-0,63 – 0,56)	-1,27 (-3,92 – 1,37)	-2,57 (-7,16 – 2,02)	-0,01 (-0,09 – 0,06)	0,00 (-0,09 – 0,10)	-1,55 (-12,34 – 9,23)	1,60 (-12,37 – 15,59)
	3°	0,11 (-0,34 – 0,58)	-0,24 (-0,86 – 0,36)	-1,47 (-4,10 – 1,15)	-1,12 (-5,85 – 3,60)	0,01 (-0,06 – 0,09)	-0,00 (-0,10 – 0,09)	1,20 (-9,39 – 11,81)	-0,93 (-15,31 – 13,44)
<b>Gordura monoinsaturada</b>	2°	0,03 (-0,42 – 0,49)	0,15 (-0,49 – 0,81)	0,58 (-1,99 – 3,16)	-2,07 (-7,09 – 2,93)	0,03 (-0,04 – 0,10)	0,08 (-0,01 – 0,19)	4,77 (-5,60 – 15,14)	12,98 (-2,02 – 27,98)
	3°	0,13 (-0,36 – 0,62)	-0,11 (-0,69 – 0,46)	-0,20 (-2,96 – 2,56)	-2,82 (-7,25 – 1,61)	-0,00 (-0,08 – 0,07)	0,07 (-0,02 – 0,16)	0,17 (-10,91 – 11,25)	9,67 (-3,59 – 22,93)
<b>Gordura poli-insaturada</b>	2°	0,27 (-0,20 – 0,74)	-0,41 (-1,02 – 0,19)	-1,21 (-3,86 – 1,43)	-0,87 (-5,59 – 3,83)	0,01 (-0,06 – 0,08)	0,03 (-0,06 – 0,13)	-0,65 (-11,34 – 10,03)	5,65 (-8,57 – 19,89)
	3°	0,23 (-0,23 – 0,71)	0,00 (-0,61 – 0,62)	-0,79 (-3,45 – 1,87)	-2,00 (-6,82 – 2,82)	-0,03 (-0,11 – 0,03)	0,04 (-0,06 – 0,14)	-5,73 (-16,41 – 4,95)	5,57 (-9,00 – 20,15)
<b>Gordura saturada</b>	2°	-0,12 (-0,60 – 0,34)	-0,26 (-0,87 – 0,34)	0,03 (-2,62 – 2,69)	-1,40 (-6,08 – 3,27)	0,01 (-0,06 – 0,09)	0,02 (-0,07 – 0,12)	2,59 (-8,14 – 13,33)	-0,81 (-14,70 – 13,06)
	3°	0,12 (-0,35 – 0,60)	-0,41 (-1,02 – 0,19)	0,43 (-2,25 – 3,12)	-3,12 (-7,83 – 1,59)	-0,02 (-0,10 – 0,05)	0,10 (-0,00 – 0,20)	-3,05 (-13,90 – 7,78)	13,67 (-0,31 – 27,66)
<b>Lípídeo</b>	2°	-0,13 (-0,60 – 0,33)	<b>-0,75 (-1,36 – -0,15) *</b>	-0,43 (-3,05 – 2,18)	-4,31 (-9,06 – 0,42)	0,05 (-0,02 – 0,13)	-0,03 (-0,14 – 0,06)	9,32 (-0,92 – 19,57)	-2,98 (-17,59 – 11,62)
	3°	0,09 (-0,40 – 0,60)	-0,04 (-0,61 – 0,53)	-0,98 (-3,76 – 1,79)	-0,54 (-5,03 – 3,94)	-0,04 (-0,12 – 0,03)	-0,00 (-0,10 – 0,08)	-7,55 (-18,48 – 3,38)	-3,97 (-17,79 – 9,84)
<b>Proteína</b>	2°	0,21 (-0,25 – 0,67)	-0,30 (-0,92 – 0,31)	0,75 (-1,86 – 3,37)	-0,16 (-4,97 – 4,65)	-0,07 (-0,14 – 0,00)	-0,01 (-0,12 – 0,08)	-6,48 (-16,90 – 3,92)	-0,65 (-14,96 – 13,65)
	3°	0,16 (-0,31 – 0,64)	-0,39 (-0,99 – 0,20)	0,22 (-2,45 – 2,90)	-1,25 (-5,90 – 3,38)	<b>-0,07 (-0,15 – -0,00) *</b>	0,07 (-0,02 – 0,17)	-9,92 (-20,61 – 0,76)	10,81 (-2,97 – 24,60)

Tabela 4: Continuação

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	LDL-c		HDL-c		CT		Glicemia	
		TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)	TC β (IC 95%)	CC β (IC 95%)
<b>Energia</b>	2°	2,48 (-7,60 – 12,57)	-6,25 (-16,45 – 3,94)	-0,46 (-4,87 – 3,94)	0,54 (-5,07 – 6,16)	1,11 (-9,72 – 11,95)	-5,57 (-17,88 – 6,73)	0,56 (-1,75 – 2,89)	-0,12 (-3,60 – 3,34)
	3°	-6,05 (-16,58 – 4,48)	-0,89 (-10,39 – 8,59)	0,82 (-3,78 – 5,43)	<b>6,09 (0,86 – 11,32) *</b>	-5,81 (-17,13 – 5,50)	5,01 (-6,44 – 16,46)	2,33 (-0,09 – 4,76)	0,20 (-3,03 – 3,45)
<b>Carboidrato</b>	2°	6,28 (-4,14 – 16,71)	0,71 (-9,18 – 10,61)	-3,46 (-8,01 – 1,07)	-0,34 (-5,97 – 5,28)	5,62 (-5,57 – 16,83)	-0,83 (-12,92 – 11,26)	0,83 (-1,60 – 3,26)	0,36 (-2,99 – 3,72)
	3°	-3,45 (-14,11 – 7,20)	-4,40 (-13,95 – 5,15)	-2,74 (-7,38 – 1,90)	1,14 (-4,28 – 6,58)	-3,54 (-14,99 – 7,90)	-3,83 (-15,50 – 7,84)	0,53 (-1,953,01)	1,48 (-1,75- 4,71)
<b>Fibra</b>	2°	-1,41 (-12,00 – 9,18)	0,04 (-9,43 – 9,52)	-0,24 (-4,84 – 4,34)	0,14 (-5,12 – 5,41)	-1,92 (-13,26 – 9,40)	0,80 (-10,83 – 12,44)	-0,67 (-3,11 – 1,77)	0,81 (-2,40 – 4,03)
	3°	-3,39 (-13,80 – 7,01)	5,77 (-3,97 – 15,52)	-1,67 (-6,18 – 2,83)	-5,35 (-10,77 – 0,06)	-4,64 (-15,78 – 6,49)	0,64 (-11,33 – 12,61)	-5,58 (-2,98 – 1,81)	0,48 (-2,81 – 3,77)
<b>Gordura monoinsaturada</b>	2°	4,99 (-5,19 – 15,17)	-1,50 (-11,96 – 8,94)	-1,80 (-6,23 – 2,61)	-0,66 (-6,51 – 5,19)	4,29 (-6,63 – 15,22)	0,40 (-12,29 – 13,09)	-0,66 (-3,02 – 1,68)	-1,12 (-4,65 – 2,40)
	3°	0,25 (-10,62 – 11,13)	-1,38 (-10,63 – 7,85)	0,02 (-4,69 – 4,75)	-3,42 (-8,60 – 1,75)	0,31 (-11,35 – 11,98)	-3,14 (-14,37 – 8,07)	-1,07 (-3,58 – 1,43)	-0,71 (-3,84 – 2,41)
<b>Gordura poli-insaturada</b>	2°	5,19 (-5,28 – 15,67)	3,24 (-6,51 – 12,99)	0,51 (-4,04 – 5,08)	-0,10 (-5,54 – 5,34)	5,39 (-5,78 – 16,58)	4,62 (-7,19 – 16,43)	0,98 (-1,44 – 3,40)	-1,83 (-5,10 – 1,44)
	3°	-1,52 (-11,99 – 8,95)	0,90 (-9,08 – 10,89)	-1,29 (-5,85 – 3,26)	-4,22 (-9,80 – 1,34)	-4,17 (-15,34 – 7,00)	-1,93 (-14,03 – 10,16)	0,08 (-2,34 – 2,50)	-1,37 (-4,70 – 1,96)
<b>Gordura saturada</b>	2°	3,76 (-6,71 – 14,25)	-7,27 (-16,87 – 2,31)	-0,44 (-5,00 – 4,12)	-3,85 (-9,22 – 1,51)	3,99 (-7,19 – 15,18)	<b>-11,65 (-23,20 – -0,10) *</b>	-0,98 (-3,42 – 1,44)	1,26 (-2,00 – 4,53)
	3°	9,17 (-1,40 – 19,76)	-7,51 (-17,18 – 2,14)	2,42 (-2,18 – 7,03)	<b>-6,08 (-11,29 – -0,67) *</b>	10,97 (-0,32 – 22,28)	-10,79 (-22,43 – 0,84)	-1,20 (-3,66 – 1,25)	-0,46 (-3,78 – 2,84)
<b>Lípídeo</b>	2°	6,09 (-4,20 – 16,40)	-7,31 (-17,14 – 2,51)	-2,43 (-6,92 – 2,04)	-0,75 (-6,40 – 4,88)	5,66 (-5,38 – 16,70)	-8,61 (-20,62 – 3,39)	-0,29 (-2,69 – 2,09)	<b>-3,35 (-6,61 – 0,08) *</b>
	3°	-2,24 (-13,24 – 8,75)	-7,59 (-16,89 – 1,70)	0,61 (-4,16 – 5,40)	1,44 (-3,89 – 6,78)	-3,15 (-14,94 – 8,63)	-7,28 (-18,64 – 4,08)	-1,00 (-3,56 – 1,55)	0,44 (-2,62 – 3,52)
<b>Proteína</b>	2°	-1,48 (-11,80 – 8,84)	-0,36 (-10,27 – 9,54)	0,43 (-4,03 – 4,90)	3,87 (-1,66 – 9,42)	-2,38 (-13,42 – 8,66)	3,05 (-9,00 – 15,11)	<b>-2,64 (-4,99 – -0,30) *</b>	-1,06 (-4,40 – 2,26)
	3°	2,55 (-8,04 – 13,15)	-4,73 (-14,28 – 4,81)	2,55 (-2,03 – 7,14)	-0,65 (-5,99 – 4,69)	3,30 (-8,03 – 14,63)	-3,25 (-14,87 – 8,36)	-1,87 (-4,27 – 0,53)	0,03 (-3,20 – 3,28)

Legenda: TC: sem polimorfismo; CC: presença de um alelo de risco. IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; TyG: índice triglicérides-glicemia; TG: triglicérido; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.  
1° tercil: referência; \*p<0,05; †p<0,001

**Tabela 5:** Associação entre consumo de macronutrientes e risco cardiometabólico de acordo com a presença do alelo de risco no gene *MTMR9*, em crianças de 4 a 7 anos. Viçosa, Minas Gerais, Brasil. 2016.

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	IMC (escore-Z)		PAM		TyG		TG	
		AG $\beta$ (IC 95%)	AA $\beta$ (IC 95%)	AG $\beta$ (IC 95%)	AA $\beta$ (IC 95%)	AG $\beta$ (IC 95%)	AA $\beta$ (IC 95%)	AG $\beta$ (IC 95%)	AA $\beta$ (IC 95%)
<b>Energia</b>	2°	0,27 (-0,31 – 0,87)	0,23 (-0,29 – 0,77)	1,85 (-1,51 – 5,22)	1,05 (-3,01 – 5,11)	-0,02 (-0,12 – 0,06)	0,01 (-0,07 – 0,11)	-3,46 (-17,52 – 10,59)	0,23 (-12,18 – 12,65)
	3°	0,39 (-0,20 – 1,00)	0,51 (-0,00 – 1,03)	0,77 (-2,62 – 4,17)	1,59 (-2,36 – 5,54)	-0,07 (-0,17 – 0,01)	0,05 (-0,03 – 0,14)	-10,94 (-25,11 – 3,23)	4,48 (-7,60 – 16,57)
<b>Carboidrato</b>	2°	0,17 (-0,40 – 0,75)	0,31 (-0,23 – 0,86)	2,14 (-1,09 – 5,38)	1,45 (-2,59 – 5,50)	0,04 (-0,05 – 0,13)	0,03 (-0,05 – 0,12)	4,78 (-8,80 – 18,38)	8,25 (-3,96 – 20,46)
	3°	-0,23 (-0,81 – 0,35)	0,15 (-0,37 – 0,68)	0,82 (-2,44 – 4,09)	2,53 (-1,38 – 6,44)	-0,01 (-0,11 – 0,07)	<b>0,09 (0,01 – 0,18) *</b>	-4,31 (-18,03 – 9,40)	<b>15,14 (3,31 – 26,97) *</b>
<b>Fibra</b>	2°	0,00 (-0,56 – 0,57)	-0,20 (-0,73 – 0,33)	-2,74 (-5,90 – 0,40)	-1,77 (-5,74 – 2,19)	0,03 (-0,05 – 0,12)	-0,04 (-0,13 – 0,04)	5,95 (-7,46 – 19,37)	-5,03 (-17,30 – 7,22)
	3°	0,08 (-0,48 – 0,65)	0,08 (-0,45 – 0,63)	-2,96 (-6,09 – 0,16)	0,35 (-3,69 – 4,41)	0,06 (-0,2 – 0,15)	-0,02 (-0,12 – 0,06)	9,07 (-4,23 – 22,38)	-4,38 (-16,38 – 8,06)
<b>Gordura monoinsaturada</b>	2°	0,17 (-0,41 – 0,76)	0,03 (-0,49 – 0,56)	-1,46 (-4,72 – 1,79)	0,99 (-2,94 – 4,93)	<b>0,10 (0,01 – 0,19) *</b>	-0,00 (-0,10 – 0,08)	<b>16,08 (2,50 – 26,66) *</b>	-1,46 (-13,54 – 10,62)
	3°	0,03 (-0,51 – 0,59)	-0,09 (-0,66 – 0,47)	<b>-3,12 (-6,18 – -0,07) *</b>	-0,29 (-4,53 – 3,93)	0,06 (-0,01 – 0,15)	-0,02 (-0,12 – 0,07)	10,56 (-2,15 – 23,27)	-3,18 (-16,15 – 9,77)
<b>Gordura poli-insaturada</b>	2°	0,11 (-0,45 0,68)	0,00 (-0,55 – 0,56)	-2,47 (-5,60 – 0,66)	0,11 (-4,02 – 4,24)	0,08 (-0,00 – 0,17)	-0,04 (-0,14 – 0,04)	9,94 (-3,31 – 23,20)	-6,10 (-18,74 – 6,53)
	3°	0,10 (-0,47 – 0,67)	0,21 (-0,33 – 0,76)	-2,77 (-5,93 – 0,37)	0,15 (-3,97 – 4,28)	0,02 (-0,06 – 0,11)	-0,05 (-0,15 – 0,03)	4,10 (-9,26 – 17,47)	-8,46 (-21,04 – 4,11)
<b>Gordura saturada</b>	2°	-0,12 (-0,68 – 0,43)	-0,16 (-0,71 – 0,39)	-0,04 (-3,51 – 2,60)	-0,19 (-4,30 – 3,91)	0,03 (-0,05 – 0,12)	0,00 (-0,09 – 0,09)	2,19 (-11,00 – 15,39)	0,63 (-12,04 – 13,30)
	3°	-0,36 (-0,94 – 0,20)	0,13 (-0,41 – 0,68)	<b>-3,77 (-6,93 – -0,61) *</b>	0,49 (-3,61 – 4,59)	0,03 (-0,05 – 0,12)	0,02 (-0,07 – 0,11)	6,88 (-6,73 – 20,50)	1,78 (-10,88 – 14,44)
<b>Lipídeo</b>	2°	-0,13 (-0,71 – 0,44)	-0,44 (-0,98 – 0,09)	-2,83 (-6,03 – 0,36)	-1,99 (-6,05 – 2,05)	0,04 (-0,04 – 0,13)	-0,00 (-0,09 – 0,08)	7,96 (-5,46 – 21,40)	1,95 (-10,29 – 14,19)
	3°	0,24 (-0,32 – 0,80)	-0,15 (-0,69 – 0,38)	-2,25 (-5,41 – 0,90)	-0,23 (-4,24 – 3,78)	-0,03 (-0,12 – 0,05)	-0,06 (-0,15 – 0,03)	-4,93 (-18,19 – 8,32)	-9,83 (-22,09 – 2,42)
<b>Proteína</b>	2°	-0,06 (-0,65 – 0,52)	0,19 (-0,34 – 0,73)	0,32 (-2,93 – 3,58)	0,34 (-3,66 – 4,34)	-0,04 (-0,14 – 0,04)	-0,06 (-0,15 – 0,02)	-2,17 (-15,88 – 11,53)	-5,31 (-17,38 – 6,76)
	3°	-0,05 (-0,65 – 0,54)	0,09 (-0,43 – 0,62)	-2,12 (-5,44 – 1,88)	1,09 (-2,85 – 5,03)	0,03 (-0,05 – 0,13)	-0,08 (-0,17 – 0,00)	7,94 (-6,00 – 21,89)	<b>-12,26 (-24,20 – -0,32) *</b>

Consumo alimentar (kcal)	Tercil	LDL-c	AA	HDL-c	AA	CT	AA	Glicemia	AA
		AG	β (IC 95%)	AG	β (IC 95%)	AG	β (IC 95%)	AG	β (IC 95%)
<b>Energia</b>	2°	5,98 (-4,11 – 16,07)	-5,39 (-17,60 – 6,81)	-3,77 (-9,21 – 1,65)	0,93 (-4,24 – 6,11)	1,95 (-9,99 – 13,89)	-4,76 (-17,40 – 7,88)	0,03 (-2,96 – 3,03)	0,67 (-2,24 – 3,59)
	3°	4,05 (-6,12 – 14,23)	-10,13 (-22,01 – 1,74)	4,36 (-1,11 – 9,84)	1,22 (-3,81 – 6,27)	6,67 (-5,37 – 18,72)	-8,29 (-20,59 – 4,01)	0,40 (-2,62 – 3,42)	<b>3,03 (0,19 – 5,87) *</b>
<b>Carboidrato</b>	2°	8,75 (-0,88 – 18,38)	2,45 (-9,61 – 14,53)	-3,36 (-8,80 – 2,08)	-1,67 (-6,88 – 3,53)	6,67 (-4,82 – 18,16)	2,52 (-10,00 – 15,05)	0,69 (-2,18 – 3,57)	0,62 (-2,35 – 3,59)
	3°	4,19 (-5,52 – 13,92)	<b>-13,13 (-24,83 – -1,44) *</b>	-2,64 (-8,14 – 2,84)	-2,18 (-7,23 – 2,85)	1,03 (-10,56 – 12,63)	-12,10 (-24,23 – 0,03)	-0,43 (-3,34 – 2,47)	2,07 (-0,80 – 4,96)
<b>Fibra</b>	2°	-1,25 (-10,90 – 8,40)	4,48 (-7,68 – 16,65)	-0,41 (-5,73 – 4,90)	-0,16 (-5,27 – 4,95)	-0,18 (-11,54 – 11,18)	3,36 (-9,21 – 15,95)	1,67 (-1,15 – 4,51)	-2,74 (-5,63 – 0,15)
	3°	-3,09 (-12,66 – 6,47)	6,84 (-5,51 – 19,20)	-4,98 (-10,25 – 0,29)	-1,76 (-6,95 – 3,42)	-5,93 (-17,21 – 5,33)	4,56 (-8,21 – 17,34)	0,53 (-2,27 – 3,34)	-1,28 (-4,20 – 1,64)
<b>Gordura monoinsaturada</b>	2°	-4,55 (-14,47 – 5,36)	8,38 (-3,53 – 20,29)	-2,62 (-8,19 – 2,94)	0,10 (-4,92 – 5,14)	-3,97 (-15,72 – 7,78)	8,37 (-3,92 – 20,68)	0,07 (-2,86 – 3,02)	-1,76 (-4,64 – 1,11)
	3°	-4,37 (-13,66 – 4,91)	7,89 (-4,89 – 20,67)	-2,38 (-7,60 – 2,82)	-1,38 (-6,78 – -4,01)	-4,95 (-15,95 – 6,05)	5,92 (-7,27 – 19,13)	0,18 (-2,57 – 2,94)	-1,82 (-4,91 – 1,26)
<b>Gordura poli-insaturada</b>	2°	5,69 (-3,61 – 15,01)	8,05 (-4,46 – 20,58)	-0,06 (-5,41 – 5,29)	0,60 (-4,70 – 5,90)	7,89 (-3,08 – 18,88)	7,26 (-5,70 – 20,23)	1,53 (-1,25 – 4,32)	-1,66 (-4,69 – 1,35)
	3°	-5,77 (-15,17 – 3,61)	10,06 (-2,39 – 22,52)	-1,88 (-7,28 – 3,51)	-0,38 (-5,66 – 4,89)	-6,55 (-17,62 – 4,51)	7,79 (-5,10 – 20,69)	-0,78 (-3,59 – 2,02)	-0,88 (-3,88 – 2,11)
<b>Gordura saturada</b>	2°	-3,61 (-13,05 – 5,83)	0,56 (-11,94 – 12,97)	-3,01 (-8,28 – 2,24)	-1,18 (-6,43 – 4,06)	-6,49 (-17,60 – 4,61)	-0,31 (-13,20 – 12,56)	1,17 (-1,57 – 3,93)	-1,82 (-4,84 – 1,20)
	3°	-1,98 (-11,72 – 7,75)	10,51 (-1,89 – 22,81)	0,36 (-5,06 – 5,80)	-3,09 (-8,34 – 2,15)	-0,22 (-11,69 – 11,24)	7,79 (-5,08 – 20,67)	-1,33 (-4,17 – 1,50)	-1,27 (-4,30 – 1,75)
<b>Lípido</b>	2°	0,72 (-8,90 – 10,35)	2,87 (-9,50 – 15,26)	-3,01 (-8,41 – 2,38)	-1,71 (-6,89 – 3,46)	-0,67 (-12,13 – 10,79)	1,82 (-10,94 – 14,60)	0,38 (-2,49 – 3,26)	<b>-3,56 (-6,46 – -0,66) *</b>
	3°	-6,62 (-16,12 – 2,87)	1,31 (-11,08 – 13,71)	1,62 (-3,70 – 6,95)	0,26 (-4,91 – 5,45)	-6,28 (-17,60 – 5,03)	-0,39 (-13,18 – 12,39)	0,35 (-2,48 – 3,19)	-2,02 (-4,92 – 0,86)
<b>Proteína</b>	2°	-4,20 (-14,01 – 5,61)	6,19 (-5,90 – 18,29)	2,16 (-3,37 – 7,70)	2,94 (-2,13 – 8,03)	-2,74 (-14,45 – 8,96)	8,12 (-4,33 – 20,58)	<b>-2,97 (-5,83 – -0,10) *</b>	-2,44 (-5,32 – 0,44)
	3°	-6,94 (-16,93 – 3,03)	8,81 (-3,15 – 20,78)	2,21 (-3,41 – 7,85)	2,47 (-2,55 – 7,50)	-3,14 (-15,05 – 8,76)	9,08 (-3,23 – 21,40)	-1,38 (-4,29 – 1,52)	-1,22 (4,09 – 1,64)

**Tabela 5:** Continuação

Legenda: AG: sem polimorfismo; AA: presença de um alelo de risco. IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; TyG: índice triglicerídeos-glicemia; TG: triglicerídeo; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

1° tercil: referência; \*p<0,05; †p<0,001

#### 4. DISCUSSÃO

Este estudo identificou que crianças portadoras de pelo menos um alelo de risco no gene *MTMR9* (AG/AA), apresentaram maiores valores de LDL-c. Entre as crianças com apenas um alelo de risco nos três genes (*FTO*, *MC4R* e *MTMR9*), observou-se associação entre o consumo de carboidrato, gorduras monoinsaturada e saturada e proteínas com marcadores de risco cardiometabólico, como a PAM, o TyG, triglicerídeos e a glicemia. Na presença do polimorfismo nos três genes, crianças com maior consumo de carboidrato, gordura poli-insaturada e saturada, lipídeos e proteína, apresentaram maiores valores de IMC, TyG, PAM, TG, HDL e glicemia.

Um estudo realizado por Almeida e colaboradores (2018) com crianças pré-puberes, identificou que a presença de pelo menos um alelo de risco ou polimorfismo (AT/AA) no gene *FTO*, associou-se à menores valores de triglicerídeos sérico, ao passo que em nosso estudo, não foram encontradas associações com o gene *FTO*, porém em crianças no 2º e 3º tercil de consumo de carboidratos na presença de um alelo de risco do gene *MC4R* (TC) se associaram aos triglicerídeos. Ademais, os autores observaram nos genes *FTO* e *MC4R* estiveram relacionadas ao aumento do IMC, nas crianças portadoras de pelo menos um alelo de risco ou polimorfismo.

O primeiro estudo a avaliar a associação do *MC4R* com o hábito de comer demais e o humor em adultos, encontrou que os indivíduos que possuíam o polimorfismo, apresentaram maiores valores de IMC, bem como maior ingestão calórica total (YILMAZ, 2015). Contudo, no estudo de Dwivedi et al. (2013) com 1.362 crianças e 4.077 e adultos indianos, encontraram fortes relações entre os fatores de risco relacionados à obesidade, tais como a resistência à insulina e o diabetes tipo 2, na presença do polimorfismo no gene *MC4R*. Ao passo que, as crianças apresentaram maiores valores nas medidas de adiposidade, quando comparadas aos adultos.

Entre as crianças do nosso estudo portadoras de um alelo de risco no gene *MC4R*, observou-se associação positiva do consumo de carboidrato com os valores de PAM, TyG e TG, que vai de encontro ao observado pela literatura, visto que o alto consumo de carboidratos se associa positivamente à composição corporal de pacientes com obesidade grave (MARTINS, 2018; PICHLER, 2008; STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J. de; MARTÍNEZ, 2009). O estudo de Qi et al (2008) realizado com mulheres, também encontrou resultados semelhantes, no qual a presença do polimorfismo, além de se associar a uma dieta de maior valor calórico e

rica em gorduras, apresentou variações atenuadas na composição corporal, além de predispor o indivíduo ao desenvolvimento de diabetes tipo 2.

Em um estudo realizado por Daya e colaboradores (2019) com indivíduos adultos da Malásia, foi observado que os portadores de pelo menos um alelo de risco do gene *FTO*, preferiam alimentos ricos em gorduras e, conseqüentemente, maior risco de desenvolverem obesidade e doenças associadas. No nosso estudo, foram encontradas associações do consumo de lipídeos e gordura poli-insaturada na presença de pelo menos um alelo de risco e também com polimorfismo, que estavam diretamente associadas aos desfechos cardiometabólicos.

O maior consumo de calorias totais, carboidrato e gorduras estão relacionadas à presença do gene *FTO* (MEHRDAD, 2020). Nos portadores do polimorfismo rs9939609, há uma influência no apetite, despertando maior interesse de consumo por estes alimentos, principalmente em indivíduos sedentários, como apontado no estudo de Villagrán et al. (2018). Essa relação vai de encontro com os achados no nosso estudo, em que o consumo destes macronutrientes na presença das alterações no gene *FTO*, se associou a alterações no IMC, HDL-c, PAM e glicemia. Em consonância, o estudo de Riffo e colaboradores (2011) com crianças de 6 a 11 anos também encontrou associação positiva do IMC na presença do *FTO*, além de associações com a obesidade e resistência à insulina.

No nosso estudo foi observada uma associação negativa do consumo de lipídios com o IMC, ou seja, o menor consumo de lipídeos foi relacionado a maiores os valores de IMC em portadores de um alelo de risco (AT). Em contrapartida, no Estudo Finlandês de Prevenção de Diabetes, em que acompanharam indivíduos portadores de pelo menos um alelo de risco e/ou polimorfismo no gene *FTO* por 3 anos, na primeira etapa do estudo, encontraram que indivíduos com maiores valores de IMC possuíam uma dieta rica em gordura saturada e gorduras totais, ao passo que, ao final do estudo, constataram que uma alimentação pobre em gordura, rica em carboidratos ou fibras, apresentaram melhores valores de IMC, mostrando ser um efeito protetor aos portadores de pelo menos um alelo de risco (LAPPALAINEN, 2012).

Em portadores do polimorfismo no gene *FTO*, o consumo de fibras e de gordura poli-insaturada se associou à PAM. O estudo de Pausova et al. (2015) observou que o gene *FTO* além de fomentar no agravamento do quadro de obesidade, sistematicamente favorece a alterações na pressão arterial, vinculado ao consumo de alimentos de alta densidade calórica. Nos portadores de pleomorfismo nos genes *MC4R* e *MTMR9* também foram observados maiores valores da PAM no segundo e terceiro tercil de consumo desses nutrientes, ao passo

que, estudos reforçam que por estes genes serem precursores da obesidade, aumentam a predisposição à síndrome metabólica, que leva à ocorrência da hipertensão arterial e demais fatores de risco cardiometabólico (YANAGIYA, 2007; GARFIELD, 2009; YARIZADEH, 2021).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2021), para prevenção de risco cardiometabólico em crianças, o consumo de gordura monoinsaturada não deve exceder 15% do valor calórico total, ao passo que, no nosso estudo, foram observados que dentre as crianças portadoras de pelo menos 1 alelo de risco no gene *MTMR9* (AG), o alto consumo de gordura monoinsaturada se associou a maiores valores do índice TyG e dos triglicérides, porém seu menor consumo se associou a maiores valores de PAM. No estudo de Hotta e colaboradores (2011) também encontraram resultados semelhantes, em que nos portadores de pelo menos um alelo de risco ou polimorfismo do gene *MTMR9*, se associaram a maiores valores de gordura visceral, presença de síndrome metabólica, bem como a hipertensão arterial.

Em uma recente revisão sistemática, Resende e colaboradores (2021) encontraram que os polimorfismos nos genes *FTO* e *MC4R* podem estar associados ao sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes de 5 a 18 anos. Este estudo observou que fatores ambientais interagem com a composição genética e implicam diretamente no desenvolvimento e crescimento, impactando na saúde ao longo da vida, visto que, comportamentos alimentares inadequados na infância bem como dos pais e responsáveis, aumentam a chance de alterações cardiometabólicas. Tais achados vão de encontro aos do nosso estudo, em que o consumo de alguns nutrientes, na presença de pelo menos um alelo de risco ou polimorfismo dos genes, se associou a marcadores de risco cardiometabólico.

Este estudo apresenta limitações, principalmente pelo fato de não se tratar de uma subamostra de um estudo maior de base populacional, com amostra representativa. Dessa forma, os resultados observados devem ser extrapolados com cautela para outras populações. No entanto, as conclusões obtidas podem ser usadas como ponto de partida para estudos futuros. Vale ressaltar como um ponto positivo deste estudo, a inclusão nas análises de potenciais variáveis de confusão, que podem influenciar a composição corporal e marcadores de risco cardiometabólico na infância. Ademais, ressalta-se as análises de diferentes marcadores de risco cardiometabólico, por haver poucos estudos com esta faixa etária, reforçando a importância deste trabalho para a prática clínica e a literatura científica.

## 5. CONCLUSÕES

Conclui-se que entre as crianças com polimorfismo no gene *FTO* e com padrão alimentar rico em alimentos ultraprocessados se associaram a marcadores de risco cardiometabólico, como o índice TyG e triglicerídeos. Além disso, a ingestão de macronutrientes se associou ao risco cardiometabólico em crianças de 4 a 7 anos portadoras de polimorfismo nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9* (AT/AA; TC/CC; AG/AA). Assim, sugere-se a adoção de hábitos alimentares saudáveis desde a infância, favorecendo a manutenção do estado nutricional adequado, uma vez que alterações cardiometabólicas podem prejudicar o crescimento e desenvolvimento infantil ao longo da vida.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, S. M. et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 466–478, 2018.
- ANDAKI, A. C. R. Antropometria e nível de atividade física na predição de alterações metabólicas em crianças de 10 anos [Dissertação de Mestrado em Ciência da Nutrição]: Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa; 2010.
- ASHWELL, M. et al. 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. **Int J Food Sci Nutr**, v. 56, p. 303-307, 2005.
- BURGOS, M. S. et al. Associação entre medidas antropométricas e fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, p. 288-296, 2013.
- CAMACHO, W. J. M. et al. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, p. 0–3, 2019.
- CHUANG, Y. C. et al. Waist-to thigh ratio can also be a better indicator associated with type 2 diabetes than traditional anthropometrical measurements in Taiwan population. **Ann Epidemiol**, v. 16, p. 321-331, 2006
- CORELLA, D. et al. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. **PLoS ONE**, v. 7, n. 12, 2012.
- DAYA, M. et al. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 28, n. 1, p. 183–191, 2019
- DOBIÁŠOVÁ, M. et al. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted

- plasma (FERHDL). **Clinical biochemistry**, v.34, n.7, p.583-8, 2001.
- DONG, S. S. et al. Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 7, p. 917–930, 2018.
- DWIVEDI, O. P. et al. Strong influence of variants near MC4R on adiposity in children and adults: a cross-sectional study in Indian population. **Journal Of Human Genetics**, v. 58, n. 1, p. 27-32, 2013.
- FALUDI, A. et al. Atualização Da Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 1, p. 1212–1213, 2017.
- FARDET, A. Characterization of the degree of food processing in relation with its health potential and effects. **Advances in food and nutrition research**, v. 85, p. 79-129, 2018.
- FRANCISCHI, R. P. P. et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, p. 17-28, 2000.
- GARFIELD, A. S. et al. Role of central melanocortin pathways in energy homeostasis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 203–215, 2009.
- GUERRERO-ROMERO, F. et al. Fasting Triglycerides and Glucose Index as a Diagnostic Test for Insulin Resistance in Young Adults. **Archives of Medical Research**, v. 47, p. 382–387, 2016.
- HERRERA, B. M.; LINDGREN, C. M. The genetics of obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 10, n. 6, p. 498–505, 2010.
- HOTTA, K. et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. **Journal of Human Genetics**, v. 56, n. 9, p. 647–651, 2011.
- KLEINMAN, R. E. et al. **Pediatric nutrition handbook**. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, 2004.
- LAPPALAINEN, T. et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 10, p. 1859-1865, 2012.
- MARQUI, A. B. T. DE. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. **Revista Paulista de Pediatria (English Edition)**, v. 33, n. 3, p. 363–370, 2015.
- MARTINS, M. C. et al. Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. **British Journal of Nutrition**, v. 120, n. 4, p. 454–463, 2018.
- MEHRDAD, M. et al. The association between FTO genotype with macronutrients and calorie intake in overweight adults. **Lipids in Health and Disease**, v. 19, n. 1, p. 1–6, 2020.
- MILLÁN, J. et al. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. **Vascular health and risk management**, v.5, p.757, 2009.
- MONTEIRO, C. A. et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public health nutrition**, v. 21, n. 1, p. 5-17, 2018.

- MORALES CAMACHO, W. J. et al. Childhood obesity: Aetiology, comorbidities, and treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 35, n. 8, p. 0–3, 2019.
- 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.
- NORA, F. S.; GROBOCOPATEL, D. Artigo de Revisão Métodos de Aferição da Pressão Arterial Média. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 46, p. 295–301, 1996
- OLIVEIRA, M. R. M. et al. Qualidade da dieta e risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 34, p. 10–1, 2021.
- PAUSOVA, Z. et al. A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 2, n. 3, p. 260–269, 2009.
- PETERMANN, F. et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen. **Revista Medica Chilena**, v. 146, p. 717–726, 2018.
- PICHLER, M. et al. Association of the melanocortin-4 receptor V103I polymorphism with dietary intake in severely obese persons. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 3, p. 797–800, 2008.
- RESENDE, C. M. M. et al. Polymorphisms on rs9939609 FTO and rs17782313 MC4R genes in children and adolescent obesity: a systematic review. **Nutrition**, p. 111474, 2021.
- RIFFO, B. et al. FTO gene is related to obesity in Chilean A merindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. **Pediatric Diabetes**, v. 13, n. 5, p. 384–391, 2012.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, p. 24–79, 2007.
- Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). **Manual de Orientação Grupo de Trabalho Saúde na Era Digital** (2019-2021).
- STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J. de; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 497–508, 2009.
- TABELA BRASILEIRA DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. **Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação** – NEPA/Unicamp. 4ª edição. Campinas, 2011. 161p.
- UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Human Nutrition Information Service**. The food guide pyramid. Hyattsville, 1992.
- VILLAGRÁN, M. et al. Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. **Revista médica de Chile**, v. 146, n. 11, p. 1252–1260, nov. 2018.
- World Health Organization (2018) WHO World health statistics 2018. WHO Technical Report Series Geneva: **WHO**.

World Health Organization (**WHO**). Growth Reference 5–19 Years. Disponível em: <<http://www.who.org.int/growthref/who2007>>.

World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry.: report of a WHO Expert Committee. Geneva: **World Health Organization**, 1995, p.424-438. (Who technical report series, 854).

World Health Organization (**WHO**). The WHO Child Growth Standards. Disponível em: <<http://www.who.int/childgrowth/en2006>>.

World Health Organization. The WHO Child Growth Standards. Geneva: **WHO**; 2016 [cited 2016 Dec 02]. Available from: [http:// www.who.int/childgrowth/en/](http://www.who.int/childgrowth/en/)

WU, Y.Y., LYE, S., BRIOLLAIS, L. The role of early life growth development, the FTO gene and exclusive breastfeeding on child BMI trajectories. **International Journal Epidemiology**, v.46, n.5, p.1512-1522, 2017.

YANAGIYA, T. et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in MTMR9 gene with obesity. **Human Molecular Genetics**, v. 16, n. 24, p. 3017–3026, 2007.

YARIZADEH, H. et al. The interaction between the dietary inflammatory index and MC4R gene variants on cardiovascular risk factors. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 488–495, 2021.

YILMAZ, Z. et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. **International Journal Of Obesity**, v. 39, n. 1, p. 114-120, 2015.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infância é caracterizada como uma fase crucial para o crescimento e desenvolvimento metabólico, em que diversas transformações no âmbito corporal, cognitivo, emocional, ambiental e genético acontecem e perpetuam até a fase adulta. Diante deste cenário, presume-se que hábitos rotineiros praticados na infância podem ser a resposta para diversas modificações corporais em adultos, tais como ocorrência e desenvolvimento de doenças.

Com isso, podemos salientar que a nossa carga genética perante a situações rotineiras ao qual estamos inseridos, são capazes de transformar e modificar nosso corpo. A ciência comprova que carregamos em nosso DNA genes susceptíveis a determinadas doenças e com isso, desenvolvemos uma probabilidade de o mesmo evoluir e prejudicar o nosso organismo de diversas formas. Para tanto, o estudo dos genótipos e suas variantes genéticas, permitem realizar um tratamento mais eficaz, além de prevenir que mais indivíduos passem pela mesma situação.

A associação do estudo dos genótipos com a ingestão alimentar tem crescido bastante, visto que a situação mundial em relação a alterações metabólicas vinculadas ao consumo inadequado de alimentos de alta densidade calórica, tem crescido em números alarmantes. Crianças que possuem esses hábitos alimentares, são sedentárias e carregam em si uma carga genética susceptível, possuem maior predisposição ao risco cardiometabólico, tais como, obesidade, hipertensão, diabetes, excesso de gordura corporal e elevado IMC.

Neste estudo, destaca-se a associação do consumo de macronutrientes e de padrões alimentares compostos por alimentos ultraprocessados, com marcadores de risco cardiometabólico em crianças portadoras dos polimorfismos nos genes *FTO*, *MC4R* e *MTMR9*. Assim, ressalta-se que a adoção de hábitos alimentares saudáveis desde a infância favorecem um estado nutricional adequado, uma vez que alterações cardiometabólicas podem prejudicar o crescimento e desenvolvimento infantil ao longo da vida.

## ANEXOS

### Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal de Viçosa - UFV  
 Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
 Departamento de Nutrição e Saúde  
 Av. P.H. Rolfs S/N - Campus Universitário. Viçosa, MG.  
 CEP.: 36570.900 Tel.: 031 3899-2542 Fax: 031 3899-2545

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Líder do projeto:** Profª Drª Sylvia do Carmo Castro Franceschini (pesquisadora responsável – DNS/UFV. (31) 3899-2536. Email: sylvia@ufv.br. **Equipe:** Sarah Aparecida Vieira; Cristiana Santos Andreoli; Poliana Cristina de Almeida Fosséca –Doutorandas em Ciência da Nutrição /UFV. Hercílio Paulino André – Mestrando em Ciência da Nutrição/UFV. Profª Drª Silvia Eloiza Priore, Profa. Drª Andréia Queiroz Ribeiro; Profª Drª Helen Hermana Miranda Hersmsdorff.

Estamos pedindo sua autorização para participação do seu (a) filho (a) no estudo “*Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade*”, que será desenvolvido pelo Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A justificativa para a realização deste estudo é a importância de se avaliar em crianças de que forma a alimentação interfere no estado nutricional, na composição corporal e na saúde. Desta forma, o objetivo do estudo é avaliar a associação entre o padrão alimentar e as alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade do município de Viçosa, Minas Gerais.

Os dados serão coletados na casa das crianças e, posteriormente, serão realizados exames de sangue, avaliação do peso e estatura, da composição corporal e aferição da pressão arterial na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Estou ciente de que:

1. No estudo serão avaliados: o estado nutricional por meio das avaliações antropométrica, sendo os métodos não invasivos (peso, estatura e perímetro da cintura); pressão arterial e exames laboratoriais: colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina de jejum, hemograma completo, ferritina e Proteína C Reativa (PCR). A quantidade de gordura corporal total e por região do corpo serão avaliadas pela absorptometria de raios X (DEXA), que é um método muito preciso e rápido (necessário a criança ficar deitada e imóvel por cerca de 5 minutos), com emissão de baixos níveis de radiação, os quais não oferecem qualquer risco à saúde e é seguro para crianças. Serão realizadas entrevistas com o auxílio de questionários que serão aplicados ao responsável pela criança, obtendo-se informações sobre condições socioeconômicas, atividade física e alimentação atual das crianças. Serão também coletados dados referentes à época de nascimento e nos primeiros meses de vida da criança nos prontuários do Programa de Apoio à Lactação (PROLAC).
2. Não terei nenhum tipo de vantagem econômica ou material por participar do estudo.
3. Não será realizada nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à saúde do meu filho (a).
4. Os riscos envolvidos no estudo são mínimos, sendo relacionados ao desconforto do responsável pela criança durante a aplicação dos questionários, mas que será minimizado pelo pesquisador, que fará a entrevista em local reservado e em curto tempo. Além disso, o desconforto do meu/minha filho (a) durante a realização

das medidas corporais e coleta de sangue também será minimizado pelo pesquisador, que obterá as medidas em local fechado e adequado, de forma individual, respeitando a vontade da criança e utilizando as técnicas adequadas. Durante a coleta de sangue serão tomadas medidas de prevenção para garantir a segurança e saúde dos participantes. Para tanto, a coleta de sangue será realizada por profissional técnico treinado do Laboratório de Análises Clínicas da UFV e serão utilizados materiais descartáveis e estéreis.

5. Os benefícios relacionados com a participação no estudo serão: o conhecimento sobre o estado nutricional e de saúde meu (a) filho (a), a avaliação da alimentação, orientações nutricionais e acompanhamento do estado nutricional.
6. O período de estudo corresponderá ao tempo necessário para a realização de todas as etapas do estudo. Estima-se, em média, um período de trinta dias para concluir a coleta de todos os dados citados.
7. A participação é voluntária, podendo abandonar o estudo em qualquer etapa do desenvolvimento, sem qualquer prejuízo.
8. A participação do meu (a) filho (a) será mantida em sigilo e os dados serão confidenciais, os quais serão divulgados no meio científico resguardando minha identificação.

Declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas.

Declaro que autorizo a participação do meu (a) filho (a) nesse estudo, que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e em caso de irregularidade de natureza ética poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa no seguinte endereço e contatos: Campus Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior, telefone 3899-2492, correio eletrônico: cep@ufv.br.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi redigido em duas vias e em conformidade com a Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, que dispõe sobre as normas de pesquisa envolvendo seres humanos.

Viçosa, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_



Sylvia do Carmo Castro Franceschini  
Docente da UFV/Orientadora

*Sinhá Aparecida Vieira*  
Sinhá Aparecida Vieira  
Estudante de doutorado da UFV  
(31) 83674813

\_\_\_\_\_  
Responsável pela criança

Contato do responsável pela criança: \_\_\_\_\_

## Anexo B – Formulário do registro alimentar



### Registro Alimentar

Projeto: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade



Nome da criança: \_\_\_\_\_

Nome da mãe ou responsável: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Dia da semana: \_\_\_\_\_

Refeições	Alimentos/Preparações	Quantidades
Café da manhã (desjejum) Horário: Local:		
Lanche da manhã (colação) Horário: Local:		
Almoço Horário: Local:		
Lanche da tarde Horário: Local:		
Jantar Horário: Local:		
Lanche da noite (ceia) Horário: Local:		

## Anexo C – Orientações para preenchimento dos registros alimentares



### Orientações para preenchimento do Registro Alimentar



Projeto: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade

- Devem ser preenchidos 3 Registros: um em um dia de fim de semana (sábado ou domingo) e dois em dias de semana não consecutivos (por exemplo terça e quinta ou quarta e sexta).
- O Registro Alimentar deve ser preenchido no mesmo dia que a criança está se alimentando.
- Se a criança se alimenta em algum horário na escola ou creche, peça informações sobre o que a criança comeu e a quantidade que ela comeu (quanto foi servido para ela, se ela largou no pratinho).
- Anote todos os alimentos que a criança consumir durante o dia e as quantidades de cada alimento que a criança consumiu.
- As quantidades devem ser anotadas em “medidas caseiras”, ou seja, na medida dos utensílios que você possui em casa e que normalmente é servida a alimentação da criança, por exemplo: 2 colheres de sopa cheias, 1 concha pequena cheia, 1 escumadeira média cheia, 1 copo americano (copo pequeno) cheio, 1 copo duplo cheio (“copo de requeijão”), meio copo americano, e assim por diante.
- Para cada alimento consumido ou refeição que a criança fizer, anote o horário em que ela começou a refeição e o local onde ela realizou (por exemplo, em casa, na escola, no restaurante, entre outros).
- Anote a forma como cada alimento foi preparado: frito, cozido, assado, grelhado, cru.
- Não esqueça de anotar nenhum alimento, até mesmo balas, chicletes, salgadinhos, frutas, sucos – qualquer alimento que a criança consumir e as quantidades de cada alimento.
- Anotar sempre que for acrescentado açúcar ou achocolatado no leite ou em outros alimentos. Neste caso, anotar a quantidade (por exemplo, 1 colher de sopa, 1 colher se sobremesa, entre outras medidas).

## Anexo D – Formulário para registros dos alimentos consumidos na escola



### Ficha para registro dos alimentos consumidos na escola ou creche

Projeto: Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade



### Deve ser preenchida pela responsável pela distribuição da merenda

- Anote todos os alimentos que a criança consumir e as quantidades de cada alimento que a criança consumiu.
- As quantidades devem ser anotadas em “medidas caseiras”, ou seja, na medida dos utensílios que normalmente é servida a alimentação da criança, por exemplo: 2 colheres de sopa cheias, 1 concha pequena cheia, 1 escumadeira média cheia, 1 copo americano (copo pequeno) cheio, 1 copo duplo cheio (“copo de requeijão”), Meio copo americano, e assim por diante.
- Anote a forma como cada alimento foi preparado: frito, cozido, assado, grelhado, cru.
- Anote se a criança repetiu e que quantidade e se largou comida no pratinho (e a quantidade aproximada que ela largou).

**Primeiro dia de Registro** Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Dia da semana:** \_\_\_\_\_

Refeições	Alimentos/Preparações	Quantidades
Horário:		

**Segundo dia de Registro** Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**Dia da semana:** \_\_\_\_\_

Refeições	Alimentos/Preparações	Quantidades
Horário:		

## Anexo E – Questionários da pesquisa



### Avaliação do estado nutricional, composição corporal e pressão arterial



#### Identificação

REC: \_\_\_\_\_ REC PROLAC: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome da criança: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade atual (meses): \_\_\_\_\_

#### Avaliação do estado nutricional

Medida/índice	Valor encontrado/calculado
Peso (kg)	
Estatura (cm)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	

Medida	1ª	2ª	3ª	Média das duas mais próximas
Perímetro da cintura (cicatriz umbilical) (cm)				

#### Classificação do estado nutricional

Índice antropométrico	z-score	Classificação
Peso/idade		
Estatura/idade		
IMC/idade		

#### Pressão arterial

Medida da pressão arterial	Valor encontrado	
	Sistólica	Diastólica
Primeira (descartar)		
Segunda		
Terceira		
Quarta (se necessário)		
Média das 2 últimas		
Percentil estatura (CDC 2000)		
Classificação/Diagnóstico		

**Questionário para coleta de dados socioeconômicos e de saúde atuais da criança**

**Identificação**

Nome da mãe: \_\_\_\_\_  
 Nome da criança: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_  
 Data de nascimento da criança: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade (anos e meses): \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

**Informações sobre os pais e socioeconômicas atuais**

Idade da mãe (anos): \_\_\_\_\_  
 Idade do pai: (anos): \_\_\_\_\_  
 Estado civil da mãe: \_\_\_\_\_  
 Trabalha fora:  Sim  Não  
 Se sim, ocupação: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade materna: \_\_\_\_\_ anos de estudo  
 Escolaridade paterna: \_\_\_\_\_ anos de estudo  
 Ocupação do pai da criança: \_\_\_\_\_  
 Renda familiar (em reais): \_\_\_\_\_ Número de pessoas dependentes da renda: \_\_\_\_\_

Água tratada ( )Sim ( ) Não	Rede de esgoto ( )Sim ( ) Não
Água de poço ( )Sim ( ) Não	Fossa séptica ( )Sim ( ) Não
Água de mina ( )Sim ( ) Não	Coleta de lixo ( )Sim ( ) Não
Filtro em casa ( )Sim ( ) Não	Geladeira em casa ( )Sim ( ) Não
( ) Zona Urbana _____	( ) Zona Rural _____

**Informações clínicas e sobre saúde atual**

A criança utiliza algum suplemento/vitamina ou medicamento? ( )Sim ( ) Não  
 Se sim, quais: \_\_\_\_\_  
 Dose/horário: \_\_\_\_\_  
 Indicação médica: ( )Sim ( ) Não Se sim, motivo: \_\_\_\_\_  
 Já utilizou medicamento para verminose? ( )Sim ( ) Não Se sim, quando: \_\_\_\_\_  
 Internações hospitalares: ( )Sim ( ) Não Número de internações: \_\_\_\_\_  
 A criança já fez exame hemograma (investigar anemia)?  
 ( ) Não ( ) Sim Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Já apresentou anemia? ( ) Não ( ) Sim  
 A criança já tomou suplemento de ferro? ( ) Não ( ) Sim Em qual idade? \_\_\_\_\_ Tempo: \_\_\_\_\_  
 A criança está fazendo algum tratamento de saúde? ( )Sim ( ) Não  
 Se sim, qual tratamento: \_\_\_\_\_  
 Tempo total de aleitamento materno total : \_\_\_\_\_  
 Tempo total de aleitamento materno exclusivo : \_\_\_\_\_

### Questionário para avaliação dos hábitos de vida

1. Quantas televisões vocês possuem em sua residência?  
 0  1  2  3  mais de 3
2. A criança possui televisão no quarto?  
 Sim  Não
3. Quanto tempo diariamente seu filho passa em frente à televisão?  
 0  30min  1hora  2horas  3horas  4horas  mais de 4horas \_\_\_\_\_
4. Seu filho costuma realizar alguma refeição em frente a televisão?  
 Não  Sim Qual: \_\_\_\_\_
5. Você possui computador em casa?  
 Sim  Não
6. Quanto tempo diariamente seu filho passa em frente ao computador?  
 0  30minutos  1hora  2horas  3 horas  4horas  mais de 4 horas \_\_\_\_\_
7. Seu filho possui vídeo game?  
 Sim  Não
8. Se sim, quantas horas por dia ele passa jogando?  
 0  30minutos  1hora  2horas  3 horas  4horas  mais de 4 horas \_\_\_\_\_
9. Quanto tempo seu filho passa brincando (bola, brincando na rua)?  
 0  30minutos  1hora  2horas  3 horas  4horas  mais de 4 horas \_\_\_\_\_
10. Quanto tempo seu filho passa sentado brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares?  
 0  30minutos  1hora  2horas  3 horas  4horas  mais de 4 horas \_\_\_\_\_
11. Seu filho pratica algum tipo de esporte?  
 Sim  Não  
 Se sim, Qual? \_\_\_\_\_ Quantas vezes por semana? \_\_\_\_\_
12. Seu filho frequenta escola ou creche?  
 Sim  Não Se sim, quantas horas por dia? \_\_\_\_\_
13. Se sim, seu filho participa das aulas de educação física na escola ou creche?  
 Sim  Não
14. Horas de sono durante a noite: \_\_\_\_\_
15. Seu filho costuma dormir durante o dia?  
 Não  
 Sim  menos de 30 minutos  de 30 minutos a 1hora  mais de 1 hora \_\_\_\_\_

### Questionário de Frequência do Consumo de Alimentos

Alimento	Frequência								
	X- Semanal							Raramente	Nunca
	1	2	3	4	5	6	7		
Balas, pirulitos, chicletes									
Achocolatados									
Chocolates									
Sorvetes/picolé									
Salgadinhos de pacote									
Biscoitos recheados									
Salgados (coxinha, quibe, pastel)									
Lanches (hamburguer, cachorro-quente)									
Batata frita									
Refrigerantes									
Suco artificial (caixinha, pó)									
Suco natural de fruta									
Café									
Frutas									
Verduras									
Legumes									
Leite									
Iogurte									
Danoninho									
Leite fermentado (yacult)									
Bebida de soja (Ades)									
Queijos, requeijão, ricota									
Manteiga									
Margarina									
Cereais integrais (arroz, pão, macarrão)									
Leguminosas (feijão, ervilha, lentilha)									
Macarrão instantâneo									
Carnes (boi, porco, frango)									
Peixe									
Fígado de boi									
Linguiça									
Ovo									
Embutidos (bacon, presunto, salsicha, mortadela)									

- Quantidade diária de água que a criança ingere: \_\_\_\_\_
- Toma mamadeira ( ) sim ( ) não . Sem sim, qual a quantidade por dia \_\_\_\_\_  
 Com engrossante/farinha ( ) achocolatado ( ) somente leite ( ) leite com açúcar ( )
- A criança costuma comer fruta ou tomar o suco de fruta após o almoço e/ou jantar? ( ) sim ( ) não
- Toma leite durante ou logo depois da refeição: ( ) sim ( ) não Se sim, qual leite: \_\_\_\_\_

Número de pessoas que normalmente realizam todas as refeições em casa na maioria dos dias: \_\_\_\_\_

Quantidade de óleo (número de latas/embalagens) gastas por mês no domicílio: \_\_\_\_\_

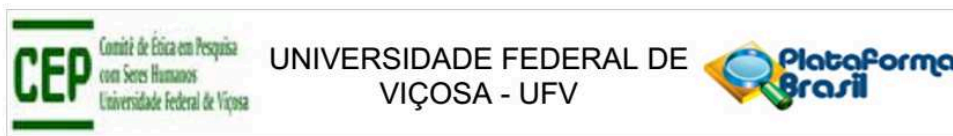
Utiliza gordura de porco? ( ) Sim ( ) Não

Se sim, quantidade utilizada por mês: \_\_\_\_\_

Quantidade de sal (em kg) gasto por mês no domicílio: \_\_\_\_\_

Quantidade de açúcar (em kg) gasto por mês no domicílio: \_\_\_\_\_

## Anexo F – Aprovação do Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Associação do padrão alimentar com alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade

**Pesquisador:** Sylvia do Carmo Castro Franceschini

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37866814.3.0000.5153

**Instituição Proponente:** Departamento de Nutrição e Saúde

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 892.476

**Data da Relatoria:** 09/12/2014

#### Apresentação do Projeto:

O projeto trata-se de um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, tendo como unidade de estudo o indivíduo. Serão avaliadas crianças com idades entre 4 e 7 anos que foram acompanhadas pelo Programa de Apoio à Lactação (PROLAC) nos primeiros meses de vida. Para avaliação dos fatores de risco cardiometabólicos nas crianças serão realizadas as seguintes avaliações: aplicação de questionários, realização de exames bioquímicos, avaliação antropométrica e de composição corporal (incluindo a utilização do DEXA). As crianças serão submetidas às avaliações citadas em um único momento. Todas as crianças receberão retorno das avaliações realizadas, através de atendimento nutricional individualizado.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre o padrão alimentar e as alterações metabólicas e de composição corporal em crianças de 4 a 7 anos de idade do município de Viçosa, Minas Gerais.

Objetivo Secundário:

- Determinar o padrão alimentar da população estudada;
- Caracterizar a população estudada quanto aos parâmetros antropométricos, de composição e

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Edifício Arthur Bernardes, piso inferior  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **Fax:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br