

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Aline Stangherlin Martins

RESISTÊNCIA À INSULINA NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Belo Horizonte
2017

Aline Stangherlin Martins

RESISTÊNCIA À INSULINA NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como pré-requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Ann Kristine Jansen

Belo Horizonte
2017

M386r Martins, Aline Stangherlin.
Resistência à insulina na Neurofibromatose tipo 1[manuscrito]. /
Aline Stangherlin Martins. - - Belo Horizonte: 2017.
137f.: il.
Orientador: Nilton Alves de Rezende.
Coorientador: Ann Kristine Jansen.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina.

1. Neurofibromatose 1. 2. Resistência à Insulina. 3. Diabetes Mellitus
tipo 2. 4. Adiponectina. 5. Composição Corporal. 6. Dissertações
Acadêmicas. I. Rezende, Nilton Alves de. II. Jansen, Ann Kristine. III.
Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QZ 380



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR

Jaime Arturo Ramírez

VICE-REITORA

Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Denise Maria Trombert de Oliveira

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Adelina Martha dos Rei

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Tarcizo Afonso Nunes

VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA

Humberto José Alves

COORDENADOR GERAL DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Luiz Armando Cunha de Marco

SUBCOORDENADOR GERAL DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Edson Samesima Tatsuo

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Valéria Maria Augusto

**COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Marcus Vinícius Melo de Andrade

Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Gilda Aparecida Ferreira

Rosângela Teixeira

Paulo Caramelli

Suely Meirelles Rezende

Mônica Maria Teixeira



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO



FOLHA DE APROVAÇÃO

RESISTÊNCIA À INSULINA NA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

ALINE STANGHERLIN MARTINS

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Nilton Alves de Rezende - Orientador
UFMG


Prof. Ann Kristine Jansen
UFMG


Prof. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz
UFMG


Prof. Karin Gonçalves Soares Cunha
UFF


Prof. Joana Ferreira do Amaral
UFOP


Prof. Bruno de Melo Carvalho
UPE

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2017.

*À minha família: mãe, André, Eduardo e
Rafaela. O bem mais precioso que Deus me
deu.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por permitir mais esse passo na minha caminhada.

À minha mãe, por todo apoio, incentivo, paciência e por sempre dizer: “tudo vai dar certo, você tem que acreditar em você”.

Ao André por todo companheirismo, amor, apoio e paciência, além da participação ativa nas leituras da qualificação, tese e artigos.

Ao meu pequeno príncipe Eduardo, pelos abraços, beijinhos e carinhos, por dizer que me ama e que sou a mãe mais maravilhosa do mundo. Palavras que me acalmaram em tantos momentos difíceis.

Ao professor Nilton Alves de Rezende, por mais uma vez me aceitar como orientanda, por confiar no meu trabalho, me apoiar, me auxiliar e me incentivar em todos esses anos de pesquisa.

À professora Ann Kristine Jansen, pelo exemplo profissional, por ter me apoiado desde o início da minha carreira acadêmica, por toda disponibilidade, dedicação e apoio em todos os momentos.

Ao professor Luiz Oswaldo Rodrigues Carneiro, por todo apoio, disponibilidade, dedicação e todas as sugestões.

À Camila Maria de Matos, por toda dedicação e apoio no seu período de iniciação científica e mesmo depois dele.

À professora Débora Marques de Miranda, por oferecer seu laboratório e seu apoio em vários momentos dessa pesquisa.

À professora Sandhi Maria Barreto por disponibilizar o banco de dados do estudo ELSA para realização da primeira etapa da pesquisa, pela disponibilidade, apoio e sugestões no primeiro artigo.

À professora Maria de Fátima Hausen Sander Diniz pela disponibilidade, apoio e sugestões no primeiro artigo e na qualificação.

À professora Simone de Vasconcelos e ao professor Henrique Torres por todas as sugestões na qualificação.

Ao professor Vicent Riccardi, pelas sugestões e ideias no primeiro artigo.

Ao Márcio, pela amizade, parceria, sugestões e por me auxiliar nos momentos de crise.

Às amigas do CRNF, Juliana Souza e Pollyana Batista, pelas sugestões, parceria e companheirismo.

À Luiza Rodrigues pela ideia inicial da pesquisa.

Aos colegas do laboratório de medicina molecular e INCT, Daniela Valadão, Luiza Martins, Nathália, Stephanie, Paulo e Kátia, por todo auxílio e orientação que me ofereceram nesse período.

À enfermeira Vera e técnica de enfermagem Eliane do CRNF, pela disponibilidade e auxílio na coleta de amostras de sangue e na busca pelos voluntários para participar da pesquisa.

À Jéssica, pelo auxílio na coleta de amostras de sangue.

A todos os pacientes do CRNF e voluntários que participaram da pesquisa e se mostraram sempre disponíveis para tudo que precisei.

Aos meus amigos e familiares que sofreram comigo e torceram por mim em todos os momentos dessa caminhada.

Ao CNPQ, FAPEMIG e CAPES pelo financiamento do projeto e bolsa de estudos.

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério; é que tem mais chão nos meus olhos do que o cansaço nas minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza nos meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”.

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: Dados sugerem menor ocorrência de diabetes *mellitus* (DM) em indivíduos com neurofibromatose tipo 1 (NF1). O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a forma presente em cerca de 90% dos casos de DM e está associado à resistência à insulina (RI). **Objetivo:** Avaliar as características metabólicas e nutricionais relacionadas à RI em indivíduos com NF1 e comparar com indivíduos sem a doença. **Métodos:** Este estudo foi realizado em duas etapas. Na etapa 1, estudaram-se os níveis de glicemia de jejum de indivíduos com NF1 atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatoses da Universidade Federal de Minas Gerais (CRNF-UFMG) por meio de uma revisão dos prontuários médicos. Foram registrados os dados de peso corporal, estatura e glicemia de jejum. A glicemia de jejum dos indivíduos com NF1 foi comparada com uma amostra de participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC), na proporção de um caso para três controles. Na Etapa 2, foram selecionados indivíduos com NF1 atendidos no CRNF-UFMG pareados por sexo, idade e IMC com controles provenientes da comunidade. Os participantes foram submetidos a anamnese, avaliação nutricional e dietética e coleta de amostras de sangue para avaliação dos níveis de glicemia, insulina, hemoglobina glicada, perfil lipídico e adipocitocinas. Os indicadores *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), *Homeostasis Model Assessment Beta Cell Function* (HOMA-Beta); *Homeostasis Model Assessment Adiponectin* (HOMA-AD), *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*(QUICKI) e Relação Adiponectina/Leptina (RAL) foram utilizados para determinar a RI. **Resultados:** A Etapa 1, incluiu 57 prontuários de indivíduos com NF1 e 171 controles ELSA. Os resultados indicaram menor mediana de glicemia de jejum (NF1: 86,0 mg/dL (81,0 – 95,5); controle: 102,0 mg/dL (96,0 – 108,0), $p < 0,001$), bem como menor prevalência (NF1: 16%; controles: 63%, $p < 0,001$) e chance (OR: 0,11; IC95%: 0,07 – 0,19) de desenvolver glicemia de jejum elevada no grupo NF1. Na etapa 2, foram avaliados 40 indivíduos com NF1 e 40 controles. O HOMA-AD foi significativamente menor no grupo NF1 (NF1: 1,0 (0,5 – 1,7); controle: 1,9 (1,0 – 4,1), $p = 0,003$). A RAL foi significativamente maior no grupo NF1 (NF1: 3,8 (2,1 – 12,6); controles: 1,2 (0,7 – 2,1), $p = 0,003$). Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao HOMA-IR, HOMA-Beta e QUICKI. Em relação às características nutricionais, o peso (NF1: 60,8 ± 13,1 kg; controles: 68,6 ± 14,5 kg; $p < 0,001$), a estatura (NF1: 1,57 m (1,51 – 1,63); controles: 1,62 m (1,57 – 1,74), $p < 0,001$), a massa livre de gordura (NF: 43,7 ± 7,9 kg; controles: 47,2 ± 9,4 kg, $p = 0,036$), percentual de gordura (NF1: 26,9 ± 8,1 kg; controles: 30,6 ± 7,3 kg, $p = 0,015$), massa gorda (NF1: 16,9 ± 7,5 kg; controles: 21,3 ± 8,1 kg, $p = 0,036$) e a água corporal (NF1: 31,4 ± 6,1; controles: 34,1 ± 7,4 L, $p < 0,001$) foram significativamente menores no grupo NF1. Em relação às características metabólicas, a glicemia de jejum dos indivíduos com NF1 foi significativamente menor que dos controles (NF1: 83,5 mg/dL (78,0 – 90,0); controles: 86,0 mg/dL (83,0 – 94,0), $p = 0,008$). Os níveis de adiponectina foram significativamente maiores (NF1: 23,7 µg/mL (17,0 – 39,4); controles: 15,0 µg/mL (11,3 – 20,9), $p < 0,001$) e os de visfatina (NF1: 118,2 ng/mL (105,8 – 124,8); controles: 138,2 ng/mL (125,5 – 147,7), $p = 0,001$) significativamente menores nos indivíduos com NF1. Não foram observadas diferenças significativas em relação aos níveis de glicemia duas horas pós 75 g de dextrosol, insulina, hemoglobina glicada, leptina e resistina. O HOMA-AD apresentou correlação significativa com os outros marcadores de RI (HOMA-IR, HOMA-Beta, QUICKI e RAL), com as características nutricionais (IMC, circunferência da cintura, relação cintura/estatura, massa gorda e massa livre de gordura), com os indicadores de DM (glicemia jejum, glicemia

pós dextrosol e hemoglobina glicada), com os lipídeos séricos (VLDL e triglicérides) e com adipocitocinas (adiponectina, leptina, visfatina). A RAL apresentou correlação inversa com a massa gorda, IMC, leptina e visfatina e correlação direta com adiponectina. De acordo com o modelo de regressão linear múltipla, os níveis de triglicérides, visfatina e a massa gorda influenciaram significativamente o HOMA-AD e os níveis de glicemia, visfatina, a massa gorda e a circunferência da cintura influenciaram significativamente a RAL. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo sugerem que a menor massa gorda, menores níveis de glicemia de jejum, visfatina e HOMA-AD e maiores níveis de adiponectina e relação RAL podem estar relacionadas à maior sensibilidade à insulina e ocorrência de DM2 em indivíduos com NF1.

Palavras-chave: Resistência à insulina, Adipocitocinas, Neurofibromatose tipo 1, Diabetes *Mellitus* tipo 2, Composição corporal.

ABSTRACT

Introduction: Data suggests a lower occurrence of diabetes *mellitus* (DM) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). The type 2 diabetes *mellitus* (DM2) is the form present in about 90% of cases of DM and it is associated with insulin resistance (IR). **Objective:** To evaluate metabolic and nutritional characteristics related to IR in individuals with NF1 compared to individuals without the disease. **Methods:** This study was realized in two phases. In phase one, we study the fasting blood glucose levels (FBG) in individuals with NF1 from the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center of Federal University of Minas Gerais (CRNF-UFGM) by through a review of medical records. The weight, height and FBG levels data were recorded. The FBG levels of individuals with NF1 was compared to a sample of participants in the Study of Adult Health Longitudinal (ELSA) matched by sex, age and body mass index (BMI), in the proportion of one case for each three controls. In phase two, we selected individuals with NF1 from the CRNF-UFGM matched by sex, age and BMI with controls from the community. The participants underwent anamnesis, dietary and nutritional assessment and collection of blood samples for evaluation of glycemic profile, insulin, glycosylated hemoglobin, lipid profile and adipocytokines. The indicators Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), Homeostasis Model Assessment Beta Cell Function (HOMA-Beta); Homeostasis Model Assessment Adiponectin (HOMA-AD), Quantitative insulin sensitivity index (QUICKI), and Adiponectin/Leptin ratio (ALR) were used to determine IR. **Results:** In the phase 1, were included 57 medical records of individuals with NF1 and 171 ELSA controls. The results showed a lower median of FBG (NF1: 86.0 mg/dL (81.0 to 95.5); controls: 102.0 mg/dL (96.0 – 108.0), $p < 0.001$) and a lower prevalence (NF1: 16%; controls: 63%, $p < 0.001$) as well as lower chance (OR: 0.11; 95% CI: 0.07 to 0.19) of developing high FBG levels in the NF1 group. In phase 2, were evaluated 40 individuals with NF1 and 40 controls. HOMA-AD was significantly lower in the NF1 group (NF1: 1.0 (0.5 – 1.7); control: 1.9 (1.0 – 4.1), $p = 0.003$). ALR was significantly higher in the NF1 group (NF1: 3.8 (2.1 – 12.6); controls: 1.2 (0.7 – 2.1), $p = 0.003$). No differences were observed between the groups in relation to HOMA-IR, HOMA-Beta and QUICKI. About nutritional characteristics, weight (NF1: 60.8 ± 13.1 kg, controls: 68.6 ± 14.5 kg, $p < 0.001$), height (NF1: 1.57 m (1.51 – 1.63), controls: 1.62 m (1.57 – 1.74), $p < 0.001$), fat free mass (NF1: 43.7 ± 7.9 kg, controls: 47.2 ± 9 , $p < 0.001$), $p = 0.036$), fat percentage (NF1: 26.9 ± 8.1 kg, controls: 30.6 ± 7.3 kg, $p = 0.015$), fat mass (NF1: 16.9 ± 7.5 kg; controls: $21,3 \pm 8,1$ kg, $p = 0,036$) and body water (NF1: 31.4 ± 6.1 , controls: 34.1 ± 7.4 L, $p < 0.001$) were significantly lower in NF1 group. In relation to the metabolic characteristics, the FBG levels of NF1 subjects was significantly lower than the controls (NF1: 83.5 mg/dL (78.0 – 90.0), control: 86.0 mg/dL (83.0 – 94.0), $p = 0.008$). Adiponectin levels were significantly higher (NF1: 23.7 μ g/mL (17.0 – 39.4); controls: 15.0 μ g/mL (11.3 – 20.9), $p < 0.001$) and visfatin levels (NF1: 118.2 ng/mL (105.8 – 124.8), controls: 138.2 ng/mL (125.5 – 147.7), $p = 0.001$) were significantly lower in subjects with NF1. No significant differences were observed in blood glucose levels two hours after 75 g of dextrosol, insulin, glycosylated hemoglobin, leptin and resistin. HOMA-AD showed a significant correlation with other markers of IR (HOMA-IR, HOMA-Beta, QUICKI and ALR), with nutritional characteristics (BMI, waist circumference, waist/height ratio, fat mass and fat free mass), with the DM indicators (FBG, glycemia post-dextrosol and glycosylated hemoglobin), with serum lipids (VLDL and triglycerides) and adipocytokines (adiponectin, leptin, visfatin). ALR presented inverse correlation with fat mass, BMI, leptin, visfatin and direct correlation with

adiponectin. According to the multiple linear regression model, the triglycerides, fat mass and visfatin significantly influenced HOMA-AD and FBG, visfatin, fat mass and waist circumference significantly influenced RAL. **Conclusion:** The results of this study suggests that lower fat mass, FBG, visfatin and HOMA-AD levels and higher adiponectin levels and ALR may be related to a high insulin sensitivity and lower occurrence of DM2 in NF1 individuals.

Keywords: Insulin Resistance, Adipocytokines, Neurofibromatosis type 1, type 2 Diabetes *Mellitus*, Body composition.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	Resumo da construção das hipóteses para esta tese.....	28
FIGURA 2:	Imagens das lesões que constituem critérios diagnósticos para a Neurofibromatose do tipo 1.	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Características dos indivíduos com NF1 e controles participantes da etapa 1 do estudo, Belo Horizonte 2014.	83
TABELA 2:	Mediana de glicemia de jejum e prevalência de valores normais e elevados de glicemia de jejum de indivíduos com NF1 e controles participantes da etapa 1 do estudo, Belo Horizonte, 2014.	84
TABELA 3:	Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	85
TABELA 4:	Crítérios diagnósticos e escala de gravidade das pessoas com NF1 (n = 40), Belo Horizonte, 2014.	85
TABELA 5:	Antropometria e composição corporal dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	86
TABELA 6:	Valores medianos de calorias, macronutrientes, zinco, magnésio, selênio e vitamina D dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	87
TABELA 7:	Avaliação dos níveis de glicemia (jejum e pós dextrosol), hemoglobina glicada e insulina em indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	87
TABELA 8:	Avaliação do perfil lipídico dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	88
TABELA 9:	Avaliação dos níveis de adipocitocinas em indivíduos com NF1 e controles ajustados por massa gorda, Belo Horizonte, 2014.	88
TABELA 10:	Avaliação da RI de acordo com os índices HOMA, QUICKI e RAL em indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.	89
TABELA 11:	Características nutricionais e metabólicas que apresentaram correlação significativa com o HOMA-AD considerando todos os indivíduos do estudo (n = 80), Belo Horizonte, 2014.	90
TABELA 12:	Variáveis de influenciam de forma significativa o HOMA-AD de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla, Belo Horizonte, 2014.	90
TABELA 13:	Variáveis de influenciam de forma significativa a RAL de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla, Belo Horizonte, 2014.	91

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1:	Critérios para o diagnóstico da NF1 - A presença de dois ou mais dos critérios abaixo é suficiente para o diagnóstico confirmado da NF1 (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).....	31
QUADRO 2:	Tamanho amostral mínimo necessário para cada um dos grupos, considerando diferentes níveis de DMS e poder do teste.....	73
QUADRO 3:	Gravidade da NF1 segundo Riccardi e Kleiner (1977).....	75
QUADRO 4:	Interpretação dos valores de percentual de gordura (LOHMAN, 1992).....	77
QUADRO 5:	Valores referênciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.....	81
QUADRO 6:	Equações para o cálculo dos índices HOMA-IR, HOMA-Beta, HOMA-AD, QUICKI e RAL.....	81

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

μ U	microunidades
Acetil CoA	acetilcoenzima A
ADA	<i>American Diabetics Association</i>
AGL	ácidos graxos livres
AGM	ácidos graxos monoinsaturados
AGP	ácidos graxos poli-insaturados
AgRP	peptídeo agouti-related
AGS	ácidos graxos saturados
AMPc	adenosina monofosfato cíclica
Apo A/B	apolipoproteína A/B
AVE	acidente vascular encefálico
BIA	bioimpedância
CC	circunferência da cintura
CDC/NCHS	<i>Centers of Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics</i>
cm	centímetros
CRNF-UFMG	Centro de Referência em Neurofibromatoses da Universidade Federal de Minas Gerais
CT	colesterol total
CV	coeficiente de variação
DEXA	absorção de raios x de dupla energia
dL	decilitro
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2
DMS	diferença mínima significativa
DV	doença vascular
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
FSIVGTT	<i>Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test</i>
g	grama
GAP	domínio da proteína ativadora de guanosina trifosfatase ativa

GDP	guanosina trifosfatase inativa
GIP	<i>glucose-dependent insulintropic polypeptide</i>
GLP1	<i>glucagon-like peptide 1</i>
GLUT	transportador de glucose
GTP	guanosina trifosfatase ativa
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA-AD	<i>Homeostasis Model Assessment Adiponectin</i>
HOMA-Beta	<i>Homeostasis Model Assessment Beta Cell Function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
IAM	infarto agudo do miocárdio
IAV	Índice de Adiposidade Visceral
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF-I	<i>Insulin-like growth factor-I</i>
IkK	Ikappa kinase
IkKB	Ikappa B kinase
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
IRR	<i>Insulin Receptor-Related Receptor</i>
IRS -1	<i>Insulin receptor substrate -1</i>
IRS -2	<i>Insulin receptor substrate -2</i>
JNK	C-jun N-terminal kinase
kcal	quilocalorias
kDA	quilo dalton
kg	quilogramas
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Log	Logarítimo
m ²	metros quadrados
mcg	microgramas
MCL	mancha café com leite
MG	massa gorda

mg	miligrama
mL	mililitros
MLG	massa livre de gordura
mm	milímetros
mMol	milimol
NAMPT	nicotinamida fosforribosiltransferase
NEPA/UNICAMP	Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação da Universidade Estadual de Campinas
NF	neurofibromatose
NF1	neurofibromatose tipo 1
NF-KB	fator nuclear kB
ng	nanograma
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NPY	neuropeptídeo Y
OR	Odds Ratio
PAL	produto do acúmulo de lipídeos
PG	percentual de gordura
PI3 q	fosfatidilinositol 3-quinase
PKA	proteína Quinase A
PKC	proteína Quinase C
POMP	pro-opiomelanocorticona
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QFSA	Questionário Semiquantitativo de Frequência Alimentar
QUICK	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
R	resistência
RAL	Relação Adiponectina/Leptina
Ras	gene regulador do crescimento celular
RCE	relação cintura/estatura
RCF	força centrífuga relativa
RI	resistência à insulina
RNA m	ácido ribonucléico mensageiro
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
SSPI	<i>Steady-state plasma insulin</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos

TG	triglicerídeos
TLR-4	<i>Toll like receptors 4</i>
TNFR	receptor de TNF
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TTGO	teste de tolerância oral a glicose
U	unidades
VET	Valor Energético Total
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	<i>World Health Organization</i>
Xc	reactância
Z	impedância

SUMÁRIO

POR QUE ESTOU AQUI?	23
1 INTRODUÇÃO	25
1.1 HIPÓTESES	27
2 OBJETIVO	29
2.1 OBJETIVO GERAL	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3 REVISÃO DA LITERATURA	30
3.1 NEUROFIBROMATOSE TIPO 1	30
3.1.1 Conceito	30
3.1.2 Prevalência	30
3.1.3 Aspectos genéticos	30
3.1.4 Diagnóstico	31
3.1.5 Manifestações clínicas	31
3.2 ASPECTOS NUTRICIONAIS NA NF1	34
3.3 DIABETES MELLITUS	35
3.3.1 Conceito	35
3.3.2 Epidemiologia	36
3.3.3 Diagnóstico	36
3.3.4 Tipos de DM	36
3.3.5 Consequências	37
3.3.6 Diabetes Mellitus e NF1	37
3.4 RESISTÊNCIA À INSULINA	38
3.4.1 Definição	38
3.4.2 Etiopatogenia	39
3.4.3 Epidemiologia	41
3.4.4 Métodos para avaliação da RI	41
3.4.4.1 Teste de tolerância à insulina	42
3.4.4.2 Teste de supressão de insulina	42
3.4.4.3 Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico.....	42
3.4.4.4 Insulinemia de jejum	43
3.4.4.5 Teste de tolerância oral à glicose com dosagem de insulina (TTGO)	43
3.4.4.6 Teste de tolerância endovenoso à glicose com amostras frequentes (técnica do modelo mínimo ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test - FSIVGTT).....	44
3.4.4.7 Homeostasis Model Assessment (HOMA)	44
3.4.4.8 Homeostasis Model Assessment Adiponectin (HOMA-AD)	45
3.4.4.9 Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI).....	46
3.4.4.10 Outros métodos para avaliar RI	46

3.5	<i>ASPECTOS NUTRICIONAIS RELACIONADOS A RI</i>	47
3.5.1	Excesso de peso	47
3.5.1.1	Avaliação da gordura corporal	49
3.5.1.2	Índice de massa corporal	49
3.5.1.3	Circunferência da cintura	50
3.5.1.4	Relação cintura/estatura	51
3.5.1.5	Bioimpedância	51
3.5.2	Nutrientes	54
3.5.2.1	Carboidratos	54
3.5.2.2	Lipídeos	57
3.5.2.3	Zinco	58
3.5.2.4	Magnésio	59
3.5.2.5	Cromo	59
3.5.2.6	Selênio	59
3.5.2.7	Vitamina D	60
3.5.2.8	Avaliação dos nutrientes na dieta	60
3.6	<i>ADIPOCITOCINAS E RI</i>	62
3.6.1	Adiponectina	63
3.6.2	Leptina	65
3.6.3	Relação adiponectina/Leptina	67
3.6.4	Resistina	67
3.6.5	Visfatina	68
4	<i>PACIENTES E MÉTODOS</i>	70
4.1	<i>ETAPA 1</i>	70
4.1.1	População	70
4.1.2	Coleta e análise dos dados	71
4.1.3	Análises estatísticas	71
4.2	<i>ETAPA 2</i>	72
4.2.1	População	72
4.2.1.1	Grupo NF1	72
4.2.1.2	Grupo controle	72
4.2.2	Cálculo da amostra	73
4.2.3	Aspectos éticos	73
4.2.4	Coleta e análise de dados	74
4.2.4.1	Recrutamento dos participantes	74
4.2.4.2	Procedimentos realizados	74
4.2.4.2.1	Anamnese	74
4.2.4.2.2	Avaliação nutricional	75
4.2.4.2.3	Avaliação dietética	77
4.2.4.2.4	Avaliação bioquímica	79
4.2.4.2.5	Avaliação da resistência à insulina	81
4.2.5	Análises estatísticas	82
5	<i>RESULTADOS</i>	83
5.1	<i>ETAPA 1</i>	83
5.2	<i>ETAPA 2</i>	84

5.2.1	Características gerais da amostra	84
5.2.2	Características nutricionais	85
5.2.2.1	Antropometria e composição corporal	85
5.2.2.2	Dieta	86
5.2.3	Características metabólicas.....	87
5.2.3.1	Níveis de glicemia, insulina e hemoglobina glicada.....	87
5.2.3.2	Perfil lipídico.....	88
5.2.3.3	Adipocitocinas	88
5.2.4	Resistência à insulina	89
5.2.5	Análises de correlação	89
5.2.6	Análises de regressão	90
6	DISCUSSÃO.....	92
7	CONCLUSÕES	100
8	PERSPECTIVAS FUTURAS	101
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS.....	124
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS - GRUPO CONTROLE	126
	APÊNDICE C - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NUTRICIONAL	128
	APÊNDICE D - ARTIGO COMPLETO PUBLICADO EM PERIÓDICO	130
	ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	136

POR QUE ESTOU AQUI?

Este trabalho representa uma grande conquista para minha vida profissional. Minha trajetória teve influência de grandes profissionais, sendo que dois deles tive o privilégio de conhecer desde a infância: Dr. Mauro Kleber Souza e Silva e Dr. Nilton Alves de Rezende.

No ano de 1997, aos 17 anos, com aquela indecisão sobre que profissão seguir, Dr. Mauro Kleber me apresentou a ciência da nutrição e por ela me apaixonei.

Após me formar fui trabalhar como nutricionista no hospital Semper. O hospital recebia estagiários de nutrição e percebi que adorava ensinar. Me candidatei a uma vaga para professor no Centro Universitário de Belo Horizonte e passei. Vi que ensinar era o meu dom e era o que eu queria fazer. Posteriormente, abriu uma vaga para professor substituto na Universidade Federal de Minas Gerais, passei no processo seletivo e tive o prazer de conhecer e trabalhar com a professora Ann Kristine Jansen. Lembro-me como se fosse hoje da professora Ann me dizendo: “se quer seguir carreira acadêmica precisa fazer mestrado e doutorado”.

A professora Ann me apresentou o professor Henrique Oswaldo da Gama Torres e juntos escrevemos meu projeto de mestrado. Porém, o professor Henrique me explicou que eu precisava de um orientador, pois na época ele só podia ser meu coorientador. Foi então que reencontrei o professor Nilton Alves, expliquei sobre o projeto e ele se prontificou a me orientar. Desenvolvi no mestrado um projeto sobre nutrição enteral domiciliar em pacientes com doenças neurológicas e após minha defesa o professor Nilton me apresentou ao professor Luíz Oswaldo Carneiro Rodrigues e juntos me ensinaram sobre as Neurofibromatoses.

Comecei a acompanhar os atendimentos ambulatoriais, conhecer os pacientes, participar das reuniões e aos poucos me tornei parte dessa equipe maravilhosa que acompanha e pesquisa sobre essa doença que ainda tem muitos pontos de interrogação a serem respondidos.

A hipótese para o doutorado surgiu da dissertação de mestrado de Luiza de Oliveira Rodrigues. Após várias pesquisas na literatura verificamos que os dados apontavam para uma menor ocorrência de DM2 nos indivíduos com NF1. Entretanto, o motivo era desconhecido. Dessa forma escrevemos o projeto de doutorado e os resultados estão apresentados nessa tese.

A partir desse trabalho publicamos um artigo, apresentamos dois pôsteres na NF Conference nos anos de 2015 e 2016 e temos um outro artigo já submetido a revista *Archives of Endocrinology and Metabolism*.

Sou imensamente grata aos professores Nilton, Luiz Oswaldo, Henrique e Ann pela oportunidade e por todas as contribuições, tanto profissionais quanto pessoais, para que esse trabalho pudesse ser realizado. Espero ter contribuído, ao menos um pouco, para compreender mais um aspecto da Neurofibromatose tipo 1, e que muitos outros trabalhos possam surgir a partir desses resultados.

1 INTRODUÇÃO

A neurofibromatose tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante, causada por mutações herdadas ou novas no cromossomo 17. Estas mutações resultam em disfunção de uma proteína supressora do crescimento tumoral chamada neurofibromina, que está envolvida no controle do crescimento e/ou comportamento de vários tecidos (RICCARDI, 2010). NF1 é a doença monogênica humana mais comum, com uma prevalência estimada em cerca de 1:3.500 indivíduos (RADTKE et al., 2007; BLAKELEY; PLOTKIN, 2016).

As principais características clínicas da NF1 são as manchas café com leite (MCL), neurofibromas cutâneos, subcutâneos, paraespinais e plexiformes, efélides axilares e/ou inguinais, nódulos de Lisch na íris, gliomas ópticos, tumores benignos e/ou malignos da bainha dos nervos periféricos (PASMANT et al., 2012; RODRIGUES et al., 2014; BLAKELEY; PLOTKIN, 2016) e displasias ósseas, como pseudoartrose da tíbia, displasia do esfenoide, cifoescoliose distrófica, entre outras (FRIEDMAN, 2014). É uma doença multisistêmica com possibilidade de comprometimento oftalmológico, osteomuscular, cardiovascular, endócrino, do sistema nervoso central e periférico e da aprendizagem (SOUZA et al., 2009).

A sobrevivência das pessoas com NF1 é significativamente menor do que a população em geral (RASMUSSEN; YANG; FRIEDMAN, 2001). Estudos têm mostrado uma redução da expectativa de vida de oito a 15 anos, sendo os tumores malignos a principal causa de morte na maioria dos pacientes (ZÖLLER et al., 1995; EVANS et al., 2011; BATISTA et al., 2015).

Alguns estudos têm sugerido maior mortalidade em NF1 associada a outras doenças, incluindo as doenças vasculares (DV). Rasmussen, Yang e Friedman (2001) avaliaram atestados de óbito de 3.770 pacientes com NF1 no período de 1983 a 1997 e constataram que 658 (17,4%) óbitos foram decorrentes de DV e apenas 64 (1,7%) mortes estavam relacionadas com Diabetes *Mellitus* (DM). Masocco et al. (2011), também analisaram atestados de óbito de 632 pacientes com NF1 no período de 1995 a 2006 e constataram 101 (16%) mortes associadas a DV e apenas duas (0,3%) relacionadas ao DM.

Na população geral, a ocorrência de mortes associadas ao DM parece ser maior do que na população com NF1. Rampatige et al. (2013), em um estudo com atestados de óbito no Sri Lanka, observaram que 10% das mortes estavam relacionadas ao DM. De acordo com *International Diabetes Federation* (IDF), 8,4% dos óbitos em adultos de 20 a 74 anos, no

mundo, estão relacionados ao diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION; DIABETES ATLAS GROUP, 2015). No Brasil, as taxas de mortalidade por DM por 100 mil habitantes são de 33,7% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

A baixa incidência de mortes associadas ao DM em pacientes com NF1 é aparentemente paradoxal, uma vez que o DM é um dos principais fatores de risco para DV (BAREL et al., 2010; USLU et al., 2012). Vale ressaltar, no entanto, que o DM muitas vezes aparece como uma causa associada de morte e não como a causa principal, embora nos estudos acima, o DM tenha aparecido como a causa básica de morte (BARRETO et al., 2007).

Um estudo desenvolvido por Madubata et al. (2015) mostrou que pessoas com NF1 apresentaram chance significativamente menor de ter DM que pessoas sem a doença. Além disso, o Centro de Referência em Neurofibromatoses da Universidade Federal de Minas Gerais (CRNF-UFMG) tem experiência com mais de 900 pacientes com NF1 e não há relatos de pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e há apenas dois casos de pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1). Os motivos pelos quais a NF1 estaria associada à menor ocorrência de DM são desconhecidos.

De acordo com a *American Diabetes Association* (ADA), o DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016). A maioria dos pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade e idade superior a 40 anos, apesar de poder ocorrer em qualquer idade. Além disso, a resistência à insulina (RI) é um preditor de DM2 (GAYOSO-DIZ et al., 2013; DU et al., 2014). Ela pode estar presente por anos antes do DM2 ser diagnosticado clínica e laboratorialmente (GAST et al., 2012).

Para avaliar a RI, o “*Clamp*” euglicêmico hiperinsulinêmico é considerado o padrão ouro. Entretanto, é um método complexo e de custo elevado que, na maioria das vezes, não está disponível para estudos e prática clínica (AUSK; BOYOCO; YOANNOU, 2010). Dessa forma, uma variedade de índices mais simples têm sido propostos. Um índice validado e usado frequentemente como marcador RI é o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) (MATTHEWS et al., 1985). Além disso, estudos têm avaliado outros indicadores que podem ser capazes de identificar a RI, baseados no cálculo do HOMA, índice de massa corporal (IMC), história familiar de DM2 e níveis de triglicerídeos (TG) (STERN et al., 2005).

Mediadores produzidos pelo tecido adiposo, chamados de adipocitocinas (leptina, visfatina, resistina e adiponectina) têm efeitos sobre a homeostase da glicose, regulação do apetite,

inflamação e aterosclerose e estão associadas com RI (GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006; USLU et al., 2012). Estudos têm mostrado níveis aumentados de leptina, visfatina e resistina em pessoas com DM2 (GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006; USLU et al., 2012). A adiponectina em contraste, apresenta efeitos antidiabetes. Baixas concentrações de adiponectina têm sido encontradas em pacientes com DM e síndrome metabólica (WHITEHEAD et al., 2006; USLU et al., 2012).

Diante todos esses dados, nós levantamos a hipótese de que indivíduos com NF1 apresentam características genéticas que modificam o controle celular de utilização da glicose e/ou aspectos fenotípicos que os tornam mais sensíveis ou menos resistentes à ação da insulina, favorecendo a manutenção de menores níveis de glicose no sangue e reduzindo o risco de desenvolvimento de DM2.

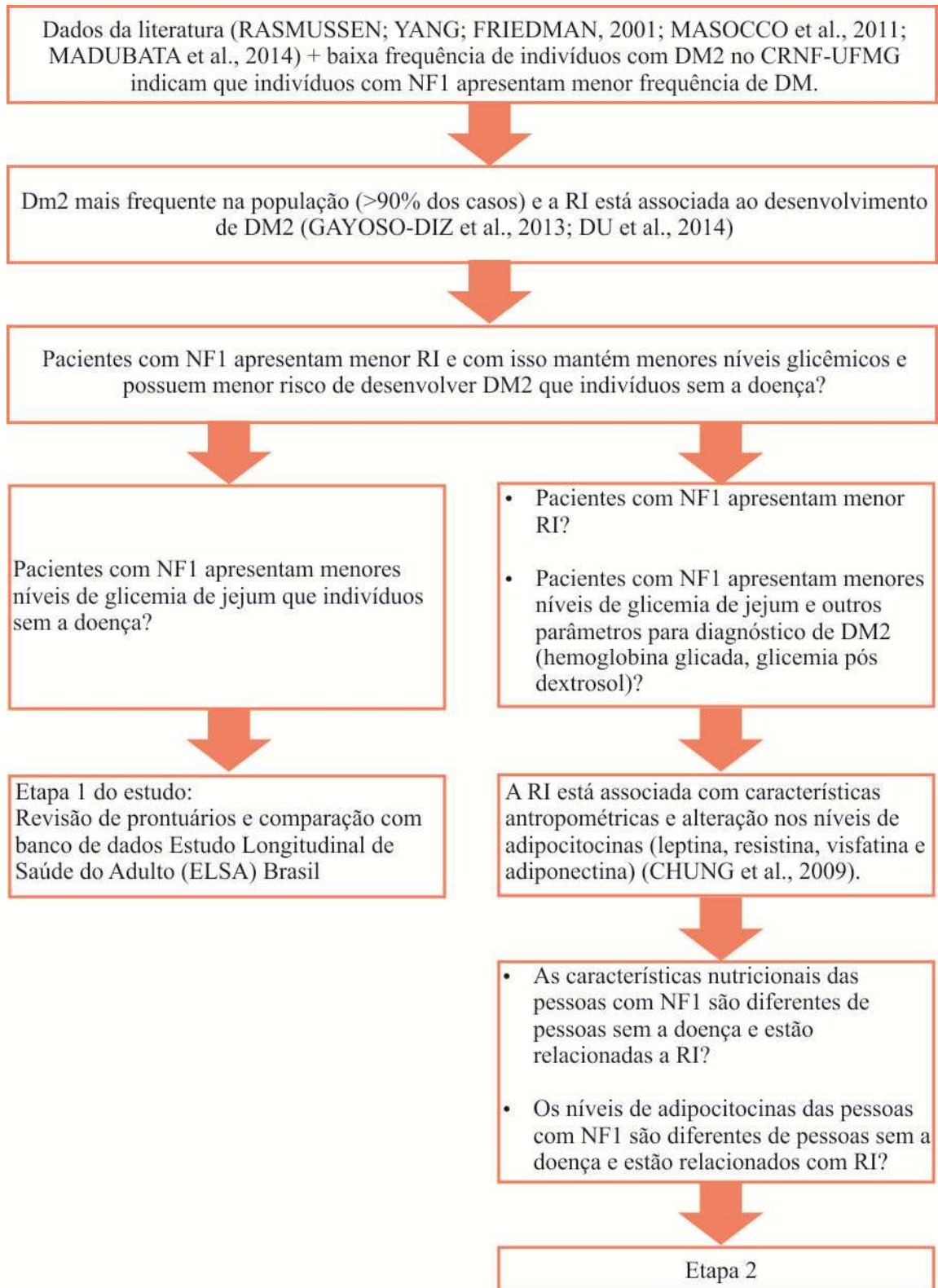
Em revisão da literatura, não foram encontrados estudos que avaliaram estes aspectos em pessoas com NF1. Entretanto, Riccardi e Eichner, em seu livro publicado em 1986, relatam que os resultados de glicemia de jejum de 233 indivíduos com NF1 revelaram-se normais (RICCARDI; EICHNER, 1986). Dessa forma, investigar características relacionadas ao metabolismo da glicose nestas pessoas, é mais um avanço no conhecimento dessa doença, que apesar de ser relativamente comum, ainda apresenta ausência de informações sobre vários aspectos, o que traz muitas incertezas tanto para os pacientes quanto para os profissionais.

1.1 HIPÓTESES

1. Indivíduos com NF1 apresentam menor RI que os não afetados pela doença;
2. indivíduos com NF1 apresentam menores níveis de glicemia de jejum e/ou outros parâmetros utilizados para diagnóstico de DM2 (glicemia pós dextrosol e hemoglobina glicada) que os não afetados pela doença;
3. indivíduos com NF1 apresentam níveis inferiores de leptina, resistina e visfatina e níveis superiores de adiponectina que indivíduos sem a doença;
4. indivíduos com NF1 apresentam características nutricionais (antropométricas e dietéticas) menos favoráveis ao aparecimento de RI e conseqüentemente ao DM2.

A Figura 1 apresenta um resumo de como foram constuídas as hipóteses deste trabalho.

FIGURA 1: Resumo da construção das hipóteses para esta tese.



2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as características metabólicas e nutricionais relacionadas à RI em indivíduos com NF1 e comparar com indivíduos não afetados pela doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e comparar a RI em indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- avaliar e comparar os níveis de glicemia de jejum, pós dextrosol e hemoglobina glicada de indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- avaliar e comparar os níveis de adipocitocinas (adiponectina, leptina, resistina e visfatina) em indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- identificar e comparar a composição corporal e a dieta de indivíduos com NF1 e voluntários não acometidos pela doença;
- verificar possíveis correlações entre RI, níveis de adipocitocinas, perfil lipídico, tecido adiposo, dieta e a gravidade da NF1.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

3.1.1 Conceito

A NF1 foi descrita em 1882 por Friedrich Daniel von Recklinghausen. É uma anomalia de neuroectodérmica constituída por manifestações clínicas que comprometem a pele, sistema nervoso, ossos, olhos e outros sistemas (ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013)

3.1.2 Prevalência

A NF1 encontra-se entre as doenças genéticas humanas mais comuns, com prevalência estimada em torno de 1:3500 indivíduos (RADTKE et al., 2007). Há variação na prevalência encontrada em diferentes estudos, de 1:2000 a 1:7800 indivíduos (DARRIGO JUNIOR et al., 2008), em função dos critérios diagnósticos que foram utilizados até o estabelecimento do consenso para o diagnóstico de NF1 em 1987 (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987). A partir de então, estima-se uma prevalência de 1:4000 indivíduos (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).

3.1.3 Aspectos genéticos

A NF1 é parte do grupo de Rasopatias, causadas por mutações em genes das vias RAS-MAPK (TORRES et al., 2016). O gene NF1 localiza-se no cromossomo 17 (lócus 17q11.2) e codifica uma proteína citoplasmática constituída de 2818 aminoácidos e de peso molecular de 280kDa, chamada neurofibromina. A proteína é expressa em todas as células, mas o nível de expressão é mais alto nos neurônios, células de Schwann, células gliais e leucócitos. É uma proteína multifuncional envolvida na regulação de muitas vias relacionadas ao crescimento e proliferação celular (ABRAMOWICZ; GOS, 2014).

A neurofibromina contém, em sua estrutura, o domínio da proteína ativadora de guanosina trifosfatase (GTPase) (GAP), que atua na regulação de Ras. Em células saudáveis, Ras regula o crescimento, proliferação, diferenciação, transformação e apoptose, mais frequentemente na

sua conformação inativa (Ras-GDP). Ras-GTP (ativo), em contraste, estimula as vias pró crescimento (BLAKELEY; PLOTKIN, 2016). A perda da expressão da neurofibromina resulta no aumento da atividade de Ras e crescimento celular (GUTMANN et al., 2012;BLAKELEY; PLOTKIN, 2016).

A NF1 é herdada dos pais em cerca de 50% dos casos. Os demais pacientes não apresentam história familiar da doença, demonstrando alta incidência de novas mutações (SOUZA et al., 2009). A doença afeta todas as raças e ambos os sexos (ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013).

3.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico da NF1 é clínico e baseia-se no achado de pelo menos dois critérios diagnósticos de acordo com o Consenso do NIH (QUADRO 1) (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).

QUADRO 1: Critérios para o diagnóstico da NF1 - A presença de dois ou mais dos critérios abaixo é suficiente para o diagnóstico confirmado da NF1 (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).

N	Critérios
1	Seis ou mais manchas café-com-leite com diâmetros superiores a 0,5 cm no pré-púbere e 1,5 cm no pós-púbere
2	Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme
3	Efélides símilis em áreas de dobras (regiões axilares e inguinais)
4	Displasia da asa do esfenóide ou afilamento da cortical dos ossos longos, com ou sem pseudoartrose
5	Dois ou mais nódulos de Lisch
6	Glioma óptico
7	Pelo menos um parente de primeiro grau (pai, irmão, filho) com diagnóstico confirmado de NF1

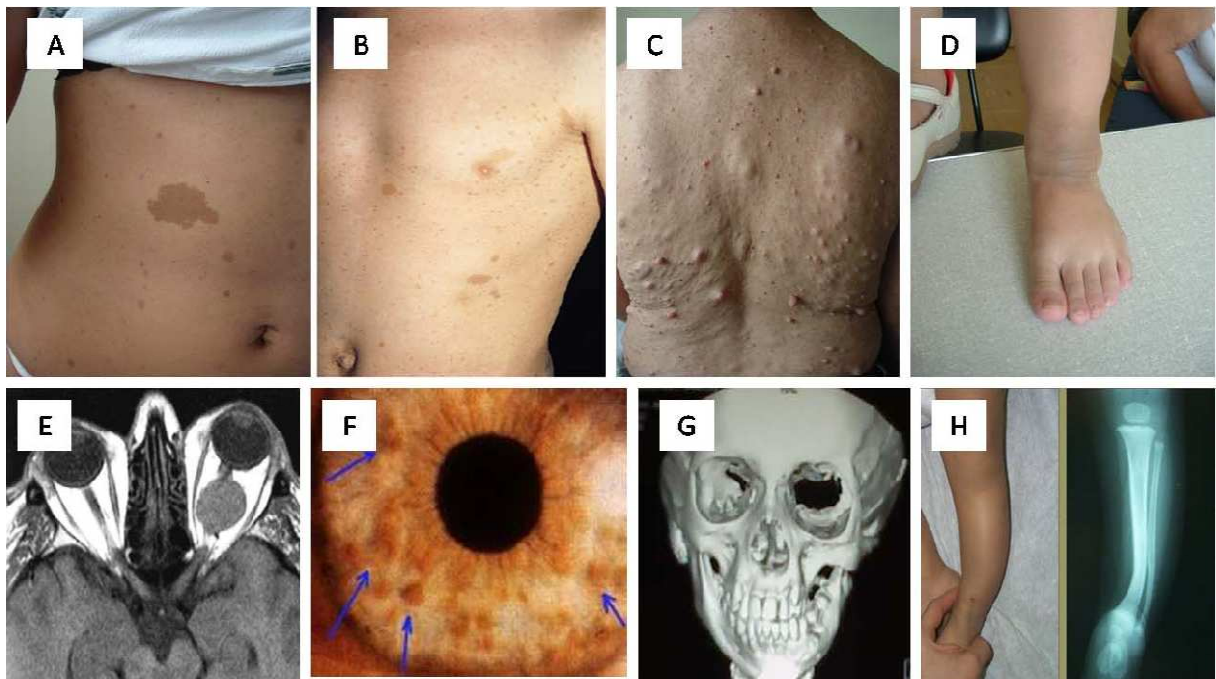
Fonte: National Institute of Health (1987).

3.1.5 Manifestações clínicas

A expressão fenotípica na NF1 é extremamente variada. Indivíduos com a mesma mutação e da mesma família podem exibir características clínicas diferentes (SOUZA et al., 2009; KIM; CHEON, 2014). As principais características clínicas são as MCL, neurofibromas cutâneos e plexiformes, falsas efélides axilares e/ou inguinais, nódulos de Lisch, gliomas ópticos e tumores da bainha do nervo periférico (BLAKELEY; PLOTKIN, 2016)(FIGURA

2).Indivíduos com NF1 apresentam um risco aumentado de desenvolver tumores tanto benignos quanto malignos (PASMANT et al., 2012). Além disso, é uma doença multissistêmica com possibilidade de comprometimento oftalmológico, osteomuscular, cardiovascular, endócrino, do sistema nervoso central e periférico e da aprendizagem (SOUZA et al., 2009).

FIGURA 2: Imagens das lesões que constituem critérios diagnósticos para a Neurofibromatose do tipo 1.



Nota: A) Manchas café-com-leite; B) Efélides axilares; C) Neurofibromas cutâneos e subcutâneos; D) Neurofibroma plexiforme no tornozelo; E) Glioma óptico; F) Nódulos de Lisch; G) Displasia do esfenoide; H) Displasia da tíbia.

Fonte: Fotos obtidas de pacientes do CRNF-MG.

As MCL aparecem, na maioria das vezes, ao nascimento ou na primeira infância em 99% dos indivíduos com NF1 por volta dos três anos de idade. Elas são máculas com formato ovóide uniforme e contorno suave variando de castanho claro a escuro. Seu tamanho varia de cinco milímetros na infância e 30 milímetros na idade adulta, mas elas podem ser maiores que 20 cm e envolver toda região anatômica. O tamanho das manchas é proporcional ao crescimento do corpo e elas são distribuídas aleatoriamente, embora couro cabeludo, palma das mãos e planta dos pés sejam poupados. Seis ou mais MCL típicas são um sinal forte (95%) de ser NF1 (RODRIGUES et al., 2014; ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013).

Efélides são máculas hiperpigmentadas locais (1 a 3 mm) e são a segunda característica mais comum na NF1. Sua aparência é semelhante a sarda induzida pelo sol, mas na NF1 elas

ocorrem em áreas com pouca ou nenhuma exposição a luz solar. As efélides geralmente aparecem entre três a cinco anos na axila e região inguinal. Outros locais incluem pescoço e peito, ao redor dos lábios e até mesmo tronco, em adultos, mas esses locais não são critérios diagnósticos (RODRIGUES et al., 2014).

Até recentemente a presença de MCL associadas às efélides era suficiente para o diagnóstico da NF1. Entretanto a descoberta da síndrome de Legius, que tem em comum com a NF1 as MCL, efélides, macrocefalia e déficits cognitivos, faz requerer um terceiro critério para o diagnóstico da NF1 (RODRIGUES et al., 2014).

Neurofibromas são tumores benignos da bainha do nervo periférico e exibem extensiva heterogenicidade (células da Schwann, células perineurais, mastócitos, fibroblastos e axônios em uma matriz extracelular) e podem ser classificados em dois tipos: localizados e plexiformes (FERNER et al., 2007;ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013;RODRIGUES et al., 2014).

Os localizados são o tipo mais prevalente na NF1. Eles podem se desenvolver dos nervos sensoriais da pele e usualmente se apresentam como tumores cutâneos e/ou subcutâneos que permanecem associados com uma terminação nervosa única. São mais comumente encontrados na pele, mas outros sítios podem ser afetados como raízes espinais, coração, estômago, laringe, intestino e mucosa oral (RODRIGUES et al., 2014).

Neurofibromas plexiformes são classificados como tumores benignos da bainha do nervo periférico que envolvem múltiplos fascículos de nervos ou grandes ramos ou um nervo maior. São a primeira e principal fonte de morbidade na NF1 devido à sua tendência de crescimento e sua capacidade de causar deformidade e compressão de estruturas adjacentes (FERNER et al., 2007; RODRIGUES et al., 2014).

Os gliomas são os tipos de tumores do sistema nervoso central associados com NF1 e podem ocorrer em todas as partes do sistema nervoso, com preferência pelas vias ópticas, cérebro e cerebelo (FERNER et al., 2007;BLAKELEY; PLOTKIN, 2016).

Os tumores malignos da bainha do nervo periférico comumente derivam de um tumor plexiforme preexistente (BATISTA et al., 2015). O risco de desenvolver é de 8 a 13%. Não é comum em crianças e adolescentes. A incidência é alta em adultos entre a terceira e sexta

década de vida (RODRIGUES et al., 2014). São difíceis de serem detectados, amplamente metastáticos e frequentemente possuem um prognóstico ruim (FERNER et al., 2007).

Outras características também descritas na NF1 são problemas cognitivos, ortopédicos, macrocrania, baixa estatura (FERNER et al., 2007; ANTÔNIO; GOLONI-BERTOLLO; TRÍDICO, 2013; BATISTA et al., 2015), redução da força muscular (SOUZA et al., 2009) e da capacidade ao exercício (SOUZA et al., 2013) e distúrbio do processamento auditivo temporal (BATISTA et al., 2014).

3.2 ASPECTOS NUTRICIONAIS NA NF1

Os aspectos nutricionais na NF1 começaram a ser estudados recentemente. Alguns estudos descrevem características como, macrocrania (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; TROVÓ-MARQUI et al., 2005; SOUZA et al., 2015), baixa estatura (SZUDEK; BIRCH; FRIEDMAN, 2000; TROVÓ-MARQUI et al., 2005; RODRIGUES et al., 2013; KOGA et al., 2014), baixo IMC (PETRAMALA et al., 2012; KOGA et al., 2014; SOUZA et al., 2015; KOGA; YOSHIDA; IMAFUKU, 2016), excesso de peso, massa muscular reduzida, percentual de gordura elevado, consumo excessivo de gordura (SOUZA et al., 2015), deficiência de 25 hidroxivitamina D (STEVENSON et al., 2011; SCHNABEL et al., 2014) e redução da força muscular (SOUZA et al., 2009).

A macrocrania foi observada em 24% e a baixa estatura em 13% dos 569 pacientes avaliados por Szudek, Birch e Friedman (2000). No estudo de Trovó-Marqui et al. (2005) com 55 pacientes com NF1 com idade média de 33 anos, foi observado que 51% apresentavam macrocrania e 40% baixa estatura. Rodrigues et al. (2013) observaram uma redução significativa na estatura de pacientes com NF1 comparado a controles saudáveis (29 pacientes versus 30 controles, idade média de 25 anos).

No estudo de Souza et al. (2009) com 183 pacientes com NF1 com idade média de 27 anos, a macrocrania foi observada em 54% e a baixa estatura em 60%. Os autores também avaliaram a força muscular de 21 pacientes e compararam com controles saudáveis encontrando menor força muscular nos pacientes com NF1.

Petramala et al. (2012) avaliaram 70 indivíduos com NF1 versus 40 controles com idade média de 41 anos e observaram redução significativa do IMC em pacientes com NF1.

Observaram também redução significativa dos níveis de 25-hidroxivitamina D com alto percentual de hipovitaminose D (65% dos pacientes com NF1 versus 25% dos controles).

Koga et al. (2014) avaliaram 96 indivíduos adultos com NF1 e 288 controles. Eles observaram uma estatura significativamente menor no grupo NF1 e um IMC significativamente menor nos homens do grupo NF1. Entre as mulheres não foram observadas diferenças significativas no IMC. Koga, Yoshida e Imafuku (2016) avaliaram 98 indivíduos com NF1 e 173 controles e encontraram menor IMC nos homens com NF1.

Souza et al. (2015) avaliaram as características nutricionais de 60 pacientes com NF1 com idade média de 34 anos. Eles observaram que 23% apresentavam macrocrania, 10% baixo peso e 31% excesso de peso (IMC > 25 kg/m²). O percentual de gordura foi elevado em 30% dos indivíduos. A massa muscular foi considerada baixa em 43% da amostra. Os autores descreveram ainda dados sobre a alimentação dos pacientes e demonstraram 25% apresentaram um consumo excessivo de gordura, sendo que destes, 76% apresentam um consumo excessivo de gordura saturada.

Observa-se que a prevalência de baixa estatura, macrocrania e baixo peso é divergente entre os estudos, o que pode ser atribuído às diferenças em metodologias e faixas etárias avaliadas. Dessa forma, é necessário expandir as pesquisas relacionadas aos parâmetros nutricionais na avaliação de pessoas com NF1.

3.3 *DIABETES MELLITUS*

3.3.1 Conceito

DM é um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, que é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). É uma doença crônica complexa, que requer cuidados médicos contínuos com estratégias para redução dos riscos multifatoriais, além do controle glicêmico (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016).

3.3.2 Epidemiologia

O número de indivíduos com DM vem crescendo em todo mundo. Atualmente, estima-se que uma população mundial com diabetes em torno de 387 milhões, podendo alcançar 471 milhões em 2035 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 revelaram uma prevalência de diabetes autorreferido de 6,2%, estimando um total de aproximadamente nove milhões de pessoas com DM no país (ISER et al., 2015). Já os dados do estudo de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico(VIGITEL) (BRASIL, 2015) revelaram uma prevalência de DM auto referido de 7,1% (BRASIL, 2015). Entretanto, um estudo realizado em seis capitais brasileiras com servidores de uma universidade pública, na faixa etária de 35 a 74 anos, usando o auto referimento, uso de medicações e exames laboratoriais para verificar a presença de DM, revelou uma prevalência de 19,7% (SCHMIDT et al., 2014).

Em 2014, estimou-se que existiriam 11,9 milhões de pessoas, na faixa etária de 20 a 79 anos, com diabetes no Brasil, podendo alcançar 19,2 milhões em 2035 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.3.3 Diagnóstico

Os critérios para diagnóstico de DM, de acordo com a ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,2016) são: hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$ ou glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL (jejum de no mínimo oito horas) ou teste de tolerância à glicose (duas horas após 75 g de dextrosol) ≥ 200 mg/dL ou em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises hiperglicêmicas, níveis aleatórios de glicose plasmática ≥ 200 mg/dL.

3.3.4 Tipos de DM

De acordo com as diretrizes da ADA o DM pode ser classificado em quatro categorias: DM1, DM2, outros tipos específicos de diabetes e diabetes gestacional(AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016). O DM1, presente em 5% a 10% dos casos, é o resultado da destruição de células beta pancreáticas com conseqüente deficiência de insulina. O DM2 é a forma presente em 90% a 95% dos casos e caracteriza-se por defeitos na ação e secreção da

insulina. A maioria dos pacientes com essa forma de DM apresenta sobrepeso ou obesidade. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é geralmente diagnosticado após os 40 anos.

3.3.5 Consequências

Entre as consequências mais frequentes do DM encontram-se as alterações macrovasculares, como a doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica e insuficiência cardíaca e microvasculares, como, insuficiência renal crônica, neuropatia e retinopatia diabéticas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

3.3.6 Diabetes Mellitus e NF1

Em pessoas com NF1, apesar de uma das principais causas de morte serem os tumores malignos (ZÖLLER et al., 1995; EVANS et al., 2011), estudos têm apontado mortalidade associada à DV (RASMUSSEN; YANG; FRIEDMAN, 2001; MASOCCO et al., 2011). Entretanto, alguns dados apontam para uma menor ocorrência de DM nestas pessoas (ZAKA-UR-RAB; CHOPRA, 2005; OZHAN; OZGUVEN; ERSOY, 2013; MADUBATA et al., 2015).

Em relação ao DM1 foram encontrados dois estudos apresentando relatos de caso envolvendo indivíduos com NF1, mas ambos relatam que a associação entre DM1 e NF1 é pouco comum (ZAKA-UR-RAB; CHOPRA 2005; OZHAN; OZGUVEN; ERSOY, 2013). Não foi encontrado nenhum estudo específico envolvendo DM2 e NF1. Um estudo desenvolvido a partir da análise de banco de dados, mostrou que pessoas com NF1 apresentaram uma chance significativamente menor de ter DM do que pessoas sem a doença (OR:0,4, IC95%: 0,3 – 0,4). Nesse estudo, foram incluídos pacientes com DM1 e DM2(MADUBATA et al., 2015).

Os estudos não esclarecem porque a NF1 estaria associada à menor ocorrência de DM, sugerindo que mais pesquisas são necessárias para se estabelecer uma conexão entre essas duas condições.

3.4 RESISTÊNCIA À INSULINA

3.4.1 Definição

A manutenção da glicemia normal depende principalmente da capacidade funcional das células beta pancreáticas em secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação da insulina (VASQUES et al., 2008). A insulina aumenta a captação de glicose no músculo e fígado estimulando a translocação do transportador GLUT 4 de sítios intracelulares para a membrana plasmática (SALTIEL; KAHN, 2001), inibe a produção hepática de glicose, estimula o crescimento e diferenciação celular, promove o armazenamento dos substratos no tecido adiposo, fígado e músculo, estimulando a lipogênese, glicogênese e síntese de proteína, inibindo a lipólise, glicogênólise e degradação protéica. Resistência ou deficiência de insulina resulta em profunda desregulação desses processos e produz elevação nos níveis de glicose e lipídeos no estado de jejum e pós prandial (SALTIEL; KAHN, 2001).

O conceito de RI ou diminuição da sensibilidade à insulina foi introduzido por Himsworth e Kerr em 1939, para definir a relação entre uma deficiência de resposta glicêmica à insulina exógena, encontrada num grupo de pessoas obesas com diabetes (SANTOS et al., 2009).

Atualmente a RI é definida como uma condição na qual quantidades normais de insulina não são adequadas para produzir a resposta biológica esperada em tecidos-alvo, incluindo tecido adiposo, músculo e fígado (AUSK; BOYKO; IOANNOU, 2010; CASTRO et al., 2014). A RI tem sido associada com uma grande variedade de efeitos adversos para a saúde, incluindo DM2, hipertensão, doenças cardiovasculares, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática gordurosa não alcoólica, dislipidemia e uma variedade de malignidades (AUSK; BOYKO; IOANNOU, 2010; CASTRO et al., 2014).

A obesidade é conhecida por ser um forte fator de risco para RI. Além disso, fatores não relacionados à obesidade são importantes para RI, tais como raça, sexo, atividade física e fatores genéticos (AUSK; BOYKO; IOANNOU, 2010).

3.4.2 Etiopatogenia

A secreção de insulina é estimulada por substratos energéticos metabolizáveis pela célula beta pancreática, sendo a glicose o mais importante. A glicose é transportada para o interior da célula beta por uma proteína de membrana celular, denominada GLUT2. Após entrar na célula beta, a glicose é metabolizada culminando com a ativação da proteína quinase A (PKA), que estimula a secreção da insulina (HABER et al., 2001).

A ação da insulina na célula inicia-se pela sua ligação ao receptor de membrana plasmática. Este receptor está presente em praticamente todos os tecidos dos mamíferos, mas suas concentrações variam desde 40 receptores nos eritrócitos circulantes até mais de 200.000 nas células adiposas e hepáticas (HABER et al., 2001). O receptor de insulina pertence a uma subfamília de um receptor de tirosina quinases, que incluem o *insulin-like growth factor (IGF) - I receptor* e o *insulin receptor-related receptor (IRR)*. Estes receptores são proteínas tetraméricas que consistem de duas subunidades alfa e duas subunidades beta, unidas por ligações dissulfeto que funcionam como enzimas alostéricas, nas quais a subunidade alfa inibe a atividade de tirosina quinase da subunidade beta (SALTIEL; KAHN, 2001; KHODABANDEHLOO et al., 2016). A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase levando à alteração conformacional e autofosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase do receptor (CARVALHEIRA, ZECCHIN, SAAD, 2002).

Após a ligação extracelular da insulina ao seu receptor alfa ocorre a fosforilação intracelular no receptor beta em substratos de tirosina denominados *insulin receptor substrate-1 (IRS-1)* e *insulin receptor substrate-2 (IRS-2)*. Em seguida ocorre a fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PI3q), considerada um componente chave para que ocorra a captação de glicose. Após ativação da PI3q ocorre uma sequência de reações que promovem a translocação do GLUT4 em direção à membrana plasmática para a captação de glicose (ROS PÉREZ; MEDINA-GOMES, 2011; FREITAS; CESCHINI; RAMALO, 2014).

Os mecanismos da RI não são completamente conhecidos (SANTOS et al., 2009). Algumas formas de RI podem envolver o próprio receptor. Alterações na expressão do receptor de insulina, ligação, estado de fosforilação e/ou atividade de tirosina-quinase poderiam ser responsáveis por muitos fenótipos de RI. Além disso, é possível que o bloqueio de distintos sítios de fosforilação iniba certas ações da insulina. Indivíduos identificados com raros defeitos

genéticos no receptor de insulina demonstram RI grave, manifestando-se clinicamente como diversas síndromes, como síndrome tipo A, leprechaunismo, síndrome de Mendenhall-Rabson e diabetes lipotrófica (PESSIN; SALTIEL, 2000).

Alguns dados sugerem que os defeitos na sinalização pós receptor de insulina podem ser o fator principal que leva à RI (ROS PÉREZ; MEDINA-GOMES, 2011; KHODABANDEHLOO et al., 2016). A fosforilação da serina da proteína IRS pode levar à dissociação entre receptor de insulina IRS1 e IRS1-PI3q, prevenindo a ativação da PI3q ou acelerando a degradação de IRS-1. Esta fosforilação de serina por sua vez, diminui a fosforilação de tirosina do IRS1. Um número de serina quinases, como *c-jun N-terminal kinase* (JNK) e proteína quinase C (PKC), que fosforilam resíduos de serina no IRS1 e enfraquecem a transdução do sinal de insulina foram identificadas. Hormônios contrarreguladores e citocinas podem ativar estas serina quinases, especialmente a PKC (PESSIN; SALTIEL, 2000; KHODABANDEHLOO et al., 2016).

Outro mecanismo subjacente da RI está relacionado com a indução de fatores inibitórios tais como supressores de sinalização de citocinas. Finalmente, o aumento da atividade de fosfatases que desfosforilam moléculas intermediárias da sinalização de insulina podem inibir a via de sinalização (KHODABANDEHLOO et al., 2016).

O tecido adiposo também tem um papel especial na RI. Ácidos graxos livres (AGL) derivados dos adipócitos são elevados em muitos estados de RI e sugere-se que contribuem para RI por inibirem a captação de glicose, síntese de glicogênio, oxidação de glicose e por aumentar a liberação de glicose hepática (SALTIEL; KAHN, 2001; OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016).

Os AGL circulantes ativam proteínas de membrana plasmática denominados *toll like receptors 4* (TLR-4), desencadeando a ativação de vias inflamatórias que vão interferir na captação de glicose pela sinalização da insulina (ERTUNC; HOTAMISLIGIL, 2016). Portanto, os AGL ao se ligarem ao receptor TLR-na membrana celular, ativam JNK e *Ikkappa kinase* (IkK). Os substratos do receptor da insulina IRS-1 são alvos destas moléculas inflamatórias, o que prejudica a fosforilação em resíduos de tirosina e subsequente translocação do GLUT4 (FREITAS; CESCHINI; RAMALO, 2014).

Além disso, os AGL também ativam a sinalização de outra via inflamatória que possui relação negativa com a sensibilidade a insulina, pois, ao se ligarem ao receptor TRL-4, induzem a

ativação de I κ B. A molécula I κ B pode prejudicar a sinalização da insulina por fosforilar IRS-1 em resíduos de serina, atenuando a atividade de tirosinas e por levar à fosforilação de I κ B. Quando esta proteína ganha grupo fosfato, são formadas cadeias de poliubiquitinas que vão induzir a degradação proteossomal de I κ B, sendo um inibidor de fator de transcrição κ B (fator nuclear κ B - NF- κ B). Com a degradação de I κ B ocorre subsequente aumento da expressão de NF- κ B que vai agir no núcleo celular se ligando ao DNA e portanto induzindo a transcrição gênica de mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6 (IL-6)(FREITAS; CESCHINI; RAMALO, 2014;ERTUNC; HOTAMISLIGIL, 2016).

TNF α é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo, de resposta inflamatória, que está associada ao desenvolvimento de RI (KOHLGRUBER; LYNCH, 2015). O mecanismo pelo qual TNF α induz o desenvolvimento de RI é relacionado a ligação de TNF α aos seus receptores na membrana plasmática TNFR1 e TNFR2 sendo capaz de ativar também as proteínas inflamatórias I κ B e JNK e assim dando sequência na resposta inflamatória causada por estas moléculas (FREITAS; CESCHINI; RAMALO, 2014;OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016).

3.4.3 Epidemiologia

A RI ocorre em aproximadamente 20% dos indivíduos não obesos (BO et al., 2012). Um estudo realizado com 567 indivíduos sem DM evidenciou que a RI, avaliada pelo *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR), estava presente em 17,6% dos indivíduos com peso normal, em 41% dos com sobrepeso e em 71,4% dos com obesidade (MENDES; GAZZINELLI; VELASQUES-MELENDZ, 2009). Outro estudo avaliou a RI em 61 indivíduos com glicemia de jejum em níveis normais e observou uma diminuição da sensibilidade à insulina em 25,6% (MATOS; GIORELLI; DIAS, 2011). Bo et al. (2012) avaliaram a RI em 1658 indivíduos e encontraram que a mesma estava presente em 20% dos indivíduos com IMC normal, em 55% dos com sobrepeso e 78% dos obesos.

3.4.4 Métodos para avaliação da RI

Existem vários métodos para se avaliar a RI. Estes podem ser diretos: Teste de tolerância à insulina, teste de supressão de insulina e o *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico ou indiretos:

insulinemia de jejum, teste de tolerância oral à glicose com dosagem de insulina, teste de tolerância endovenoso à glicose com amostras frequentes (Técnica do modelo mínimo ou *Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test*), HOMA e *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.1 Teste de tolerância à insulina

Foi a primeira técnica desenvolvida para avaliar a sensibilidade à insulina de forma direta. Consiste na injeção em bolo de 0,1 U/kg de insulina regular, sendo avaliada a taxa de decaimento da glicose ao longo de 15 minutos após a injeção de insulina. Essa queda da glicose é determinada por dois fatores: supressão da produção hepática de glicose e estímulo à captação de glicose pelos tecidos insulino-sensíveis. A interpretação do teste se baseia no fato de que quanto mais rápida e intensa for a queda da glicose, mais sensível é o indivíduo à insulina (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.2 Teste de supressão de insulina

Avalia o consumo de glicose injetada a partir de um nível fixo de hiperinsulinemia. Inibe-se a secreção do hormônio por meios farmacológicos. A insulina é infundida de maneira contínua para se obter um nível constante de insulinemia plasmática (insulina plasmática no estado de equilíbrio dinâmico (*steady-state plasma insulin* - SSPI)). A glicose é infundida também em uma velocidade constante e sua concentração no estado de equilíbrio dinâmico é obtida após 90 - 150 minutos de infusão. Portanto, como a infusão de insulina leva a níveis virtualmente idênticos de SSPI em todas as pessoas, nestas condições o nível da SSPI dá uma estimativa direta da capacidade da insulina em estimular a captação de glicose. Assim, quanto maior o valor da glicemia no estado de equilíbrio dinâmico, maior a RI (WAJCHENBERG et al., 1999; GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.3 Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

É a técnica considerada padrão ouro para avaliação da RI. Foi desenvolvida por DeFronzo, Tobin e Andres (1979). Consiste na infusão contínua de insulina com o objetivo de induzir uma hiperinsulinemia. Durante o exame, a glicemia é fixada dentro de valores normais, à custa de uma infusão variável de glicose, que acaba por atingir uma fase estacionária. O

cálculo da sensibilidade à insulina é feito com base nas necessidades de glicose e nos níveis de insulinemia na fase estacionária (SANTOS et al., 2009; TAM et al., 2012).

A avaliação da RI por métodos sofisticados, como o *Clamp*, não está disponível para a maioria dos investigadores e estes métodos requerem tempo prolongado tanto para o paciente quanto para o pesquisador. Dessa forma, métodos mais simples e menos onerosos têm sido desenvolvidos e recomendados (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006; VASQUES et al., 2010).

3.4.4.4 *Insulinemia de jejum*

Esse método tem sido apontado como um método simples para a avaliação da sensibilidade à insulina no organismo como um todo. Em pessoas resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum estão elevadas e se correlacionam com a intensidade da RI determinada pelo *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (OLEFSKY; FARQUHAR; REAVEN, 1973). A dosagem da insulina tem sido utilizada por ser uma medida de fácil utilização em grandes populações. Entretanto, ela é um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual, e apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo* (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.5 *Teste de tolerância oral à glicose com dosagem de insulina (TTGO)*

Consiste na ingestão oral de 75g de glicose em cinco minutos, com dosagem da glicose e insulina a cada 15 ou 30 minutos durante duas ou três horas. A razão entre glicemia e insulinemia em termos absolutos ou considerando o incremento sobre o basal é calculada para cada ponto da curva e também para toda a curva (área sobre a curva). Quanto menor o incremento na glicose por unidade de insulina, mais sensível será o indivíduo testado. Entretanto, esse teste apresenta alguns problemas de interpretação: o teste é pouco reprodutível, apresentando variações entre 25 a 30%, a absorção de glicose pelo trato digestório varia entre pessoas, além de a sobrecarga de glicose poder induzir variados graus na supressão hepática de glicose, o que torna difícil estimar com precisão o consumo de glicose induzido pela insulina, além do fato de as variáveis, insulina e glicose estarem em constante mudança durante o teste (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.6 Teste de tolerância endovenoso à glicose com amostras frequentes (técnica do modelo mínimo ou Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test - FSIVGTT)

Foi desenvolvido por Bergman (1989) e consiste de uma infusão aguda intravenosa de glicose (0,3 g/kg de glicose a 50% em um minuto), seguida de múltiplas coletas em um período de três horas, medindo-se os níveis de glicose e insulina. Utiliza-se um modelo do metabolismo da glicose em que o padrão da insulina dosada é fornecido ao modelo, que vai inferir a sensibilidade à insulina no processo, para interpretar a dinâmica da glicose plasmática mensurada no sangue (WAJCHENBERG et al., 1999). O método é relativamente simples e apresenta baixo risco de efeitos colaterais. Entretanto, não é possível de ser utilizado em pacientes com DM1 ou DM2 com deficiência intensa na produção insulina. O índice de sensibilidade à insulina pode incluir possíveis erros na avaliação da glicose injetada em conjunto com a glicose produzida endogenamente (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

3.4.4.7 Homeostasis Model Assessment (HOMA)

É um modelo matemático desenvolvido por Matthews et al. (1985) que prediz a sensibilidade à insulina pela medida da glicemia e insulina de jejum. Compreende o cálculo de dois índices: HOMA-IR e *Homeostasis Model Assessment BetaCell Function* (HOMA-Beta), que visam traduzir a RI e função da célula beta. Os índices são calculados por meio de equações ($HOMA-IR = \text{glicemia (mMol)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \div 22$ e $HOMA-Beta = 20 \times \text{insulina} \div (\text{glicemia} - 3,5)$). Os autores encontraram correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo HOMA e pelo *Clamp*.

Após sua publicação em 1985, muitos estudos foram realizados utilizando-se o HOMA-IR para avaliação da RI. Bonora et al. (2000) compararam a sensibilidade à insulina avaliada pelo *Clamp* e pelo HOMA-IR em 115 indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose e sensibilidade à insulina e encontraram uma forte correlação entre os dois índices. Os autores sugerem que o HOMA-IR pode ser usado em estudos epidemiológicos quando apenas dados de jejum estão disponíveis. Lansang, Williams e Carroll (2001) avaliaram 63 americanos com idade entre 18 a 60 anos, incluindo pessoas eutróficas e obesas. O HOMA-IR foi considerado uma alternativa à técnica de *Clamp* Euglicêmico para a avaliação da RI em hipertensos e normotensos não-diabéticos.

De acordo com Nolan e Faerch (2012) o HOMA é um importante índice na avaliação da RI, entretanto, possui algumas limitações que devem ser consideradas. A mais importante delas é o fato de que o índice considera apenas o estado de jejum e alguns hormônios (*glucagon-like peptide 1* (GLP-1) and *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP)) são secretados em resposta à ingestão de alimentos e contribuem significativamente para a secreção de insulina dependente da glicose.

Outra limitação é em relação à técnica utilizada para mensuração da insulina. A mensuração da insulinemia deve ser feita em condições precisas e reprodutíveis para a determinação do HOMA. Além disso, alguns autores afirmam que o número de amostras de sangue coletadas pode influenciar no cálculo do HOMA, sugerindo que apenas uma amostra de sangue não é suficiente para determinação do HOMA (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004). Entretanto, os mesmos autores encontraram uma correlação muito forte e altamente significativa entre a insulinemia obtida de uma única amostra com a insulinemia média de três amostras de sangue, tomadas em intervalos de cinco minutos. Dessa forma, Vasques et al. (2008) sugerem que em estudos populacionais, a utilização de apenas uma amostra sanguínea seria suficiente para cálculo dos índices HOMA.

Alguns estudos demonstram também que o HOMA-IR pode não ser adequado para detectar RI em indivíduos com glicemia normal ou com tolerância diminuída à glicose (YENI-KOMSHIAM et al., 2000; FERRARA; GOLDBERG, 2001; KANG et al., 2005).

Outra questão importante relacionada ao uso do HOMA é que não há consenso em relação aos pontos de corte para a classificação da RI, o que dificulta sua utilização em pesquisas e na prática clínica. Na população brasileira, um estudo realizado com 1.203 indivíduos não diabéticos, com IMC mediano de 29,6 kg/m² e idade entre 18 e 78 anos, determinou-se que o ponto de corte para RI seria HOMA-IR > 2,7 (GELONEZE et al., 2009).

3.4.4.8 Homeostasis Model Assessment Adiponectin (HOMA-AD)

Diante das limitações do HOMA-IR e com objetivo de desenvolver um índice para determinar a RI com maior acurácia, Matsuhisa et al. (2007) desenvolveram o *Homeostasis Model Assessment Adiponectin* (HOMA-AD). Os autores realizaram uma modificação no HOMA-IR adicionando a adiponectina ao denominador (HOMA-AD = glicose (mMol/L) x insulina

(mU/L)/adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) e verificaram que esse índice foi mais adequado em prever a RI em indivíduos japoneses diabéticos e não diabéticos que o HOMA-IR.

Desde então, o HOMA-AD tem sido utilizado e validado em outras populações. Makni et al. (2012) demonstraram que o HOMA-AD é uma ferramenta adequada para determinar a RI em crianças obesas com síndrome metabólica. Vilela et al. (2016) verificaram que o HOMA-AD se correlacionou fortemente com o *Clamp* em mulheres brasileiras. Os autores concluíram que o HOMA-AD é um marcador útil na detecção de RI nessa população.

3.4.4.9 Quantitative Insulin Sensitivity CheckIndex (QUICKI)

O QUICKI, assim como o HOMA, baseia-se na homeostasia, considerando uma relação entre insulina e glicemia no estado de jejum (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006; GUTCH et al., 2015). Este método foi deduzido a partir de dados obtidos em estudos com *Clamp* e teste de tolerância endovenosa à insulina, nos quais os autores demonstraram ótimas correlações de seus índices com os valores de glicemia e insulina no jejum. Os valores das duas variáveis sofrem uma transformação logarítmica para normalizar a grande variabilidade dos valores, principalmente da insulina, permitindo a obtenção de um índice de acordo com a seguinte fórmula: $\text{QUICKI} = 1 \div (\text{Log insulina} + \text{Log glicemia})$ (GELONEZE; TAMBASCIA, 2006; KATZ et al., 2000). Chen et al. (2003) compararam o índice QUICKI com o *Clamp* e FSIVGTTs em 27 indivíduos hipertensos. Os autores concluíram que QUICKI é um índice simples, robusto e útil para a avaliação da RI em hipertensos.

3.4.4.10 Outros métodos para avaliar RI

Estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de propor índices mais simples para determinação da RI. Stern et al. (2005) desenvolveram três modelos de decisão para RI baseado no estudo de 2.321 resultados de *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico de vários centros da Europa. Os autores avaliaram a sensibilidade e especificidade de cada modelo. O primeiro modelo propõe que os indivíduos podem ser considerados resistentes à insulina se: 1) $\text{HOMA-IR} > 4,65$, 2) $\text{IMC} > 28,9 \text{ kg/m}^2$ ou 3) $\text{HOMA-IR} > 3,60$ e $\text{IMC} > 27,5 \text{ kg/m}^2$ (sensibilidade 84,9% e especificidade 78,7%). O segundo modelo propõe que os indivíduos podem ser considerados resistentes à insulina se: 1) $\text{IMC} > 28,9 \text{ kg/m}^2$ ou 2) $\text{IMC} > 27,5 \text{ kg/m}^2$ e história familiar positiva para diabetes (sensibilidade 78,7% e especificidade 79,6%). O terceiro modelo propõe que os indivíduos podem ser considerados

resistentes à insulina se: 1) IMC > 28,9 kg/m², 2) IMC > 27,5 kg/m² e história familiar positiva para diabetes ou 3) história familiar de diabetes negativa, mas níveis de triglicérides maiores que 244 mmol/L (sensibilidade 81,3% e especificidade 76,3%).

Evidências sugerem que as razões entre lipídeos tradicionais – como colesterol total (CT)/*High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL), não HDL/HDL e triglicérides (TG)/HDL – são mais eficazes que medidas individuais de lipídeos na detecção de RI (KIMM et al., 2010). Um estudo indica que a razão entre apolipoproteína B/apolipoproteína A-1 (apoB/apoA-1) é significativamente associada à RI (SIERRA-JOHNSON et al., 2007). Por outro lado, dados indicam que a adiposidade visceral está associada com RI (GASTALDELLI et al., 2002). O Índice de Adiposidade Visceral (IAV), um modelo matemático que considera parâmetros antropométricos (IMC e circunferência da cintura (CC)) e metabólicos (TG e HDL) (AMATO et al., 2010) e o produto do acúmulo de lipídios (PAL), um outro modelo matemático baseado na combinação de TG e CC (KAHN, 2005), são marcadores sensíveis da obesidade visceral e têm a capacidade de identificar RI. Também tem sido sugerido que o produto de TG e glicose em jejum tem alta sensibilidade para reconhecer RI (GUERRERO-ROMERO et al., 2010).

Du et al. (2014) conduziram uma análise de 7.629 chineses adultos usando dados do estudo de nutrição e saúde da China. Eles avaliaram a relação de variáveis como IMC, CC, pressão arterial, colesterol total e frações, apolipoproteínas, IAV, PAL, produto de glicemia de jejum e triglicérides com o HOMA-IR para identificar RI. Os autores mostram que a razão entre apoB/apoA-1 não foi melhor preditora do risco de RI que as razões entre lipídeos tradicionais. A relação TG/HDL, o IAV e o índice (TG x glicemia de jejum) foram eficazes em prever a RI.

3.5 ASPECTOS NUTRICIONAIS RELACIONADOS A RI

3.5.1 Excesso de peso

O excesso de peso, usualmente determinado pelo IMC, é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de RI (FREITAS; CESCHIINI; RAMALLO, 2014; CASTRO et al., 2014). Entretanto, diversas observações demonstram que mais que o excesso, a distribuição da gordura, especialmente em regiões centrais do corpo, tem um papel mais importante nessa

associação (CASTRO et al., 2014; GUSTAFSON et al., 2015; OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016).

Não são claros os mecanismos pelos quais a obesidade central resulta em RI, entretanto o tecido adiposo parece ser a chave para essa explicação. Adipócitos hipertróficos disfuncionais, encontrados principalmente no tecido adiposo visceral e no subcutâneo das partes superiores do corpo, são altamente lipolíticos, resultando na liberação de AGL. Duas hipóteses podem explicar como a elevação dos AGL pode estar associada com obesidade e RI: a hipótese portal e a da gordura ectópica (CASTRO et al., 2014). De acordo com a hipótese portal, um aumento no tecido adiposo abdominal central leva à elevação da entrada de AGL no fígado através da veia porta, levando a aumento na síntese de lipídeos, gliconeogênese e RI, resultando em hiperlipidemia, intolerância à glicose, hipertensão e aterosclerose (PATEL; ABATE, 2013; CASTRO et al., 2014; GRUNDY, 2015).

De acordo com a hipótese da gordura ectópica, em razão de um balanço energético positivo, uma reduzida ou limitada habilidade do tecido adiposo em se expandir, levaria a um transbordamento de AGL para o compartimento de gordura visceral e tecidos não adiposos, como fígado, músculo, pâncreas, rins e ossos. Como consequência da limitada habilidade dos tecidos não adiposos em oxidar e ou armazenar AGL, o acúmulo ectópico de ácidos graxos e/ou seus metabólitos ativos levariam a RI, bem como, lipotoxicidade das células e apoptose, comprometendo a função dos órgãos envolvidos (MURDOLO et al., 2013; CASTRO et al., 2014; GUSTAFSON et al., 2015; OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016).

Além disso, os adipócitos hipertróficos podem levar a hipóxia local, conduzindo a um estresse do retículo endoplasmático, morte de adipócitos e infiltração macrofágica. O último evento aumenta a secreção de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6 e monócitos quimioatrativos, o que leva a uma inflamação local e sistêmica de baixo grau e consequentemente comprometimento da sinalização da insulina (ROS PÉREZ; MEDINA-GOMES, 2011; MURDOLO et al., 2013; CASTRO et al., 2014; OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016).

A fibrose do tecido adiposo é outro aspecto que tem sido considerado para explicar a relação entre obesidade e RI. O tecido adiposo de indivíduos obesos torna-se fibrótico tanto nos depósitos subcutâneos quanto omentais (LIN; CHUN; KANG, 2016). Indivíduos obesos insulino resistentes apresentam mais fibrose no tecido adiposo que indivíduos com mesmo

IMC, porém insulino sensíveis (LAWLER et al., 2016). Os mecanismos pelos quais a fibrose exerce efeito sobre a sensibilidade a insulina não são claros. Sugere-se que o excesso de depósito de componentes da matriz extracelular, como colágeno e osteopontina no tecido adiposo levam a necrose dos adipócitos, atraindo macrófagos pró-inflamatórios, causando inflamação do tecido e disfunção metabólica (LIN; CHUN; KANG, 2016).

3.5.1.1 Avaliação da gordura corporal

A avaliação da adiposidade seja ela total ou regional é importante para predizer riscos metabólicos (CASTRO et al., 2014). Vários métodos são utilizados para determinação da gordura corporal. IMC, CC e bioimpedância (BIA) são métodos mais simples e de menor custo comparados a métodos como absorção de raios X de dupla energia (DEXA) e pletismografia, que possuem uso limitado devido ao elevado custo e complexidade, ficando sua utilização restrita a laboratórios e a situações clínicas específicas (REZENDE et al., 2007).

3.5.1.2 Índice de massa corporal

O IMC tem sido muito utilizado por ser um indicador antropométrico simples e que mostrou boa correlação com a quantidade de gordura corporal determinada por medidas diretas como a densitometria (WOMERSLEY, 1977), BIA (NAGAYA et al., 1999) e dobras cutâneas (WOMERSLEY, 1977; MICOZZI; HARRIS, 1990).

Apesar de ser considerado um bom indicador da massa corporal de adultos, possui algumas limitações em relação ao seu uso, principalmente por não ser capaz de fornecer informações sobre a composição e a distribuição da gordura corporal (VASQUES et al., 2010; YANG et al., 2011; JIMÉNEZ, 2013).

De acordo com a *World Health Organization* (WHO), valores de IMC entre 18,5 e 24,99 kg/m², são considerados como dentro da normalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Valores abaixo de 18,5 kg/m² indicam baixo peso, sendo estratificados em magreza leve (IMC 17,0 – 18,49 kg/m²); magreza moderada (IMC 16,0 – 16,99 kg/m²) e magreza intensa (IMC < 16,0 kg/m²). Valores de IMC entre 25 – 29,99 kg/m², indicam sobrepeso, IMC entre 30,0 – 34,9 kg/m², obesidade classe I, IMC entre 35,0 – 39,9 kg/m², obesidade classe II e IMC > 40,0 kg/m², obesidade classe III.

Entretanto, os pontos de corte não levam em conta a correlação da gordura corporal com o IMC em diferentes sexos, grupos etários e populações étnicas. Mulheres e algumas populações étnicas, por exemplo, têm uma porcentagem de gordura corporal mais elevada para o mesmo IMC. A identificação precisa da obesidade na prática clínica e em estudos epidemiológicos é difícil pela complexidade e custos para medir a gordura corporal diretamente, além da falta de pontos de corte padronizados para definir a obesidade pela gordura corporal (DE SCHUTTER et al., 2013).

Embora o IMC não possibilite determinar a composição corporal e não expresse a distribuição de gordura, é importante na determinação do risco de muitas doenças (CERVI, FRANCESCHINI; PRIORI, 2005). Estudos têm mostrado que um IMC acima de 30 kg/m^2 está associado com aumento nas taxas de morte por doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes e certos tipos de câncer (WHITLOCK et al., 2009). Estudo avaliando a associação entre IMC e mortalidade por todas as causas mostrou que o sobrepeso e obesidade e eventualmente o baixo peso foram associados com aumento da mortalidade por todas as causas em indivíduos adultos (BERRINGTON DE GONZALEZ et al., 2010).

3.5.1.3 Circunferência da cintura

A CC é outro parâmetro antropométrico muito utilizado, pois permite avaliar a distribuição da gordura corporal (REZENDE et al., 2007). Tem recebido importante atenção por ser um indicador do acúmulo de gordura visceral (SASAKI et al., 2016).

De acordo com a WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011) valores de CC superiores a 80 cm e 88 cm, para mulheres e 94 cm e 102 cm, para homens, são considerados como gordura visceral aumentada e muito aumentada, respectivamente e estão associados ao risco de desenvolvimento de doenças relacionadas a obesidade (JANSSEN; KATZMARZYK; ROOS, 2004). Dados de alguns estudos demonstram que o aumento da CC está associado ao risco de DM2 (STEWART; DANG; CHEN, 2016; MAROTT et al., 2016) e RI (SASAKI et al., 2016).

Evidências indicam que a CC associada ao IMC prevê melhor o risco de doenças relacionadas à obesidade que somente o IMC (JANSSEN; KATZMARZYK; ROOS, 2002; JANSSEN; KATZMARZYK; ROOS, 2004). Resultados de alguns estudos indicam que a CC é um marcador mais forte do risco de doenças relacionadas à obesidade que o IMC (ZHU et al.,

2002; JANSSEN; KATZMARZYK; ROOS, 2004). Feng et al. (2012) demonstram que a CC foi um bom marcador de DM2 e dislipidemia, enquanto IMC foi um bom marcador de hipertensão. Li et al. (2014) demonstraram que a CC foi mais fortemente associada a alteração da glicemia de jejum que o IMC. Entretanto, outros estudos que compararam a capacidade de IMC, CC e relação cintura/quadril em prever o DM2 demonstraram semelhança entre as três variáveis (VAZQUEZ et al., 2007; QIAO; NYAMDORJ, 2009; PATEL et al., 2016).

3.5.1.4 Relação cintura/estatura

A relação cintura/estatura (RCE) tem ganhado atenção recentemente devido a sua associação com eventos cardiovasculares, mortalidade, DM2 e síndrome metabólica (CORRÊA et al., 2016). Uma metanálise envolvendo mais de 300.000 adultos de diferentes grupos étnicos evidenciou superioridade da RCE sobre a CC e IMC para detectar fatores de risco cardiometabólicos em ambos os sexos (ASHWELL; GUNN; GIBSON, 2012).

Xu et al. (2013) demonstraram que a RCE foi superior ao IMC, CC e relação cintura/quadril, como indicador de adiposidade associado ao DM2. Kodama et al. (2012) demonstraram, por meio de uma metanálise, que a RCE apresentou maior importância que a relação cintura/quadril e IMC na predição do DM. Hartwig et al. (2016) observaram que RCE e CC foram melhores preditores da incidência de DM2 que o IMC.

Entre as vantagens da RCE estaria sua relação com os fatores de risco cardiovascular, incluindo a insulinemia de jejum; a elevada sensibilidade em detectar fatores de risco precocemente, quando comparada ao IMC; e a simplicidade de execução aliada à facilidade de um único ponto de corte para classificação dos indivíduos, em que o valor de 0,5, tem sido sugerido como valor a ser usado universalmente (VASQUES et al., 2010).

3.5.1.5 Bioimpedância

A BIA é um método rápido não invasivo e relativamente de baixo custo, para se avaliar a composição corporal. A análise é baseada na condução de uma corrente elétrica de baixa intensidade e frequência fixa ou múltipla, dependendo da característica do equipamento (GUEDES, 2013; FOSBOL; ZERAHN, 2015). A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, chamada impedância (Z), tem dois vetores, denominados Resistência (R) e Reactância (Xc) (EICKEMBERG et al., 2013).

Em sistemas biológicos, a corrente elétrica é transmitida pelos íons diluídos nos fluidos corporais, especificamente íons de sódio e potássio. Os tecidos magros são altamente condutores de corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por outro lado, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência. O vetor R mede a oposição ao fluxo da corrente elétrica através dos meios intra e extracelular do corpo, estando diretamente associado ao nível de hidratação desses meios. O vetor X_c mede a oposição ao fluxo da corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular. Assim, através dos valores obtidos para as variáveis (Z , R e X_c), em diferentes frequências, o analisador calcula a quantidade de água corporal total e sua distribuição intra e extracelular e, assumindo uma hidratação constante, determina primeiramente a massa corporal livre de gordura e, por subtração da massa corporal, obtém o tecido adiposo, logo, a composição corporal (EICKEMBERG et al., 2013).

Fatores como ingestão de álcool até 48 horas antes do exame, atividade física intensa ou moderada realizada antes até 24 horas antes da avaliação, presença de edema ou retenção hídrica e ingestão de alimentos e líquidos, podem prejudicar a acurácia do teste. Portanto, os indivíduos devem ser devidamente orientados quanto ao preparo antes da realização do exame (GUEDES, 2013; FOSBOL; ZERAHN, 2015).

Uma variedade de aparelhos de BIA tornou-se comercialmente disponível a partir da década de 1990, os que avaliam os segmentos superiores e inferiores (técnica tetrapolar) são mais precisos (EICKEMBERG et al., 2013; GUEDES, 2013). Os aparelhos podem emitir corrente de frequência única (monofrequência) ou de diferentes frequências (multifrequência). Os de monofrequência normalmente operam na frequência de 50 kHz, com eletrodos dispostos na mão e no pé em técnica tetrapolar (GUEDES, 2013).

Na frequência de 50 kHz, a impedância se apresenta diretamente proporcional à quantidade total de água corporal e permite estabelecer estimativas da massa livre de gordura (MLG). Porém, não permite determinar, nem diferenciar, as frações intra e extracelulares do componente de água. Em contrapartida, aparelhos de multifrequência utilizam modelos empíricos de regressão linear a diferentes frequências, como 0, 1, 5, 50, 100, 200 e 500 kHz, para estimar a quantidade total de água corporal, as frações intra e extracelulares e a MLG (GUEDES, 2013).

Os aparelhos disponíveis para realização da BIA estimam os valores de massa gorda (MG), MLGe água corporal por meio de equações preditivas ajustadas para sexo, idade, peso, estatura e nível de atividade física. Entretanto, as equações de predição variam conforme o aparelho e nem sempre são indicadas pelo fabricante (REZENDE et al., 2007). Guedes (2013) sugere que o investigador considere apenas as informações relativas à resistência e/ou impedância, fornecidas pelo aparelho, e selecione equações disponíveis na literatura para cálculo da MLG e MG.

Existem várias equações para estimativa da composição corporal por BIA. Fatores como idade, sexo, etnia e nível de adiposidade podem afetar a relação entre MLG e as variáveis preditoras comumente encontradas nos modelos de regressão de BIA. Dessa forma, várias equações têm sido desenvolvidas a partir de populações com diferentes faixas etárias, IMC e percentual de gordura (PG). A equação de Segal et al. (1988), por exemplo, foi desenvolvida a partir de uma amostra de pessoas com idade variando de 17 a 62 anos e com percentual de gordura de três a 56%. A equação de Gray et al. (1989) foi desenvolvida com uma amostra de pessoas de 19 a 74 anos, com IMC variando de 19 a 53 kg/m² e PG de 8 a 59%. A equação de Kyle et al. (2001) foi desenvolvida com uma amostra de pessoas de 20 a 94 anos, com IMC entre 17 e 33 kg/m².

Em relação à etnia, já foram desenvolvidas algumas equações específicas, como as específicas para índios americanos (STOLARCZYK et al., 1994) e índios Pima (RISING et al., 1991). Entretanto, ainda não foram desenvolvidas equações específicas para negros. Estudos que testaram a validade de algumas equações de BIA em indivíduos de raça negra verificaram estas subestimam significativamente a MLG (HORTOBÁGYI et al., 1992; WAGNER et al., 1997).

No Brasil, alguns estudos foram desenvolvidos com objetivo de validar equações de BIA. Marques, Heward e Paiva (2000) verificaram que a utilização das equações de Lohman (1992) e de Stolarczyk et al. (1997) são aceitáveis na avaliação da composição corporal de mulheres brasileiras jovens. No estudo de Glaner (2005), somente a equação de Segal et al. (1988), desenvolvida para pessoas com PG maior que 20%, apresentou validade em homens militares brasileiros, com idade de 20 a 33 anos.

De acordo com Eickemberg et al. (2013), independentemente da população a ser avaliada, deve-se analisar com cuidado a escolha de uma equação de BIA que seja específica para determinado grupo de pessoas.

3.5.2 Nutrientes

A ingestão de nutrientes influencia a ação da insulina e pode contribuir para o desenvolvimento de intolerância à glicose e DM2 (PAGLIASSOTTI et al., 2000; OSTROWSKA; WITCZAK; ADAMSKA, 2013). A habilidade dos nutrientes influenciarem a ação da insulina depende de vários fatores incluindo a quantidade de nutrientes na dieta, a duração na exposição ao nutriente e outros fatores relacionados ao estilo de vida (PAGLIASSOTTI et al., 2000).

O consumo excessivo de calorias está associado com expansão do tecido adiposo, obesidade e comorbidades associadas. Carboidratos e lipídeos são duas importantes fontes calóricas e a ingestão de dietas ricas nesses macronutrientes vem aumentando principalmente no mundo ocidental. Carboidratos e lipídeos podem ser fontes de síntese de ácidos graxos livres ou modular a expressão de genes que estão envolvidos no acúmulo de gordura e consequentemente RI (FERREIRA et al., 2014).

Micronutrientes como zinco, magnésio, cromo, selênio e vitamina D estão envolvidos na transdução do sinal, secreção da insulina e/ou metabolismo da glicose e podem ter efeitos na RI ou DM2 (LIN et al., 2016a). Evidências demonstram que a deficiência de zinco (KIM; LEE, 2012), magnésio (CHUTIA; LYNRAH, 2015), selênio (KLJAI; RUNJE, 2001), cromo (KAZI et al., 2008) e vitamina D (LEUNG, 2016) podem predispor à intolerância à glicose e DM2. Entretanto, estudos que investigaram os efeitos da ingestão desses nutrientes, principalmente na forma de suplementos, demonstram resultados controversos em relação aos benefícios na RI ou DM2 (MARREIRO et al., 2006; KIM; LEE, 2012; GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011; McIVER et al., 2015; MASHARANI et al., 2012; PARK et al., 2012; FARROKHIAN et al., 2016; GAO et al., 2014; CHIU et al., 2004; SEIDA et al., 2014).

3.5.2.1 Carboidratos

O excesso de carboidratos na dieta pode prejudicar a sensibilidade à insulina (BROWN et al., 2010). De Luis et al. (2015) observaram que uma dieta hipocalórica rica em proteínas e pobre

em carboidratos (1050 calorias, 33% de carboidratos, 33% de gorduras e 34% de proteínas) foi mais eficiente na redução do HOMA-IR em indivíduos obesos que a dieta hipocalórica padrão (1093 calorias, 53% carboidratos, 27% de lipídeos e 20% de proteínas).

O consumo de alimentos que causam uma elevação nas concentrações pós-prandiais de glicose, especialmente os carboidratos, está associado a um aumento da concentração de AGL no plasma (BROWN et al., 2010). Este aumento provoca uma elevação da concentração de acetilcoenzima A (acetil-CoA) mitocondrial que inibe a piruvato desidrogenase, diminuindo assim a oxidação da glicose, o que pode prejudicar a sensibilidade à insulina. Hiperglicemia e hiperinsulinemia pós-prandiais também podem diminuir a captação de glicose por meio da diminuição do GLUT4 RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) (BROWN et al., 2010).

Oliveira et al. (2013) verificaram que ratos alimentados com dieta rica em carboidrato por 12 semanas demonstraram aumento da adiposidade visceral e da intolerância à glicose e diminuição da sensibilidade à insulina comparados aos que receberam dieta padrão.

O consumo de carboidratos simplesmente cresceu acentuadamente ao longo dos últimos anos, devido ao aumento do consumo de bebidas adoçadas com açúcar, como refrigerantes, sucos artificiais, bebidas ricas em xarope de milho rico em frutose e alimentos processados (MALIK;HU, 2015;RODRIGUES et al., 2014).

Bebidas adoçadas com açúcar podem contribuir para o desenvolvimento de RI e DM2 em parte pelos efeitos calóricos e habilidade de induzir o ganho de peso, mas também pelos efeitos metabólicos não calóricos dos constituintes do açúcar (MALICK et al., 2010; LANA,RODRÍGUEZ-ARTALEJO; LOPEZ-GARCIA, 2014). O consumo dessas bebidas induz rápidos picos nos níveis de glicose e insulina no sangue que em combinação com o grande volume consumido, contribui para a elevada carga glicêmica dietética. Dietas com alta carga glicêmica estimulam o apetite e o ganho de peso devido à maior resposta a insulina pós-prandial e podem promover hiperinsulinemia e RI (MALIK;HU, 2012). Também podem exacerbar biomarcadores inflamatórios como proteína C reativa e têm sido associadas ao aumento do risco de DM e doenças cardiovasculares (MALIK;HU, 2015).

Evidências sugerem que o consumo de frutose pode ter efeitos adversos adicionais e seu papel em distúrbios metabólicos tem sido extensivamente investigado (RODRIGUES et al., 2014; MALIK;HU, 2015). A frutose sozinha é má absorvida, mas reforçada pela glicose no intestino, ambas, apresentam uma absorção rápida e completa quando consumidas como

sacarose ou xarope de milho rico em frutose. A frutose é preferencialmente metabolizada em lipídeos no fígado, levando a um aumento da lipogênese, dislipidemia e RI (MALIK;HU, 2012).

Frutose também pode promover o acúmulo de tecido adiposo visceral e deposição de gordura ectópica (MALIK;HU, 2015). Um estudo de 10 semanas comparando bebidas fornecendo 25% da energia de frutose com uma bebida fornecendo 25% da energia a partir da glicose mostrou que as bebidas contendo frutose aumentaram lipogênese e adiposidade visceral, promovendo dislipidemia e diminuição da sensibilidade à insulina, quando comparada com a bebida de glicose (STANHOPE et al., 2009). Outro estudo comparou doses diárias de um litro /dia de bebida a base de cola, *diet* cola, leite ou água por seis meses e verificaram que a ingestão de bebida a base de cola aumentou a gordura hepática, gordura visceral e os triglicérides em comparação com as outras bebidas (MAERSK et al., 2012). Baena et al. (2016) verificaram que a suplementação de frutose e não de glicose comprometeu a sinalização da insulina em ratos independente do aumento da ingestão calórica. Lin et al. (2016b) observaram que o consumo de bebidas adoçadas com frutose foi associado a níveis elevados de RI em adolescentes.

As fibras dietéticas também têm sido muito estudadas pela sua relação inversa com obesidade e doenças associadas como câncer, doenças cardiovasculares e DM (LATTIMER; HAUB, 2010; BERNAUD; RODRIGUES, 2013). Estudos sugerem uma associação entre a alta ingestão de fibra e redução do risco de desenvolvimento de DM (BERNAUD; RODRIGUES, 2013; CHEN et al., 2016). Além disso, Pi-Sunyer (2005) observou que a fibra dietética apresenta uma associação positiva com a sensibilidade a insulina. Palou et al. (2015) demonstraram que a suplementação de 10% de pectina melhorou a RI, avaliada pelo HOMA-IR, em ratos.

O aumento no consumo de fibra solúvel tem sido associado à diminuição do risco de desenvolvimento de DM2 (LATTIMER; HAUB, 2010; BERNAUD; RODRIGUES, 2013) e RI. Breneman e Tucker (2013) observaram que a alta ingestão de fibra solúvel foi associada com menores níveis de RI em mulheres não diabéticas. Chen et al. (2016) demonstraram que o aumento na ingestão de fibra solúvel melhorou os níveis de glicose, RI e perfil metabólico em pacientes com DM2.

A fibra solúvel atrasa o esvaziamento gástrico e diminui a absorção de macronutrientes resultando em menores níveis de glicemia e insulina pós-prandiais. Isso é devido à viscosidade da fibra solúvel no trato gastrointestinal (LATTIMER; HAUB, 2010; BERNAUD; RODRIGUES, 2013).

Entretanto, alguns estudos não observaram correlação entre o consumo de fibra solúvel e redução do risco de DM2, porém demonstraram associações entre o consumo de fibra insolúvel, principalmente de grãos de cereais e menor incidência de DM2 (SCHULZE et al., 2007; LATTIMER; HAUB, 2010; BERNAUD; RODRIGUES, 2013; PARKER et al., 2013).

Os mecanismos pelos quais o consumo de grãos de cereais está associado ao menor risco de DM2 não são claros, mas podem estar relacionados a menor ingestão de energia e efeitos diretos na RI (PARKER et al., 2013). Estudos avaliando o consumo de grãos de cereais têm observado menores níveis de RI e melhor tolerância a glicose (WEICKERT et al., 2005; PEREIRA et al., 2002; WEICKERT et al., 2006; GIACCO et al., 2014).

3.5.2.2 *Lipídeos*

A dieta hiperlipídica tem sido associada ao desenvolvimento de RI, principalmente em pessoas obesas (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JÚNIOR, 2003). Roza et al. (2016) demonstraram que houve um comprometimento da tolerância a glicose em ratos fêmeas alimentados com dieta hiperlipídica durante oito semanas. Hazarika et al. (2016) observaram que ratos alimentados com dieta rica em gordura e em carboidratos apresentaram maiores níveis de glicemia e RI que os ratos alimentados com dieta basal.

Uma das explicações seria o fato de que a maior ingestão de lipídeos não seria acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso seria estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. A preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato energético, seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade de glicogênio-sintetase, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado seria a intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina (PEREIRA, FRANCISCHI; LANCHÁ JÚNIOR, 2003).

Além da quantidade, o tipo de gordura pode influenciar a RI. Os ácidos graxos saturados (AGS) são bem conhecidos por induzir a obesidade e doenças relacionadas (HAZARIKA et

al., 2016; PUTTI et al., 2016). Por outro lado, o consumo de ácidos graxos polinsaturados (AGP) e monoinsaturados (AGM) parece ter um efeito protetor (PUTTI et al., 2016). Imamura et al. (2016) verificaram, por meio de uma metanálise, que a substituição de 5% da energia de AGS por AGP foi ligada há uma diminuição nos níveis de glicemia de jejum e a substituição de 5% da energia de carboidratos ou AGS por AGP ou AGM reduziu a hemoglobina glicada e o HOMA-IR.

D'Alessandro, Chicco e Lombardo (2013) verificaram que o óleo de peixe melhorou a RI no músculo esquelético de ratos alimentados com dieta rica em sacarose. Lionetti et al. (2014) e Viggiano et al. (2016) observaram que ratos alimentados com dieta rica em óleo de peixe apresentaram menores níveis de RI que os alimentados a dieta rica em gordura saturada.

Violi et al. (2015) demonstraram que o consumo de óleo de oliva extra virgem reduziu os níveis de glicose e aumentou os níveis de insulina em indivíduos saudáveis e Carnevale et al. (2016) observaram os mesmos resultados, porém em indivíduos com glicemia de jejum alterada.

3.5.2.3 Zinco

Zinco é essencial para o processamento, armazenamento, secreção e ação da insulina. A expressão do transportador de zinco pode afetar a fisiologia da célula beta. Ele é um importante cofator de muitas enzimas antioxidantes e também ajuda a minimizar os efeitos das substâncias antiinflamatórias preservando a saúde da célula e a sensibilidade à insulina (LIN et al., 2016a). A deficiência de zinco pode levar a um aumento da inflamação crônica, estresse oxidativo (LIN et al., 2016a) e exacerbar a RI (WU et al., 2016). Além disso, Wu et al. (2016) verificaram que o zinco pode aumentar o consumo de glicose através da modulação das vias de sinalização de insulina.

Marreiro et al. (2006) avaliaram 66 mulheres obesas recebendo suplementação de zinco e placebo durante quatro semanas. O grupo que recebeu suplementação apresentou redução dos níveis de insulina e HOMA-IR. Entretanto, Kim e Lee (2012) avaliaram os efeitos da suplementação de zinco em 40 mulheres obesas durante oito semanas e concluíram que a suplementação não afetou a RI.

3.5.2.4 Magnésio

Magnésio tem um papel central como cofator em muitas reações enzimáticas envolvendo a produção de energia. É essencial para a produção e ação da insulina e pode inibir a secreção da insulina e ativar a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina. Hipomagnesemia está associada com aumento do cálcio intracelular que pode levar a RI (LIN et al., 2016a).

Um estudo avaliando a 54 indivíduos recebendo suplementação de magnésio e 52 recebendo placebo, demonstrou que o HOMA-IR diminuiu significativamente no grupo que recebeu suplementação, comparados aos que receberam placebo (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011).

3.5.2.5 Cromo

O cromo é um nutriente essencial envolvido no metabolismo da glicose. O íon cromo trivalente é um componente crítico do fator de tolerância à glicose que tem prevenido o diabetes e diminuído os níveis de glicose plasmáticos em animais experimentais. Estudos têm sugerido que o cromo, como parte de uma substância de ligação de baixo peso molecular, participa na ativação do sinal de insulina através da ligação aos receptores da insulina, resultando na estimulação da atividade de tirosina quinase, e, desse modo, permitindo as células do tecido muscular e adiposo a captarem mais glicose e convertê-la em triglicéride. A substância de ligação de baixo peso molecular, sem o cromo é ineficaz na ativação do sinal (LIN et al., 2016a).

McIver et al. (2015) verificaram que a chance de desenvolver DM2 foi menor em pessoas que usaram suplementos contendo cromo. Porém, Masharani et al. (2012) demonstraram que a suplementação de cromo não melhorou a sensibilidade a insulina em indivíduos não obesos e não diabéticos.

3.5.2.6 Selênio

Selênio é um componente de selenoproteínas, muitas das quais possuem função antioxidante. A secreção e sinalização da insulina estão associadas com estado redox celular, o que pode explicar a interferência do selênio e selenoproteínas antioxidantes com vias metabólicas insulino-reguladas (RAYMAN; STRANGES, 2013). Algumas evidências sugerem que o

extrese oxidativo pode ter um papel no desenvolvimento de RI e DM2 (ZHOU; HUANG; LEI, 2013).

Park et al. (2012) utilizaram os níveis de selênio na unha dos indivíduos como um marcador de consumo de selênio e verificaram que altos níveis de selênio estavam associados com menores riscos de desenvolver DM2. Farrokhian et al. (2016) verificaram que a suplementação com selênio diminuiu o HOMA-IR em indivíduos com DM2. Yadav et al. (2016) observaram que em indivíduos pré-diabéticos os níveis de selênio, zinco e magnésio foram significativamente reduzidos comparados a indivíduos saudáveis e verificaram também uma correlação negativa com níveis de glicemia e HOMA-IR. Entretanto, Gao et al. (2014) não verificaram associação entre os níveis séricos de selênio e o HOMA-IR.

3.5.2.7 *Vitamina D*

Vitamina D estimula a secreção da insulina através de receptores de vitamina D em células beta pancreáticas. Além disso, $1,25 - (OH) 2D$ pode ativar a transcrição do gene da insulina humana e, desempenha um papel essencial na secreção de insulina (AL-SHOUMER; AL-ESSA, 2015). Estudos avaliando a relação entre vitamina D e RI têm mostrado resultados inconsistentes (TER HORST et al., 2016).

Chiu et al. (2004) demonstraram que pessoas com hipovitaminose D tinham maior risco de desenvolver RI. Porém, resultados de uma metanálise realizada por Seida et al. (2014) demonstraram que a suplementação de vitamina D não mostrou efeito na sensibilidade a insulina e prevenção do DM2. Ter Horst et al. (2016) não observaram correlações entre os níveis de $25(OH)D$ e $1,25(OH)_2D$ e parâmetros metabólicos relacionados ao metabolismo da glicose e sensibilidade a insulina em mulheres obesas.

3.5.2.8 *Avaliação dos nutrientes na dieta*

A avaliação da ingestão de nutrientes da dieta é realizada por métodos de avaliação do consumo alimentar que têm como objetivo estimar se a ingestão de alimentos está adequada ou inadequada e identificar hábitos inadequados e/ou a ingestão excessiva de alimentos com pobre conteúdo nutricional (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Não existe um método padrão ouro para avaliação de alimentos e nutrientes (VUCIC et al., 2009). Os mais utilizados são recordatório 24 horas, questionários de frequência alimentar,

história dietética, registro alimentar de um a sete dias (VUCIC et al., 2009) e atualmente métodos que utilizam softwares e internet (HEDRICK et al., 2012; BRADLEY et al., 2016). Independentemente do método escolhido para quantificar a ingestão alimentar, a obtenção de dados válidos e confiáveis em estudos epidemiológicos nutricionais é uma tarefa difícil, pois todos os métodos utilizados estão sujeitos a variações e erros de medida (GARCIA, 2004; FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Algumas possíveis fontes de erros que podem distorcer as informações sobre ingestão alimentar são: a percepção do que se come; amemória do entrevistado; efeitos decorrentes da idade, sexo e ambiente da entrevista; a própriacoleta de dados pode afetar as informações de ingestão; a variação alimentar diária e a sazonalidade, os dias em que são realizadas as entrevistas podem ser mais ou menos representativos que outros; a habilidade do entrevistador em obter informações e a disposição em colaborar com a investigação (GARCIA, 2004; HEDRICK et al., 2012).

O recordatório 24 horas e a história dietética dependem do relato do que foi consumido e a memória e a percepção são condições para garantir a qualidade da informação. Mas, a memória pode ser seletiva, levando o sujeito a lembrar-se dos alimentos mais aceitos socialmente, ou a focar o consumo desejável e pode, com isso, subnotificar grandes quantidades ingeridas ou supernotificar as pequenas quantidades (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Os questionários de frequência alimentar também dependem da memória dos hábitos alimentares passados e de habilidades cognitivas para estimar o consumo médio em longo período de tempo (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009; HEDRICK et al., 2012) e não são apropriados para avaliar a ingestão dietética segundo valores de recomendação de nutrientes (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

O registro alimentar é um método no qual o indivíduo anota em um diário alimentar, todos os alimentos e bebidas consumidos em um período de tempo, incluindo os alimentos consumidos fora do lar. Geralmente é feito pelo próprio indivíduo ou por seu responsável. O tempo de anotação depende do objetivo, sendo mais comum de três a cinco dias, já que períodos superiores podem comprometer a aderência ao estudo e a fidedignidade dos dados. Tem sido o método de preferência de muitos pesquisadores, pois o registro é feito no momento do consumo o que reduz ou elimina o viés da memória (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI,

2009). As principais limitações do método são a necessidade de alfabetização do indivíduo e a possibilidade de interferência no consumo de alimentos, uma vez que sabe que está sendo avaliado (CAVALCANTE; PRIORE; FRANCESCHINI, 2004; SLATER et al., 2003).

Recentemente têm sido desenvolvidos softwares para avaliação do consumo alimentar. Alguns permitem a realização de entrevista administrada ou auto preenchidos por meio de ferramenta gratuita, que pode ser acessada em qualquer local pela internet, diminuindo a participação do pesquisador (HEDRICK et al., 2012).

Estas ferramentas também reduzem substancialmente o custo da análise nutricional, que pode ser realizada sem a necessidade de entrada e codificação manual de dados. Asseguram a coerência da codificação, e oferecem o potencial de fazer a avaliação dietética mais intuitiva e atraente para o usuário. Assim como acontece com todos os métodos de avaliação do consumo alimentar, existem limitações para ferramentas digitais. Embora listas extensas de alimentos sejam criadas e atualizados regularmente, é possível que alguns alimentos estejam ausentes do banco de dados do sistema. Há também evidências de que os sistemas digitais subestimam a ingestão de nutrientes em comparação com os métodos tradicionais (BRADLEY et al., 2016).

3.6 ADIPOCITOCINAS E RI

As adipocitocinas são proteínas bioativas secretadas pelo tecido adiposo (GUIMARÃES et al., 2007; GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006). As principais adipocitocinas incluem leptina, resistina, adiponectina e visfatina, liberadas pelos adipócitos, entre outras citocinas liberadas pelas células inflamatórias infiltrantes de gordura, como o TNF- α e interleucina IL-6 (GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006).

As adipocitocinas influenciam uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão, coagulação sanguínea e a sensibilidade à insulina (GUIMARÃES et al., 2007). Adiponectina, leptina, resistina e visfatina são as principais adipocitocinas avaliadas em estudos relacionados a RI (ONAT et al., 2009; MARTINS; LIMA; FONSECA, 2012; VELOSO et al., 2012; MEDINA-URRUTIA et al., 2015).

3.6.1 Adiponectina

É uma proteína de 244 aminoácidos, com aproximadamente 28 kDa, produzida exclusivamente pelos adipócitos. Está presente na circulação de humanos e roedores saudáveis em altas concentrações, correspondendo a cerca de 0,01% da proteína total do plasma (WHITEHEAD et al., 2006). Em contraste à maioria das proteínas secretadas pelos adipócitos, sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta e sua concentração no soro encontra-se reduzida em pessoas e roedores obesos ou resistentes à insulina (WHITEHEAD et al., 2006; GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006).

Efeitos anti-aterogênicos, antiinflamatórios e antidiabetes têm sido atribuídos a essa adipocitocina (WHITEHEAD et al., 2006). Adiponectina demonstra capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular, a transformação de macrófagos em *foam cells* e a expressão de moléculas de adesão, suprimindo, inclusive, a expressão de TNF- α induzida por essas moléculas de adesão (GOLDSTEIN; SCALIA, 2004; FANTUZZI, 2005). Concentração plasmática reduzida de adiponectina também se associa significativamente com risco de doenças cardiovasculares em humanos. Nesse sentido, a adiponectina circulante parece proteger o endotélio vascular contra a maioria dos processos envolvidos na etiopatogenia da aterosclerose. Em indivíduos que apresentaram uma redução nos teores circulantes da adipocitocina, foram observadas várias disfunções metabólicas associadas. Grande parte dos indivíduos manifesta diabetes, hipertensão, dislipidemia e aterosclerose, sugerindo a existência de associação entre hipoadiponectinemia e o estabelecimento da síndrome metabólica (GUIMARÃES et al., 2007).

Adiponectina também parece ter um papel na esteatose hepática. Hipoadiponectinemia está associada com esteatose hepática não alcoólica (TARGHER et al., 2004) e adiponectina demonstra efeitos anti-inflamatórios no fígado, reduzindo a esteatose, hepatomegalia e inflamação em modelos animais de doença hepática gordurosa alcoólica e não alcoólica do fígado (XU et al., 2003).

Spranger et al. (2003) sugeriram que pessoas com concentrações circulantes elevadas de adiponectina apresentam menor risco de desenvolver DM2, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas.

Existem vários mecanismos pelos quais a adiponectina pode diminuir o risco de DM2, incluindo a supressão da gliconeogênese hepática, a estimulação da oxidação de ácidos graxos no fígado, a estimulação da oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose no músculo esquelético, e a estimulação da secreção de insulina (YAMAUCHI et al., 2002; BALSAN et al., 2015; GHOSHAL; BATTACHARYYA, 2015).

Alguns estudos têm sido conduzidos com objetivo de avaliar associação entre níveis séricos de adiponectina e RI e/ou DM2. Um estudo realizado na Turquia com 547 homens e 652 mulheres identificou que baixos níveis de adiponectina foram significativamente associados com DM2 em mulheres, mas não em homens (ONAT et al., 2009).

Medina-Urrutia et al. (2015) avaliaram a associação de baixos níveis de adiponectina, altos níveis de ácidos graxos livres e adiposidade abdominal com RI em 1217 pessoas com doença arterial coronariana. Eles observaram que em homens, baixos níveis de adiponectina e a elevação dos AGL aumentaram o risco de RI. Mulheres com adiposidade abdominal normal e baixos níveis de adiponectina apresentaram três vezes mais chance de desenvolver RI. Independentemente da adiposidade abdominal o efeito dos baixos níveis de adiponectina na RI foi maior que o observado para os altos níveis de AGL. Os autores sugerem que os altos níveis de adiponectina podem ser usados como biomarcador para identificar pessoas com risco de DM2.

Lai et al.(2015) realizaram uma metanálise avaliando os níveis séricos de adiponectina em indivíduos com pré-diabetes, diagnosticados de acordo com os critérios da ADA, e indivíduos saudáveis. Foram incluídos três estudos de coorte e 15 estudos caso-controle, totalizando 4841 participantes. Os resultados mostraram que os níveis circulantes de adiponectina foram significativamente menores nos indivíduos com pré-diabetes que nos saudáveis.

Bilir et al. (2016) avaliaram os efeitos de algumas adipocitocinas na RI em 87 indivíduos classificados como pré diabetes e controles de acordo com o teste oral de tolerância a glicose. Os autores observaram que os níveis de adiponectina foram significativamente menores nos indivíduos diagnosticados como pré-diabetes.

Jiang et al. (2016) acompanharam durante cinco anos 333 indivíduos e demonstraram que os níveis de adiponectina foram fortes preditores da incidência de pré diabetes.

3.6.2 Leptina

A leptina foi uma das primeiras adipocitocinas identificadas. É uma proteína de 167 aminoácidos codificada pelo gene *Ob*, que foi inicialmente clonado e sequenciado em camundongos e que se expressa principalmente no tecido adiposo branco (GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006; REHMAN KHAN; AWAN, 2016). O gene *Ob* está presente, entre outros vertebrados, no rato e no homem. Os teores circulantes são proporcionais à massa adiposa, apresentando-se elevados em animais obesos. A identificação de uma mutação no gene *Ob* nos camundongos geneticamente obesos da linhagem *ob/ob* constituiu um marco no estudo do controle fisiológico do balanço energético e da fisiopatologia da obesidade (GUIMARÃES et al., 2007).

A leptina é responsável por regular o balanço entre ingestão alimentar e gasto energético. Durante o jejum, os níveis de leptina caem, o que aumenta o apetite e diminuí o consumo energético. Por outro lado, quando as reservas de energia são suficientes, leptina inibe o apetite e permite utilização dos estoques energéticos. A leptina regula o gasto energético e ingestão alimentar por comunicação com o sistema nervoso central por meio do seu receptor localizado no hipotálamo. O hipotálamo é o sítio chave para detecção de leptina, uma vez que contém dois tipos de neurônios: tipo 1, expressa peptídeos supressores do apetite derivados de precursores de pro-opiomelanocorticona (POMP), tipo 2, produz peptídeos estimuladores do apetite como, neuropeptídeo Y (NPY) e pepetídeo *agouti-related* (AgRP). Leptina suprime o apetite por neutralizar NPY e AgRP, bem como ativa expressão de POMP RNAm, o que aumenta a liberação de um potente supressor do apetite, o hormônio alfa melanócito (REHMAN KHAN; AWAN, 2016).

Estudos mostraram que a deficiência de leptina e do seu receptor era um marcador de hiperfagia, obesidade e RI em ratos e que a administração exógena de leptina reduzia a obesidade e restaurava a sensibilidade à insulina (KWON; PESSIN, 2013). Farooqi et al. (2002) verificaram que crianças obesas, portadoras de deficiência congênita de leptina, quando tratadas com a proteína, reverteram o quadro de obesidade. Entretanto, outras tentativas buscando a redução da ingestão alimentar e da massa corporal humana, por meioda administração diária de leptina, demonstraram-se ineficazes (GUIMARÃES et al., 2007).

Evidências mostram que indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina. Apesar de aumentada, a leptina não consegue manter o seu efeito de suprimir o apetite e reduzir o peso

em indivíduos obesos. A falha da leptina em exercer sua função em indivíduos obesos pode ser devido ao fato dela não conseguir se ligar ao seu receptor no hipotálamo, resultando em sinais de adiposidade devido a estimulação de NPY e expressão de AgRP com concomitante diminuição da expressão de POMC RNA. A falha de leptina leva à obesidade grave que está associada a várias doenças, incluindo a RI, DM2, doença cardiovascular, hipertensão e asma (REHMAN KHAN; AWAN, 2016).

Estudos em animais mostraram que um aumento fisiológico agudo nos níveis de leptina plasmática inibiu a secreção de insulina estimulada pela glicose (CASES et al., 2001; MUZUMDAR et al., 2003) e estudos *in vitro* com ilhotas e células beta demonstraram diminuição da secreção de insulina quando incubadas com leptina (MUZUMDAR et al., 2003).

Leptina exerce um papel importante na regulação da homeostase da glicose, independente de suas ações sobre a ingestão de alimentos ou peso corporal. As células beta pancreáticas expressam receptores de leptina e ela inibe a biossíntese e a secreção de insulina. Várias vias estão envolvidas na secreção de insulina induzida pela leptina: supressão da preproinsulina, inibição de *glucagon like peptide* (GLP-1), diminuição do transporte de glicose via GLUT 2, regulação de canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (ATP), inibição da via adenosina monofosfato cíclica/proteína quinase A (AMPc/PKA), que regula os canais de cálcio e excitose. No músculo esquelético, a leptina pode prejudicar a translocação do GLUT 4, o que contribui para a RI (DENROCHE; HUYNH; KIEFFER, 2012; FREITAS LIMA et al., 2015).

Alguns estudos têm avaliado a relação de níveis plasmáticos de leptina com RI e DM2 em humanos. Martins, Lima e Fonseca (2012) avaliaram 103 indivíduos adultos clinicamente definidos como não diabéticos e observaram uma forte correlação entre níveis aumentados de leptina e RI avaliada pelo HOMA-IR. Veloso et al. (2012) verificaram uma correlação positiva entre leptina e RI, também avaliada pelo HOMA-IR em pacientes com *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) positivo com lipodistrofia. Thorand et al. (2010) avaliaram os níveis de leptina e adiponectina em uma coorte de 460 indivíduos com DM2 e 1.474 não diabéticos. Os autores concluíram que altos níveis de leptina e baixos níveis de adiponectina estavam associados com aumento do risco de DM2.

3.6.3 Relação adiponectina/Leptina

Alguns estudos têm sugerido que a relação adiponectina/leptina (RAL) pode ser um outro parâmetro para avaliação da RI em indivíduos com ou sem diabetes (JUNG et al., 2010). Inoue et al. (2005) e Inoue et al. (2006) demonstraram que a RAL foi mais efetiva como parâmetro de avaliação da RI que a adiponectina e leptina sozinhas e HOMA-IR em indivíduos sem hiperglicemia e também naqueles com DM2. Finucane et al. (2009) demonstraram forte correlação da RAL com *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico em indivíduos sem diabetes.

3.6.4 Resistina

É um peptídeo pertencente a uma família de proteínas ricas em cisteína, encontradas em regiões de inflamação (GUIMARÃES et al., 2007). Difere-se estruturalmente entre humanos e roedores. Em murinos é um peptídeo de 114 aminoácidos com 10 kDa e em humanos é um peptídeo de 108 aminoácidos (HUANG; YANG, 2016).

Em roedores a resistina é expressa e secretada especificamente no tecido adiposo branco. Já em seres humanos, células mononucleares do sangue periférico são as principais produtoras de resistina, além de alguma produção em ilhotas pancreáticas, células do baço, medula óssea e ovário. Além disso, a expressão de resistina aumenta com a diferenciação macrofágica. Dessa forma, indivíduos obesos que apresentam maior infiltração macrofágica de tecido adiposo mostram aumento de resistina adiposa quando comparado a indivíduos magros. Sendo assim, a expressão de resistina em tecido adiposo branco é muito baixa. Entretanto, apesar das diferenças inter-espécies, resistina humana derivada de macrófagos promoveu RI em ratos (HUANG; YANG, 2016).

A secreção de resistina está fortemente relacionada a RI, verificando-se aumento nas suas concentrações em animais obesos e diabéticos (GUIMARÃES et al., 2007). Níveis circulantes de resistina diminuem com a administração da droga antidiabética rosiglitazone e aumentam em modelos genéticos de obesidade e de obesidade induzida pela dieta, além disso, a administração de anticorpo anti-resistina mostrou melhorar os níveis de glicose sérica e a ação da insulina em modelos animais de obesidade induzida pela dieta (STEPPAN et al., 2001).

Em seres humanos o papel da resistina na obesidade e RI é controverso (KOERNER; KRATZSCH; KIESS, 2005; HUANG; YANG, 2016). Alguns estudos têm relatado correlações positivas entre resistina e obesidade ou RI (REA; DONNELLY, 2004). Silha et al. (2003) avaliaram a associação de níveis plasmáticos de resistina, adiponectina e leptina em pessoas obesas e não obesas sem diabetes com RI. A RI foi determinada pelo HOMA-IR. Os resultados mostraram uma forte correlação entre resistina, leptina e HOMA-IR. Adiponectina não mostrou correlação com HOMA-IR.

Zhang et al. (2003) avaliaram 65 pessoas com hipertensão (13 com diabetes, 26 com intolerância a glicose e 26 com tolerância normal a glicose). Os níveis séricos de resistina em pessoas diabéticas foram significativamente maiores que nas com intolerância a glicose. Os autores sugerem que os níveis de resistina podem ser relacionados ao desenvolvimento de diabetes.

Zaidi e Shirwany (2015) avaliaram os níveis de resistina e a RI pelo HOMA-IR em 40 indivíduos obesos diabéticos e 40 não diabéticos. Os resultados mostraram que os níveis de resistina foram significativamente mais elevados nos diabéticos que nos controles, além de uma forte correlação positiva entre resistina, IMC e HOMA-IR.

3.6.5 Visfatina

É a adipocitocina mais recentemente identificada e parece ser preferencialmente produzida pelo tecido adiposo visceral (FUKUHARA et al., 2005). É uma proteína de 52 kDa, também conhecida como nicotinamida fosforribosiltransferase (NAMPT) devido a sua significativa sequência e homologia funcional com NAMPT, uma enzima envolvida na biossíntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo (AL-SUHAIMI; SHEHZAD, 2013).

A expressão da visfatina é aumentada em modelos animais de obesidade e suas concentrações plasmáticas são aumentadas em humanos com obesidade abdominal ou DM2. Visfatina se liga ao receptor de insulina em um sítio distinto da insulina e exerce um efeito hipoglicêmico por redução da liberação de glicose pelos hepatócitos e por estimular a utilização de glicose pelos tecidos periféricos. Essa última propriedade poderia ser útil no tratamento do DM. Entretanto, visfatina também foi identificada em células inflamatórias e seus níveis são aumentados em diversas condições inflamatórias (GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006).

Alguns estudos têm sugerido que a visfatina pode participar indiretamente no desenvolvimento de RI e DM2, entretanto, os resultados desses estudos são conflitantes. Resultados de uma metanálise mostraram que os níveis plasmáticos de visfatina aumentados estavam associados ao DM2 e níveis circulantes de visfatina foram positivamente associados com RI (CHANG et al., 2011).

Kaminska et al. (2015) avaliaram 68 pessoas obesas sem diagnóstico de distúrbios no metabolismo da glicose e 30 pessoas saudáveis. Os indivíduos foram divididos em dois grupos (A: com alterações de glicemia e B: sem alterações). Os resultados mostram que os níveis de visfatina foram significativamente maiores nos obesos que nos controles. Entretanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos A e B.

Goktas et al. (2013) avaliaram as concentrações de visfatina em amostras de sangue de 38 obesos mórbidos, que foram divididos em três grupos (diabéticos, não diabéticos e pré-diabéticos). Os níveis plasmáticos de visfatina foram significativamente mais elevados nos diabéticos e pré-diabéticos comparados aos não diabéticos.

Legakis et al. (2016) avaliaram os níveis de visfatina em 37 indivíduos com DM2 e demonstraram níveis significativamente mais elevados que nos controles.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com comparação de dois grupos (NF1 e controles), realizado em duas etapas. Todo o trabalho foi desenvolvido no CRNF-UFMG.

4.1 ETAPA 1

Foi realizado um estudo observacional transversal retrospectivo baseado em análise dos prontuários médicos de todos os indivíduos previamente atendidos no CRNF-UFMG entre 2005 e dezembro de 2013, com objetivo de avaliar os níveis de glicemia de jejum de indivíduos com NF1 e comparar com os não afetadas pela doença.

4.1.1 População

- *Grupo NF1*

Foi constituído de indivíduos atendidos no CRNF-UFMG.

Critérios de Inclusão:

- Apresentar no mínimo três critérios para o diagnóstico de NF1 de acordo com o NIH (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987). A adoção de três critérios foi utilizada para se excluir pacientes com síndrome de Légius (RODRIGUES et al., 2014)
- Idade superior a 35 e inferior a 74 anos (idade dos participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)).

Critérios de exclusão:

- Ausência do registro da data de nascimento ou do atendimento.
- Pacientes com diagnóstico clínico de DM.

- *Grupo controle*

Foi constituído de participantes do banco de dados do ELSA-Brasil.

Critérios de Inclusão:

- Apresentar sexo, idade e IMC semelhantes ao das pessoas com NF1.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com diagnóstico clínico de DM.

Pacientes com diagnóstico de diabetes foram excluídos, pois, como a glicemia desses indivíduos normalmente é aumentada, poderia elevar a média de glicemia de jejum, levando a um viés na interpretação dos resultados.

4.1.2 Coleta e análise dos dados

Foram verificados todos prontuários dos indivíduos atendidos no CRNF-UFMG e registrados os dados de glicemia de jejum, peso e estatura da consulta mais recente.

O grupo controle foi selecionado do banco de dados dos participantes do ELSA-Brasil. O ELSA-Brasil é uma coorte de funcionários ativos e inativos de seis instituições de ensino superior localizadas em diferentes regiões do Brasil (UFMG, Universidade de São Paulo, Fundação Oswaldo Cruz - RJ, Universidade Federal do Espírito Santo, Universidade Federal da Bahia e Universidade Federal do Rio Grande do Sul) (AQUINO et al., 2012). Foram selecionados três controles para cada caso pareados por sexo, idade e IMC. A semelhança entre casos e controles foi expressa por uma medida de distância, neste caso a foi utilizado a distância de Mahalanobis e o pacote utilizado para o pareamento foi o Matching (SEKHON, 2011).

A glicemia de jejum foi estratificada de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016) e foram designados como os níveis normais, glicemia de jejum ≤ 99 mg/dL e níveis elevados, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL.

O IMC foi calculado pela equação “peso (kg) dividido pela estatura (m) ao quadrado”, e classificado de acordo com WHO, para adultos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Pessoas que apresentaram o IMC inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$, foram classificados como baixo peso, IMC entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$, como peso normal e IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, excesso de peso.

4.1.3 Análises estatísticas

As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa. Para testar a normalidade das variáveis foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis com distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão e variáveis com distribuição não normal, foram descritas como mediana, percentis 25 e 75.

Foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparar as medianas de glicemia de jejum entre os dois grupos e o teste McNemar para comparar as proporções de níveis normais e elevados de glicemia de jejum entre dois grupos.

O odds ratio (OR) foi calculado por regressão logística para estimar a chance de um indivíduo com NF1 apresentar glicemia de jejum elevada comparada aos controles (≥ 100 mg/dL), com um intervalo de confiança de 95% (IC95%). A significância estatística foi estabelecida quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas utilizando o software *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 13.0.

4.2 ETAPA 2

4.2.1 População

4.2.1.1 Grupo NF1

Foi constituído de indivíduos com diagnóstico de NF1 atendidos no CRNF-UFMG.

- *Critérios de inclusão:*

- Idade igual ou superior a 20 anos.
- Apresentar no mínimo três critérios para o diagnóstico de NF1 de acordo com o NIH (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1987).

- *Critérios de exclusão:*

- Diagnóstico de diabetes, doenças hepáticas, ou neoplasias malignas.
- Presença de infecções.
- Uso de corticoides, antibióticos, estatinas, insulina e hipoglicemiantes orais.

4.2.1.2 Grupo controle

Foi constituído de voluntários provenientes da comunidade (ex: alunos da UFMG, funcionários do CRNF-UFMG, acompanhantes dos pacientes atendidos no ambulatório).

- *Critérios de inclusão:*

- Apresentar sexo, idade e IMC semelhantes a um paciente com NF1 previamente selecionado para o estudo.

- *Critérios de exclusão:*

- Diagnóstico de diabetes, doenças hepáticas ou neoplasias malignas.
- Presença de infecções.
- Uso de corticoides, antibióticos, estatinas, insulina e hipoglicemiantes orais.
- Parente de primeiro grau dos indivíduos com NF1.

4.2.2 Cálculo da amostra

A amostra foi calculada considerando como referência a etapa 1 do estudo já citada no tópico 4.1. Nesse estudo a glicemia de jejum média foi de $89,28 \pm 13,22$ mg/dL. O tamanho amostral mínimo para cada um dos grupos, considerando diferentes níveis de diferença mínima significativa (DMS) e poder do teste está descrito no Quadro 2.

QUADRO 2: Tamanho amostral mínimo necessário para cada um dos grupos, considerando diferentes níveis de DMS e poder do teste.

DMS	Poder		
	0,8	0,9	0,95
2	655	890	1100
5	108	144	177
8	43	57	70
10	28	37	45

Nota: DMS - diferença mínima significativa; Nível de significância = 0,05

Para este estudo optou-se por considerar uma DMS de 10 unidades e com um poder do teste de 90%, sendo necessários um mínimo de 37 indivíduos em cada grupo.

4.2.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais, segundo parecer 258.325 (ANEXO A) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICES A e B).

4.2.4 Coleta e análise de dados

A coleta de dados foi realizada somente pela pesquisadora, no período de março a dezembro de 2014.

4.2.4.1 Recrutamento dos participantes

- *Grupo NF1:*

Realizou-se um levantamento prévio de todos os prontuários dos indivíduos atendidos no CRNF-UFMG e registrados os endereços e telefones daqueles que preenchiam os critérios de inclusão. Foi enviada uma carta a todos os participantes explicando sobre a pesquisa. Realizou-se também um contato por meio de telefone, convidando a participar e explicando o estudo.

- *Grupo controle:*

A pesquisadora abordou pessoas da comunidade por e-mail, telefone ou pessoalmente e explicou o estudo. Aqueles que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar.

4.2.4.2 Procedimentos realizados

Todos que concordaram em participar do estudo compareceram ao CRNF-UFMG para um atendimento que foi agendado previamente, sempre às segundas-feiras, pela manhã. Foram realizados os procedimentos descritos abaixo:

4.2.4.2.1 Anamnese

Os indivíduos responderam a um questionário contendo informações sobre história pessoal e socioeconômica (data de nascimento, renda, escolaridade, uso de medicamentos), história clínica e familiar (presença de doenças progressivas e na família) (APÊNDICE C).

As variáveis renda e escolaridade foram estratificadas de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010a). A renda foi estratificada em: até um salário mínimo; mais de um até dois; mais de dois até três; mais de três até cinco; mais de cinco até 10; mais de 10 até 20;

mais de 20 salários mínimos e sem rendimento. Foi considerado o valor do salário mínimo do ano de 2014 (R\$ 724,00). A escolaridade foi estratificada em: sem instrução e ensino fundamental incompleto; ensino fundamental completo e ensino médio incompleto; ensino médio completo e ensino superior incompleto; e ensino superior completo.

Para o grupo NF1, foi realizado também, o registro das manifestações clínicas da doença descritas no prontuário médico. A gravidade da doença foi avaliada utilizando-se a escala de Riccardi(RICCARDI; KLEINER,1977) (QUADRO 3).

QUADRO 3: Gravidade da NF1 segundo Riccardi e Kleiner (1977).

Classificação	Gravidade	Descrição
1	Mínima	Pacientes que apresentam somente mancha café com leite e um número limitado de neurofibromas cutâneos sem repercussão estética ou funcional.
2	Leve	Para pacientes com grande número de neurofibromas cutâneos, mas de consequências estéticas limitadas e lesões internas assintomáticas.
3	Moderada	Para aqueles com neurofibromas em grande número (cutâneos e/ou viscerais), pseudoartrose, escoliose, convulsões controladas.
4	Grave	Pacientes com grandes limitações da saúde, cirurgias frequentes, tumores intracranianos e espinhais, schwannomas malignos, neurofibrossarcomas, feocromocitomas, convulsões incontroláveis, retardo mental, hidrocefalia, hipertrofias progressivas.

Fonte: Adaptado de Riccardi e Kleiner (1977).

4.2.4.2.2 Avaliação nutricional

Foram realizadas medidas de peso, estatura, cálculo do IMC, medida da CC, avaliação da composição corporal e avaliação dietética de acordo com a descrição abaixo.

Antropometria

- *Peso*

Foi realizado em balança digital, portátil, da marca Marte classe III LC200DP[®]. O indivíduo estava em jejum, vestindo apenas roupas íntimas e um avental e sem sapatos. A balança foi ligada, a pessoa foi posicionada no centro da mesma, com os pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo. Após o valor do peso estar fixado no visor, o mesmo foi registrado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

- *Estatura*

Foi realizada com estadiômetro da marca Sany[®]. O indivíduo foi posicionado sem sapatos e com a cabeça livre de adereços, no centro do equipamento, de pé, ereta, com os braços

estendidos ao longo do corpo e a cabeça erguida. As pernas estavam paralelas e os pés formando um ângulo reto com as pernas. Os calcanhares, as panturrilhas, os glúteos, as escápulas e parte posterior da cabeça foram encostadas no estadiômetro. A parte móvel do equipamento foi abaixada e fixada contra a cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. A pessoa foi retirada e a leitura da estatura realizada (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

Para avaliação da estatura utilizou-se os parâmetros do *Centers of Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics - CDC/NCHS (2007-2010)* (FRYAR; GU; OGDEN, 2012) para adultos, sendo considerado baixa estatura o percentil menor que cinco.

- *IMC*

Foi calculado por meio da equação: $\text{peso}/(\text{estatura})^2$ e classificado de acordo com a WHO, para adultos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). Indivíduos que apresentaram o IMC inferior a $18,5 \text{ kg/m}^2$, foram classificados como baixo peso, IMC entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$, como peso normal e $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, excesso de peso.

- *Circunferência da cintura*

Foi realizada com fita métrica inextensível e inelástica. O indivíduo foi posicionado de pé, ereto, com o abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e pernas paralelas, ligeiramente separadas. A roupa foi afastada, de forma que a região da cintura ficou despida. Foi realizada uma pequena marcação a caneta no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca. Segurou-se o ponto zero da fita métrica com uma mão e com a outra, a fita foi passada ao redor da cintura sobre a marcação realizada. Foi pedido que o indivíduo inspirasse e, em seguida, que expirasse totalmente e então realizada a leitura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011).

Os valores de CC foram classificados de acordo com os pontos de corte definidos pela WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Sendo considerada gordura visceral aumentada e muito aumentada, valores superiores a 80 cm e 88 cm, para mulheres e 94 cm e 102 cm, para homens, respectivamente. Foi calculada também a relação cintura/estatura, dividindo a circunferência da cintura (cm) pela estatura (cm) e foi considerado para a classificação, o ponto de corte de 0,5 sugerido pelo autor (VASQUES et al., 2010).

- *Bioimpedância:*

Foi avaliada por meio de BIA tetrapolar de frequência fixa, utilizando-se o aparelho Byodinamics 310e da marca TBW[®]. A pessoa foi orientada a comparecer ao CRNF-UFMG em jejum de no mínimo oito horas (KUSHNER; GUDIVAKA; SCHOELLER, 1996), evitar a realização de atividade física, consumo de álcool e suspender o uso de diuréticos, por pelo menos 24 horas antes do teste e urinar 30 minutos antes (KYLE et al., 2004).

O indivíduo foi posicionado em uma maca, em decúbito dorsal, sem sapatos (LUKASKI et al., 1986), com os membros inferiores afastados e com os pés distantes um do outro cerca de 30 cm. Foram retirados todos os objetos de metal presos ao corpo (KYLE et al., 2004).

Eletrodos descartáveis da marca TBW[®] foram utilizados e foram posicionados no meio da superfície dorsal das mãos e dos pés do lado direito do corpo, próximos a falange metacarpal e as juntas das falanges metacarpais, respectivamente e também medialmente entre a proeminência distal do rádio e ulna e entre o maléolo medial e lateral, na altura do tornozelo (LUKASKI et al., 1986). A pele foi limpa com álcool 70%, antes de o eletrodo ser fixado.

Foram registrados os valores de resistência e reactância fornecidos pelo aparelho. A MLG em kg foi calculada a partir da equação proposta por Kyle et al. (2001) [$MLG = -4,104 + (altura^2/resistência) + (0,231 \times peso) + (0,130 \times reactância) + (4,299 \times \text{sexo: } 1 \text{ homem e } 0 \text{ mulher})$]. Essa equação foi escolhida, pois a faixa etária e o IMC dos participantes do estudo de Kyle et al. (2001) foi semelhante à dos participantes deste estudo. A MG foi calculada por diferença entre o peso e a MLG. O PG foi calculado dividindo-se a MG pelo peso corporal e multiplicando-se o resultado por 100. Para classificação do PG foram utilizados os valores propostos por Lohman (1992) (QUADRO 4).

QUADRO 4: Interpretação dos valores de percentual de gordura (LOHMAN, 1992).

Classificação	Percentual de Gordura (%)	
	Homens	Mulheres
Baixo	< 6	< 8
Normal	7-24	9-31
Alto	≥ 25	≥ 32

Fonte: Lohman (1992).

4.2.4.2.3 Avaliação dietética

Foi realizada por meio de registro alimentar. O indivíduo recebeu três folhas de registro e foi orientado a anotar todos os alimentos e bebidas consumidos (alimento e quantidade) durante

três dias, sendo dois dias da semana e um dia do final de semana (não consecutivos). A pesquisadora orientou que o registro deveria ser feito com o máximo de detalhes possível, anotando, por exemplo, a marca de alimentos industrializados, se o leite e iogurte foram integrais ou desnatados, ingredientes de receitas elaboradas (exemplo: lasanha, feijão tropeiro, torta de frango), requeijão, queijos, alimentos dietéticos, tipo de gordura, manteiga ou margarina, frango com ou sem pele, frito, cozido ou assado e, além disso, foi mostrado ao indivíduo o tamanho dos talheres e copos para orientar o registro.

Para o cálculo da quantidade de óleo utilizada por cada indivíduo, a pesquisadora questionou sobre quantas latas de óleo eram gastas na casa por mês. O número de latas foi multiplicado pela quantidade de óleo em cada lata (900 mL), dividido por 30 (dias) e dividido pelo número de pessoas que moravam na casa.

Foi entregue um envelope já selado e com o endereço do CRNF-UFMG para que o indivíduo pudesse colocar no correio. Os dados registrados foram verificados pela pesquisadora. Quando alguma havia alguma dúvida em relação ao registro, a pesquisadora entrava em contato, por telefone, para confirmação.

Os dados registrados em medidas caseiras foram convertidos em gramas ou mL, utilizando-se a Tabela de Composição de Alimentos em Medidas Caseiras (PINHEIRO et al., 2001).

A quantidade de nutrientes presentes em cada registro foi calculada utilizando-se a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (2011) (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, 2011), Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil (2008-2009) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010b), Tabela de Composição de Alimentos: Suporte para Decisão Nutricional (PHILIPPI, 2002) e a tabela americana da *United States Department of Agriculture* (USDA).

Para cada registro foram calculadas as quantidades ingeridas de calorias, macronutrientes (carboidratos, carboidratos simples, frutose, sacarose, lipídeos, proteínas, fibras, colesterol, ácidos graxos saturados (AGS), monoinsaturados (AGM), poli-insaturados (AGP) e ômega 3) e micronutrientes relacionados a RI (zinco, magnésio, selênio e vitamina D). Posteriormente foi calculada a média de ingestão de nutrientes dos três registros.

Cromo também apresenta relação com RI, porém as tabelas de composição de alimentos utilizadas não apresentavam esse micronutriente e por isso a ingestão do mesmo não foi calculada.

4.2.4.2.4 Avaliação bioquímica

Adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina e visfatina)

O indivíduo foi orientado a comparecer ao atendimento em jejum de no mínimo oito horas. A coleta de sangue foi realizada de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (ANDRIOLO et al., 2010), na sala de procedimentos do CRNF-UFMG, por uma técnica em enfermagem. Todo material utilizado na coleta era descartável. Os tubos para coleta foram identificados apenas com o número do indivíduo no projeto e a data do atendimento.

Foram coletados aproximadamente 10 mL de sangue em dois tubos, um com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e outro com heparina sódica. Após a coleta, os tubos foram homogeneizados suavemente por inversão de quatro a 10 vezes e armazenados em uma caixa térmica. As amostras foram transferidas, imediatamente ou no máximo uma hora após a coleta, ao laboratório de Medicina Molecular da UFMG para o procedimento de separação do plasma e congelamento (ANDRIOLO et al., 2010)

Os tubos foram colocados em centrífuga durante 15 minutos com força centrífuga relativa (RCF) de 3000, de acordo com orientação do fabricante. Após a centrifugação o plasma foi transferido por meio de uma pipeta para microtubos tipo Eppendorf. Foram pipetadas três alíquotas de 0,5 mL de cada tubo (EDTA e heparina), de cada participante do estudo. Os tubos foram identificados e armazenados em caixas plásticas apropriadas à temperatura de -80°C.

Os ensaios para dosagens das adipocitocinas só foram realizados quando o número total de participantes do estudo estava completo. Para dosagem de leptina foi utilizado o kit ELISA Leptina Humana da marca Millipore® (coeficiente de variação (CV) inter-ensaio: 3,7% e intra-ensaio: 4,4%). Para dosagem de resistina foi utilizado o kit ELISA Resistina Humana, da marca eBioscience® (CV inter-ensaio: 8,1% e intra-ensaio: 5,1%) Para dosagem de adiponectina foi utilizado o kit ELISA Adiponectina humana da marca eBioscience® (CV inter-ensaio 3,1% e intra-ensaio 4,2%) Para a dosagem de visfatina foi utilizado o kit ELISA

Visfatina Humana da marca MyBioSource[®] (CV < 10%). Os ensaios foram realizados de acordo com o protocolo de teste de cada kit.

Outros exames

O indivíduo foi orientado a comparecer ao laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), em jejum de no mínimo 12 horas, para uma nova coleta de amostras de sangue. Essas amostras foram utilizadas para realização da avaliação bioquímica, de acordo com a descrição abaixo:

- *Níveis glicêmicos, insulina e hemoglobina glicada*

Foram realizadas as dosagens de glicemia de jejum, glicemia duas horas após 75 g de dextrosol, hemoglobina glicada e insulina jejum, de acordo com o protocolo utilizado no HC-UFMG. As dosagens de glicemia e hemoglobina glicada foram realizadas no equipamento Vitros, utilizando-se os reagentes da marca *Ortho-Clinical Diagnostics*[®]. A dosagem de insulina foi realizada no equipamento Architect-Abbott[®] utilizando-se o reagente da marca Abbott[®].

Para classificação da glicemia de jejum considerou-se os pontos de corte estabelecidos pela ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016): glicemia normal ≤ 99 mg/dL, glicemia de jejum alterada 100 a 125 mg/dL e diabetes ≥ 126 mg/dL.

Para classificação da glicemia duas horas pós dextrosol considerou-se os pontos de corte estabelecidos pela ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016): glicemia normal < 140 mg/dL, tolerância a glicose diminuída, glicemia de 140 a 199 mg/dL e diabetes ≥ 200 mg/dL.

Para classificação da hemoglobina glicada considerou-se os pontos de corte estabelecidos pela ADA (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016): hemoglobina glicada normal < 5,7%, pré diabetes, 5,7% a 6,4% e diabetes $\geq 6,5\%$.

- *Perfil lipídico*

Foram realizadas dosagens de colesterol total (CT) e frações (HDL, *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL)) e TG, de acordo com o protocolo

utilizado no HC-UFMG. As dosagens foram realizadas no equipamento Vitros, utilizando-se os reagentes da marca *Ortho-Clinical Diagnostics*[®].

Para classificação dos níveis de CT, LDL, HDL e TG utilizou-se os pontos de corte estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2014) (QUADRO 5). Para as análises deste estudo classificou-se o CT em < 200 mg/dL ou ≥ 200 mg/dL; LDL ≥ 130 mg/dL e < 130 mg/dL; HDL: mulheres < 50 mg/dL e ≥ 50 mg/dL e homens: < 40 mg/dL e ≥ 40 mg/dL e TG em ≥ 150 mg/dL ou < 150 mg/dL.

QUADRO 5: Valores referênciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos.

Lípídeos	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Ótimo
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL	> 60	Ótimo
	< 40 (homens) < 50 (mulheres)	Baixo
TG	< 150	Ótimo
	150-200	Desejável
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto

Nota: CT- colesterol total; LDL- *Low Density Lipoprotein*; HDL- *High Density Lipoprotein*; TG- triglicerídeos
Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cardiologia (2014).

4.2.4.2.5 Avaliação da resistência à insulina

Para avaliação da RI foram calculados os índices HOMA-IR, HOMA-Beta, HOMA-AD, QUICKI e RAL. O HOMA-IR foi classificado de acordo com o ponto de corte de 2,7 sugerido por Geloneze et al. (2009) para a população brasileira. Foram calculados também os índices. As equações utilizadas estão descritas no Quadro 6.

QUADRO 6: Equações para o cálculo dos índices HOMA-IR, HOMA-Beta, HOMA-AD, QUICKI e RAL.

Índice	Equação
HOMA-IR	Insulina de jejum (μU/ml) x glicemia de jejum (mMol/l)/22.5
HOMA-AD	Insulina de jejum (μU/ml) x glicemia de jejum (mMol/l)/adiponectina (μg/mL)
HOMA-Beta	20 x insulina de jejum (μU/ml)/glicemia de jejum (mMol/l) - 3,5
QUICKI	1 ÷ (Log insulina (μU/ml) + Log glicemia (mg/dL))
RAL	Adiponectina/Leptina

Nota: HOMA-IR- *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; HOMA-Beta - *Homeostasis Model Assessment Beta Cell Function*; QUICKI - *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*, RAL- Relação adiponectina/Leptina.

Fonte: Matthews et al. (1985), Katz et al. (2000), Matsuhisa et al. (2007) e Inoue et al. (2005).

4.2.5 Análises estatísticas

As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e percentis 25 e 75 conforme adequação. Variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a normalidade das variáveis. Utilizou-se o teste T pareado para comparação entre os grupos cujas variáveis apresentavam distribuição normal. O teste de Wilcoxon foi usado para comparação entre os grupos, cujas variáveis apresentavam distribuição não normal. O teste de McNemar foi utilizado para comparar proporções entre os dois grupos. Quando o teste de McNemar não pôde ser utilizado, devido à ausência de indivíduos em um dos grupos da variável analisada, foi utilizado o teste Chi-quadrado ou exato de Fisher.

A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para comparar as características da composição corporal, dieta, adipocitocinas, HOMA-AD e RAL dos indivíduos com NF1 com o grupo controle, ajustadas pelos potenciais confundidores.

A análise de regressão linear múltipla utilizando método *stepwise* (passo a passo) foi utilizada para avaliar as variáveis que influenciavam significativamente o HOMA-AD e a RAL.

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para verificar as correlações entre HOMA-IR e as outras variáveis. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para verificar associação entre a HOMA-IR e a gravidade da NF1.

Para determinar se as diferenças e associações encontradas foram estatisticamente significativas utilizou-se nível de significância de 5%. Assim, considerou-se como significativas diferenças e associações cuja probabilidade de significância do teste, apresentava valor de p menor ou igual a 0,05.

Os dados analisados com auxílio do Software SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 13.0.

5 RESULTADOS

5.1 ETAPA 1

Foram avaliados 701 prontuários do CRNF-UFMG, 175 foram excluídos por ausência de data de nascimento ou do atendimento e dois por serem de indivíduos com DM1. Quinhentos e vinte e quatro indivíduos apresentaram pelo menos três critérios para o diagnóstico de NF1, enquanto 184 deles tinham registros de glicemia de jejum, peso e estatura. Destes, 57 tinham idade entre 35 a 74 anos e, portanto, foram incluídos no estudo.

No grupo controle foram incluídos 171 indivíduos pareados com os casos por sexo idade e IMC, conforme descrito no item 4.1.2.

As características dos indivíduos com NF1 e controles estão apresentadas na TABELA 1. A participação feminina foi de 56,1%, e a maior parte da amostra (56%) foi classificada como IMC normal.

TABELA 1: Características dos indivíduos com NF1 e controles participantes da etapa 1 do estudo, Belo Horizonte 2014.

Variáveis		NF1 (n=57)	Controles (n=171)	p-valor
Idade (anos)		48,9 (10,8) ^a	48,7 (10,3) ^a	0,835 ^c
Sexo	Feminino (n (%))	32 (56,1)	96 (56,1)	1,000 ^d
	Masculino (n (%))	25 (43,9)	75 (43,0)	
IMC(kg/m ²)		23,7 (22,5 - 27,2) ^b	23,9 (22,3 - 27,4) ^b	0,880 ^e
Classificação IMC	Normal (n (%))	32 (56,0)	98 (56,0)	0,500 ^d
	Excesso de peso (n (%))	25 (44,0)	73 (44,0)	

Nota: ^aMédia (Desvio Padrão); ^bMediana (percentis 25-75); ^cTeste T pareado; ^dTeste de McNemar; ^eTeste de Wilcoxon; IMC-índice de massa corporal.

A Tabela 2 mostra os valores medianos de glicemia de jejum e a prevalência de níveis elevados de glicemia de jejum nos grupos NF1 e controles. A mediana de glicemia de jejum no grupo NF1 foi significativamente menor do que nos controles. A prevalência de níveis normais de glicemia de jejum foi significativamente maior no grupo NF1 do que nos controles.

A chance de um adulto com NF1 manifestar níveis elevados glicemia de jejum foi 89% menor do que para um adulto sem NF1(OR 0,11, IC95% 0,07- 0,19).

TABELA 2: Mediana de glicemia de jejum e prevalência de valores normais e elevados de glicemia de jejum de indivíduos com NF1 e controles participantes da etapa 1 do estudo, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	NF1 (n = 57)	Controles (n = 171)	p-valor
Mediana de glicemia de jejum (mg/dL)	86,0 (81,0 - 95,5) ^a	102,0 (96,0 - 108,0) ^a	p < 0,001 ^b
Glicemia de jejum normal (n(%))	48,0 (84,0)	64 (37,0)	p < 0,001 ^c
Glicemia de jejum elevada (n(%))	9 (16,0)	107 (63,0)	

Nota: ^aMediana (P25-P75) - ^bTeste de Wilcoxon; ^cTeste deMcNemar.

Os resultados deste estudo piloto foram publicados: MARTINS, A. S. et al. Lower fasting blood glucose in neurofibromatosis type 1. **Endocrine Connections**, Bristol, v.5, n.1, p. 28-33, Jan. 2016 (APÊNDICE D).

5.2 ETAPA 2

Foram avaliados 47 indivíduos com NF1 e 47 controles. Sete indivíduos foram excluídos do grupo NF1 (um devido ao uso de corticoide, um por apresentar suspeita de neoplasia maligna e cinco por não realizarem os exames de sangue). Como o estudo foi pareado os controles desses sete indivíduos também foram excluídos. Foram incluídos no estudo 40 indivíduos em cada grupo.

5.2.1 Características gerais da amostra

A amostra apresentou predomínio do sexo feminino (70%) com idade média de $40,0 \pm 12,0$ anos. Em relação à escolaridade, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Em relação à renda, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. No grupo NF1, 55% dos indivíduos apresentaram renda nas faixas de mais de um salário mínimo até três, já no grupo controle, 17,5% dos indivíduos apresentaram renda nessas faixas salariais, sendo que 62,5% dos indivíduos apresentaram renda superior a cinco salários mínimos.

A Tabela 3 mostra a distribuição das características demográficas e socioeconômicas estudadas de ambos os grupos.

TABELA 3: Características demográficas e socioeconômicas dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis		NF (n = 40)	Controles (n = 40)	p- valor
Sexo (n/%)	Feminino	28 (70,0)	28 (70,0)	1,000 ^a
	Masculino	12 (30,0)	12 (30,0)	
Idade (Média/Desvio Padrão)		40,7 (11,8)	40,4 (12,1)	0,390 ^b
Escolaridade (n/%)	Sem instrução e fundamental incompleto	11 (27,5)	3(7,5)	0,060 ^a
	Fundamental completo e médio incompleto	5 (12,5)	2 (5,0)	
	Médio incompleto e superior incompleto	15 (37,5)	14 (35,0)	
	Superior completo	9 (22,5)	21 (52,5)	
Renda (n/%)	Até 1 salário mínimo	6(15,0)	1 (2,5)	0,030 ^a
	> 1 a 2 salários mínimos	13 (32,5)	1 (2,5)	
	> 2 a 3 salários mínimos	9 (22,5)	5(12,5)	
	> 3 a 5 salários mínimos	7 (17,5)	8 (20,0)	
	> 5 a 10 salários mínimos	4 (10,0)	13(32,5)	
	> 10 a 20 salários mínimos	1 (2,5)	12 (30,0)	

Nota: ^aTeste McNemar; ^bTeste T pareado; Escolaridade e renda estratificadas segundo IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010a). Salário mínimo considerado R\$724,00.

A Tabela4 descreve os critérios diagnósticos apresentados pelos indivíduos com NF1 e a gravidade de acordo com a escala de Riccardi. Observa-se que 77,5% da amostra foi classificada com gravidades leve e moderada.

TABELA 4: Critérios diagnósticos e escala de gravidade das pessoas com NF1 (n = 40), Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	NF (n/(%))
> 6 manchas café com leite	40 (100,0)
Neurofibroma cutâneos e/ou subcutâneos	38 (95,0)
Neurofibroma plexiformes	16 (40,0)
Eférides	38 (95,0)
Displasia óssea	7 (17,5)
Nódulos de Lish	15 (37,5)
Glioma	1 (2,5)
Parente de primeiro grau	16 (40,0)
Escala de gravidade Riccardi	
Mínima	7 (17,5)
Leve	11 (27,5)
Moderada	20 (50,0)
Grave	2 (5,0)

5.2.2 Características nutricionais

5.2.2.1 Antropometria e composição corporal

A Tabela 5 descreve as características relacionadas à antropometria e composição corporal dos indivíduos com NF1 e controles. O grupo NF1 apresentou peso e estatura significativamente menores que os controles. Como os grupos foram pareados por IMC, não

foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. A prevalência de excesso de peso foi de 30% e 42,5%, nos grupos NF1 e controle, respectivamente. Em relação a CC e RCE, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A presença de gordura visceral aumentada ou muito aumentada, de acordo com a classificação da CC e a classificação da RCE de acordo com o ponto de corte, também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Em relação à composição corporal, a MG, MLG, água corporal e PG, ajustados por peso e estatura foram significativamente menores nos indivíduos com NF1.

TABELA 5: Antropometria e composição corporal dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis		NF1 (n = 40)	Controles (n = 40)	p-valor
Peso (kg) ^a		60,6 (13,1)	68,5 (14,5)	<0,001 ^d
Estatura (m) ^b		1,57(1,51-1,63)	1,62(1,57-1,74)	<0,001 ^e
Classificação estatura ^c	Normal	26(65,0)	38(95,0)	<0,001 ^f
	Baixa estatura	14(35,0)	2(5,0)	
IMC (kg/m ²) ^b		24,2 (21,6 -26,2)	24,6(22,3 -26,5)	0,096 ^e
Classificação IMC ^c	Baixo peso	1 (2,5)	1 (2,5)	0,479 ^f
	Normal	27 (67,5)	22 (55,0)	
	Excesso de peso	12 (30,0)	17 (42,5)	
CC (cm) ^a		79,7 (9,9)	81,4 (9,9)	0,063 ^d
Classificação CC ^c	Normal	29 (72,5)	24 (60,0)	0,300 ^f
	Gordura visceral aumentada	8 (20,0)	12 (30,0)	
	Gordura visceral muito aumentada	3 (7,5)	4 (10,0)	
RCE ^a		0,51 (0,58)	0,49 (0,58)	0,053 ^d
Classificação RCE ^c	< 0,5	18(45,0)	23 (57,5)	0,180 ^f
	> 0,5	22(55,0)	17(42,5)	
Água corporal (L) ^a		31,4 (6,1)	34,1 (7,4)	0,029 ^g
MG (kg) ^a		16,9 (7,5)	21,3 (8,1)	0,036 ^g
MLG (kg) ^a		43,7 (7,9)	47,2 (9,4)	0,036 ^g
PG (%) ^a		26,9 (8,1)	30,6 (7,3)	0,015 ^g
Classificação PG ^c	Normal	26 (65,0)	19 (47,5)	0,092 ^f
	Alto	14 (35,0)	21 (52,5)	

Nota: ^aMédia (Desvio Padrão); ^bMediana (percentis 25-75); ^cn(%); ^dTeste T Pareado; ^eTeste de Wilcoxon; ^fTeste McNemar; ^gRegressão linear múltipla (ajustada por peso e estatura); IMC- Índice de Massa corporal; CC - Circunferência da Cintura; RCE- Relação cintura/estatura; MG-Massa Gorda, MLG- Massa Livre de Gordura; PG- Percentual de Gordura.

5.2.2.2 Dieta

A Tabela 6 apresenta os valores medianos de calorias, macronutrientes, zinco, magnésio, selênio e vitamina D dos indivíduos com NF1 e controles. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação ingestão dos nutrientes avaliados, mesmo após ajustes por peso e estatura.

TABELA 6: Valores medianos de calorias, macronutrientes, zinco, magnésio, selênio e vitamina D dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis ^a	NF1 (n=40)	Controles (n=40)	p-valor
Calorias	1586,7 (1133,5 - 1941,4)	1679,0 (1406,0 - 1874,0)	0,125 ^b
Calorias/kg	25,75 (20,21 - 30,51)	24,85 (20,6 - 30,6)	0,968 ^b
Carboidrato (g)	209,7 (148,2 - 256,2)	215,06 (176,5 - 248,1)	0,162 ^b
Açúcares totais	67,70 (42,29 - 97,30)	69,99 (53,49 - 88,10)	0,989 ^b
Frutose	12,79 (6,72 - 21,28)	16,68 (8,75 - 27,42)	0,073 ^b
Sacarose	18,58 (10,31 - 33,40)	18,21 (12,59 - 30,25)	0,460 ^b
Fibra(g)	15,4 (12,2 - 21,1)	15,7 (12,0 - 21,7)	0,904 ^b
Proteína(g)	60,6 (47,9 - 78,9)	72,4 (59,1 - 84,2)	0,068 ^c
Proteína/peso (g/kg)	1,1 (0,8 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,2)	0,905 ^c
Lípídeos(g)	49,7 (38,0 - 73,6)	56,6 (49,1 - 65,4)	0,119 ^b
Ácido graxo saturado (g)	17,1 (12,6 - 23,6)	17,9 (15,1 - 21,1)	0,628 ^b
Ácido graxo monoinsaturado (g)	16,1 (10,4 - 20,2)	17,1 (14,9 - 20,4)	0,206 ^c
Ácido graxo poli-insaturado(g)	13,6 (10,1 - 18,8)	15,59 (11,6 - 19,5)	0,134 ^b
Ômega 3	1,38 (1,03 - 1,93)	1,73 (1,44 - 1,94)	0,136 ^c
Colesterol (g)	170,1 (124,32 - 248,96)	194,6 (148,9 - 238,0)	0,320 ^b
Zinco (mg)	9,6 (6,9 - 11,4)	10,1 (7,6 - 12,4)	0,113 ^c
Magnésio (mg)	200,4 (145,7 - 255,1)	205,10 (162,23 - 250,8)	0,737 ^b
Selênio (mcg)	62,16 (47,0 - 81,6)	67,48 (56,8 - 85,9)	0,132 ^b
Vitamina D (mcg)	2,3 (1,2 - 3,7)	2,1 (1,4 - 4,0)	0,595 ^b

Nota: ^aMediana (percentis 25 e 75); ^bTeste Wilcoxon; ^cTeste T pareado.

5.2.3 Características metabólicas

5.2.3.1 Níveis de glicemia, insulina e hemoglobina glicada

A Tabela 7 apresenta a avaliação dos níveis de glicemia, hemoglobina glicada, insulina em indivíduos com NF1 e controles. A mediana de glicemia de jejum foi significativamente menor em indivíduos com NF1. Em relação à classificação da glicemia de jejum, nenhum indivíduo no grupo NF1 apresentou glicemia elevada. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a hemoglobina glicada, insulina e glicemia pós dextrosol.

TABELA 7: Avaliação dos níveis de glicemia (jejum e pós dextrosol), hemoglobina glicada e insulina em indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	NF1 (n = 40)	Controles (n = 40)	p-valor
Glicemia jejum (mg/dL) ^a	83,5 (78,0 - 90,0)	86,0 (83,0-94,0)	0,008 ^c
Classificação da glicemia jejum ^b	Normal	40 (100,0)	35 (87,5)
	Alterada	0	5(12,5)
Glicemia pós dextrosol (mg/dL) ^a	96,5 (85,3 - 112,5)	99,5 (88,0 - 118,3)	0,255 ^c
Classificação glicemia pós dextrosol ^b	Normal	38 (95,0)	34 (85,0)
	Tolerância diminuída	2 (5,0)	6 (15,0)
Hemoglobina glicada(%) ^a	5,2 (5,0 - 5,5)	5,4 (5,0 - 5,7)	0,100 ^d
Classificação da Hemoglobina glicada ^b	<5,7%	30 (75,0)	26 (65,0)
	5,7-6,4%	10 (25,0)	14 (35,0)
	≥ 6,5%	0	0

Insulina jejum ($\mu\text{U/mL}$) ^a	4,9 (3,6 - 11,6)	6,0 (4,4 - 15,7)	0,357 ^c
--	------------------	------------------	--------------------

Nota: ^aMediana (percentis 25 e 75); ^bn (%); ^cTeste Wilcoxon; ^dTeste exato de Fisher; ^eTeste McNemar

5.2.3.2 Perfil lipídico

A Tabela 8 apresenta os resultados da avaliação do perfil lipídico dos indivíduos com NF1 e controles. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Ambos os grupos, cerca de 60% da amostra apresentou o CT < 200 mg/dL e 70% apresentou o LDL < 130 mg/dL. O HDL foi ≥ 40 mg/dL para 58% dos homens e ≥ 50 mg/dL para 64% das mulheres com NF1 e o TG < 150 mg/dL para 92% dos indivíduos com NF1 e 82,5% dos controles.

TABELA 8: Avaliação do perfil lipídico dos indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	NF1 (n=40)	Controles (n=40)	p-valor	
Colesterol total (mg/dL) ^a	192,1 (37,9)	189,5 (37,8)	0,727 ^d	
Classificação colesterol ^b	< 200mg/Dl	25 (62,5)	26 (65,0)	
	≥ 200 mg/Dl	15 (37,5)	14 (35,0)	
LDL(mg/dL) ^a	115,4 (37,2)	112,8 (29,0)	0,699 ^d	
Classificação LDL ^b	< 130mg/Dl	29 (72,5)	29(72,5)	
	≥ 130 mg/Dl	11 (27,5)	11(27,5)	
HDL(mg/dL) ^c	55,0 (41,3 -61,5)	50,5 (44,0-65,3)	0,950 ^f	
Classificação HDL ^b	<i>Homens (n=12)</i>			
	< 40mg/Dl	5 (41,7)	4 (33,3)	1,000 ^e
	≥ 40 mg/Dl	7 (58,3)	8 (66,7)	
	<i>Mulheres(n=28)</i>			
	< 50mg/Dl	10 (35,7)	10 (35,7)	1,000 ^e
	≥ 50 mg/dL	18 (64, 3)	18 (64,3)	
VLDL(mg/dL) ^c	19,5 (10,0 -24,8)	20,5 (13,0 - 26,0)	0,120 ^f	
Triglicerídeos (mg/dL) ^c	96,0 (62,3 -122,8)	101,5 (67,8 -128,3)	0,218 ^f	
Classificação triglicerídeos ^b	< 150mg/dL	37 (92,5)	33 (82,5)	0,344 ^e
	≥ 150 mg/dL	3 (7,5)	7 (17,5)	

Nota: ^aMédia (desvio padrão); ^bn (%); ^cMediana (percentis 25 e 75); ^dTeste T Pareado; ^eTeste McNemar; ^fTeste Wilcoxon; LDL- *Low Density Lipoprotein*; HDL- *High Density Lipoprotein*; VLDL- *Very Low Density Lipoprotein*.

5.2.3.3 Adipocitocinas

A Tabela 9 apresenta os níveis de adipocitocinas dos indivíduos com NF1 e controles ajustados por MG. Os níveis de adiponectina foram significativamente maiores nos indivíduos com NF1 os de visfatina significativamente menores. Os níveis de resistina e leptina não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

TABELA 9: Avaliação dos níveis de adipocitocinas em indivíduos com NF1 e controles ajustados por massa gorda, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis ^a	NF1 (n=40)	Controles (n=40)	p-valor ^b
Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) ^a	23,7 (17,0-39,4)	15,3 (11,3 -20,9)	0,001

Leptina (ng/mL) ^a	5,7 (3,1 -11,7)	11,9(6,8 -20,7)	0,588
Resistina (ng/mL) ^a	6,8 (3,4-9,0)	5,8 (2,4 -9,8)	0,490
Visfatina (ng/mL) ^a	118,2 (105,8 - 124,8)	138,2 (125,5 - 147,7)	<0,001

Nota: ^aMediana (percentis 25 e 75); ^bRegressão linear múltipla (ajustado por massa gorda).

5.2.4 Resistência à insulina

A Tabela 10 descreve os valores dos índices HOMA, QUICKI e RAL dos indivíduos com NF1 e controles.

Os valores medianos dos índices HOMA-IR, HOMA-beta e QUICKI não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Considerando-se o ponto de corte de 2,7 para o HOMA-IR, também não foram observadas diferenças significativas. Entretanto, o HOMA-AD foi significativamente menor e a RAL foi significativamente maior nos indivíduos com NF1, ajustados por MG.

TABELA 10: Avaliação da RI de acordo com os índices HOMA, QUICKI e RAL em indivíduos com NF1 e controles, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	NF1 (n = 40)	Controles (n = 40)	p-valor
HOMA-IR ^a	1,1 (0,7 - 1,6)	1,3 (0,94 - 2,3)	0,147 ^d
Classificação HOMA-IR ^b			
$\geq 2,7$	3 (7,5)	6 (15,0)	0,375 ^e
$< 2,7$	37 (92,5)	34 (85,0)	
HOMA-AD ^a	1,0 (0,5 - 1,7)	1,9 (1,0 - 4,1)	0,003 ^f
HOMA Beta ^a	92,8 (63,1 - 139,3)	79,4 (62,6 -159,7)	0,737 ^d
QUICKI ^c	0,2 (0,04)	0,4 (0,04)	0,080 ^g
RAL ^a	3,8 (2,1 -12,6)	1,2 (0,7 -2,1)	0,003 ^f

Nota: ^aMediana (percentis 25 e 75); ^bn(%); ^cMédia (Desvio padrão); ^dTeste Wilcoxon; ^eTeste Mcnemar; ^fRegressão linear múltipla (ajustado por massa gorda); ^gTeste T Pareado; HOMA-IR- *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; HOMA-Beta - *Homeostasis Model Assessment BetaCell Function*; HOMA-AD - *Homeostasis Model Assessment Adiponectin*; QUICKI-*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; RAL - *Relação Adiponectina/Leptina*.

5.2.5 Análises de correlação

A Tabela 11 apresenta as características nutricionais e metabólicas que apresentaram correlação significativa com o HOMA-AD considerando todos os indivíduos participantes do estudo.

A RAL correlacionou-se significativamente com o IMC ($r = -0,239$, $p = 0,033$), MG ($r = -0,222$, $p = 0,048$), adiponectina ($r = 0,652$, $p < 0,001$), leptina ($r = -0,869$, $p < 0,001$) e

visfatina

($r = -0,329$, $p = 0,003$).

Não foram observadas associações entre a gravidade da NF1 e o HOMA-AD (Teste de Kruskal-Wallis; $p = 0,081$) e a RAL (Teste de Kruskal-Wallis; $p = 0,085$).

TABELA 11: Características nutricionais e metabólicas que apresentaram correlação significativa com o HOMA-AD considerando todos os indivíduos do estudo (n = 80), Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	Coefficiente correlação ^a	p-valor
IMC	0,349	0,002
CC	0,316	0,004
RCE	0,224	0,045
MLG	0,265	0,017
MG	0,283	0,011
Glicemia	0,448	<0,001
Insulina	0,667	<0,001
HOMA-IR	0,700	<0,001
HOMA-Beta	0,315	0,004
QUICK	-0,696	<0,001
Glicemia pós dextrosol	0,388	<0,001
Hemoglobina glicada	0,315	0,004
VLDL	0,291	0,009
TG	0,333	0,003
Adiponectina	-0,662	<0,001
Leptina	0,300	0,007
Visfatina	0,269	0,016
RAL	-0,547	<0,001

Nota: ^aCoefficiente de correlação de Spearman; HOMA-AD - *Homeostasis Model Assessment Adiponectin*; Índice de Massa corporal; CC - Circunferência da Cintura; RCE - relação cintura/estatura; MG - Massa Gorda; MLG - Massa Livre de Gordura; HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; HOMA - Beta - *Homeostasis Model Assessment BetaCell Function*; QUICKI - *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*; High Density Lipoprotein; VLDL - *Very Low Density Lipoprotein*; TG - Triglicérides; RAL - Relação Adiponectina/Leptina.

5.2.6 Análises de regressão

A Tabela 12 demonstra as variáveis que influenciaram significativamente o HOMA-AD de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla. Os níveis de TG, visfatina e a MG impactam significativamente o HOMA-AD. Segundo esse modelo essas variáveis explicam 20% da variabilidade do HOMA-AD (TABELA 12).

TABELA 12: Variáveis de influenciam de forma significativa o HOMA-AD de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	Coefficiente	IC95%	p-valor
Triglicérides	0,004	0,001	0,008
Visfatina	0,014	0,004	0,023
Massa gorda	0,028	0,001	0,055

Nota: p valor ANOVA < 0,001; R² ajustado 0,202; IC - intervalo de confiança; HOMA-AD - *Homeostasis Model Assessment Adiponectin*.

A Tabela 13 demonstra as variáveis que influenciaram significativamente a RAL de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla. As variáveis glicemia, visfatina, CC e MG influenciaram significativamente a RAL. Segundo o modelo essas variáveis explicam 19% da variabilidade da RAL.

TABELA 13: Variáveis de influenciam de forma significativa a RAL de acordo com o modelo final de regressão linear múltipla, Belo Horizonte, 2014.

Variáveis	Coefficiente	IC95%		P-valor
Circunferência da cintura	0,045	0,004	0,085	0,033
Massa gorda	-0,078	-0,127	-0,029	0,002
Glicemia	-0,032	-0,063	-0,001	0,043
Visfatina	-0,019	-0,031	-0,006	0,003

Nota: p valor ANOVA 0,001; R² ajustado 0,187; RAL- Relação Adiponectina/Leptina; IC - intervalo de confiança.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo apresentou como um dos principais objetivos determinar diferenças na RI entre indivíduos com NF1 e controles. Os resultados demonstraram que o HOMA-IR foi semelhante entre os grupos. Os índices HOMA-Beta e QUICKI que também não mostraram diferença entre os grupos. Entretanto, o HOMA-AD, foi significativamente menor nos indivíduos com NF1.

O HOMA-IR tem sido o índice mais utilizado na determinação da RI, pois além de ser de fácil aplicação, apresenta boas correlações com o *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico confirmadas em outros estudos (BONORA et al., 2000; LANSANG; WILLIANS; CARROL, 2001; VASQUES et al., 2010). Entretanto, alguns autores relataram que esse índice falha em determinar a RI em indivíduos com glicemia normal e tolerância diminuída a glicose. No presente estudo 100% dos indivíduos com NF1 apresentaram glicemia dentro dos níveis de normalidade e apenas 12,5% dos controles apresentaram glicemia de jejum alterada. Dessa forma, o HOMA-IR pode não ser o método mais adequado para identificar a RI nesse grupo de indivíduos.

O HOMA-AD é um índice recentemente introduzido, que tem sido identificado como método adequado para determinar a RI em populações específicas e alguns autores sugerem que seja utilizado como marcador mais sensível de RI (MATSUHISA et al., 2007; MAKNI et al., 2012; VILELA et al., 2016). No presente estudo, a avaliação desse índice indicou que os indivíduos com NF1 apresentam maior sensibilidade à insulina do que os controles.

Outro indicador que tem sido sugerido como marcador de RI é a RAL. Estudos indicam uma relação inversa de índice com RI (JUNG et al., 2010; INOUE et al., 2005; INOUE et al., 2006). No presente estudo a RAL foi maior nos indivíduos com NF1, sugerindo também uma maior sensibilidade à insulina nesse grupo de indivíduos.

Os dois indicadores de RI, HOMA-AD e RAL sugerem uma menor RI nos indivíduos com NF1. Entretanto, a avaliação da RI por métodos mais específicos, como *Clamp*, seria necessária para confirmar esses achados.

No presente estudo foram avaliadas também as características nutricionais e metabólicas dos indivíduos com NF1 se relacionam com RI. Em relação às características nutricionais, o presente estudo demonstrou que a MG e PG dos indivíduos com NF1 foi significativamente

menor que dos controles, ajustadas por peso e estatura. O IMC foi pareado e, portanto, não apresentou diferenças entre os grupos e a CC e RCE também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

O tecido adiposo tem um papel bem estabelecido em relação ao desenvolvimento de RI (SALTIEL; KAHN, 2001; OLARESCU; BOLLERSLEV, 2016). Muitos estudos demonstram a relação da obesidade determinada pelo IMC e da adiposidade central, determinadas principalmente pela CC e mais recentemente pela RCE, com RI (SOBNGWI et al., 2014; TANGVARASITTICHAJ et al., 2015; ROCHA et al., 2010). Porém, alguns estudos mostram também que a MG e PG podem estar associados com RI (KURINAMI et al., 2016; POURHASSAN et al., 2016; LALIA et al., 2016; KIM et al., 2012).

Kurinami et al. (2016) demonstraram que a gordura corporal total, avaliada por bioimpedância foi associada com RI, determinada pelo método *Clamp*. Pourhassan et al. (2016) demonstraram em seu estudo com 50 indivíduos submetidos à perda de peso que a redução do HOMA foi correlacionada com a redução do tecido adiposo tanto visceral, quanto subcutâneo, avaliados por ressonância magnética. Lalia et al. (2016) verificaram que o PG e tecido adiposo visceral avaliados por ressonância magnética, foram preditores negativos de sensibilidade à insulina. Kim et al. (2012), em um estudo com 7.658 indivíduos não diabéticos, mostraram que a MG em kg pode ser um bom preditor do risco de DM2.

Além disso, no presente estudo a MG correlacionou-se diretamente com o HOMA-AD e com a RAL e de acordo com o modelo de regressão, é uma das variáveis que influencia significativamente os níveis de HOMA-AD e de RAL. Dessa forma, a menor massa adiposa encontrada nos indivíduos com NF1 pode ser um dos fatores relacionados a maior sensibilidade à insulina e a menor ocorrência de DM2 encontrados nesses indivíduos.

A água corporal e a MLG também foram significativamente menores no grupo NF1. A água corporal está relacionada diretamente à MLG (GUEDES, 2013), que compreende todos os tecidos não adiposos do corpo. Alguns estudos vêm demonstrando uma menor massa muscular e densidade mineral óssea na NF1 (STEVENSON et al., 2005; SUMMERS et al., 2015). Além disso, Souza et al. (2016) observaram que 43,3% dos indivíduos com NF1 apresentaram uma reduzida área muscular do braço, que é um indicador de massa muscular (MENEZES; MARUCI, 2007).

O músculo esquelético tem sido identificado como órgão endócrino por produzir e secretar miocinas que podem ter efeitos anti-inflamatórios e metabólicos mediando os efeitos preventivos do exercício contra doenças crônicas, como DM2 (KARSTOFT; PEDERSEN, 2016). Dessa forma, a massa muscular parece ser protetora contra o desenvolvimento de RI. Na NF1, os resultados apontam para menor massa muscular. Entretanto, como a massa adiposa também é menor, isso poderia diminuir o efeito da menor massa muscular sobre a RI.

A avaliação das características nutricionais revelou ainda que a estatura mediana dos indivíduos com NF1 foi significativamente menor que a dos controles. Essa característica já foi identificada em outros estudos. Rodrigues et al. (2013) e Koga et al. (2014) também observaram uma redução significativa na estatura de indivíduos adultos com NF1 comparado a controles não afetados pela doença. No presente estudo, a baixa estatura foi identificada em 35% dos indivíduos com NF1 e em 5% dos controles com uma diferença estatisticamente significativa. A prevalência de baixa estatura nos indivíduos adultos com NF1 foi de 13%, 40% e 60% nos estudos de Szudek, Birch e Friedman (2000), Trovó-Marqui et al. (2005) e Souza et al. (2009), respectivamente. As causas da baixa estatura ainda não foram estabelecidas, podendo estar relacionadas a problemas nutricionais, baixos níveis de vitamina D ou problemas osteomusculares já descritos na NF1 (SOUZA et al., 2009).

O peso médio dos indivíduos com NF1 também foi significativamente menor que dos controles. Esses dados diferem dos encontrados por Rodrigues et al. (2013), que não observaram diferenças significativas no peso entre indivíduos adultos com NF1 e controles. O peso de forma isolada não é um dado muito relevante para a avaliação o estado nutricional e normalmente é combinado com a estatura para cálculo do IMC (ACUNÃ; CRUZ, 2004). Alguns estudos observaram uma redução significativa do IMC em indivíduos com NF1 (PETRAMALA et al., 2012; KOGA et al., 2014). No presente estudo, como o IMC foi pareado, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

A classificação do estado nutricional, de acordo com o IMC, demonstrou prevalência de baixo peso em 2,5% dos indivíduos em ambos os grupos e de excesso de peso em 30% e 42% nos grupos NF1 e controles, respectivamente. A prevalência de baixo peso encontrada neste estudo foi menor que a encontrada por Souza et al. (2015), que observaram 10% de baixo peso nos indivíduos com NF1.

Em relação ao excesso de peso, Riccardi (1992) relata não ter observado indivíduos com NF1 gravemente obesos. Entretanto, os dados deste estudo mostram uma elevada prevalência de excesso de peso e concordam com os dados de Souza et al. (2015), que observaram 31% de excesso de peso em pessoas com NF1. Os dados da etapa 1 também mostram uma elevada prevalência de excesso de peso na NF1 (44%).

A prevalência de excesso de peso vem aumentando em todo mundo (JACOBSEN; AARS, 2015). Finucane et al. (2011) avaliaram as mudanças no IMC em 199 países e territórios, no período de 1980 até 2008. Eles observaram que a prevalência de obesidade aumentou de 5% em homens e 8% em mulheres em 1980 para 10% em homens e 14% em mulheres em 2008. No Brasil, assim como em outros países, observam-se prevalências crescentes de excesso de peso. Dados da VIGITEL (BRASIL, 2015) mostram uma prevalência de 52,2% de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e 16,8% de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (BRASIL, 2015). A ausência de indivíduos gravemente obesos observada por Riccardi (1992) e o número elevado de indivíduos com excesso de peso observado no presente estudo pode ser reflexo do aumento na prevalência de excesso de peso e obesidade que afeta toda população.

Além disso, como a pesquisa envolvia avaliação nutricional e dietética. Normalmente pessoas que estão acima do peso tem maior interesse e são mais passíveis em receber informações nutricionais (VIEIRA et al., 2008) e isso pode ter contribuído para a maior prevalência de indivíduos com excesso de peso e menor prevalência de indivíduos com baixo peso na amostra.

Como já mencionado, o excesso de peso está relacionado ao desenvolvimento de RI (FREITAS; CESCHIINI; RAMALLO, 2014; CASTRO et al., 2014). A classificação do estado nutricional de acordo com o IMC demonstrou uma elevada prevalência de excesso de peso. Além disso, a classificação da RCE de acordo com o ponto de corte também demonstrou uma alta prevalência de indivíduos classificados acima do ponto de corte de 0,5, que está associado ao desenvolvimento de RI. Essa elevada prevalência de excesso de peso e RCE acima do ponto de corte, acompanhada de menor RI é aparentemente paradoxal.

Entretanto, sabe-se que o IMC apesar de ser o parâmetro mais utilizado devido à sua facilidade de cálculo, apresenta algumas limitações, uma vez que não determina a distribuição da gordura corporal (VASQUES et al., 2010; YANG et al., 2011; JIMÉNEZ, 2013). A RCE é um indicador de gordura visceral. Porém, de acordo com os resultados do presente estudo, a

massa adiposa total é menor nos indivíduos com NF1, o que parece contribuir para a menor RI observada.

A dieta é outro fator que pode influenciar no desenvolvimento de RI e DM2 (PAGLIASSOTTI et al., 2000; OSTROWSKA; WITCZAK; ADAMSKA, 2013). Sabe-se que consumo excessivo de carboidratos pode predispor a maiores níveis de glicose e insulina no sangue e risco de DM2 (GREENWOOD et al., 2013). Além disso, outros nutrientes como lipídeos, selênio, zinco, magnésio e vitamina D apresentam algumas funções interferem no metabolismo da insulina e glicose (BROWN et al., 2010; PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ JÚNIOR, 2003; LIN et al., 2016a). Entretanto, no presente estudo a ingestão de todos os nutrientes avaliados foi semelhante entre os grupos, sugerindo que os menores níveis RI encontrados na NF1 não estão relacionados as características dietéticas.

A renda é um fator que influencia as escolhas alimentares (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010a), e no grupo NF1 a renda foi significativamente menor que nos controles. A menor renda pode não ter influenciado na ingestão de nutrientes, porém, isso não significa que o padrão alimentar desses indivíduos seja semelhante e no presente estudo, o padrão alimentar não foi avaliado.

Em relação as características metabólicas, os valores medianos de glicemia de jejum dos indivíduos com NF1 foram significativamente menores que dos controles e o número de indivíduos com glicemia de jejum alterada também foi significativamente menor na NF1. Sabe-se que a alteração da glicemia de jejum pode estar relacionada a uma resistência à ação da insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016) e de acordo com o índice HOMA-AD, a RI é menor na NF1, o que pode ser uma das hipóteses para explicar os menores níveis de glicemia de jejum. Entretanto, outros fatores também estão relacionados a alteração da glicemia de jejum e precisam ser considerados.

A ingestão de nutrientes é um dos fatores que deve ser levado em consideração em relação a alteração da glicemia. Entretanto, como já mencionado, a ingestão de todos os nutrientes avaliados foi semelhante entre os grupos, sugerindo que os menores níveis de glicemia de jejum encontrados na NF1 não estão relacionados as características dietéticas.

Os valores de hemoglobina glicada, glicemia duas horas pós dextrosol e níveis séricos de insulina também foram semelhantes entre os grupos, o que sugere que algum mecanismo envolvido no controle da glicemia de jejum pode ser responsável pelos menores níveis

glicêmicos apresentados na NF1. Após um período de jejum prolongado os níveis de glicose no sangue diminuem estimulando as células alfa pancreáticas a liberarem o glucagon. Este estimula a glicogenólise hepática e a gliconeogênese para aumentar os níveis séricos de glicose (RÖDER et al., 2016). Dessa forma, uma das hipóteses para explicar a menor glicemia de jejum na NF1 poderia ser alguma alteração no processo de glicogenólise ou gliconeogênese.

A neurofibromina é uma proteína que está relacionada ao controle do comportamento de vários tecidos (RICCARDI, 2010). Estudos em animais mostraram que ela desempenha um papel na regulação do hipotálamo e hipófise (HEGEDUS et al., 2008) e estes estão envolvidos na regulação do equilíbrio energético (VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012). A neurofibromina poderia estar relacionada também ao metabolismo da glicose, sendo a sua deficiência responsável por uma menor gliconeogênese em indivíduos com NF1. Entretanto, não foram encontrados estudos que relacionassem a neurofibromina ao metabolismo da glicose, sendo esta uma hipótese a ser explorada futuramente.

Uma segunda hipótese para explicar os menores níveis de glicemia de jejum em indivíduos com NF1 estaria relacionada a uma produção de *insulin-like growth factor 2* (IGF2) por neurofibromas. Estudos têm mostrado que tumores produzem IGF2 e que este aumenta o consumo de glicose periférica e diminui a produção de glicose no fígado, levando a hipoglicemia (IGLESIAS; DIEZ, 2014). Entretanto, mais estudos são necessários para verificar se os neurofibromas produzem IGF2 e se isso afeta os níveis de glicemia de jejum dos indivíduos com NF1.

Uma terceira hipótese que poderia explicar os menores níveis de glicemia de jejum na NF1 estaria relacionada aos níveis de adipocitocinas. Os resultados do presente estudo mostraram, que os níveis de adiponectina nos indivíduos com NF1 foram significativamente maiores que nos controles e os visfatina significativamente menores. De acordo com Yamauchi et al. (2002) um dos mecanismos pelos quais a adiponectina pode diminuir o risco de DM2, é a supressão da gliconeogênese hepática. Visfatina por sua vez, parece estimular a gliconeogênese (CHOI et al., 2014). Dessa forma, as diferenças encontradas nos níveis dessas adipocitocinas parecem contribuir para uma menor gliconeogênese hepática e menores níveis de glicemia de jejum nos indivíduos com NF1. Entretanto, mais estudos seriam necessários para confirmar essa hipótese.

A razão pela qual indivíduos com NF1 apresentam alterações nos níveis dessas adipocitocinas é desconhecida. Estudos indicam estas adipocitocinas apresentam correlação com a massa adiposa, sendo que os níveis de leptina e visfatina aumentam quanto maior a massa adiposa e os de adiponectina diminuem (WHITEHEAD et al., 2006; GUZIK; MANGALAT; KORBUT, 2006). No presente estudo, a massa adiposa dos indivíduos com NF1 foi significativamente menor que dos controles, o que pode influenciar os níveis dessas adipocitocinas.

As alterações encontradas nos níveis de adiponectina e visfatina poderia ser outra hipótese para explicar a menor RI e ocorrência de DM2 na NF1. Muitos estudos têm sugerido que os níveis de adiponectina, leptina, resistina e visfatina podem ser marcadores de RI, pré-diabetes e DM2 (ONAT et al., 2009; MEDINA-URRUTIA et al., 2015; LAI et al., 2015; BILIR et al., 2016; MARTINS; LIMA; FONSECA, 2012; LEGAKIS et al., 2016).

Em relação ao perfil lipídico, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das variáveis analisadas. Rodrigues et al. (2013) também não observaram diferenças no perfil lipídico de indivíduos com NF1 e controles. Os níveis médios de lipídeos sanguíneos encontrados por Souza et al. (2015) (CT: 190,9; LDL: 115,6, HDL: 57,6 e TG: 75,0 mg/dL) foram semelhantes aos encontrados no presente estudo, exceto pelos níveis de TG, que no presente estudo foram mais elevados. Hughes et al. (2016) demonstram uma correlação inversa entre os níveis de adiponectina e LDL e uma correlação direta com o HDL em indivíduos com DM1. Kaplon-Cieslicka et al. (2015) demonstraram que baixos níveis de adiponectina foram associados com inadequado controle de TG e HDL em indivíduos com DM2. No presente estudo, apesar dos maiores níveis de adiponectina encontrados nos indivíduos com NF1, o perfil lipídico desses indivíduos não foi diferente dos controles.

Em relação as análises de correlação, o HOMA-AD apresentou correlação significativa com os outros marcadores de RI (HOMA-IR, HOMA-Beta e QUICKI), com as características nutricionais (IMC, CC, RCE, MG e MLG), com os indicadores de DM (glicemia jejum, glicemia pós dextrosol, hemoglobina glicada), com os lipídeos séricos (VLDL e TG) e com as adipocitocinas (adiponectina, leptina, visfatina e RAL). A correlação do HOMA-AD com esses indicadores sugere que as características encontradas nos indivíduos com NF1, como menor glicemia de jejum, menor MG, menores níveis de visfatina e RAL e maiores níveis de adiponectina poder ser as responsáveis pela menor ocorrência de DM2 nessa população.

A RAL não apresentou correlação significativa com os marcadores de RI e diabetes. Dessa forma, o HOMA-AD pode ser um melhor indicador de RI nos indivíduos com NF1.

O HOMA-AD e a RAL não apresentaram associação com a gravidade da NF1 avaliada pela escala de Riccardi (1992). A escala de Riccardi (1992) classifica a gravidade da NF1 de acordo com as manifestações clínicas apresentadas. A frequência das manifestações clínicas pode variar entre os diferentes estudos, MCL de 90 a 100%, efélides 76 a 94%, nódulos de Lisch 17 a 94%, neurofibromas cutâneos 54 a 96% e plexiformes 10 a 40%, glioma óptico 2 a 10,7%, displasia óssea (tíbia e esenoide) 2 a 11% (FRIEDMAN; BIRCH,1997; NORTH, 1993; TROVÓ-MARQUI et al., 2005; YOUNG;HYMAN; NORTH, 2002; SOUZA et al., 2009;KIM; CHEON, 2014). A frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos indivíduos deste estudo está dentro dos valores apresentados nos estudos citados, exceto pela frequência de displasia óssea, que foi maior (17%) neste estudo.Entretanto, foi menor que a encontrada por George-Abraham et al. (2013), que observou uma prevalência de displasia óssea de 29%.

Em relação às análises de regressão, os TG, MG e visfatina influenciaram significativamente o HOMA-AD e os níveis de glicemia de jejum, visfatina, CC e MG influenciaram significativamente a RAL. Outros estudos já demonstraram a influência dessas variáveis na RI avaliada por parâmetros como *Clamp* ou HOMA-IR (CHANG et al., 2011; KIMM et al., 2010; KURINAMI et al., 2016) e de acordo com os ados do presente estudo, influenciam também a RI avaliada pelo HOMA-AD e RAL. No presente estudo observou-se menores níveis de glicemia de jejum, MG e visfatina no grupo NF1. Dessa forma, essas características podem ser a explicação para a menor RI observada na NF1.

Este estudo apresenta como limitações o pequeno número de pacientes envolvidos, apesar de se tratar de uma doença rara, na qual as pesquisas normalmente são realizadas com amostras menores. O fato da RI e da composição corporal não terem sido avaliadas pelas técnicas padrão ouro e o fato do padrão alimentar dos indivíduos não ter sido avaliado.

7 CONCLUSÕES

Os indicadores HOMA-AD e RAL sugerem maior sensibilidade à insulina nos indivíduos com NF1. Em relação as características nutricionais avaliadas observou-se que o peso, estatura, MG, MLG, PG e água corporal dos indivíduos com NF1 foram significativamente menores que dos controles e em relação as características metabólicas, a glicemia de jejum e os níveis de visfatina foram significativamente menores e os de adiponectina e RAL significativamente maiores nos indivíduos com NF1 que nos controles.

O HOMA-AD apresentou correlação significativa com os outros marcadores de RI (HOMA-IR, HOMA-Beta e QUICKI), com as características nutricionais (IMC, CC, RCE, MG e MLG), com os indicadores de DM (glicemia jejum, glicemia pós dextrosol, hemoglobina glicada), com os lipídeos séricos (VLDL e TG) e com as adipocitocinas (adiponectina, leptina, visfatina e RAL). A RAL apresentou correlação inversa com MG, IMC, leptina e visfatina e direta com adiponectina.

Os níveis de TG, visfastina e a MG influenciaram significativamente o HOMA-AD e os níveis de glicemia de jejum, visfatina, a CC e a MG influenciaram significativamente a RAL.

Os resultados do presente estudo sugerem que a menor MG, menores níveis de glicemia de jejum, visfatina e HOMA-AD e maiores níveis de adiponectina e RAL podem estar relacionadas à maior sensibilidade à insulina e ocorrência de DM2 em indivíduos com NF1.

8 PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo levantou algumas hipóteses que precisam ser investigadas futuramente:

- Investigar a RI por meio de um método mais específico como *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico.
- Investigar o papel da neurofibromina no metabolismo da glicose.
- Investigar se existe diferenças no processo de gliconeogênese nos indivíduos com NF1.
- Investigar se neurofibromas cutâneos e/ou pleximormes produzem IGF2 e se a captação de glicose por essa substância é responsável pelos menores níveis de glicemia de jejum encontrados na NF1.
- Investigar diferenças em outras citocinas como IL6 e TNF α entre indivíduos com NF1 e controles.
- Investigar a relação da menor MG, PG e MLG encontrados nos indivíduos com NF1 e RI e níveis de adipocitocinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMOWICZ, A.; GOS, M. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. **Developmental Period Medicine**, Konstancin Jeziorna, v. 18, n. 3, p. 297-306, Jul.-Set. 2014.
- ACUNÃ, K.; CRUZ, T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 345-361, jun. 2004.
- AL-SHOUMER, K. A.; AL-ESSA, T. M. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes *mellitus*? **World Journal of Diabetes**, Beijing, v. 6, n. 8, p. 1057-1064, Jul.2015.
- AL-SUHAIMI, E. A.; SHEHZAD A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 18, n. 1, p. 1-12, May 2013.
- AMATO, M. C. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, New York, v. 33, n. 4, p. 920-922, Apr. 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, New York, v. 39, sup. 1, p. S1-S112, 2016.
- ANDRIOLO, A. et al. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso**. 2.ed. Barueri: Manole, 2010. 130p.
- ANTÔNIO, J. R.; GOLONI-BERTOLLO, E. M.; TRÍDICO, L. A. Neurofibromatosis: chronological history and current issues. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 88, n. 3, p. 329-343, 2013.
- AQUINO, E. M. et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Objectives and Design. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 175, n. 4, p. 315-324, Feb. 2012.
- ASHWELL, M.; GUNN, P.; GIBSON, S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 13, n.3, p. 275-286, Mar.2012.
- AUSK, K. J.; BOYKO, E. J.; IOANNOU, G. N. Insulin resistance predicts mortality in nondiabetic individuals in the U.S.A. **Diabetes Care**, New York, v. 33, n. 6, p. 1179-1185, Jun. 2010.
- BAENA, M. et al. Fructose, but not glucose, impairs insulin signaling in the three major insulin-sensitive tissues. **Scientific reports**, London, v. 6, p. 26149, May 2016.
- BALSAN, G. A. et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 61, n. 1, p. 72-80, Feb. 2015.

- BAREL, M. et al. Associação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares e qualidade de vida entre servidores da saúde. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 293-303, 2010.
- BARRETO, S. M. et al. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 22, n. 4, p. 36-42, out. 2007.
- BATISTA, P. B. et al. Auditory temporal processing deficits and language disorders in patients with neurofibromatosis type 1. **Journal of Communication Disorders**, Amsterdam, v. 48, p. 18-26, Mar. 2014.
- BATISTA, P. B. et al. Neurofibromatosis: part 2 – clinical management. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 73, n. 6, p. 531-543, Jun. 2015.
- BERGMAN, R. N. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. **Diabetes**, New York, v. 38, n. 12, p. 1512-1527, Dec. 1989.
- BERNAUD, F. S.; RODRIGUES, T. C. Dietary fiber – adequate intake and effects on metabolism health. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 6, p. 397-405, Aug. 2013.
- BERRINGTON DE GONZALEZ, A. et al. Body-massindex and mortality among 1.46 million white adults. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 363, n. 23, p. 2211-2219, Dec. 2010.
- BILIR, B. E. et al. The effects of fat distribution and some adipokines on insulin resistance. **Endokrynologia Polska**, Warszawa, v. 67, n. 3, p. 277-82, Feb. 2016.
- BLAKELEY, J. O.; PLOTKIN, S. R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. **Neuro-oncology**, Oxford, v. 15, n. 5, p. 624-638, May 2016.
- BO, S. et al. Prognostic implications for insulin-sensitive and insulin-resistant normal-weight and obese individuals from a population-based cohort. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 96, n. 5, p. 962-969, Nov. 2012.
- BONORA, E. et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, New York, v. 23, n. 1, p. 57-63, Jan. 2000.
- BRADLEY, J. et al. Comparison of INTAKE24 (an Online 24-h Dietary Recall Tool) with Interviewer-Led 24-h Recall in 11-24 Year-Old. **Nutrients**, Basel, v. 8, n. 6, Jun. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico**. Vigitel Brasil 2014. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- BRENEMAN, C. B.; TUCKER, L. Dietary fibre consumption and insulin resistance - the role of body fat and physical activity. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 110, n. 2, p. 375-383, Jul. 2013.

BROWN, M.A. et al. Dietary fat and carbohydrate composition: metabolic disease. In: MONTMAYEUR, J. P.; Le COUTRE, J. (Ed.). **Fat detection: taste, texture, and post ingestive effects.**Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2010. Chapter 21.

CARNEVALE, R. et al. Extra virgin olive oil improves post-prandial glyceemic and lipid profile in patients with impaired fasting glucose. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. S0261-5614, n. 16, p. 30112-1, May 2016.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419-425, ago. 2002.

CASES, J. A. et al. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. **Diabetes**, New York, v. 50, n. 2, p. 348-352, Feb. 2001.

CASTRO, A. V. et al. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 6, p.600-609, Aug. 2014.

CAVALCANTE, A. A. M.; PRIORE, S. E.; FRANCESCHINI, S. C. C. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 4, n. 3, p. 229-240, set. 2004.

CERVI, A.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PRIORI, S. E. Análise crítica do uso do índice de massa corporal para idosos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 18, n. 6, p. 765-775, nov.-dez. 2005.

CHANG, Y. H. et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes *mellitus*, insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: A metaanalysis and systemic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, Oxford, v. 27, n. 6, p. 515-527, Sep.2011.

CHEN, C. et al. Therapeutic effects of soluble dietary fiber consumption on type 2 diabetes *mellitus*. **Experimental and Therapeutic Medicine**, Athens, v. 12, n. 2, p. 1232-1242, Aug. 2016.

CHEN, H. et al. QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. **American Journal of Physiology -Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 248, n. 4, p. 804-812, Apr. 2003.

CHIU, K. C. et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 79, n. 5, p. 820-825, May 2004.

CHOI, Y. J. et al.Extracellular visfatin activates gluconeogenesis in HepG2 cells through the classical PKA/CREB-dependent pathway. **Hormone and Metabolic Research**, Stuttgart, v. 46, n. 4, p. 233-239, Mar. 2014.

CHUTIA, H.; LYNRAH, K. G. Association of Serum Magnesium Deficiency with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes *Mellitus*. **Journal of Laboratory Physicians**, Mumbai, v. 7, n. 2, p. 75-78, Jul.-Dec. 2015.

CORRÊA, M. M. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 65, p. 174-182, Aug. 2016.

D'ALESSANDRO, M. E.; CHICCO, A.; LOMBARDO, Y. B. Fish oil reverses the altered glucose transporter, phosphorylation, insulin receptor substrate-1 protein level and lipid contents in the skeletal muscle of sucrose-rich diet fed rats. **Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids**, Edinburgh, v. 88, n. 1, p. 171-177, Feb. 2013.

DARRIGO JUNIOR, L. G. et al. Neurofibromatose tipo 1 na infância: revisão dos aspectos clínicos. **Revista Paulista Pediatria**, São Paulo, v. 26, n. 2, p. 176-182, 2008.

DE LUIS, D. A. et al. Effects of a high-protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet on adipocytokine levels and insulin resistance in obese patients along 9 months. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 29, n. 7, p. 950-9544, Oct. 2015.

DE SCHUTTER, A. et al. Obesityparadox and the heart: which indicator of obesitybestdescribes this complexrelationship? **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, London, v. 16, n.5, p. 517-524, Sep. 2013.

DeFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **American Journal of Physiology**, Washington, v. 237, n. 3, p. 214-223, Sep. 1979.

DENROCHE, H. C.; HUYNH, F. K.; KIEFFER, T. J. The role of leptin in glucose homeostasis. **Journal of Diabetes Investigation**, Tokyo, v. 3, n. 2, p. 115-129, Mar. 2012.

DU, T. et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 13, n. 1, p. 146. Oct. 2014.

EICKEMBERG, M. et al. Bioimpedância elétrica e gordura visceral: uma comparação com a tomografia computadorizada em adultos e idosos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 57, n. 1, p. 27-32, 2013.

ERTUNC, E. M.; HOTAMISLIGIL, G.S. Lipid signaling and lipotoxicity in metabolic inflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. **Journal of lipid research**, Memphis, v. 57, n. 12, p. 2099-2114, Dec. 2016.

EVANS, D. G. et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. **European Journal of Human Genetics**, Basel, v. 19, n. 11, p. 1187-1191, Nov. 2011.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of allergy and clinical immunology**. St Louis, v. 115, n. 5, p. 911-919, May 2005.

FAROOQI, I. S. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, Tcellhyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolicdysfunction of humancongenitaleptindeficiency. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 110, n. 8, p. 1093-1103, Oct. 2002.

FARROKHIAN, A. et al. Selenium Supplementation Affects Insulin Resistance and Serum hs-CRP in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease. **Hormone and metabolic research**, Stuttgart, v. 48, n. 4, p. 263-268, Apr. 2016.

FENG, R. N. et al. BMI is strongly associated with hypertension, and waist circumference is strongly associated with type 2 diabetes and dyslipidemia, in northern Chinese adults. **Journal of Epidemiology**, Tokyo, v. 22, n. 4, p. 317-323, May 2012.

FERNER, R. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 44, n. 2, p. 81-88, Aug. 2007.

FERRARA, C. M.; GOLDBERG, A. P. Limited value of the homeostasis model assessment to predict insulin resistance in older men with impaired glucose tolerance. **Diabetes Care**, New York, v. 24, n. 2, p. 245-249, Feb. 2001.

FERREIRA, A.V. et al. Distinct metabolic pathways trigger adipocyte fat accumulation induced by high-carbohydrate and high-fat diets. **Nutrition**, Burbank, v. 30, n. 10, p. 1138-1143, Oct. 2014.

FINUCANE, F. M. Correlation of the leptin: adiponectin ratio measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. **Diabetologia**, Berlin, v. 52, n. 11, p. 2345-2349, Nov. 2009.

FINUCANE, M. M. et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. **The Lancet**, London, v. 377, n. 9765, p. 557-567, Feb. 2011.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. Avaliação do Consumo Alimentar e de Nutrientes na Prática Clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 617-624, 2009.

FOSBOL, M. O.; ZERAHN, B. Contemporary methods of body composition measurement. **Clinical physiology and functional imaging**, Oxford, v. 35, n. 2, p. 81-97, Mar. 2015.

FREITAS LIMA, L. C. et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: an inflammatory association. **Frontiers in physiology**, Lausanne, v. 6, p. 304, Nov. 2015.

FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 139-147, jan.-mar. 2014.

FRIEDMAN, J. M. Neurofibromatosis 1. **GeneReviews**. Seattle, WA: University of Washington, Sep. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>>. Acesso em: 28 de jun. 2016.

FRIEDMAN, J. M.; BIRCH, P. H. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 70, n. 2, p. 138-143, May, 1997.

FRYAR, C. D.; GU, Q.; OGDEN, C. L. **Anthropometric reference data for children and adults**: United States, 2007-2010. National Center for Health Statistics United, serie 11, n. 252, 48 p. Oct. 2012.

FUKUHARA, A. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. **Science**, New York, v. 307, n. 5708, p. 426-430, Jan. 2005.

GAO, H. et al. Serum selenium in relation to measures of glucose metabolism and incidence of Type2 diabetes in an older Swedish population. **Diabetic medicine**, Oxford, v. 31, n.7, p. 787-793, Jul. 2014

GARCIA, R. W. D. Representações sobre consumo alimentar e suas implicações em inquéritos alimentares: estudo qualitativo em sujeitos submetidos à prescrição dietética. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 1, p. 15-28, jan.-mar. 2004.

GAST, K. B. et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. **Public Library of Science**, San Francisco, v. 7, n. 12, p. e52036, 28 Dez. 2012.

GASTALDELLI, A. et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 87, n. 11, p. 5098-5103, Nov. 2002.

GAYOSO-DIZ, P. et al. Insulin Resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 13, n. 1, p. 13-47, 2013.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 281-287, Mar. 2009.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 208-215, Apr. 2006.

GEORGE-ABRAHAM, J. K. et al. Fractures in Children with Neurofibromatosis Type 1 From Two NF Clinics. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Hoboken, v. 161, n. 5, p. 921-926, Mar. 2013.

GHOSHAL, K.; BHATTACHARYYA, M. Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. **World Journal of Diabetes**, Bejin, v. 6, n. 1, p. 151-166, Feb. 2015.

GIACCO, R. et al. A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases**, Heidelberg, v. 24, n. 8, p. 837-844, Aug. 2014.

GLANER, M. F. Validação cruzada de equações de impedância bioelétrica em homens. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, Brasília, v. 7, n. 1, p. 5-11, 2005.

GOKTAS, Z. et al. Associations between tissue visfatin/nicotinamide, phosphoribosyltransferase (Nampt), retinol binding protein-4, and vaspin concentrations and insulin resistance in morbidly obese subjects. **Mediators of inflammation**, Oxford, v.2013, p. 861496, Dec. 2013.

GOLDSTEIN, B. J.; SCALIA, R. J. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 89, n.6, p. 2563-268, Jun. 2004.

GRAY, D. S. et al. Effect of obesity on bioelectrical impedance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 50, n. 2, p. 255-260, Aug. 1989.

GREENWOOD, D. C. et al. Glycemic Index, Glycemic Load, Carbohydrates, and Type 2 Diabetes: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Diabetes Care**, New York, v. 36, n. 12, p. 4166-4171, Nov. 2013.

GRUNDY, S. M. Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. **European journal of clinical investigation**, Berlin, v. 45, n. 11, p. 1209-1217, Nov.2015.

GUEDES, D. P. Procedimentos clínicos utilizados para análise da composição corporal. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 15, n. 1, p. 113-129, Feb. 2013.

GUERRERO-ROMERO, F. J. et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Springfield, v. 95, n. 7, p. 3347-3351, Jul. 2010.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. **European Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 41, n. 4, p. 405-410, Apr. 2011.

GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 20, n. 5, p. 549-559, Oct. 2007.

GUSTAFSON, B. et al. Insulin resistance and impaired adipogenesis. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v.26, n.4, p. 193-200, Apr. 2015.

GUTCH, M. et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, Mumbai, v. 19, n. 1, p. 160-164, Jan.-Feb. 2015.

GUTMANN, D. H. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v.32, n.41, p. 14087-14093, Oct. 2012.

GUZIK, T. J.; MANGALAT, D.; KORBUT, R. J. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? **Journal of Physiology and Pharmacology**, Kraków, v. 57, n. 4, p. 505-528, Dec. 2006.

HABER, E. P. et al. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 45, n. 3, p. 219-227, jun. 2001.

HARTWIG, S. Anthropometric markers and their association with incident type 2 diabetes *mellitus*: which marker is best for prediction? Pooled analysis of four German population-based cohort studies and comparison with a nationwide cohort study. **BJM Open**, London, v. 6, n. 1, p. e009266, Jan.2016.

HAZARIKA, A. et al. Pathophysiology of metabolic syndrome: The onset of natural recovery on withdrawal of a high-carbohydrate, high-fat diet. **Nutrition**, Burbank, v. 32, n. 10, p. 1081-91, Oct. 2016.

HEDRICK, V. E. et al. Dietary biomarkers: advances, limitations and future directions. **Nutrition journal**, London, v. 11, p. 109, Dec. 2012.

HEGEDUS, B. et al. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic – pituitary axis. **Human Molecular genetics**, Oxford, v. 17, n. 19, p. 2956-2966, Oct. 2008.

HORTOBÁGYI, T. et al. Comparison of four methods to assess body composition in black and white athletes. **International Journal of Sport Nutrition**, Champaign, v.2, n. 1, p. 60-74, Mar. 1992.

HUANG, X.; YANG Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milano, v. 39, n. 6, p. 607-615, Jun. 2016.

HUGHES, T. A. et al. Lipoprotein composition in patients with type 1 diabetes *mellitus*: Impact of lipases and adipokines. **Journal of Diabetes and its Complications**, New York, v. 30, n. 4, p. 657-668, May-Jun. 2016.

IGLESIAS, P.; DI'EZ, J. J. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 170, n. 4, p. R147-157, Mar. 2014.

IMAMURA, F. et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. **PLoS medicine**, San Francisco, v. 13, n. 7, p. e1002087, Jul. 2016.

INOUE, M. et al. Correlation between the adiponectin leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. **Metabolism**, New York, v. 54, n. 3, p. 281-286, Mar. 2005.

INOUE, M. et al. Relationship between the adiponectin leptin and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. **Metabolism**, New York, v. 55, n. 9, p. 1248-1254, Sep.2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Censo Demográfico 2010**: Resultados gerais da amostra. Rio de Janeiro: IBGE, 2010a. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010>>. Acesso em: 12 jun. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 - POF**: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil (2008-2009). Rio de Janeiro: IBGE, 2010b.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF; DIABETES ATLAS GROUP. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: Estimates for the year 2013. **Diabetes research and clinical practice**, Amsterdam, v. 109, n.3, p.461- 465, Sep. 2015.

ISER, B. P. M. et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 305-314, abr.-jun. 2015.

JACOBSEN, B. K, AARS, N. A. Changes in body mass index and the prevalence of obesity during 1994-2008: repeated cross-sectional surveys and longitudinal analyses. The Tromsø Study. **BMJ open**, London, v. 5, n. 6, p. e007859, Jun. 2015

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P. T.; ROSS, R. Body mass index, waist circumference, and healthrisk: evidence in support of currentNational Institutes of Healthguidelines. **Archives of internal medicine**, Chicago, v. 162, n. 14, p. 2074-2079, Oct. 2002.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P. T.; ROSS, R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 79, n. 3n, p. 379-384, Mar. 2004.

JIANG, Y. et al. Adiponectin levels predict prediabetes risk: the Pathobiology of Prediabetes in A Biracial Cohort (POP-ABC) study. **BMJ open diabetes research & care**, London, v.4, n. 1, p. e000194, Mar. 2016.

JIMÉNEZ, E.G. Body composition: assessment and clinical value. **Endocrinología y Nutrición**, Barcelona, v. 60, n. 2, p.69-75, Feb. 2013.

JUNG, C.H. et al. The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy korean male adults. **Korean diabetes journal**, Seoul, v.34, n.4, p.237-243, Aug. 2010.

KAHN, H.S. The "lipidaccumulationproduct" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. **BMC Cardiovascular Disorders**, London, n. 5, p. 26, Sep. 2005.

KAMINSKA, A. et al. Visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. **Endokrynologia Polska**, Warszawa, v. 66, n. 2, p. 108-113, 2015.

KANG, E.S. et al. Limitation of the validity of the homeostasismodelassessment as an index of insulinresistance in Korea. **Metabolism**, New York, v.54, n.2, p. 206-211, Feb. 2005.

KAPLON-CIESLICKA, A. et al. Association of adipokines and inflammatory markers with lipid control in type 2 diabetes. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, Warszawa, v. 125, n.6, p. 414-423, May 2015.

KARSTOFT, K.; PEDERSEN, B. K. Skeletal muscle as a gene regulatoryendocrine organ. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, London, v. 19, n. 4, p. 270-275, Jul. 2016.

KATZ, A. et al. Quantitativeinsulin sensitivitycheckindex: a simple, accuratemethod for assessinginsulin sensitivity in humans. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v.85, n.7, p. 2402-2410, Jul. 2000.

KAZI, T.G. et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes *mellitus* patients. **Biological trace element research**, London, v. 122, n. 1, p. 1-18, Apr. 2008.

KHODABANDEHLOO, H. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. **Translational research**, New York, v. 167, n. 1, p. 228-256, Jan. 2016.

KIM, C.H. et al. Impact of body mass index on the predictive ability of body fat distribution for type 2 diabetes risk in Koreans. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 29, n. 11, p. 1395-1398, Nov. 2012.

KIM, J.; LEE, S. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women. **Nutrition research and practice**, Seoul Korea, v. 6, n. 3, p. 221-225, Jun. 2012.

KIM, M.J.; CHEON, C.K. Neurofibromatosis type 1: a single center's experience in Korea. **Korean Journal Pediatric**, Seoul, v. 57, n. 9, p. 410-415, 2014.

KIMM, H. et al. Associations between lipid measures and metabolic syndrome, insulin resistance and adiponectin. - Usefulness of lipid ratios in Korean men and women. **Circulation Journal**, Kyoto, v. 74, n. 5, p. 931-937, May 2010.

KLJAI, K., RUNJE, R. Selenium and glycogen levels in diabetic patients. **Biological trace Element Research**, London, v. 83, n. 3, p. 223-229, Dec. 2001.

KODAMA, S. et al. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. **American journal of epidemiology**, Baltimore, v. 176, n. 11, p. 959-969, Dec. 2012.

KOERNER, A.; KRATZSCH, J.; KIESS, W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, Amsterdam, v. 19, n. 4, p. 525-546, Dec. 2005.

KOGA, M. et al. Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. **The Journal of Dermatology**, Tokyo, v. 41, n. 10, p. 885-889, Oct. 2014.

KOGA, M.; YOSHIDA, Y; IMAFUKU, S. Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis type 1. **The Journal of Dermatology**, Tokyo, v. 43, n. 7, p. 799-803, Jul. 2016.

KOHLGRUBER, A.; LYNCH, L. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 15, n. 11, p. 92, Nov. 2015.

KURINAMI, N. et al. Correlation of body muscle/fat ratio with insulin sensitivity using hyperinsulinemic-euglycemic clamp in treatment-naïve type 2 diabetes *mellitus*. **Diabetes research and clinical practice**, Amsterdam, v. 120, p. 65-72, Oct. 2016.

KUSHNER, R.F.;GUDIVAKA, R.;SCHOELLER,D.A. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v.64, supl. 3, p.423s-427s, Sep. 1996.

KWON, H.; PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. **Frontiers in endocrinology**, Lausanne, v. 4, p. 71, Jun. 2013.

KYLE, U. G. et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 23, n. 6, p. 1430-1453, Dec. 2004.

KYLE, U. G. et al. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. **Nutrition**, Burbank, v. 17, n. 3, p. 248-253, mar. 2001.

LAI, H. et al. Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: A meta-analysis. **Journal of Diabetes Investigation**, Tokyo, v. 6, n. 4, p. 416-429, Jul. 2015.

LALIA, A. Z. et al. Predictors of Whole-Body Insulin Sensitivity Across Ages and Adiposity in Adult Humans. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 2, p. 626-634, Feb. 2016.

LANA, A.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.; LOPEZ-GARCIA, E. Consumption of sugar-sweetened beverages is positively related to insulin resistance and higher plasma leptin concentrations in men and nonoverweight women. **The Journal of nutrition**, Rockville, v. 144, n. 7, p. 1099-1105, Jul. 2014.

LANSANG, M. C.; WILLIAMS, G. H.; CARROLL, J. S. Correlation between the glucose clamp technique and the homeostasis model assessment in hypertension. **American Journal of Hypertension**, New York, v. 14, n. 1, p. 51-53, Jan.2001.

LATTIMER, J. M.; HAUB, M. D. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. **Nutrients**, Basel, v. 2, n. 12, p. 1266-1289, Dec. 2010.

LAWLER, H.M. et al. Adipose tissue hypoxia, inflammation, and fibrosis in obese insulin-sensitive and obese insulin-resistant subjects. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 101, n. 4, p. 1422-1428, Apr. 2016.

LEGAKIS, I. et al. Reciprocal changes of serum adiponectin and visfatin levels in patients with type 2 diabetes after an overnight fast. **Archives of endocrinology and metabolism**, São Paulo, v.60, n. 1, p. 76-78, Feb. 2016.

LEUNG, P. S. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 Diabetes *Mellitus*. **Nutrients**, Basel, v. 8, n. 3, p. 147, Mar. 2016.

LI, S. et al. BMI and waist circumference are associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in normal weight Chinese adults. **Journal of diabetes and its complications**, New York, v. 28, n. 4, p. 470-476, Jul.-Aug. 2014.

LIN, C.C. et al. Magnesium, zinc, and chromium levels in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, Jun. 2016a.

LIN, D.; CHUN, T. H.; KANG, L. Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance. **Biochemical pharmacology**, Oxford, n. 119, p. 8-16, May. 2016.

LIN, W.T. et al. Fructose-rich beverage intake and central adiposity, uric acid, and pediatric insulin resistance. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 171, p. 90-96, Apr. 2016b.

LIONETTI, L. Differential effects of high-fish oil and high-lard diets on cells and cytokines involved in the inflammatory process in rat insulin-sensitive tissues. **International journal of molecular sciences**, Basel, v. 15, n. 2, p. 3040-3063, Feb. 2014.

LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment: Current Issues in Exercise Science Series, Monograph n. 3.** Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1992.

LUKASKI, H. C. et al. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 60, n. 4, p. 1327-1332, Apr. 1986.

MADUBATA, C. C. et al. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis. **Genetics in Medicine**, Baltimore, v. 17, n. 1, p. 36-42, Jun. 2015.

MAERSK, M. et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 95, n. 2, p. 283-289, Feb. 2012.

MAKNI, E. et al. The Homeostasis model assessment-adiponectin (HOMA-AD) is the most sensitive predictor of insulin resistance in obese children. **Annales d'endocrinologie**, Paris, v. 73, n. 1, p. 26-33, Feb. 2012.

MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, New York, v. 33, n. 11, p. 2477-2483, Nov. 2010.

MALIK, V. S.; HU, F. B. Fructose and Cardiometabolic Health: What the Evidence from Sugar-Sweetened Beverages Tells Us. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 66, n. 14, p. 1615-1624, Oct. 2015.

MALIK, V. S.; HU, F. B. Sweeteners and Risk of Obesity and Type 2 Diabetes: The Role of Sugar-Sweetened Beverages. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 12, p. 195-203, Jan. 2012.

MAROTT, S.C. et al. Components of the metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 101, n. 8, p. 3212-21, Aug. 2016.

MARQUES, M. B.; HEYWARD, V.; PAIVA, C. E. Validação cruzada de equações de bioimpedância em mulheres brasileiras por meio de absorção de energia por dupla energia. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília, v. 8, n. 4, p. 14-20, set. 2000.

MARREIRO, D. N. et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. **Biological Trace Element Research**, London, v. 112, n. 2, p. 109-118, Aug. 2006.

- MARTINS, A. P. B. et al. Participação crescente de produtos ultraprocessados na dieta brasileira (1987-2009). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 656-665, 2013.
- MARTINS, M. C.; LIMA, F. L.; FONSECA, A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 31, n. 11, p. 711-719, Nov. 2012.
- MASHARANI, U. et al. Chromium supplementation in non-obese non-diabetic subjects is associated with a decline in insulin sensitivity. **BioMed Central endocrine disorders**, London, v.12, Nov. 2012.
- MASOCCO, M. et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: A study based on Italian death certificates (1995-2006). **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 11, n. 6, p.1-10, Mar. 2011.
- MATOS, L. N.; GIORELLI, G. V.; DIAS, C. B. Correlation of anthropometric indicators for identifying insulin sensitivity and resistance. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 129, n. 1, p. 30-35, jan. 2011.
- MATSUHISA, M. et al. A novel index of insulin resistance determined from the homeostasis model assessment index and adiponectin levels in Japanese subjects. **Diabetes research and clinical practice**, Amsterdam, v. 77, n. 1, p. 151-154, Jul. 2007.
- MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, n. 7, p. 409-412, Jul. 1985.
- McIVER, D. J. et al. Risk of Type 2 Diabetes Is Lower in US Adults Taking Chromium-Containing Supplements. **The Journal of Nutrition**, Rockville, v. 145, n. 12, p. 2675-2682, Dec. 2015.
- MEDINA-URRUTIA, A. et al. Role of adiponectin and free fatty acids on the association between abdominal visceral fat and insulin resistance. **Cardiovascular Diabetology**, London, v. 14, n. 20, Feb. 2015.
- MENDES, L. L.; GAZZINELLI, A.; VELASQUEZ-MELENDZ, G. Fatores associados à resistência à insulina em populações rurais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 332-339, abr. 2009.
- MENEZES, T. N.; MARUCCI, M. F. N. Perfil dos indicadores de gordura e massa muscular corporal dos idosos de Fortaleza, Ceará, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 12, p. 2887-2895, dez. 2007.
- MICOZZI, M. S.; HARRIS, T. M. Age variations in the relation of body mass indices to estimates of body fat and muscle mass. **American journal of physical anthropology**, Hoboken, v.81, n.3, p.375-379, 1990.
- MORATOYA, E. E. et al. Mudanças no padrão de consumo alimentar no Brasil e no mundo. **Revista de Política Agrícola**, n. 1, p.72-84, jan-fev-mar. 2013.

MURDOLO, G. et al. Lipokines and oxysterols: novel adipose-derived lipid hormones linking adipose dysfunction and insulin resistance. **Free radical biology & medicine**, New York, v. 65, p. 811-820, dec. 2013.

MUZUMDAR, R. et al. Physiologic effect of leptin on insulin secretion is mediated mainly through central. **FASEB Journal**, Bethesda, v. 17, n. 9, p. 1130-1132. Apr. 2003.

NAGAYA, T. et al. Body mass index (weight/height²) or percentage body fat by bioelectrical impedance analysis: which variable better reflects serum lipid profile? **International journal of obesity and related metabolic disorders**, London, v.23, n.7, p.771-774, 1999.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH - NIH. Neurofibromatosis. **NIH Consensus Statement Online**, v. 6, n. 12, p. 1-19, Jul. 1987. Disponível em: <<http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064html.htm>>. Acesso em: 10 Mai. 2015.

NOLAN, J.J.; FAERCH, K. Estimating insulin sensitivity and beta cell function: perspectives from the modern pandemics of obesity and type 2 diabetes. **Diabetologia**, Berlin, v. 55, n. 11, p. 2863-2867, Nov.2012.

NORTH, K. Neurofibromatosis type 1: review of the first 200 patients in an Australian clinic. **Journal of Child Neurology**, Littleton, v. 8, n. 4, p. 395-402, Oct. 1993.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - NEPA-UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. 4. ed. Campinas: NEPA/UNICAMP, 2011.

OKUBO, H.; MURAKAMI, K.; SASAKI S. Monetary value of self-reported diets and associations with sociodemographic characteristics and dietary intake among Japanese adults: analysis of nationally representative surveys. **Public Health Nutrition**, Wallingford, Jun.2016.

OLARESCU, N.C.; BOLLERSLEV, J. The Impact of adipose tissue on insulin resistance in acromegaly. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v.27, n.4, p.226-237, Apr. 2016.

OLEFSKY, J.; FARQUHAR, J.W.; REAVEN, G. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. **Diabetes**, New York, v. 22, n. 7, p. 507-513, Jul. 1973.

OLIVEIRA, M. C. et al. Acute and sustained inflammation and metabolic dysfunction induced by high refined carbohydrate-containing diet in mice. **Obesity**, Silver Spring, v. 21, n. 9, p. E396-406, Sep. 2013.

ONAT, A. et al. Serum adiponectin confers little protection against diabetes and hypertension IN Turkish men. **Obesity (Silver Spring)**, Silver Spring, v. 17, n. 3, p. 564-570, Mar. 2009.

OSTROWSKA, L.; WITCZAK, K.; ADAMSKA, E. Effect of nutrition and atherogenic index on the occurrence and intensity of insulin resistance. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, Warszawa, v.123, n.6, p. 289-296, Jun. 2013.

OZHAN, B.; OZGUVEN, A. A.; ERSOY, B. Neurofibromatosis type 1 and diabetes *mellitus*: an unusual association. **Case Reports in Endocrinology**, New York, v. 2013, p. 689107, 2013.

PAGLIASSOTTI, M. J. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, Bethesda, v.278, n.1, p. R66-73, Jan. 2000.

PALOU, M. et al. Pectin supplementation in rats mitigates age-related impairment in insulin and leptin sensitivity independently of reducing food intake. **Molecular nutrition & food research**, Weinheim, v. 59, n. 10, p. 2022-2033, Oct. 2015.

PARK, K. et al. To enail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. **Diabetes Care**, New York, v. 35, n. 7, p. 1544-1551, Jul. 2012.

PARKER, E.D. et al. The association of wholegrainconsumption with incidenttype2diabetes: the Women'sHealthInitiativeObservationalStudy. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 23, n. 6, p. 1544-1551, Jun. 2013.

PASMANT, E. et al. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. **Journal of Medical Genetics**, London, v. 49, n. 8, p.483- 489, Ago. 2012.

PATEL, P.; ABATE, N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. **Journal of obesity**, New York. v. 2013, p. 489187, 2013.

PATEL, S.A. et al. Obesity and its relation with diabetes and hypertension: A Cross Sectional Study Across 4 Geographical Regions. **Global heart**, Oxford, v. 11, n. 1, p. 71-79, Mar. 2016.

PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHA JÚNIOR, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia**, v. 47, n. 2, p. 111-127, 2003.

PEREIRA, M. A. et al. Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults. **The American journal of clinical nutrition**, Bethesda, v. 75, n. 5, p. 848-855, May 2002.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v.106, n. 2, p. 165-169, Jul. 2000.

PETRAMALA, L. et al. Bone mineral metabolism in patients with neurofibromatosis type 1. **Archivesof Dermatological Research**, Berlin, v. 304, n. 4, p. 325-331, May 2012.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de Composição de Alimentos**: Suporte para Decisão Nutricional. 2. ed. São Paulo: Coronário, 2002.

PINHEIRO, A. B. V. et al. **Tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras**. 5. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. 141 p.

PI-SUNYER, X. Do glycemic index, glycemic load, and fiber play a role in insulin sensitivity, disposition index, and type 2 diabetes? **Diabetes Care**, New York, v. 28, n. 12, p. 2978-2979, Dec. 2005.

POURHASSAN, M. et al. Impact of weight loss-associated changes in detailed body composition as assessed by whole-body MRI on plasma insulin levels and homeostatis model assessment index. **European Journal of Clinical Nutrition**, Oct. 2016.

PUTTI, R. et al. Skeletal muscle mitochondrial bioenergetics and morphology in high fat diet induced obesity and insulin resistance: focus on dietary fat source. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 6, p. 426, Jan. 2016.

QIAO, Q.; NYAMDORJ, R. Is the association of type II diabetes with waist circumference or waist-to-hip ratio stronger than that with body mass index? **European journal of clinical nutrition**, London, v.64, n.1, p. 30-34, Jan.2010.

RADTKE, H.B. et al. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, New York, v. 16, n. 4, p. 387-407, Jul. 2007.

RAMPATIGE, R. et al. Assessing the reliability of causes of death reported by the Vital Registration System in Sri Lanka: medical records review in Colombo. **Journal of Healthcare Information Management**, North Ryde, v. 42, n. 3, p.8-20, 2013.

RASMUSSEN, S.A.; YANG, Q.; FRIEDMAN, J.A. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. **American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 68, n. 5, p. 110-118, Mar. 2001.

RAYMAN, M.P.; STRANGES, S. Epidemiology of selenium and type 2 diabetes: can we make sense of it? **Free radical biology & medicine**, New York, v. 65, p. 1557-1564, Dec. 2013.

REA, R.; DONNELLY, R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, v. 6, n. 3, p. 163-170, May. 2004.

REHMAN KHAN, A.; AWAN, F. R. Leptin resistance: a possible interface between obesity and pulmonary-related disorders. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, Tehran, v. 14, n. 1, Feb. 2016.

REZENDE, F. et al. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. **Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, Viçosa, v. 57, n. 4, p. 327-334, 2007.

RICCARDI, V. M. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences, and complications. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, Hoboken, v. 88, n. 1, p. 9-14, Jan. 2010.

RICCARDI, V. M. **Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis**. 2. ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.

RICCARDI, V. M.; EICHNER, J. E. **Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis**. 1.ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986.

- RICCARDI, V. M.; KLEINER, B. Neurofibromatosis: a neoplastic birth defect with two age peaks of severe problems. **Birth Defects Original Article Series**, New York, v. 13, n. 3, p. 131-138, 1977.
- RISING, R. et al. Body composition in Pima Indians: validation of bioelectrical resistance. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 53, n. 3, p. 594-598, Mar. 1991.
- ROCHA, N. P. Análise de diferentes medidas antropométricas na identificação de síndrome metabólica, com ou sem alteração do metabolismo glicídico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 54, n. 7, Oct. 2010.
- RÖDER, P. V. et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. **Experimental & Molecular Medicine**. Seoul, v. 48, p. e219, Mar. 2016.
- RODRIGUES, L. O. C. et al. Neurofibromatoses: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 241-250, 2014.
- RODRIGUES, L. O. et al. Non-invasive endothelial function assessment in patients with neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. **BMC Cardiovascular Disorders**, London, v. 13, n. 18, Mar. 2013.
- ROS PÉREZ, M., MEDINA-GÓMEZ, G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. **Endocrinología y nutrición**, Barcelona, v. 58, n. 7, p. 360-369, Aug.-Sep. 2011.
- ROZA, N. A. et al. Effect of long-term high-fat diet intake on peripheral insulin sensibility, blood pressure, and renal function in female rats. **Food & nutrition research**, Balsta, v. 60, p. 28536, Feb. 2016.
- SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature Medicine**, London, v. 414, n. 6865, p. 799-806, Dec. 2001.
- SANTOS, A. P. S. et al. **Manual sobre insulino resistência**. 3. ed. Lisboa: SPEDM, 2009.
- SASAKI, R. et al. Association of waist circumference and body fat weight with insulin resistance in male subjects with normal body mass index and normal glucose tolerance. **Internal Medicine**, Tokyo, v.55, n. 11, p. 1425-1432, Jun.2016.
- SCHMIDT, M. I. et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology and metabolic syndrome**, London, v. 6, p. 123, Nov. 2014.
- SCHNABEL, C. et al. Differences of 25-hydroxyvitamin D3 concentrations in children and adults with neurofibromatosis type 1. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 47, n. 7-8, p. 560-563, 2014.
- SCHULZE, M. B. et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 167, n. 9, p. 956-965, May 2007.
- SEGAL, K. R. et al. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 47, n. 1, p. 7-14, Jan. 1988.

SEIDA, J. C. et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Springfield, v. 99, n. 10, p. 3551-3560, Oct. 2014.

SEKHON, J. J. Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: the matching package for R. **Journal of Statistical Software**, v. 42, n. 1, p. 20-28, 2011.

SIERRA-JOHNSON, J. et al. ApoB/apoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects. **European Heart Journal**, London, v. 28, n. 21, p. 2637-2643, Nov. 2007.

SILHA, J. V. et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 149, n. 4, p. 331-335, Oct. 2003.

SLATER, B. et al. Validação de Questionários de Frequência Alimentar - QFA: considerações metodológicas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 200-208, set. 2003.

SOBNGWI, E. et al. Fasting insulin sensitivity indices are not better than routine clinical variables at predicting insulin sensitivity among Black Africans: a clamp study in sub-Saharan Africans. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 14, n. 1, p. 14-65, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: SBC, set. 2014. 728 p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - SBD. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2015-2016**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

SOUZA, J. F. **A aptidão física está comprometida na neurofibromatose tipo 1, mesmo nas formas de menor gravidade**. Belo Horizonte, 2013. (Tese de doutorado).

SOUZA, J. F. et al. Exercise capacity impairment in individuals with neurofibromatosis type 1. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Hoboken, v. 161, n. 2, p. 393-395, 10 Jan. 2013.

SOUZA, J. F. et al. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 4, p. 394-399, 2009.

SOUZA, M. et al. Body composition in adults with neurofibromatosis type 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 62, n. 9, p. 831-836, 2016.

SOUZA, M. L. R et al. Nutrient intake in Neurofibromatosis type 1: A cross-sectional. **Nutrition**, Burbank, v. 31, n. 6, p. 858-862, jun. 2015.

SPRANGER, J. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes *mellitus*. **Lancet**, London, v. 361, n. 9353, p. 226-228, Jan. 2003.

STANHOPE, K. L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese

humans. **The Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 119, n.5, p. 1322-1334, May 2009.

STEPPAN, C. M et al. The hormone-resistance links obesity to diabetes. **Nature Medicine**, London, v. 409, n. 6818, p. 307-312, Jan. 2001.

STERN, S. E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, London, v. 54, n. 2, p. 333-339, Feb. 2005.

STEVENSON, D. A. et al. Case control study of the muscular compartments and osseous strength in neurofibromatosis type 1 using peripheral quantitative computed tomography. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, Kifissia, v. 5, n. 2, p. 145-149, Jun. 2005.

STEVENSON, D. A. et al. Pediatric 25-hydroxyvitamin D concentrations in neurofibromatosis type 1. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, London, v. 24, n. 3-4, p. 169-174, 2011.

STEWART, S. L, DANG, J.; CHEN, M. S. Diabetes prevalence and risk factors in four asian american communities. **Journal of community health**, Amsterdam, v. 41, n. 6, p. 1264-1273, Dec. 2016.

STOLARCZYK, L. M. et al. Predictive accuracy of bioelectrical impedance in estimating body composition of Native American women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.59, n.5, p.964-970, May 1994.

STOLARCZYK, L. M. et al. The fatness-specific bioelectrical impedance analysis equations of Segal et al: are they generalizable and practical? **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 66, n. 1, p. 8-17, 1997.

SUMMERS, M. A. et al. Skeletal muscle and motor deficits in Neurofibromatosis type 1. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, Kifissia, v. 15, n. 2, p. 161-170, Jun.2015.

SZUDEK, J.; BIRCH, P.; FRIEDMAN, J.M. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). **Journal of Medical Genetics**, London, v. 37, n. 12, p. 333-338, Dec. 2000.

TAM, C. S. et al. Defining insulin resistance from hyperinsulinemic-euglycemic clamps. **Diabetes Care**, New York, v. 35, n. 7, p. 1605-1610. Jul. 2012.

TANGVARASITTICHAJ, S. et al. Abdominal obesity associated with elevated serum butyrylcholinesterase activity, insulin resistance and reduced high density lipoprotein-cholesterol levels. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, Patna, v. 30, n. 3, p. 275-280, Jul. 2015.

TARGHER, G. et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with non-alcoholic hepatic steatosis in obese individuals. **Clinical endocrinology**, Oxford, v. 61, n. 6, p. 700-703, Dec. 2004.

TER HORST, K. W. et al. The vitamin D metabolites 25(OH)D and 1,25(OH)₂D are not related to either glucose metabolism or insulin action in obese women. **Diabetes and Metabolism**, Paris, v. 42, n. 6, p. 416-423, Dec. 2016.

THORAND, B. et al. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984-2002. **Diabetic medicine**, Oxford, v. 27, n. 9, p. 1004-1011, sep. 2010.

TORRES, K. C. et al. Immune markers in the RASopathy neurofibromatosis type 1. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v.295-296, p. 122-129, Jun.2016.

TROVÓ-MARQUI, A. B. et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 38, n. 9, p. 144-147, Aug. 2005.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). Agricultural Research Service. **USDA Food Composition Databases**. Disponível em: <<https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/index>>. Acesso em: 10 ago. 2016.

USLU, S. et al. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **Experimental and therapeutic medicine**, Athens, v. 4, n. 11, p. 113-120, Jul.2012.

VAN DE SANDE-LEE, S. V.; VELLOSO, L. A. Hypothalamic dysfunction in obesity. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 6, p. 341-350, Aug. 2012.

VASQUES, A. C. J. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 32-39, fev. 2008.

VASQUES, A. C. J. et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 1, p. e14-e23, 2010.

VAZQUEZ, G. et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. **Epidemiologic Reviews**, Baltimore, v. 29, p. 115-128, May 2007.

VELOSO, S. et al. Leptin and adiponectin, but not IL18, are related with insulin resistance in treated HIV-1-infected patients with lipodystrophy. **Cytokine**, Philadelphia, v. 58, n. 2, p. 253-260, May 2012.

VIEIRA, R. C. M. et al. Padrão antropométrico e consumo alimentar em uma amostra de adolescentes de 15 a 19 anos. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 34, n. 4, p. 249-255, out./dez. 2008.

VIGGIANO, E. et al. Effects of an high-fat diet enriched in lard or in fish oil on the hypothalamic amp-activated protein kinase and inflammatory mediators. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, Lausanne, v. 10, p. 150, Jun. 2016.

- VILELA, B. S. et al. The HOMA-Adiponectin (HOMA-AD) Closely Mirrors the HOMA-IR Index in the Screening of Insulin Resistance in the Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 8, p. e0158751, Aug. 2016.
- VIOLI, F. et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. **Nutrition and Diabetes**, Houndmills, v. 5, p. e172, Jul. 2015.
- VUCIC, V. et al. Dietary assessment methods used for low-income populations in food consumption surveys: a literature review. **The British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 101, suppl. 2, p. S95-101, Jul. 2009.
- WAGNER, D. R. et al. Predictive accuracy of BIA equations for estimating fat-free mass of black men. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madson, v. 29, n. 7, p. 969-974, Jul. 1997.
- WAJCHENBERG, B. L. et al. Resistência à insulina: métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 76-85, mar. 1999.
- WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 21, n. 6, p. 568-572, Jun. 2004.
- WEICKERT, M.O. et al. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women. **Diabetes Care**, New York, v. 29, n. 4, p. 775-780, Apr. 2006.
- WEICKERT, M. O. et al. Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. **Diabetologia**, Berlin, v. 48, n. 11, p. 2343-2353, Nov. 2005.
- WHITEHEAD, J. P. et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, Oxford, v. 8, n. 3, p. 264-280, May 2006.
- WHITLOCK, G. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. **Lancet**, London, v. 373, n. 9669, p. 1083-1096, mar. 2009.
- WOMERSLEY, J. A comparison of the skinfold method with extent of ‘overweight’ and various weight–height relationships in the assessment of obesity. **The British journal of nutrition**, Cambridge, v. 38, n. 2, p. 271-284, 1977.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, 1995. 452p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio**. Geneva: WHO, 2011. 39p.
- WU, Y. et al. Zinc stimulates glucose consumption by modulating the insulin signaling pathway in L6 myotubes: essential roles of Akt-GLUT4, GSK3 β and mTOR-S6K1. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 34, p. 126-135, Aug. 2016.

- XU, A. et al. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 112, n. 1, p. 91-100, Jul. 2003.
- XU, Z. et al. Waist-to-height ratio is the best indicator for undiagnosed type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, Oxford, v.30, n.6, p. 201-207, Jun.2013.
- YADAV, C. et al. Association of serum selenium, zinc and magnesium levels with glycaemic indices and insulin resistance in pre-diabetes: a cross-sectional study from South India. **Biological Trace Element Research**, London, v. 175, n. 1, p. 65-71, Jun. 2016.
- YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Journal of Natural Medicines**, New York, v. 8, n. 11, p. 1288-1295, Nov. 2002.
- YANG, C. Y. et al. Surface anthropometric indices in obesity-related metabolic diseases and cancers. **Chang Gung medical journal**, Bimonthly, v. 34, n. 1, p. 1-22, Jan.-Feb. 2011.
- YENI-KOMSHIAN, H. et al. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. **Diabetes Care**, New York, v.23, n.2, p. 171-175, Feb. 2000.
- YOUNG, H.; HYMAN, S.; NORTH, K. Neurofibromatosis 1: clinical review and exceptions to the rules. **Journal of Child Neurology**, Littleton, v. 17, n. 8, p. 613-621, Aug. 2002.
- ZAIDI, S. I.; SHIRWANY, T. A. Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity. **Journal of Ayub Medical College**, Abbottabad, v. 27, n. 3, p. 552-555, Jul.-Sep. 2015.
- ZAKA-UR-RAB, Z.; CHOPRA, K. Diabetes mellitus in neurofibromatosis I: an unusual presentation. **Indian Pediatrics**, Bombay, v. 42, n. 2, p. 185-186, Feb. 2005
- ZHANG, J. L. Serum resistin level in essential hypertension patients with different glucose tolerance. **Diabetic Medicine**, Chichester, v. 20, n. 10, p. 828-831, Oct. 2003.
- ZHOU, J., HUANG, K., LEI, X.G. Selenium and diabetes--evidence from animal studies. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v.65, p. 1548-1556, Dec. 2013.
- ZHU, S. et al. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 76, n. 4, p. 743-749, Oct. 2002.
- ZÖLLER, M. et al. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1: a twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. **Acta Dermato-Venereologica**, Stockholm, v. 75, n. 2, p. 136-140, Mar. 1995.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS

Você, no momento deste atendimento, está CONVIDADO(a) a participar de projeto de pesquisa em neurofibromatose, a ser desenvolvido pelo Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais.

Título: MEDIDA DA RESISTÊNCIA À INSULINA E SUA RELAÇÃO COM AS ADIPOCITOCINAS E ASPECTOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

A faculdade de medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), através do Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais e do programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Saúde do Adulto, além do atendimento multidisciplinar, pretende realizar pesquisas sobre neurofibromatose. Ao concordar em participar também de pesquisas, você será incluído no protocolo normal de atendimento do centro. Não será realizado nenhum exame que não faça parte da rotina de atendimento sem o seu consentimento.

O objetivo desse trabalho é avaliar se pacientes com neurofibromatose tipo 1 apresentam resistência à insulina relacionando com características nutricionais e comparar com pessoas saudáveis.

A insulina é um hormônio responsável por manter o açúcar do sangue (glicose) dentro dos níveis normais (60 a 99 miligramas por decilitro). Para fazer isso, a insulina coloca o açúcar do sangue dentro das células do nosso corpo. A resistência à insulina é uma dificuldade da insulina em levar o açúcar para dentro das células e então ele fica alto sangue. Para essa pesquisa, além da avaliação de rotina, serão realizados: avaliação nutricional, com a realização de medidas de peso e altura e biompedância. A bioimpedância é um teste para avaliar a massa magra, gorda e a quantidade de água do seu corpo. Para esse teste você deverá estar em jejum e não poderá ter praticado atividade física no dia anterior ao teste. Você ficará deitado e serão colocados eletrodos nos seus pés e mãos. o exame não provoca dor ou qualquer desconforto.

Será realizada também uma avaliação da sua alimentação. Para isso o avaliador perguntará o que você ingeriu no dia anterior a consulta e mostrará fotos para te ajudar a recordar o tamanho das porções que comeu. O avaliador também pedirá que você registre durante três dias tudo que você comer e depois entregue para ele.

Você também responderá um questionário sobre suas preferências alimentares e sobre a presença de alguns sintomas (diarreia, vômitos, intestino preso), uso de medicamentos, hábitos de fumar e beber, prática de atividade física, história de outras doenças (diabetes, pressão alta, colesterol alto, doenças nos rins).

Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 10 mililitros de sangue serão coletados para realização de exames de sangue específicos para avaliar os níveis de açúcar e gorduras no sangue e os níveis de adipocitocinas (vão ajudar a avaliar a presença ou ausência de resistência à insulina)

Os procedimentos realizados não oferecem riscos para você. A coleta de sangue será realizada em Local específico com profissionais treinados, mas você deverá ficar em jejum de pelo menos 8 horas, o que pode gerar algum desconforto.

Você poderá se recusar a participar destas avaliações ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento.

Toda informação obtida com os testes realizados e anotada no seu prontuário são confidenciais, às quais você poderá ter acesso. Os relatórios e resultados deste estudo poderão ser publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual, ou seja, sua identificação não será tornada pública.

Para maiores informações, você poderá se comunicar com o investigador responsável, prof. Dr. Nilton Alves de Rezende, pelos telefones (31) 3491 9460 ou (31) 9978 9545 no horário de 8 às 18 horas, de segunda a sexta-feira, ou com o comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pelo telefone (31) 3409 4592. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer ao médico que o encaminhou para atendimento para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este atendimento. Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Nome: _____

Belo Horizonte, ___ de _____ de 20__.

Assinatura do participante

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): (31) 3409 4592

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS - GRUPO CONTROLE

Você está CONVIDADO(a) a participar de um projeto de pesquisa em Neurofibromatose, a ser desenvolvido pelo Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais.

Título: MEDIDA DA RESISTÊNCIA À INSULINA E SUA RELAÇÃO COM AS ADIPOCITOCINAS E ASPECTOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1.

A faculdade de medicina da Universidade Federal De Minas Gerais (UFMG), através do Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais e do programa de Pós-Graduação Em Ciências Aplicadas a Saúde Do Adulto, além do atendimento multidisciplinar, pretende realizar pesquisas sobre neurofibromatose. A neurofibromatose é uma doença genética rara na qual os pessoas que a possuem apresentam como característica principal o crescimento de tumores pelo corpo.

O objetivo desse trabalho é avaliar se pacientes com neurofibromatose tipo 1 apresentam resistência à insulina relacionando com características nutricionais e comparar com pessoas saudáveis.

A insulina é um hormônio responsável por manter o açúcar do sangue (glicose) dentro dos níveis normais (60 a 99 miligramas por decilitro). Para fazer isso a insulina coloca o açúcar do sangue dentro das células do corpo. A resistência à insulina é uma dificuldade da insulina em levar o açúcar para dentro das células e então ele fica alto sangue.

Para essa pesquisa, além da avaliação de rotina, serão realizados: avaliação nutricional, com a realização de medidas de peso e altura e Biompedância. A bioimpedância é um teste para avaliar a massa magra, gorda e a quantidade de água do seu corpo. Para esse teste você deverá estar em jejum e não poderá ter praticado atividade física no dia anterior ao teste. Você ficará deitado e serão colocados eletrodos nos seus pés e mãos. O exame não provoca dor ou qualquer desconforto.

Será realizada também uma avaliação da sua alimentação para isso o avaliador perguntará o que você ingeriu no dia anterior a consulta e mostrará fotos para te ajudar a recordar o tamanho das porções que comeu. O avaliador também pedirá que você registre durante três dias tudo que você comer e depois entregue para ele.

Você também responderá um questionário sobre suas preferências alimentares e sobre a presença de alguns sintomas (diarreia, vômitos, intestino preso), uso de medicamentos, hábitos de fumar e beber, prática de atividade física, história de outras doenças (diabetes, pressão alta, colesterol alto, doenças nos rins).

Serão também realizados exames laboratoriais, quando aproximadamente 10 mililitros de sangue serão coletados para realização de exames de sangue específicos para avaliar os níveis de proteínas, açúcar e gorduras no sangue e os níveis de adipocitocinas (vão ajudar a avaliar a presença ou ausência de resistência à insulina)

Os procedimentos realizados não oferecem riscos para você. A coleta de sangue será realizada em laboratório específico com profissionais treinados, mas você deverá ficar em jejum de pelo menos 8 horas, o que pode gerar algum desconforto. Além disso, algum exame pode estar alterado e caso isso aconteça você será comunicado e orientado a procurar um profissional que poderá te auxiliar.

Você poderá se recusar a participar destas avaliações ou retirar seu consentimento em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o seu tratamento.

Toda informação obtida com os testes realizados e anotada na sua ficha de avaliação são confidenciais, às quais você poderá ter acesso. Os relatórios e resultados deste estudo poderão ser publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras, sem nenhuma forma de identificação individual, ou seja, sua identificação não será tornada pública.

Para maiores informações, você poderá se comunicar com o investigador responsável, Prof. Dr. Nilton Alves de Rezende, pelos telefones (31) 3491 9460 ou (31) 9978 9545 no horário de 8 às 18 horas, de segunda a sexta-feira, ou com o Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pelo telefone (31) 3409 4592. Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias, assim como recorrer ao médico que o encaminhou para atendimento para maiores informações.

Sua participação é totalmente voluntária e não será remunerada.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este atendimento. Concordo em participar voluntariamente desta pesquisa.

Belo Horizonte, ___ de _____ de 20__.

Assinatura do participante

Assinatura do entrevistador

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP-UFMG): (31) 3409 4592

APÊNDICE C - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO NUTRICIONAL

CENTRO DE REFERÊNCIA EM

NEUROFIBROMATOSE

DE MINAS GERAIS

Número ___ Data da consulta: ___/___/___ Hora coleta: _____

Identificação do paciente

Nome:		Número Prontuário CRNF:	
Data de nascimento: ___/___/___	Idade (anos completos):	Sexo:(0) Masculino (1) Feminino	
Naturalidade:	Nacionalidade:		
Endereço:			
Telefone:			
Email:			
Profissão:	Escolaridade (anos estudados completos): 0123456789101112>13		
Como você define sua cor (raça)?(1) Branco(2) Pardo (3) Negro(4) Asiático			
Número total de pessoas na residência:			
Renda familiar (total de rendimento da família): (1)Até 1 salário (2)Mais de 1 a 2 (3)Mais de 2 a 3(4)Mais de 3 a 5 (5)Mais de 5 a 10(6)Mais de 10 a 20 (7)Mais de 20 (8)Sem rendimento			

História Clínica

Outra patologia: (0) Sim(1) Não
Se sim, qual?(0) Nenhuma (1) DM(2) Obesidade (3) HAS(4) Hipotireoidismo (5) Hipercolesterolemia (6) Outras Qual?
Diabetes na família?
Uso de Medicamentos:(0) Não(1)Sim
Se sim, qual?
Uso de Suplementação:(0) Não (1) Sim
Se sim, qual?

Hábitos Gerais

Tabagismo: (0) Nunca fumou (1) Sim(2) Sim, no passado

Bebida Alcoolica: (0)Não(1) SimFrequência:
Hábito intestinal:

Hábitos Alimentares

Local das refeições: (1) em casa (2) em restaurante (3) no trabalho (leva sua comida)(4) no trabalho (fornecido pela empresa)
Hidratação diária (em copos de 250 mL de água) – considerar apenas água: (2)(3)(4)(5)(6)(7)(8)(9) mais de 8 copos por dia
Quais são seus alimentos preferidos?
Quais alimentos você não gosta?
Intolerâncias alimentares: (Algum alimento é indigesto ou causa alergia?)
Quantas latas de óleo em casa por mês?

Exames Bioquímicos

Data da coleta: ___ / ___ / ___

Exame	resultado	Exame	resultado
Albumina		Colesterol total	
Globulina		HDL	
Proteínas totais		LDL	
Relação A/G		VLDL	
Hemácias		Triglicérides	
Hemoglobina		Glicemia jejum	
Hematócrito		Insulina jejum	
VCM		HB glicada	
HCM		Glicemia pós dextrosol	
CHCM		Ureia	
RDW		Creatinina	
Leucócitos		TGO	
Neutrófilos		TGP	
Linfócitos		GGT	
Monócitos		FA	
Eosinófilos			
Basófilos			
Plaquetas			

Antropometria

Peso:	Estatura	IMC:
Cintura (cm):		
Gordura:	Massa magra	água
Resistência	Reactância	


APÊNDICE D - ARTIGO COMPLETO PUBLICADO EM PERIÓDICO

Research Open Access	A Martins et al.	Lower fasting blood glucose in NF1	1-6	5:28
--------------------------------	------------------	------------------------------------	-----	------

Lower fasting blood glucose in neurofibromatosis type 1

Aline Stangherlin Martins¹, Ann Kristine Jansen², Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues¹, Camila Maria Matos¹, Marcio Leandro Ribeiro Souza¹, Juliana Ferreira de Souza¹, Maria de Fátima Hauelsen Sander Diniz³, Sandhi Maria Barreto⁴, Leonardo Mauricio Diniz³, Nilton Alves de Rezende^{1,5} and Vincent Michael Riccardi⁶

¹Neurofibromatosis Outpatient Reference Center, Federal University of Minas Gerais, Alameda Alvaro Celso 55, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
²Department of Nutrition, Federal University of Minas Gerais, Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
³Department of Medical Clinic, Federal University of Minas Gerais, Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
⁴Department of Preventive and Social Medicine, Federal University of Minas Gerais, Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
⁵Department of Internal Medicine, Federal University of Minas Gerais, Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
⁶The Neurofibromatosis Institute, 5415 Briggs Avenue, La Crescenta, CA, USA



Correspondence should be addressed to N A de Rezende
Email
narezende@terra.com.br

Abstract

Studies indicate a lower occurrence of diabetes mellitus (DM) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). Fasting blood glucose (FBG) level is the main criterion used to diagnose DM and glucose intolerance. Therefore, this study compared FBG level between adults with NF1 and non-NF1 controls. We selected clinical records of 57 out of 701 individuals attending the Neurofibromatosis Outpatient Reference Center of the Clinics Hospital of the Federal University of Minas Gerais in Brazil. The selected patients with NF1 were matched to non-NF1 controls selected from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health according to sex, age (range, 35–74 years) and BMI at a ratio of 1:3. In both groups, individuals with DM were excluded. Median FBG level in the NF1 group (86 mg/dl (range, 56–127 mg/dl)) was lower than that in the non-NF1 control group (102 mg/dl (range, 85–146 mg/dl)) ($P < 0.001$). Prevalence of FBG level ≥ 100 mg/dl in the NF1 group (16%) was lower than that in the non-NF1 control group (53%) ($P < 0.05$). The chance of a high FBG level was 89% lower in the NF1 group (odds ratio, 0.112; 95% CI, 0.067–0.188) ($P < 0.05$). In conclusion, adults with NF1 showed a lower FBG level and a lower prevalence of high FBG level compared with non-NF1 controls.

Key Words

- ▶ fasting blood glucose
- ▶ neurofibromatosis type 1
- ▶ type 2 diabetes mellitus
- ▶ insulin resistance
- ▶ nutritional status

Endocrine Connections
(2016) 5, 28–33


Introduction

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is an autosomal dominant genetic disease caused by an inherited or new mutation at the NF1 locus on the long arm of chromosome 17. This intragenic or whole-gene-deletion mutation results in dysfunction of the protein neurofibromin, which is

involved in controlling growth and/or behavior of various tissues (1). NF1 is the most common human monogenetic disease, with a prevalence of approximately 1:3500 (2). Clinical characteristics of NF1 include café au lait spots; cutaneous, subcutaneous, and plexiform

<http://www.endocrineconnections.org>
DOI: 10.1530/EC-15-010

© 2016 The authors
Published by Bioscientifica Ltd.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

neurofibromas; axillary and/or inguinal freckling; Lisch nodules; intracranial gliomas; malignant peripheral nerve sheath tumors; and vascular and bone dysplasia (3, 4, 5). The longevity of patients with NF1 is shorter than that of the general population (6). A 12-year study of 70 adult patients with NF1 found a decrease in life expectancy of approximately 15 years (7).

Although malignant tumors are the main cause of death in individuals with NF1 (7), the higher mortality rate also has been associated with other diseases, including atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Rasmussen *et al.* (6) evaluated the death certificates of 3770 individuals with NF1 in the USA from 1983 to 1997 and found that 658 deaths (17.4%) were related to vascular disease (VD), whereas only 64 (1.7%) were related to type 1 or type 2 diabetes mellitus (DM). Similarly, Masocco *et al.* (8) reviewed the death certificates of 632 individuals with NF1 in the USA from 1995 to 2006 and found that 101 deaths (16%) were associated with VD, but only 2 (0.3%) were related to DM. Madubata *et al.* (9) also reported a low frequency of DM-related medical claims among patients with NF1. In two studies of general population death certificates, Belfort and Oliveira (10) found that the DM-related mortality rate was from 3.97 to 4.41% in Brazil, while Rampatige *et al.* (11) found that such mortality rate was 10% in Sri Lanka.

VD refers to arterial and/or venous disorders in general, including developmental vascular dysplasia, ASCVD, and aneurysm. However, the specific type of VD in individuals with NF1 and its correlation with fasting blood glucose (FBG) level has not been investigated in previous studies (6, 8).

Both type 1 and type 2 DM contribute to development of VD (12). Type 1 DM is associated with an inadequate availability of insulin and usually manifests in childhood, whereas type 2 DM is related to insulin resistance and usually manifests in adulthood (13). The low incidence of DM-associated mortality in patients with NF1 (0.3%) seems paradoxical because DM is one of the main risk factors for ASCVD and associated death in the general population (14).

The Neurofibromatosis Outpatient Reference Center (CRNF) of the Clinics Hospital of the Federal University of Minas Gerais has managed over 800 patients with NF1, among whom there has been no reported case of type 2 DM and only two cases of type 1 DM. Moreover, to our knowledge, there has been no study on the prevalence of DM or increased FBG level in individuals with NF1.

Riccardi, in the first two editions of his book on neurofibromatosis (15, 16), to some degree focused on

body habitus, DM, and FBG. In the 1986 edition, there were several noteworthy observations: i) in 147 patients with NF1, the age- and sex-corrected average weight centile was 45.4 ± 32.1 (i.e., there was an inclination toward leanness); and ii) in 233 patients with NF1 (of all ages), FBG level was normal, except for equivocal elevation in seven cases (3%). In the 1992 edition, they reported having seen very few cases of DM among patients with NF1.

According to the American Diabetes Association (ADA), FBG level is the main criterion used to diagnose DM (17). Therefore, the present study aimed to compare FBG level between adults with NF1 and non-NF1 controls.

Methods

This retrospective, observational, cross-sectional study was based on medical record review of all patients with NF1 attending CRNF from January 1, 2005, to December 31, 2013. Inclusion criteria were age between 35 and 74 years; recorded data on FBG, sex, weight, and height; and at least three positive diagnostic criteria for NF1 according to the National Institutes of Health guidelines (18). All records with a diagnosis of DM were excluded from analysis. The age cut-off points were chosen to match the non-NF1 controls available from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA) in Brazil.

The newest FBG data in the medical record were used. Patients were instructed to fast for at least 8 h based on NF1 subject written information, and FBG level was measured using a colorimetric method (VITROS equipment and Ortho-Clinical Diagnostics reagent; Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ, USA).

The NF1 group was compared with a non-NF1 control group selected from the ELSA study – a cohort of 15 000 active and retired employees from six federal Brazilian research institutions (19). As in the NF1 group, all ELSA participants with a diagnosis of type 1 or type 2 DM were excluded. Three non-NF1 individuals from ELSA were selected to match each NF1 patient (three controls for each case) according to sex, age, and BMI by a person who was blinded to the FBG levels. Similarity was expressed by a distance measure; in this case, we used the Mahalanobis distance. Pairing was performed using the matching package for R (20).

To stratify FBG level, cut-off points were established according to the ADA guidelines (21) and were designated as normal (≤ 99 mg/dl) or high (≥ 100 mg/dl). BMI was calculated by the equation 'weight (kg) divided by height (m) squared,' and was classified according to the World Health Organization scale for adults (22). Stature was

Table 1 Characteristics of the NF1 and non-NF1 control groups.

Characteristic	NF1 group (n=57)	Non-NF1 control group (n=171)
Age, mean \pm s.d. (years)	48.9 \pm 10.7	48.7 \pm 10.3
Sex, n (%)		
Female	32 (56.1)	96 (56.1)
Male	25 (43.9)	75 (43.9)
BMI, mean \pm s.d. (kg/m ²)*	25.6 \pm 5.5	25.61 \pm 5.3
BMI classification, n (%) ^a		
Normal	32 (56.0)	98 (56.0)
Overweight	25 (44.0)	73 (44.0)
Height, mean \pm s.d. (m)**	1.58 \pm 0.08	1.65 \pm 0.09

* $P > 0.05$, ** $P < 0.001$.

evaluated based on the Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics parameters for adults (2007–2010) (23). Low height was defined as less than the percentile five.

Ethical aspect

The Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais approved the present study (No 258.325) and ELSA–Brazil (No 186/06).

Statistical analyses

Categorical variables included absolute and relative frequencies. The normality of the distribution of variables was tested by using the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed variables were described as mean \pm s.d., while non-normally distributed variables were described as median, minimum and maximum values. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare median FBG level between the two groups, while the McNemar test was used to compare proportions of normal and altered

FBG levels between the two groups. The Mann–Whitney *U* test was used to compare median FBG level according to BMI and height, while the chi-square test was used to compare proportions of normal and altered FBG levels according to BMI and height. Stepwise multivariate logistic regression was used to evaluate the associations between independent variables and high FBG level (≥ 100 mg/dl). Covariates with a *P* value of ≤ 0.25 in bivariate analysis and biologic plausibility were considered as candidates for the final model. Independent variables were entered into the model one by one in order of decreasing statistical significance, and those that lost this characteristic were excluded. The strength of the association was assessed by calculating the odds ratio (OR) with a CI of 95%. The OR was calculated by using logistic regression to estimate the magnitude of the likelihood of a patient with NF1 having a high FBG level compared with a non-NF1 control, with a CI of 95%. Statistical significance was established when *P* was < 0.05 . Analyses were performed using SPSS version 13.0 (SPSS, Inc.).

Results

We evaluated 701 medical records from CRNE: 175 were excluded because they had less than three diagnostic criteria for NF1 or had other diagnoses (such as neurofibromatosis type 2, Schwannomatosis, or Legius syndrome); two (0.3%) were excluded due to diagnosis of type 1 DM; and 20 were excluded due to absence of exact birth date. Within the 701 records, 504 had at least three diagnostic criteria for NF1, and 184 had data on FBG, weight and height. Of these, 57 patients were aged 35–74 years and were included in this study.

The average age was 48.9 ± 10.7 years in the NF1 group and 48.7 ± 10.3 years in the non-NF1 control group.

Table 2 Median FBG concentration and prevalence of normal and high FBG concentrations in the NF1 and non-NF1 control groups according to sex.

Variable	NF1 group			Non-NF1 control group		
	All (n=57)	Female (n=32)	Male (n=25)	All (n=171)	Female (n=96)	Male (n=75)
FBG level, median (range), mg/dl	86.0 (56–127) ^a	85.4 (76–126)**	87.0 (56–127)***	102.0 (85–146) ^a	100.0 (85–128)**	105.0 (90–146)***
Normal FBG concentration, n (%)	48 (84) ^a	28 (87) ^b	20 (80) ^c	64 (37) ^a	44 (46) ^b	20 (27) ^c
High FBG concentration, n (%)	9 (16) ^a	4 (13)**	5 (20) ^a	107 (63) ^a	52 (54)**	55 (73)***

^aNF1 < non-NF1 ($P < 0.001$), ^bFemale NF1 < female non-NF1 ($P < 0.001$), ^cMale NF1 < male non-NF1 ($P < 0.001$).

^aNF1 > non-NF1 ($P < 0.001$).

^bFemale NF1 > female non-NF1 ($P < 0.001$).

^cMale NF1 > male non-NF1 ($P < 0.001$).

Table 3 Median FBG concentration and prevalence of normal and high FBG concentrations in the NF1 and non-NF1 control groups according to BMI and height.

Variable	NF1 group			Non-NF1 control group		
	Normal BMI (n=32)	Overweight (n=25)	Low height (n=27)	Normal BMI (n=98)	Overweight (n=73)	Low height (n=40)
FBG level, median (range), mg/dl	83.5 (56-127)	90.0 (73-116)	84.0 (56-116)	100.0 (85-146)*	105.0 (88-131)*	105.0 (90-123)
Normal FBG level, n (%)	29 (90)	19 (76)	23 (85)	46 (47)**	18 (25)**	14 (35)
High FBG level, n (%)	3 (10)	6 (24)	4 (15)	52 (53)**	55 (75)**	26 (65)

* $P < 0.001$, ** $P < 0.05$.

Women comprised 56.1% of the participants, and normal BMI was observed in 56% of both groups. Average height was significantly lower in the NF1 group (1.58 ± 0.08 m) than in the non-NF1 control group (1.65 ± 0.09 m) ($P < 0.001$) (Table 1).

Median FBG level in the NF1 group (86 mg/dl (range, 56-127 mg/dl)) was significantly lower than that in the non-NF1 control group (102 mg/dl (range, 5-146 mg/dl)) for both sexes ($P < 0.001$). Prevalence of normal FBG level was significantly higher in the NF1 group (84%) than in the non-NF1 control group (64%) ($P < 0.001$) (Table 2).

Table 3 shows the median FBG level and prevalence of normal and high FBG levels according to anthropometric measurements in both groups. In the NF1 group, median FBG level was not affected by overweight status (90 mg/dl (range, 73-116 mg/dl)) or normal BMI (83.50 mg/dl (range, 56-127 mg/dl)). In the non-NF1 control group, median FBG level was significantly higher in overweight individuals (105 mg/dl (range, 88-131 mg/dl)) than in those with a normal BMI (100 mg/dl (range, 85-146 mg/dl)) ($P < 0.001$). In both the NF1 and non-NF1 control groups, median FBG level was not affected by height.

The chance of a high FBG level was 89% lower in the NF1 group than in the non-NF1 control group (OR, 0.112; 95% CI, 0.067-0.188). Table 4 shows the final logistic regression model for the factors that influence the FBG levels in the NF1 and non-NF1 control groups. In the NF1 group, age and BMI significantly influenced FBG level. The chance of a patient with NF1 having a high FBG level increased by 5% for every increase of one year in age and by 12.5% for every increase of one unit in BMI. In the non-NF1 control group, male patient's sex, age, and BMI significantly influenced FBG level. The chance of a non-NF1 control having a high FBG level increased by 5% for every increase of one year in age and by 17% for every increase of one unit in BMI. Men had a 2.3 times greater chance of having a high FBG level compared with women.

Discussion

In this study, adults with NF1 showed a lower median FBG level and a lower prevalence of high FBG level compared with non-NF1 controls matched by sex, age, and BMI. A literature review found no previous studies assessing the prevalence of abnormal FBG level in patients with NF1 of any age other than the notations by Riccardi cited above. In a recent study, Souza *et al.* (24) evaluated 60 adults with NF1 and found a similar median FBG level (82 mg/dl) in a younger population (mean age, 34 years) than that reported here.

Table 4 Final logistic regression model for the factors that influence the FBG levels in NF1 and non-NF1 control groups.

	OR (95% CI)	P value
NF1 group		
BMI	1.12 (1.04–1.20)	0.001
Age	1.05 (1.01–1.09)	0.009
Non-NF1 control group		
Male sex	2.34 (1.17–4.48)	0.016
BMI	1.17 (1.073–1.28)	<0.001
Age	1.05 (1.01–1.1)	0.007

In the present study, 44% of patients with NF1 were overweight, but FBG levels were similar between overweight individuals and those with a normal BMI. Average height of patients with NF1 was significantly lower than that of non-NF1 controls, which has been reported previously (25, 26). Nevertheless, median FBG levels were similar regardless of height in both groups.

In logistic regression analysis, BMI influenced FBG level more significantly in the NF1 group than in the non-NF1 control group. In the general population, the relationships between high BMI, age, and impaired FBG level and type 2 DM are well established (27). However, in adults with NF1, the relationship between high BMI and high FBG level has not been established. According to our data, patients with NF1 had a lower chance of having a high FBG level compared with non-NF1 controls. Although data from animal studies have indicated that neurofibromin plays a role in regulating functions of the hypothalamus and pituitary gland (28), which are involved in body energy balance (29), it is unclear whether neurofibromin deficiency could be responsible for the reduced FBG level in individuals with NF1.

A second hypothesis is that adults with NF1 may have higher insulin sensitivity and lower insulin resistance mediated by adipocytokines (leptin, visfatin, resistin, and adiponectin). Adipocytokines are bioactive proteins secreted by adipose tissue (30, 31), which influence such physiologic processes as control of food intake, energy homeostasis, angiogenesis, vascular protection, regulation of blood pressure, blood clotting, and insulin sensitivity (30). Several studies have shown the relationships between insulin resistance and type 2 DM and increased plasma concentrations of leptin (32), visfatin (33), and resistin (34), as well as decreased concentration of adiponectin (35). Individuals with NF1 could have lower levels of leptin, resistin, and visfatin, and a higher level of adiponectin, leading to lower insulin resistance, which favors maintenance of lower FBG level and reduced chance of type 2 DM.

Another hypothesis to explain the lower FBG level in patients with NF1 considers production of insulin-like growth factor 2 (IGF2) by neurofibromas (3, 5). IGF2 increases peripheral glucose consumption and decreases glucose production in the liver, leading to hypoglycemia (36). However, further studies are required to verify whether IGF2 produced by neurofibromas could affect FBG level.

The present results suggest the need for further studies to assess glucose metabolism in terms of the glucose tolerance test and 2-h postprandial measurement of serum insulin, glucagon, and glucose.

The sample size could be seen as a limitation of the present study; however, the final number of patients with NF1 (57) is considered high enough for a rare disease study. Finally, another possible limitation of the present study is that the non-NF1 controls were selected from ELSA data without systematic exclusion of conditions, other than DM, that could alter FBG level.

Conclusions

In conclusion, adults with NF1 showed a lower FBG level and a lower prevalence of high FBG level compared with non-NF1 controls matched by age, sex, and BMI.

Declaration of interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Funding

This study was funded by three Brazilian government funding agencies: CAPES, the National Council of Technological and Scientific Development (number 471725/2013-7) and FAPEMIG (number APQ-00928-11 and number PPM-00120-14).

Acknowledgements

We would like to thank the researchers of ELSA-Brazil in Minas Gerais for their collaboration and selection of the random sample of controls for this study.

References

- Riccanti VM. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences, and complications. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2010 **88**: 9–14. (doi:10.1002/bdra.20616)
- Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL & Schneider G. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling* 2007 **16**: 387–407. (doi:10.1007/s10897-007-9101-8)

- 3 Souza JF, Toledo LI, Ferreira MC, Rodrigues LO & de Rezende NA. Neurofibromatosis type 1: more frequent and severe than usually thought [in Portuguese]. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2009 **55** 394-399. (doi:10.1590/S0104-42302009000400012)
- 4 Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D & Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Journal of Medical Genetics* 2012 **49** 483-489. (doi:10.1136/jmedgenet-2012-100978)
- 5 Rodrigues LO, Batista PB, Goloni-Bertollo EM, de Souza-Costa D, Eliam L, Eliam M, Cunha KS, Dantigo-Junior LG, Ferraz-Filho JR, Geller M et al. Neurofibromatose: part 1 - diagnosis and differential diagnosis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2014 **72** 241-250. (doi:10.1590/0004-282X20130241)
- 6 Rasmussen SA, Yang Q & Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using US death certificates. *American Journal of Human Genetics* 2001 **68** 1110-1118. (doi:10.1086/320121)
- 7 Ziller M, Rembeck B, Akesson HO & Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. *Acta Dermato-Venerologica* 1995 **75** 136-140.
- 8 Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, Frova L & Taruscio D. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011 **6** 11. (doi:10.1186/1750-1172-6-11)
- 9 Madhata CC, Olsen MA, Stwalley DL, Gutmann DH & Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis. *Genetics in Medicine* 2015 **17** 36-42. (doi:10.1038/gim.2014.70)
- 10 Belfort R & Oliveira JEP. Mortality from diabetes mellitus and other causes in the city of Rio de Janeiro - differences by sex and age [in Portuguese]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2001 **45** 460-466. (doi:10.1590/S0004-27302001000500009)
- 11 Rampatige R, Gamage S, Peiris S & Lopez AD. Assessing the reliability of causes of death reported by the Vital Registration System in Sri Lanka: medical records review in Colombo. *HIM Journal* 2013 **42** 20-28.
- 12 Barell M, Louzada JCA, Monteiro HI & Amaral SL. Association of cardiovascular disease risk factors and quality of life among health workers [in Portuguese]. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte* 2010 **24** 293-303. (doi:10.1590/S1807-55092010000200012)
- 13 Selph S, Dana T, Bougatso C, Blazina I, Patel H & Chou R. Screening for abnormal glucose and type 2 diabetes mellitus: a systematic review to update the 2008 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality Report No. 13-05190-EF-1, 2015.
- 14 Barreto SM, Passos VM, Almeida SK & Assis TD. The increase of diabetes mortality burden among Brazilian adults. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2007 **22** 239-245.
- 15 Riccardi VM & Eichner JE. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History and Pathogenesis Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1986.
- 16 Riccardi VM. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1992.
- 17 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2014 **37** 5-13. (doi:10.2337/dc13-2369)
- 18 National Institutes of Health. Neurofibromatosis. *NIH Consensus Statement Online* 1987 **6** 1-19. Available at: (<http://consensus.nih.gov/1987/1987Neurofibromatosis064.html.htm>) Accessed July 12, 2015.
- 19 Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EI et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) objectives and design. *American Journal of Epidemiology* 2012 **175** 315-324. (doi:10.1093/aje/kwr294)
- 20 Sekhon JJ. Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: the matching package for R. *Journal of Statistical Software* 2011 **42** 1-52. (available at: <http://sekhon.berkeley.edu/papers/MatchingJSS.pdf>)
- 21 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010 **33** 511-561. (doi:10.2337/dc10-S011)
- 22 World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry Geneva: World Health Organization, 1995.
- 23 Fryar CD, Gu Q & Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. *Vital Health Statistics. Series 11, Data from the National Health Survey* 2012 **252** 1-48.
- 24 Souza ML, Jansen AK, Martins AS, Rodrigues LO & de Rezende NA. Nutrient intake in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. *Nutrition* 2015 **31** 858-862. (doi:10.1016/j.nut.2014.12.021)
- 25 Rodrigues LO, Rodrigues LO, Castro LL, Rezende NA & Ribeiro AL. Non-invasive endothelial function assessment in patients with neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013 **13** 18. (doi:10.1186/1471-2261-13-18)
- 26 Koga M, Koga K, Nakayama J & Imafuku S. Anthropometric characteristics and comorbidities in Japanese patients with neurofibromatosis type 1: a single institutional case-control study. *Journal of Dermatology* 2014 **41** 885-889. (doi:10.1111/1346-8138.12611)
- 27 Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr & Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiology Reviews* 2007 **29** 115-128. (doi:10.1093/epirev/mxm008)
- 28 Hegedus R, Yeh TH, Lee DY, Emmett RJ, Li J & Gutmann DH. Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis. *Human Molecular Genetics* 2008 **17** 2956-2966. (doi:10.1093/hmg/ddn194)
- 29 van de Sande-Lee SV & Velloso LA. Hypothalamic dysfunction in obesity [in Portuguese]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012 **56** 341-350. (doi:10.1590/S0004-27302012000600001)
- 30 Guimarães DED, Sardina FLC, Mizurini DM & Tavares do Carmo MG. Adipokines: a new view of adipose tissue [in Portuguese]. *Revista de Nutrição* 2007 **20** 549-559. (doi:10.1590/S1415-52732007000500010)
- 31 Guzik TJ, Mangalad D & Korbut RJ. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006 **57** 505-528.
- 32 Martins MC, Lima FI & Fonseca A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population [in Portuguese]. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2012 **31** 711-719. (doi:10.1016/j.repc.2012.08.002)
- 33 Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ & Lee YJ. Vistatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011 **27** 515-527. (doi:10.1002/dmrr.1201)
- 34 Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL & Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology* 2003 **149** 331-335. (doi:10.1530/jeft.0.1490331)
- 35 Medina-Urrutia A, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Jorge-Galaz E, Villarreal-Molina T, González-Salazar Mdel C, Cardoso-Saldana G, Vargas-Alarcón G, Torres-Tamayo M & Juárez-Rojas JG. Role of adiponectin and free fatty acids on the association between abdominal visceral fat and insulin resistance. *Cardiovascular Diabetology* 2015 **14** 20. (doi:10.1186/s12933-015-0184-5)
- 36 Iglesias P & Dfez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology* 2014 **170** R147-R157. (doi:10.1530/EJE-13-1012)

Received in final form 27 November 2015

Accepted 2 December 2015



ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: MEDIDA DA RESISTÊNCIA À INSULINA E SUA RELAÇÃO COM ADIPOCITOCINAS E ASPECTOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1

Pesquisador: Nilton Alves de Rezende

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 03005812.6.0000.5149

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 258.325

Data da Relatoria: 22/04/2013

Apresentação do Projeto:

A neurofibromatose do tipo 1 (NF1) é uma doença genética autossômica dominante causada por mutações herdadas ou novas no cromossomo 17 e suas manifestações mais comuns são manchas café-com-leite e neurofibromas cutâneos, que geralmente surgem na infância e se acompanham de desordens cognitivas e esqueléticas. Durante atendimento clínico de pacientes com NF1 é comum o relato de dificuldades em aceitar determinados tipos de alimentos e alterações do apetite. Estudos anteriores mostraram a ocorrência de baixa estatura, baixo peso e macrocrania como características comuns da NF1. No entanto, não se sabe a contribuição do estado nutricional e da ingestão alimentar nesses fenótipos. O projeto em questão pretende avaliar o estado nutricional dos pacientes portadores de NF1, atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatoses de Minas Gerais, para verificar a correlação entre o estado nutricional, ingestão alimentar, parâmetros bioquímicos e a gravidade da doença, classificada na avaliação médica segundo a escala de Riccardi.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o estado nutricional e a adequação da ingestão alimentar de macronutrientes e micronutrientes dos pacientes portadores de NF1, atendidos no Centro de Referência em Neurofibromatose de Minas Gerais no Hospital das Clínicas da UFMG.

Objetivos Específicos:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Determinar o estado nutricional de pacientes com NF1;
Avaliar os parâmetros bioquímicos relacionados ao estado nutricional;
Verificar associações do estado nutricional dos pacientes com NF1 com a gravidade da doença (classificada pela escala de Riccardi), parâmetros bioquímicos e ingestão dietética;
Quantificar a ingestão dietética de macronutrientes e micronutrientes em pacientes com NF1;
Correlacionar a ingestão dietética com o gasto energético total dos pacientes com NF1 e com os parâmetros bioquímicos dosados.

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

Os riscos relacionados à pesquisa estão relacionados à coleta de sangue para exames bioquímicos. Para a coleta de sangue, o paciente deverá ficar em jejum de 8 horas, o que pode causar tonteira, além de estresse, principalmente em crianças. A coleta de sangue pode provocar dor, pequenos sangramentos ou hematomas. Para minimizar o desconforto, a coleta será realizada em laboratório especializado por equipe treinada e com materiais estéreis e descartáveis.

Benefícios:

O estudo é apenas observacional e nenhuma intervenção será realizada. No entanto, uma avaliação nutricional dos pacientes com NF1 permitirá a identificação de possíveis deficiências nutricionais que podem interferir na evolução da doença. Se essas deficiências forem identificadas, poderão ser corrigidas, podendo repercutir favoravelmente na evolução e na qualidade de vida aos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo relevante do ponto de vista científico, com metodologia adequada aos objetivos da pesquisa, envolvendo riscos mínimos aos seus participantes e com potencial de gerar conhecimento e beneficiar pacientes portadores de NF1.

Em 13 de março de 2013 o pesquisador responsável apresentou a solicitação de Adendo ao Projeto intitulado "AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1 E SUA CORRELAÇÃO COM A INGESTÃO ALIMENTAR", aprovado sob o parecer número 81497.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão disponíveis para avaliação. O termo de consentimento livre e esclarecido está bem elaborado, tem linguagem clara e fornece as informações necessárias aos sujeitos e seus responsáveis.

a solicitação de adendo está justificada através do argumento que se segue "A justificativa para o acréscimo desses exames e do grupo controle se dá pelo fato de que a sobrevivência de pessoas com NF1 é significativamente menor do que na população em geral. Apesar dos tumores malignos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

serem a principal causa de morte da maioria dos pacientes, estudos têm mostrado mortalidade associada a outras doenças, dentre elas, as doenças vasculares. Sabe-se que o diabetes tipo 2 (DM2) contribui para o desenvolvimento do processo aterosclerótico nas doenças cardiovasculares (DCV). A baixa incidência de DM2 relatada em dois estudos com pacientes com NF1 chama atenção, pois a DM2 é um dos fatores de risco para DCV. Apesar de aqueles estudos avaliarem apenas os atestados de óbitos, a observação clínica mostra uma baixa prevalência de DM2 nos pacientes com NF1. O Centro de Referência em Neurofibromatoses do Hospital das Clínicas de Minas Gerais (CRNF) possui experiência com mais de 600 pacientes com NF1 e não há relatos de DM2 nos mesmos. Além disso, tomografias computadorizadas, associadas à emissão de pósitrons após uma infusão de 18-Fluordextroglicose (PET CT 18FDG), têm mostrado aumento da captação de glicose em neurofibromas benignos de pacientes com NF1. Este achado sugere que a perda da heterozigotidade do gene poderia aumentar a sensibilidade celular à insulina (ou mesmo dispensaria a insulina para a captação de glicose). Esses dados em conjunto levam-nos à hipótese de que os pacientes com NF1 possam apresentar características que os tornem mais sensíveis à ação da insulina, impedindo o desenvolvimento da DM2. Para se avaliar a sensibilidade ou resistência à insulina (RI) as técnicas de maior rigor são de execução complexa. Entretanto, em condições fisiológicas basais as concentrações de glicose e insulina podem ser correlacionadas e permitem um cálculo de um índice de sensibilidade (ou resistência) à insulina. Além desse índice, outros fatores que possuem associação com a RI podem ser avaliados, dentre eles as adipocitocinas (leptina, resistina, vifastina e adiponectina). Estas substâncias são mediadores bioativos liberadas pelos adipócitos e outras células presentes no tecido adiposo. Estudos mostram que alterações nos níveis de adipocitocinas estão relacionados com a RI. Dessa forma, o adendo ao projeto pretende testar as adicionalmente as seguintes hipóteses: 1- Pacientes com NF1 apresentam menor prevalência de aumento da RI do que a população em geral. 2 - Pacientes com NF1 apresentam níveis inferiores de leptina, resistina e vifastina e níveis superiores de adiponectina comparados a controles saudáveis. 3 - Pacientes com NF1 apresentam características nutricionais (antropométricas, bioquímicas e dietéticas) menos favoráveis ao surgimento de DM2 comparados a controles saudáveis. 4 - As adipocitocinas e/ou as características nutricionais estão relacionadas à menor prevalência de RI em pacientes com NF1."

Recomendações:

Não há recomendações e o pedido de adendo está fundamentado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos pela aprovação do pedido de adendo do projeto "MEDIDA DA RESISTÊNCIA À INSULINA E SUA RELAÇÃO COM ADIPOCITOCINAS E ASPECTOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES COM NEUROFIBROMATOSE TIPO 1" do pesquisador Nilton Alves de Rezende e da orientanda Aline

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Stangherlin Martins tendo Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, Luíza de Oliveira Rodrigues, Márcio Leandro Ribeiro de Souza como colaboradores.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado o adendo conforme parecer.

BELO HORIZONTE, 29 de Abril de 2013

Assinador por:
Maria Teresa Marques Amaral
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31) 3409-4502

E-mail: cep@ccp.ufmg.br