

RAE-CEA 14P06

**Efeito de uma dieta rica em Ômega-3, Ômega-6 e Ômega-9 na resistência à
insulina**

Bernardo Franco Reimann

Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin

Marcelo Figueiredo de Almeida

Viviana Giampaoli

São Paulo, Maio de 2014

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP

RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeito de uma dieta rica em Ômega-3, Ômega-6 e Ômega-9 na resistência à insulina”.

PESQUISADORA: Prof^a. Nágila Raquel Teixeira Damasceno

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo

FINALIDADE DO PROJETO: Publicação

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:

Bernardo Franco Reimann

Prof ^a. Elisete da Conceição Quintaneiro Aubin

Marcelo Figueiredo de Almeida

Prof ^a. Viviana Giampaoli

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO: REIMANN, B. F., AUBIN, E. C. Q., ALMEIDA, M. F., GIAMPAOLI, V., **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeito de uma dieta rica em Ômega-3, Ômega-6 e Ômega-9 na resistência à insulina”**. São Paulo. IME-USP, 2014 (RAE-CEA 14P06).

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA - USP

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS:

- AMERICAN HEART ASSOCIATION. AHA Scientific Statement. Dietary guidelines. Revision (2000). A statement for health care professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation*. v.102, 2284-2299.
- BUSSAB, W. O. e MORETTIN, P. A. (2013). **Estatística Básica**, 8ª ed. São Paulo: Saraiva.
- GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. (2006). Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** vol. 50, n.2, p. 208-215.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. (2006). Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro, **Elsevier Ed.** 8ª edição, p. 753.
- JOHNSON, N.L.; KOTZ, S. and BALAKRISHNAN, N. (1994). Continuous univariate distributions. **Wiley Series in Probability and Statistics**. Vol.1 and Vol. 2.
- MATTHEWS, D. R. et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, n. 7, p. 412-419
- RIGBY, R. A.; STASINOPOULOS, D. M. (2005). Generalized additive models for location, scale and shape, **Journal of the Royal Statistical Society, Series C (Applied Statistics)**, p. 507–554.
- ROS, E. I; NUNEZ, A.; PEREZ-HERAS, M.; SERRA, R.; GILABERT, E; CASALS and R. DEULOFEU. (2004). A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. **Circulation v.109**. n.13, p.1609-14.
- SABATÉ, J; RADAK, T.; BROWN, J Jr. (2001). The role of nuts in cardiovascular disease prevention. In Handbook of Nutraceuticals and Functional Foods. **Boca Raton: CRC Press**. p. 486–491.
- VOGEL, R. A.; BERGER, H. (2001). Epidemiologia e prevenção da doença cardíaca coronariana. **Editora de publicações científicas**. v.1, 1-23.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

Microsoft Excel for Windows ®, versão 2007

Microsoft Word for Windows ®, versão 2007

Software R (versão 3.0.2)

SAS Enterprise Guide (versão 5.1)

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

Análise Descritiva Unidimensional (03:010)

Análise Descritiva Multidimensional (03:020)

ÁREAS DE APLICAÇÃO:

Bioestatística (14:030)

Sumário

Resumo	06
1. Introdução	07
1.1 Resistência à Insulina	07
1.2 Ácidos graxos essenciais.....	07
2. Objetivos do Estudo	09
3. Descrição do Estudo	10
3.1 Descrição da Amostra.....	10
4. Descrição das Variáveis	12
5. Análise Descritiva	13
6. Análise Inferencial	22
6.1 Modelo para HOMAIR de pacientes com diabetes	27
6.2 Modelo para HOMAIR de pacientes sem diabetes	30
6.3 Modelo para LDL de pacientes com diabetes.....	33
6.4 Modelo para LDL de pacientes sem diabetes.....	36
7. Conclusão	39
Apêndice A – Tabelas	41
Apêndice B – Gráficos.....	52
Apêndice C – Saídas do R	66

Resumo

Este relatório se refere à análise estatística do estudo realizado pelo Departamento de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, no qual o objetivo foi estudar o comportamento da Resistência à Insulina em pacientes submetidos a intervenções com os ácidos graxos ômega 3, ômega 6 e ômega 9.

As intervenções tiveram duração de 8 semanas, e foram realizadas em pessoas que estavam sob atendimento ambulatorial no Hospital Universitário da USP e possuíam o perfil desejado para a pesquisa. Esses pacientes tiveram seus dados coletados em três instantes de tempo distintos, no período basal e após 4 e 8 semanas de intervenção.

Após a análise estatística foi verificado indícios de que a Resistência à Insulina está associada com medidas da Circunferência da Cintura, Índice de Massa Corpórea e Percentual de Gordura Corporal, quanto maior os valores dessas medidas maior a resistência, como era esperado. Além disso, foi identificado uma aparente melhora na Resistência à Insulina em pacientes submetidos ao ômega 3.

1. Introdução

1.1 Resistência à Insulina

A insulina é um hormônio sintetizado pelas células β das ilhotas de Langerhan do pâncreas (GUYTON; HALL, 2006), sua ação é responsável pela redução dos níveis plasmáticos de glicose ao permitir o seu ingresso nas células. Esse hormônio é também responsável por inúmeras ações no organismo, como por exemplo, no aumento da síntese de ácidos graxos e no metabolismo de gorduras.

Resistência à insulina é o termo empregado para definir a situação onde a insulina que circula no sangue não tem sua atividade plena, isto é, favorecer a absorção da glicose nas células. A resistência consiste em uma falha no reconhecimento do hormônio por parte dos receptores de insulina, a causa podendo ser tanto genética, quanto pela supersaturação de moléculas de ácidos graxos, glicerol e glicose no organismo, que levam à desativação das proteínas receptoras de insulina. Algumas condições que podem levar a resistência são excesso de peso, predisposição familiar, sedentarismo e estresse.

Com intuito de corrigir o aumento de glicose no sangue, o organismo passa a secretar maiores quantidades de insulina no sangue, para que em maiores níveis o hormônio consiga cumprir sua função, no entanto, esse recurso do organismo pode não ser suficiente. Isso leva a altos níveis tanto de glicose como de insulina no sangue, podendo resultar em estados de pré-diabetes ou diabetes. Além disso, acredita-se que a resistência à insulina está associada à hipertensão arterial, alterações nos níveis de gorduras no sangue, principalmente nos níveis de triglicérides e do colesterol bom (HDL) e, portanto, aumento do risco de doenças cardiovasculares.

1.2 Ácidos graxos essenciais

Os ácidos graxos essenciais recebem essa denominação por não serem sintetizados bioquimicamente pelo organismo humano, a única forma de adquiri-los é através da dieta. A importância desses ácidos está na

necessidade de sua presença para uma série de processos biológicos essenciais. Eles possuem funções no equilíbrio homeostático e são componentes estruturais das membranas celulares, do tecido cerebral e nervoso.

Os ácidos graxos conhecidos por essenciais são o ômega 3 (w-3) e o ômega 6 (w-6), já o ômega 9 (w-9) pode ser sintetizado pelo organismo desde que exista a presença dos compostos w-3 e w-6 no organismo. O ômega 3 é encontrado em peixes e em algumas sementes como a linhaça, por sua vez o ômega 6 é encontrado em óleos vegetais, nozes, amêndoas e azeite de oliva e o ômega 9 além de ser sintetizado no corpo também pode ser obtido principalmente em óleos vegetais.

O papel dos ácidos graxos essenciais no organismo é um assunto pouco explorado na literatura e precisa ter seus efeitos esclarecidos. Atualmente, a qualidade dos lipídios ingeridos tem grande importância para a redução do risco cardiovascular (AHA, 2000), e podem também estar relacionados a outros benefícios, caso passem a ser suplementados na dieta da população. Países com alimentação rica nos ácidos graxos essenciais, segundo vários estudos como VOGEL; BERGER, 2001, SABATÉ et al, 2001 e ROS et al., 2004, têm uma menor prevalência de doenças cardiovasculares. Dados como esses ressaltam a importância de mais estudos acerca das propriedades desses compostos no metabolismo.

2. Objetivos do Estudo

Diabetes é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, sendo que mudanças na dieta é uma ferramenta importante para a redução de fatores de risco e prevenção de episódios clínicos.

O uso de ácidos graxos é uma intervenção potencialmente interessante, apesar de ser um assunto pouco explorado na literatura. Nesse estudo, o objetivo é avaliar o impacto da intervenção com Ômega-3, Ômega-6 e Ômega-9 em pacientes adultos na resistência à insulina.

3. Descrição do Estudo

O banco de dados utilizado vem de um estudo maior, realizado no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo entre 2011 e 2012, onde a avaliação do efeito na resistência à insulina é um objetivo secundário, o principal é avaliar alterações nas estruturas, parâmetros cardiometabólicos e oxidativos da LDL e da HDL. Outros objetivos secundários são investigar como os perfis lipídicos, a antropometria e composição corporal são afetadas pela intervenção com ácidos graxos.

O estudo foi aleatorizado e controlado pelo grupo placebo e duplo cego. Foram aplicados questionários clínicos, antropométricos, de consumo alimentar e coleta de sangue em três instantes de tempo: basal, após quatro semanas e após oito semanas. No tempo basal também foram aplicados questionários socioeconômicos e de atividade física.

Os suplementos utilizados na intervenção foram os seguintes:

1. **Grupo W-3** - Cápsulas de óleo de peixe contendo 30% de EPA (ácido eicosapentaenoico) e DHA (ácido docosaexaenoico).
2. **Grupo W-6** - Cápsulas de azeite de oliva contendo 72% de ácido oleico.
3. **Grupo W-9** - Cápsulas de óleo de girassol contendo 65% de ácido linoleico.
4. **Placebo** - Cápsulas com óleo mineral.

Todas as capsulas eram da mesma cor, vermelhas, e foram aromatizadas com essência de limão para mascarar as características dos óleos.

3.1 Descrição da Amostra

A população do estudo foi composta por pessoas sob atendimento ambulatorial, selecionadas do Hospital Universitário da USP, entre 2011 e 2012. Todos os participantes passaram por um processo de esclarecimento e ao concordarem participar da pesquisa assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da coleta de dados.

Foram recrutados para o estudo 400 indivíduos, 100 alocados em cada intervenção (Grupos W-3, W-6, W-9 e Placebo), de ambos os sexos, com idade entre 30 e 74 anos e com risco intermediário de acordo com a classificação do Escore de Risco de Framingham. Esse escore leva em consideração características do indivíduo como sexo, colesterol total, tabagismo, entre outras, para estimar o risco de desenvolver doença cardiovascular nos próximos 10 anos.

Não participaram do estudo, pacientes desnutridos, grávidas ou lactantes, pacientes que tiveram evento cardiovascular prévio (avaliado por histórico clínico e eletrocardiograma), indivíduos que participam de outros protocolos de intervenção, portadores de doenças agudas ou crônicas graves, usuários de drogas ilícitas, alcoolistas, pessoas alérgicas ou intolerantes aos componentes da intervenção e pacientes com alterações psiquiátricas não controladas.

Desses pacientes foram desconsiderados aqueles com medida de resistência à insulina (HOMA-IR), não calculada nos três instantes de tempo o que pode indicar uma desistência da participação do estudo. Também foram desconsiderados aqueles que quando submetidos ao eletrocardiograma apresentaram indicio de infarto prévio, mesmo que não estivesse presente no histórico clínico.

4. Descrição das Variáveis

As variáveis desse estudo utilizadas nessa análise descritiva foram:

1. **HOMA-IR** (Sigla para *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*): É o índice que mede a resistência à insulina sendo calculado pela fórmula (MATTHEWS et al. 1985):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \left[\frac{\text{concentração da insulina de jejum} \times \text{glicemia de jejum}}{22.5} \right]$$

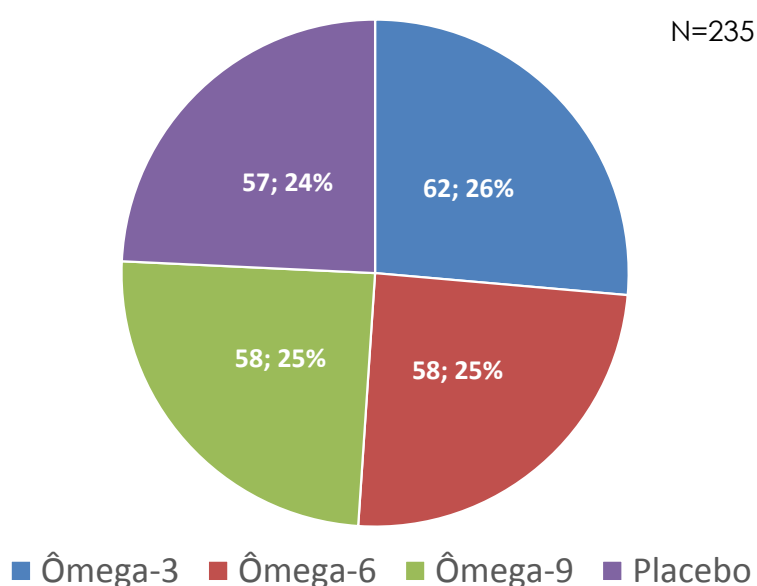
A resistência à insulina é definida como HOMA-IR>2,0.

2. **Circunferência Abdominal**: Circunferência da cintura em centímetros.
3. **IMC**: Índice de massa corporal em kg/m²
4. **%FAT**: Percentual de gordura corporal.
5. **LDL**: Lipoproteína de baixa densidade, em mg/dL.
6. **HDL**: Lipoproteína de alta densidade, em mg/dL.
7. **CT**: Colesterol total, em mg/dL.
8. **APOB/APOA**: Relação entre apolipoproteína B (relacionada com o LDL) e A1 (relacionada com o HDL).

5. Análise Descritiva

A partir dos dados coletados, inicialmente faremos uma caracterização da amostra. Após desconsiderarmos os indivíduos que foram excluídos do estudo, conforme especificado no tópico 3.1 desse relatório, restaram 235 pacientes para a realização da análise. As intervenções nesses indivíduos se distribuem conforme o Gráfico 1 a seguir.

Gráfico 1 – Distribuição das intervenções.



Notamos que mesmo com a redução na amostra de 400 para 235 indivíduos, por diversos motivos, os grupos permanecem aproximadamente balanceados, ou seja, mantém uma proporção de aproximadamente 25% em cada grupo de intervenção.

Nos Gráficos 2 e 3 a seguir consideramos as distribuições das intervenções pelos gêneros masculino e feminino.

Gráfico 2 – Distribuição das intervenções em pacientes do gênero masculino.

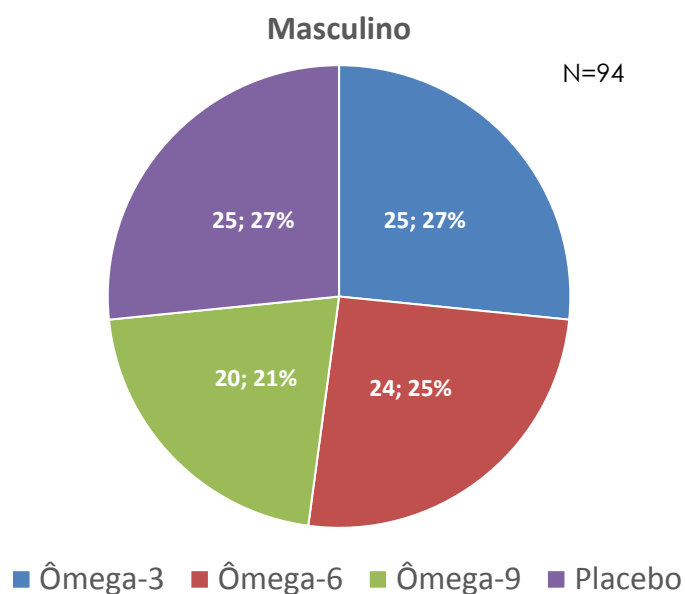
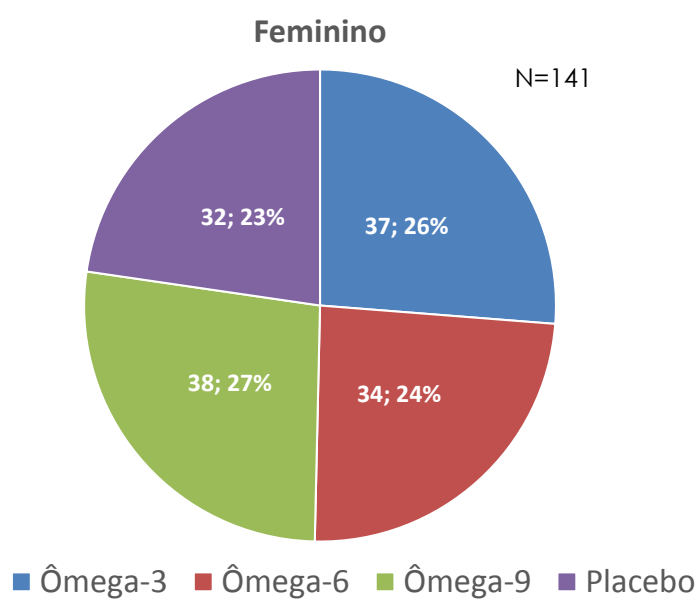


Gráfico 3 – Distribuição das intervenções em pacientes do gênero feminino.



Pelos Gráficos 2 e 3 observamos que existe uma desproporção entre os gêneros, 40% (94 indivíduos) pertencem ao gênero masculino, enquanto 60% (141 indivíduos) ao feminino, embora as distribuições das intervenções em cada grupo sejam semelhantes.

Gráfico 4 – Histograma da distribuição das idades dos pacientes.

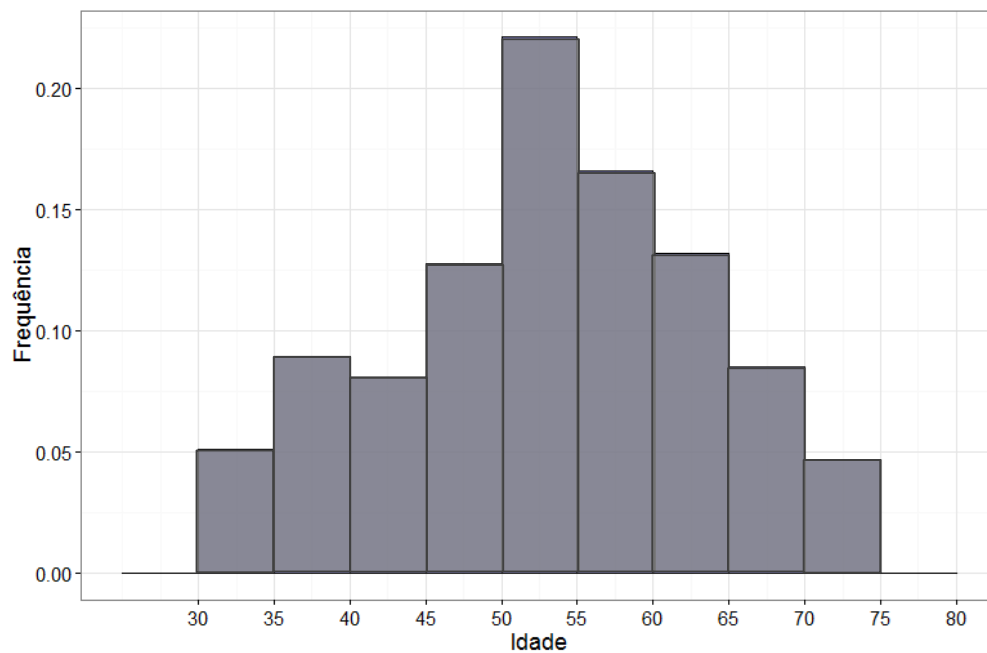


Tabela 1 – Dados descritivos da distribuição das idades (anos) dos pacientes

Média	52.6
Desvio Padrão	10.35
Mínimo	30.0
Q1	46.0
Mediana	53.0
Q3	60.0
Máximo	74.0

O Gráfico 4 e a Tabela 1 são referentes à distribuição das idades dos pacientes, conforme planejado no estudo as idades dos pacientes foram limitadas entre 30 e 74 anos. A média está próxima à mediana (53 anos), e visualmente no histograma notamos que não há grande assimetria.

Como espera-se que a distribuição da variável HOMA-IR (resistência à insulina) não seja a mesma entre pacientes com diabetes e sem diabetes, separamos em dois grupos para podermos observar melhor o seu impacto.

Gráfico 5 – Distribuição das intervenções em pacientes com diabetes.

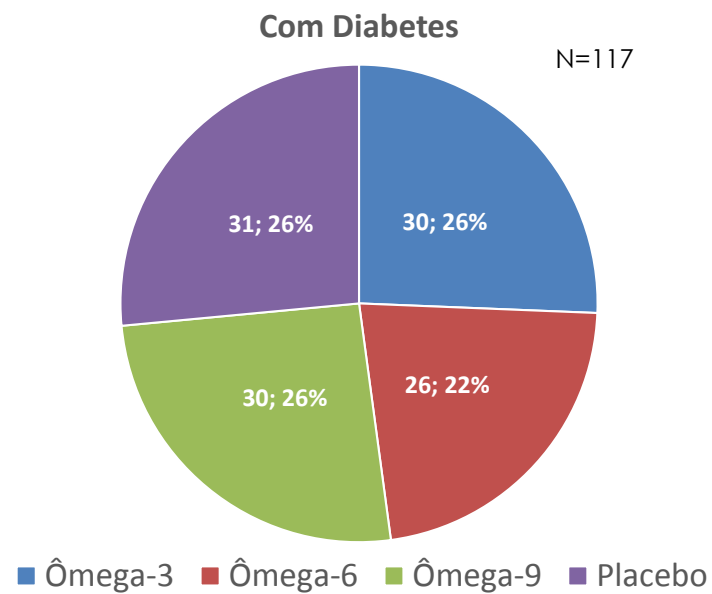
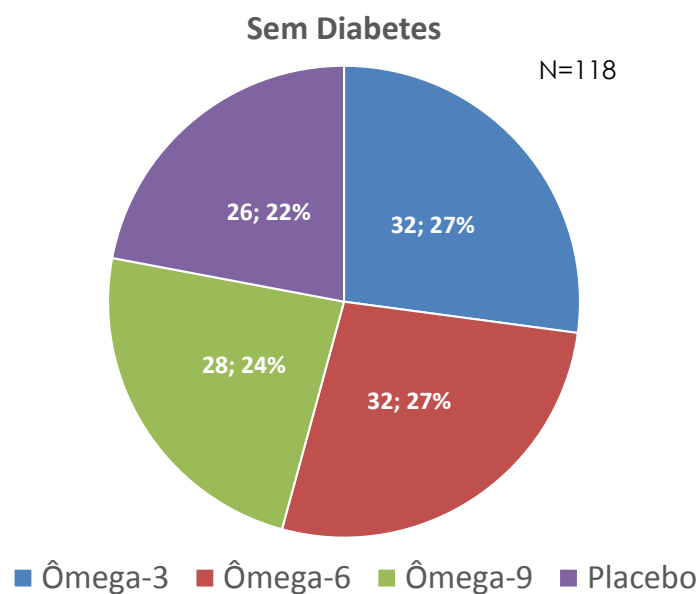


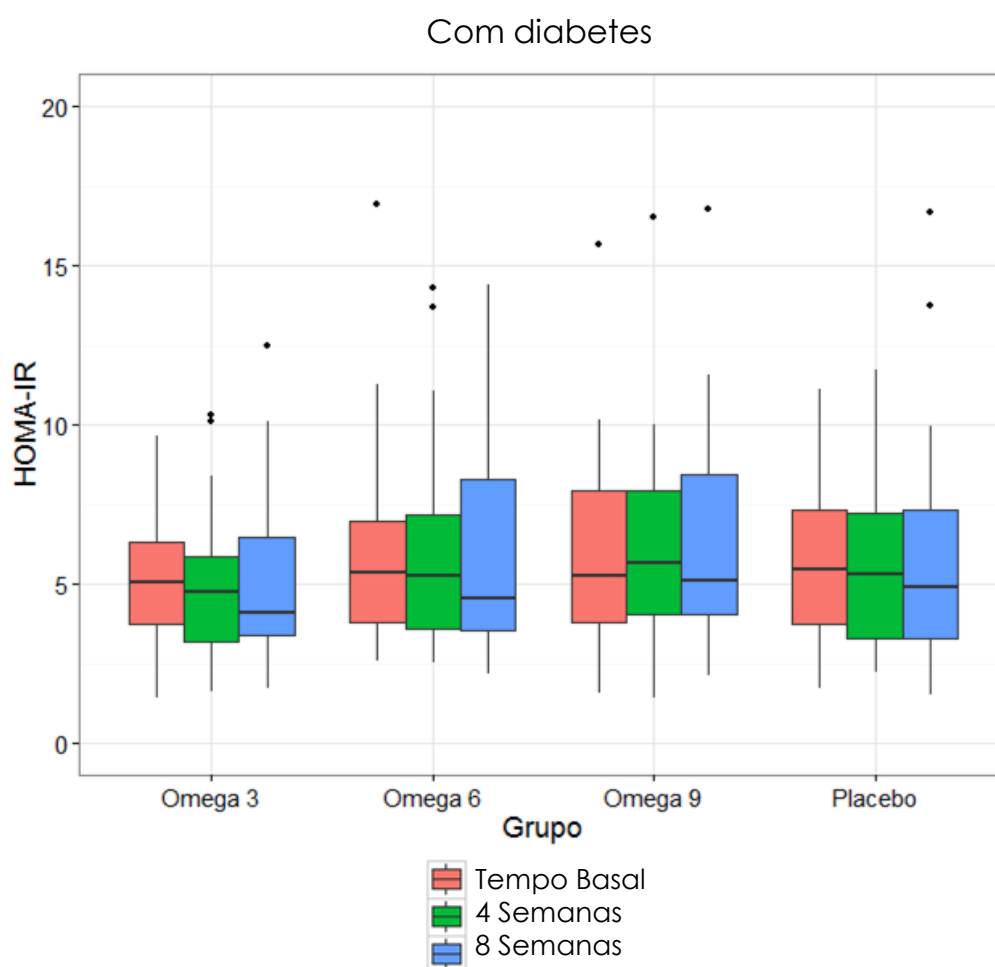
Gráfico 6 – Distribuição das intervenções em pacientes sem diabetes.



Praticamente tem-se o mesmo número de participantes em cada grupo (diferença de apenas um indivíduo), sendo que as distribuições das intervenções nos dois grupos são semelhantes, próximas a 25%.

Após observar como os participantes se distribuem entre gênero, presença ou não de diabetes, idade e as correspondentes intervenções, vamos verificar como as variáveis principais se comportam ao longo do tempo.

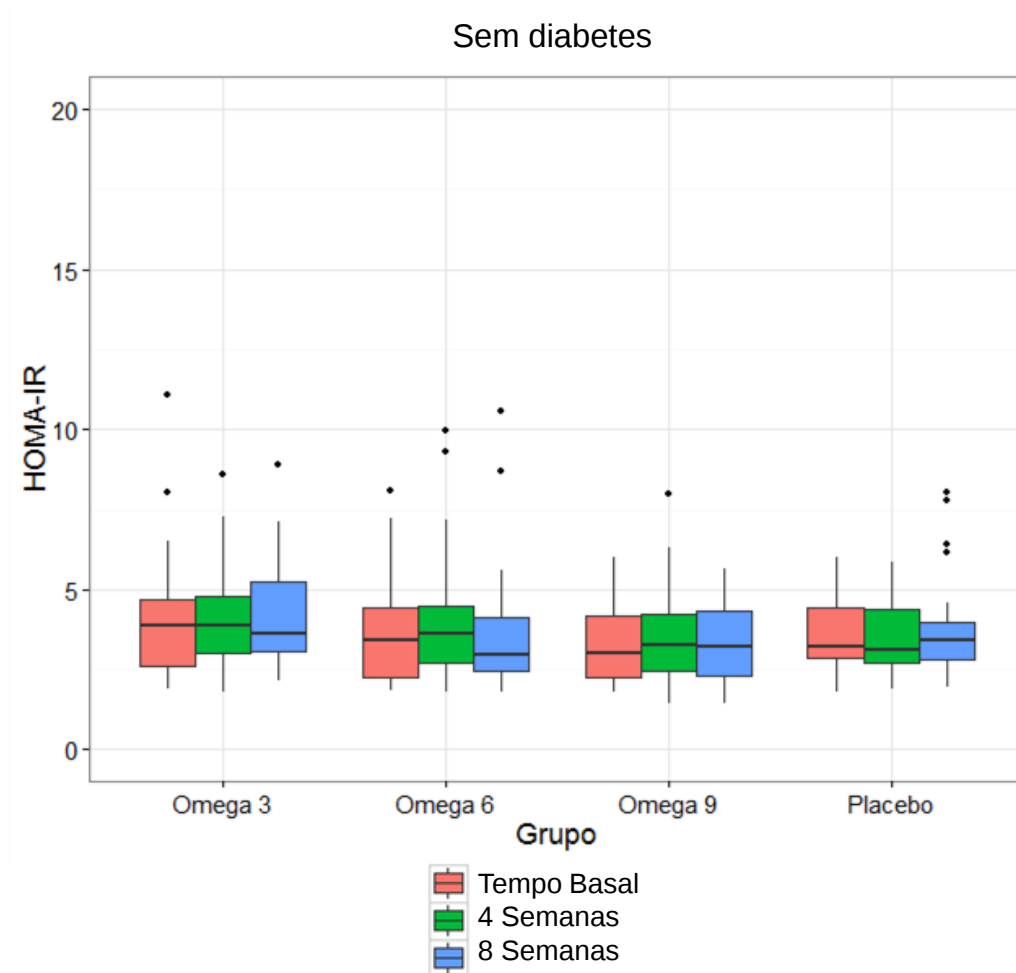
Gráfico 7 – Boxplot da variável HOMA-IR de pacientes com diabetes, em relação as intervenções e ao tempo.



Os boxplots apresentados no Gráfico 7 e a Tabela A.1 sugerem que existem diferenças no comportamento do HOMA-IR em função do tempo em pacientes com diabetes; o ômega 3 aparentemente tem o melhor efeito, pois existe decaimento da mediana ao longo do tempo. Nos demais grupos essa relação não é tão clara. Também em pacientes com diabetes o ômega 3 foi o

tratamento com o menor valor mediano no final (4,12) além de apresentar o menor erro padrão (0,27).

Gráfico 8 – Boxplot da variável HOMA-IR de pacientes sem diabetes, em relação as intervenções e ao tempo.



No grupo sem diabetes, representado pelo Gráfico 8 e a Tabela A.2, parece que a variabilidade é menor, em relação ao grupo com diabetes, o que é confirmado pelos valores dos desvios padrão nas Tabelas A.1 e A.2, além de apresentarem valores menores de HOMA-IR, como esperado. Nenhuma das intervenções teve aparente destaque na redução da resistência à insulina. Entretanto o ômega 6 pareceu ser o mais eficiente em termos mediano no final 2.99 e menor erro padrão inicial 0.19.

O próximo passo foi construir gráficos de dispersão tridimensionais da resistência à insulina em função das variáveis que poderiam explicar o seu aumento e do tempo. Estes gráficos estão apresentados no Anexo B. Iniciamos

pela circunferência abdominal, separado para os grupos sem diabetes e com diabetes. Nesses gráficos de dispersão, ajustamos regressões lineares e colocamos planos com os valores estimados, apenas para verificar se há algum tipo de tendência.

Pelos Gráficos B.1 e B.2, observamos que a circunferência abdominal tem efeito positivo na resistência à insulina e que esse aumento é mais acentuado nos pacientes com diabetes, o qual é esperado. Nesses gráficos, as observações de todas intervenções estão juntas, ao separarmos por intervenção (Gráficos B.3 a B.10), notamos que aparentemente não há diferença significativa entre elas e que não há alterações em relação ao tempo.

Apresentamos também os gráficos de dispersão tridimensionais para outras variáveis, IMC (Gráficos B.11 e B.12), Percentual de gordura corporal (Gráficos B.13 e B.14) e APOB/APOA (Gráficos B.15 e B.16).

Notamos que o IMC e o Percentual de gordura corporal têm efeito positivo na resistência à insulina, sendo sempre mais acentuado no grupo com diabetes, o que pode ser um indicativo de consequências negativas maiores do excesso de peso em pessoas que já possuem diabetes, e que o IMC aparenta ter efeito maior que o percentual de gordura corporal. Não há indícios de que a variável APOB/APOA possa ter influência na resistência à insulina, os planos estão aproximadamente paralelos.

Em nenhum dos gráficos há indícios da existência de um efeito no HOMA-IR em função do tempo.

Considerando as variáveis relacionadas ao colesterol, HDL (bom) e LDL (mau), os Gráficos 9 e 10 a seguir de perfis medianos sugerem um aumento do HDL e uma redução do LDL ao longo do tempo, o que representa um efeito bom das intervenções para a saúde dos indivíduos. As mesmas conclusões podem ser obtidas das médias apresentadas nas Tabelas A.3 e A.4, mas em alguns casos, há um pequeno aumento da dispersão.

Gráfico 9 – Gráfico de perfis medianos da variável HDL em relação ao tempo.

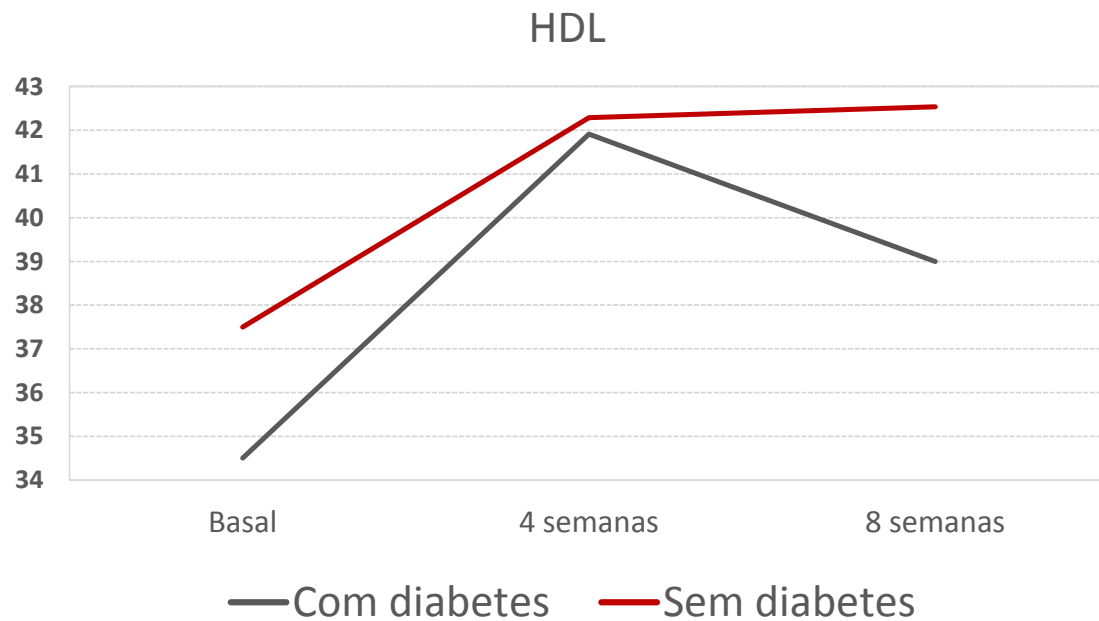
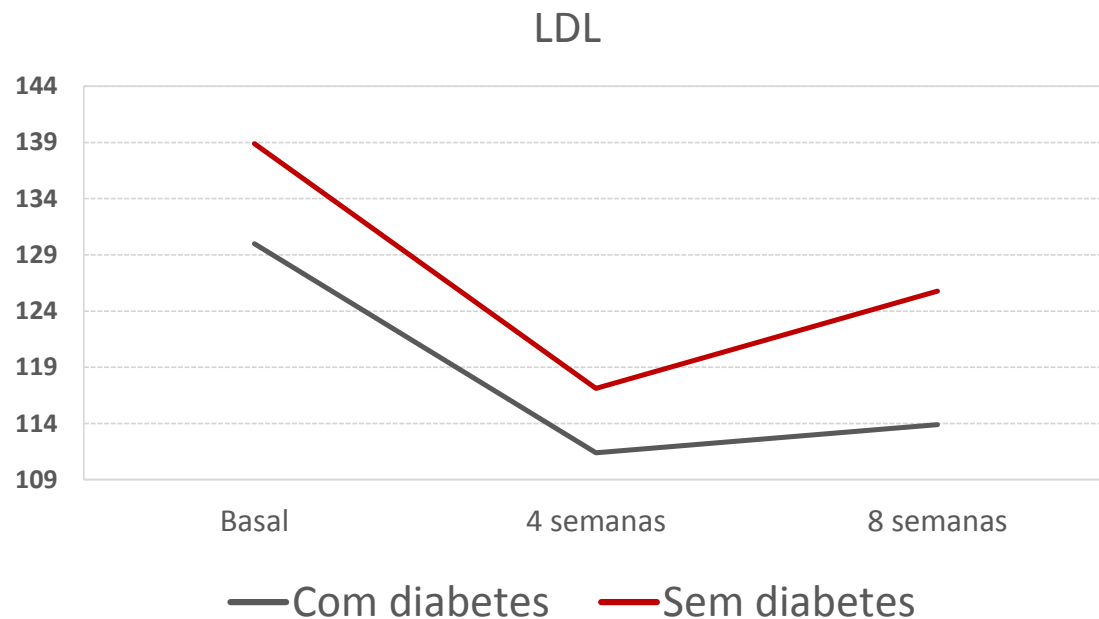


Gráfico 10 – Gráfico de perfis medianos da variável LDL em relação ao tempo.



Nos Gráficos B.17 e B.18, podemos observar que pacientes com diabetes parecem apresentar maior variabilidade nos valores do colesterol total em relação aos dos pacientes sem diabetes. No grupo de pacientes com diabetes submetidos a intervenção do ômega 3 e ômega 6, ocorreu uma notável diminuição dos valores do colesterol total em função do tempo. Da

Tabela A.7 pode-se observar que o menor valor mediano final ocorreu para o tratamento com ômega 3 (171,80 mg/dL) seguido do tratamento com ômega 6 (172,10mg/dL).

Já no grupo sem diabetes (Tabela A.8) notamos uma diminuição nos valores de colesterol dos pacientes submetidos ao ômega 3 e ômega 9 apresentando valores medianos finais similares por volta de 183 mg/dL.

Nas Tabelas A.9 e A.10 são apresentadas as medidas descritivas das variáveis Circunferência Abdominal, IMC, Percentual de Gordura Corporal, APOB/APOA de indivíduos com diabetes e sem diabetes, respectivamente. Em ambos os grupos os valores medianos de APOB/APOA foram próximos de 0,78.

Podemos observar que os indivíduos com diabetes apresentam um valor mediano de IMC próximo de 31 kg/m², com o qual podem ser classificados como obesos, chegando a se observar um valor máximo de IMC de 50,80 kg/m²; com um percentual mediano de gordura próximo de 38%, que também é considerado como alto. Nos indivíduos sem diabetes o IMC mediano ficou entre 28,76 e 29,10kg/m², com o qual o podem ser classificados como com sobrepeso, Destacando que neste grupo existem também pessoas com obesidade (valores máximos acima de 48 kg/m²).

6. Análise Inferencial

Com o intuito de analisar as evidências sobre a Resistência à Insulina encontradas na análise descritiva, realizamos a análise inferencial. Decidimos que a melhor maneira de elaborar essa análise seria através da construção de modelos estatísticos Pré-Pós intervenção após análises preliminares. A ideia central é, por meio de modelos, verificar quais das intervenções obtiveram resultados mais significantes após 8 semanas, além de identificar variáveis que possivelmente interfiram na resistência à insulina e suas respectivas interações.

Escolhemos para essa análise os modelos da classe GAMLSS (Generalized additive models for location scale and shape), que foram introduzidos por RIGBY; STASINOPOULOS, 2005. Esses modelos possuem uma grande vantagem que é a possibilidade de usar qualquer distribuição de probabilidade para a variável resposta. Além disso, podemos fazer regressões para outros parâmetros da distribuição.

Para selecionar as distribuições de probabilidade que iríamos considerar no ajuste do modelo GAMLSS, observamos inicialmente os histogramas e as aproximações das funções de densidade da variável resposta Resistência à Insulina após 8 semanas para pacientes classificados com diabetes e sem diabetes (Gráficos 11 e 12), a fim de verificar o comportamento de suas distribuições empíricas.

Gráfico 11 – Histograma da distribuição da Resistência à insulina de pacientes com diabetes após 8 semanas de intervenções.

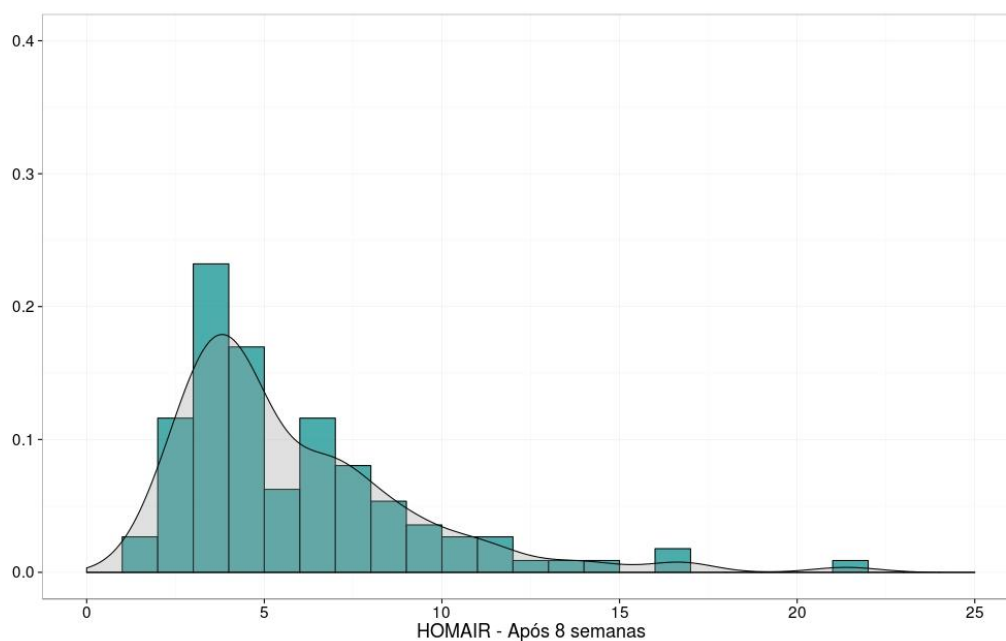
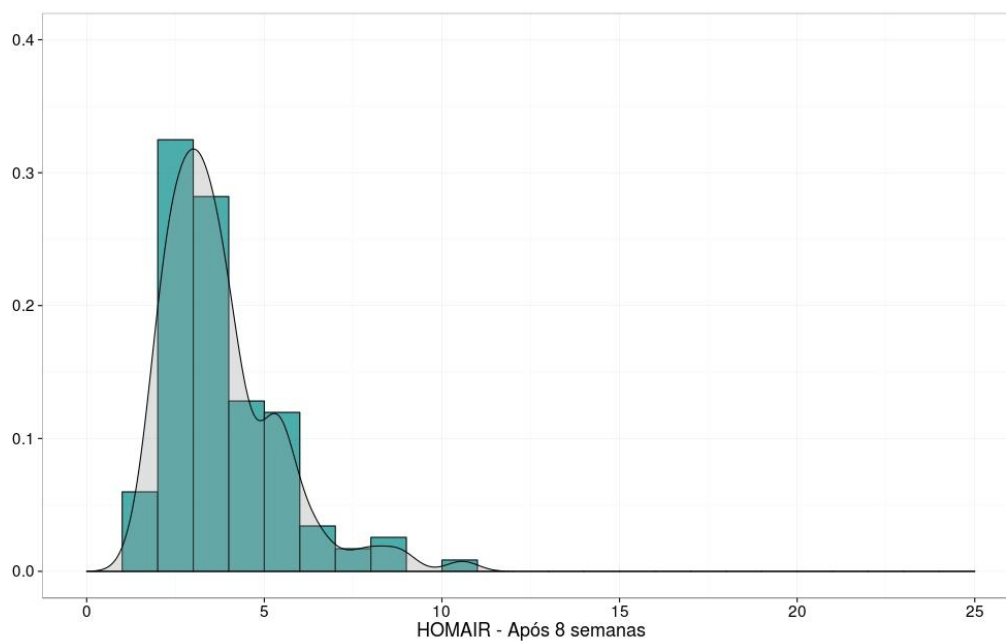


Gráfico 12 – Histograma da distribuição da Resistência à insulina de pacientes sem diabetes após 8 semanas de intervenções



Após analisarmos estes gráficos pudemos notar que as distribuições do HOMAIR após 8 semanas para pacientes com diabetes e sem diabetes são bem distintas, como já verificado na análise descritiva. Os pacientes com diabetes (Gráfico 11) possuem uma distribuição com maior variabilidade e apresenta valores extremos, a maioria das vezes superior ao dos pacientes sem diabetes.

Notamos que as distribuições possuem assimetria positiva, isso é, as distribuições são assimétricas à direita, com isso descartamos a distribuição normal, e iremos utilizar distribuições que possibilitem modelar essa assimetria. Duas distribuições que através de alguns parâmetros conseguem se adaptar a assimetria são as distribuições Gama e a Gumbel (Johnson, N.L., Kotz, S. and Balakrishnan, N., 1994). As figuras a seguir são exemplos do formato destas distribuições ao modificarmos seus parâmetros.

Gráfico 13 – Exemplos da Distribuição Gama com diferentes valores de parâmetros

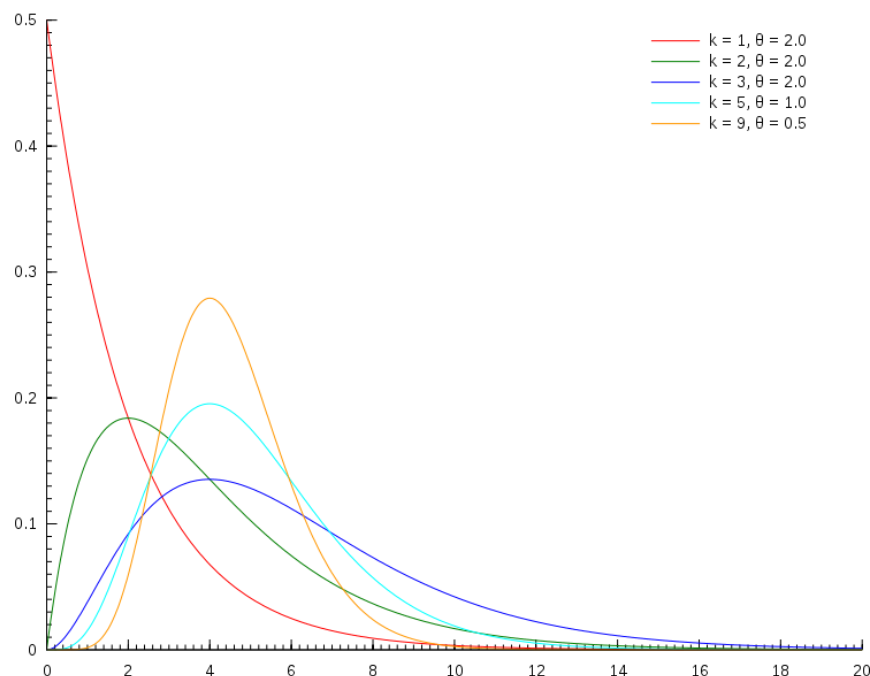
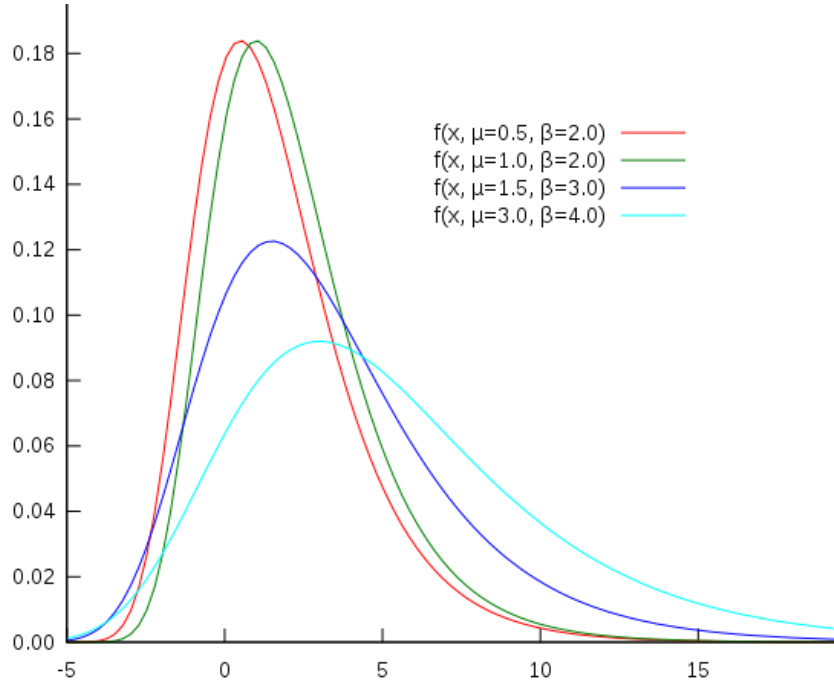


Gráfico 14 – Exemplos da Distribuição Gumbel com diferentes valores de parâmetros



A distribuição da Gama utilizada no GAMLSS, tem a específica parametrização:

$$f(y|\mu, \sigma) = \frac{y^{\left(\frac{1}{\sigma^2}-1\right)} \exp\left[\frac{-y}{(\sigma^2\mu)}\right]}{(\sigma^2\mu)^{\left(\frac{1}{\sigma^2}\right)} \Gamma\left(\frac{1}{\sigma^2}\right)} \quad (1)$$

para $y > 0, \mu > 0$ e $\sigma > 0$

Nessa parametrização a média é dada pelo parâmetro μ e a variância por $\sigma^2\mu^2$.

A distribuição Gumbel é uma distribuição com dois parâmetros, com a específica parametrização:

$$f(y|\mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma} \exp\left\{\left(\frac{y-\mu}{\sigma}\right) - \exp\left(\frac{y-\mu}{\sigma}\right)\right\} \quad (2)$$

para $y = (-\infty, +\infty), \mu = (-\infty, +\infty)$ e $\sigma > 0$

A média da distribuição é $\mu - 0,5722\sigma$ e a variância $\frac{\pi^2\sigma^2}{6}$.

Testamos modelos diferentes, ou seja, as duas distribuições, selecionando o modelo que apresente o melhor ajuste, sendo que a distribuição Gumbel é mais apropriada para dados que possuem valores extremos.

A partir da análise descritiva dos dados identificamos as variáveis possivelmente importantes para a modelagem, e consideramos um modelo Pré-Pós Intervenção, em que a medida de resistência à insulina após oito semanas é explicada pela medida de resistência à insulina no tempo basal e outras covariáveis. Inicialmente consideramos um modelo que incluiu:

- HOMA-IR no tempo Basal;
- Intervenção (Ômega 3, 6, 9 e Placebo);
- Classificação da Circunferência de Cintura no tempo Basal e após 8 semanas;
- Classificação do Percentual de Gordura Corporal no tempo Basal e após 8 semanas;
- HDL no tempo Basal e após 8 semanas;
- LDL no tempo Basal e após 8 semanas.

A Circunferência da Cintura foi categorizada considerando a Classificação da Circunferência de Cintura das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia, sendo considerado fator de risco quando homens possuem circunferência da cintura com medida superior a 102 cm e para mulheres superior a 88 cm.

Para a Classificação do Percentual de Gordura Corporal, foi considerado como classificação normal para homens, percentuais entre 15% e 25%, já para mulheres entre 20% e 30%, valores abaixo desses intervalos são considerados abaixo do normal, enquanto valores acima são considerados elevados.

Adicionamos, também, um efeito aleatório para cada um dos pacientes, pois o efeito da intervenção nos pacientes não é sempre o mesmo, devido a uma série de fatores não controlados como, por exemplo, a alimentação e atividade física, que geram uma variabilidade que iremos considerar com a inclusão deste efeito ou variável aleatória. As interações de segunda ordem também foram consideradas.

Ajustamos modelos separados para os pacientes com diabetes e sem diabetes. A seguir serão descritos os resultados obtidos em cada caso segundo o modelo selecionado.

6.1 Modelo para HOMAIR de pacientes com diabetes

Para os pacientes com diabetes, testamos primeiramente o modelo com a distribuição Gama, porém os resultados deram inconsistentes; o modelo com distribuição de Gumbel (2) parece se ajustar melhor aos dados, pois existem muitos valores extremos, situação em que essa distribuição funciona melhor. As observações extremas de resistência à insulina podem ter acontecido por vários motivos do funcionamento metabólico. Para maiores detalhes pode ser consultado GELONEZE; TAMBASCIA, 2006.

A seguir a descrição do modelo.

- Componente sistemática do parâmetro μ da distribuição Gumbel:

$$\mu_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \beta_3 X_{i3} + \beta_4 X_{i4} + \beta_5 X_{i5} + \beta_6 X_{i6} + \beta_7 X_{i7} + \beta_8 X_{i8} + \beta_9 X_{i9} \\ + \beta_{6,7} X_{i6} X_{i7} + \beta_{8,9} X_{i8} X_{i9} + \alpha_i$$

μ : Parâmetro da distribuição Gumbel

β_0 : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 do i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 do i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 do i-ésimo paciente

X_{i4} : Valor do HOMA-IR no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i5} : Variável indicadora do Risco segundo a Circunferência da Cintura no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i6} : HDL no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i7} : LDL no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i8} : HDL após 8 semanas do i-ésimo paciente

X_{i9} : LDL após 8 semanas do i-ésimo paciente

α_i : Efeito aleatório do i-ésimo paciente com distribuição $N(0, \sigma_\alpha^2)$

As variáveis significativas para o parâmetro de locação μ foram a intervenção, o HOMA-IR observado no tempo basal, a classificação de risco para a circunferência da cintura observado no tempo basal, o HDL e LDL observados nos tempos basal e após oito semanas. Para o parâmetro de escala σ , foi significativa apenas a variável Intervenção.

Na Tabela 2, a seguir, apresentamos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de μ .

Tabela 2 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de μ para o modelo Gumbel

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0	5,98	β_6	0,57
β_1	-1,71	β_7	0,10
β_2	-1,22	β_8	-0,59
β_3	0,62	β_8	-0,14
β_4	0,47	$\beta_{6,7}$	-0,003
β_5	2,35	$\beta_{8,9}$	0,004

- Componente sistemática do parâmetro σ da distribuição Gumbel:

$$\sigma_i = \beta_0^* + \beta_1^* X_{i1} + \beta_2^* X_{i2} + \beta_3^* X_{i3}$$

σ : Parâmetro da distribuição Gumbel

β_0^* : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 para o i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 para o i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 para o i-ésimo paciente

Na Tabela 3, a seguir, apresentamos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de σ .

Tabela 3 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de σ do modelo Gumbel

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0^*	1,01	β_2^*	-0,43
β_1^*	-0,21	β_3^*	0,61

No Anexo C.1, apresentamos as saídas do ajuste desse modelo geradas pelo *software R*, com os respectivos erros padrão das estimativas e testes de significância dos parâmetros do modelo.

A partir do ajuste fizemos o diagnóstico do modelo, cujos gráficos dos resíduos quantílicos são apresentados no Gráfico B.19

Nesses gráficos podemos observar que o modelo se ajusta razoavelmente aos dados: os gráficos de resíduos normalizados contra valores ajustados e contra o índice não apresentam tendências ou padrões que não sejam aleatórios. Além disso, na densidade estimada e gráfico Q-Q não há grandes problemas, somente um pequeno desvio causado por quatro pacientes. No entanto, esses pacientes não se mostraram impactantes na inferência no modelo quando removidos, portanto esses indivíduos foram mantidos. Assim, a análise de resíduos indica que a distribuição de Gumbel foi apropriada.

Segundo o modelo ajustado, podemos observar que há uma redução no valor esperado da resistência à insulina nos pacientes que tomaram Ômega 3 em relação ao grupo Placebo; essa redução também é presente nos pacientes no Ômega 6, porém em uma escala menor.

Com as regressões para os parâmetros μ e σ da distribuição Gumbel, e sabendo que a média da distribuição é dada por $\mu - 0,5722\sigma$ e a variância por $\frac{\pi^2 \sigma^2}{6}$, podemos estimar a média e variância esperada para cada indivíduo, como apresentado na Tabela 4, em alguns exemplos a título ilustrativo.

Tabela 4 – Exemplos de estimação da média e variância no modelo Gumbel

Intervenção	HOMAIR no tempo basal observado	Circunferência da Cintura observada	HDL (0 e 8 semanas)	LDL (0 e 8 semanas)	Estimativa da Média	Estimativa variância
Placebo	6,33	Normal	29 e 38	111 e 102	3,45	12,49
Ômega 3	4,02	Normal	39 e 42	180 e 158	2,27	8,17
Ômega 6	3,82	Normal	29 e 33	167 e 106	2,76	5,29
Ômega 9	2,47	Normal	33 e 41	129 e 137	2,00	42,75
Placebo	1,73	Elevado (Risco)	45 e 54	113 e 134	6,81	12,48
Ômega 3	8,61	Elevado (Risco)	22 e 36	153 e 148	5,69	8,17
Ômega 6	4,11	Elevado (Risco)	32 e 41	94 e 59	3,17	5,29
Ômega 9	3,77	Elevado (Risco)	36 e 35	127 e 169	5,78	42,75

Nesses exemplos podemos observar características dos valores estimados segundo o modelo ajustado, tais como, para o paciente da Intervenção Ômega 3 e com circunferência da cintura normal (fora de risco) no valor predito há uma boa redução na resistência à insulina (de 4,02 para 2,27) Enquanto que para o paciente do grupo placebo com circunferência da cintura elevada (em risco), inclusive com melhores condições em termos dos valores de HDL e LDL, é possível observar um grande aumento na previsão da média após oito semanas (de 1,73 para 6,81).

6.2 Modelo para HOMAIR de pacientes sem diabetes

Para selecionar o modelo para pacientes sem diabetes, começamos considerando a distribuição Gama, pois pelo histograma verificamos que não existem valores extremos. Após os ajustes temos evidências de que a distribuição Gama tem uma melhor aderência aos dados.

- Componente sistemática para o parâmetro μ da distribuição Gama (média):

$$\mu_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \beta_3 X_{i3} + \beta_4 X_{i4} + \beta_5 X_{i5} + \alpha_i$$

μ : Parâmetro da distribuição Gama (média)

β_0 : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 do i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 do i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 do i-ésimo paciente

X_{i4} : Valor do HOMA-IR no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i5} : Variável indicadora do Risco segundo a Circunferência da Cintura no tempo basal do i-ésimo paciente

α_i : Efeito aleatório do i-ésimo paciente com distribuição $N(0, \sigma_\alpha^2)$

As variáveis significativas para o parâmetro μ da Gama foram a intervenção, o HOMA-IR no tempo basal, a Classificação de risco para a circunferência da cintura no tempo basal. Para o parâmetro de escala σ da Gama, foi significativa apenas a variável Intervenção.

Na Tabela 5, a seguir, temos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de μ .

Tabela 5 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de μ do modelo Gama

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0	0,82	β_3	0,03
β_1	0,49	β_4	0,69
β_2	0,10	β_5	0,37

- Componente sistemática do parâmetro σ da distribuição Gama:

$$\sigma_i = \beta_0^* + \beta_1^* X_{i1} + \beta_2^* X_{i2} + \beta_3^* X_{i3}$$

σ_i : Parâmetro da distribuição Gama

β_0^* : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 para o i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 para o i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 para o i-ésimo paciente

Na Tabela 6, a seguir, apresentamos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de σ .

Tabela 6 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de σ para o modelo gama

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0^*	0,20	β_2^*	0,06
β_1^*	0,12	β_3^*	0,04

No Anexo C.2 estão as saídas do ajuste desse modelo geradas pelo *R* e a análise de diagnósticos desse modelo apresentamos no Gráfico B 20.

Pelos gráficos verificamos que o modelo foi muito bem ajustado; a densidade estimada lembra a forma de uma curva Gaussiana com média zero e aparenta ser simétrica. No Q-Q plot todos os pontos estão praticamente sobre a linha. Assim, temos evidências para acreditar que a distribuição Gama se ajustou bem aos dados.

Na Tabela 7, a seguir, apresentamos alguns exemplos de valores estimados. Como para a distribuição Gama o parâmetro μ corresponde à média, apresentamos valores estimados do parâmetro e seu correspondente erro padrão. O efeito da Intervenção é pequeno, mas pode se concluir que dois pacientes que apresentam o mesmo valor de HOMAIR e a mesma classificação da cintura no tempo basal, após 8 semanas espera-se valores de HOMAIR menores para pessoas que receberam tratamento, do que para as pessoas que receberam o placebo. Não foi observada diferença em relação aos tratamentos placebo, Ômega 6 e Ômega 9. Como era previsto se duas pessoas receberam o mesmo tratamento espera-se um aumento do HOMA após 8 semanas se o HOMA basal ou a classificação da cintura no tempo basal for maior.

Tabela 7 – Exemplos de predição para o ajuste gama

Intervenção	HOMAIR no tempo basal observado	Circunferência da Cintura observada	Estimativa da Média	Erro Padrão
Ômega 3	4,02	Normal	4,12	0,29
Ômega 3	2,35	Elevado (Risco)	3,33	0,27
Ômega 6	4,37	Normal	3,97	0,23
Ômega 6	5,28	Elevado (Risco)	4,98	0,25
Ômega 9	2,99	Normal	2,94	0,17
Ômega 9	2,32	Elevado (Risco)	2,85	0,19
Placebo	2,86	Normal	2,81	0,15
Placebo	4,43	Elevado (Risco)	4,28	0,19

6.3 Modelo para LDL de pacientes com diabetes

Modelos para o LDL dos pacientes com diabetes também foram ajustados para investigar o efeito das intervenções no chamado “colesterol ruim”, da mesma forma que os modelos para a resistência à insulina. Iniciamos com um modelo completo com as mesmas variáveis explicativas do HOMA-IR até chegarmos no modelo com as variáveis significantes para a predição do LDL.

Da mesma forma, utilizamos um modelo Pré-Pós intervenção, no modelo para o LDL após oito semanas dos pacientes com diabetes, sendo que a distribuição Gumbel se mostrou melhor para o ajuste dos dados, provavelmente devido a maior presença de valores extremos nesses pacientes.

- Componente sistemática do parâmetro μ da distribuição Gumbel:

$$\mu_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \beta_3 X_{i3} + \alpha_i$$

μ : Parâmetro da distribuição Gumbel (média)

β_0 : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 do i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 do i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 do i-ésimo paciente

α_i : Efeito aleatório do i-ésimo paciente com distribuição $N(0, \sigma_\alpha^2)$

Na Tabela 8, a seguir, temos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática para μ .

Tabela 8 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática para μ para o modelo Gumbel

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0	141,545	β_2	-4,71
β_1	-14,71	β_3	5,47

- Componente sistemática do parâmetro σ da distribuição Gumbel:

$$\sigma_i = \beta_0^* + \beta_1^* X_{i1} + \beta_2^* X_{i2} + \beta_3^* X_{i3}$$

σ_i : Parâmetro da distribuição Gumbel

β_0^* : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 para o i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 para o i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 para o i-ésimo paciente

A única variável significativa para o parâmetro de locação μ e para parâmetro de escala σ foi a Intervenção e, como anteriormente, adicionamos no modelo um efeito aleatório para cada um dos pacientes.

Na Tabela 9, a seguir, apresentamos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de σ .

Tabela 9 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de σ para o modelo Gumbel

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0^*	3,48	β_2^*	0,35
β_1^*	-0,10	β_3^*	0,04

No Anexo C.3, apresentamos as saídas dos ajustes desse modelo, gerado pelo *software R*, com os respectivos erros padrão das estimativas e testes de significância dos parâmetros do modelo. No Gráfico B.21 temos o correspondente diagnóstico dos resíduos quantílicos.

Nesses gráficos podemos observar que o modelo se ajusta de forma satisfatória aos dados: os gráficos de resíduos normalizados contra valores ajustados e contra o índice não apresentam tendências ou padrões que não sejam aleatórios; na densidade estimada e no gráfico Q-Q notamos que não há uma fuga acentuada da normalidade dos resíduos, apenas uma leve assimetria. Portanto, a distribuição Gumbel é apropriada.

A partir desse modelo podemos concluir que, os pacientes com a mesma classificação de cintura, que tomaram Ômega 3, apresentaram maior redução no LDL em relação ao Placebo; os que tomaram Ômega 6 também tiveram redução, porém, em menor escala. Por outro lado, os pacientes que tomaram Ômega 9 tiveram um aumento do LDL com relação ao Placebo. Pelo modelo ajustado para o parâmetro de dispersão, nota-se que os pacientes que tomaram Ômega 6 apresentam maior variabilidade.

Com as regressões para os parâmetros e conhecendo as fórmulas de média e variância da distribuição Gumbel, podemos estimar esses valores para as diferentes intervenções, os quais estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10 – Exemplos de estimação do modelo Gumbel

Intervenção	Estimativa para média	Estimativa para a variância
Placebo	122,79	1736,768
Ômega 3	110,00	1399,074
Ômega 6	110,20	3500,616
Ômega 9	127,31	1917,607

Como nesse modelo, tanto para o parâmetro de escala quanto para o de locação, somente a intervenção se mostrou significativa, temos estimativas diferentes para a resposta esperada de LDL para cada grupo de paciente. Compatível com o que foi observado nas estimativas dos parâmetros do modelo, os pacientes que tomaram Ômega 3 apresentam a um valor menor esperado para o LDL após oito semanas, além de a menor variabilidade.

6.4 Modelo para LDL de pacientes sem diabetes

Para os pacientes sem diabetes, a distribuição Gama pareceu se ajustar melhor aos dados

- Componente sistemática do parâmetro μ da distribuição Gama:

$$\mu_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \beta_3 X_{i3} + \beta_4 X_{i4} + \beta_5 X_{i5} + \beta_6 X_{i6} + \alpha_i$$

μ_i : Parâmetro da distribuição Gama

β_0 : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 do i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 do i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 do i-ésimo paciente

X_{i4} : HDL no tempo basal do i-ésimo paciente

X_{i5} : HDL após 8 semanas do i-ésimo paciente

X_{i6} : LDL no tempo basal do i-ésimo paciente

α_i : Efeito aleatório do i-ésimo paciente com distribuição $N(0, \sigma_\alpha^2)$.

As variáveis significativas para o parâmetro de locação μ foram a Intervenção, o HDL no tempo basal e após oito semanas e o LDL no tempo basal. Para parâmetro de dispersão σ apenas a Intervenção foi significativa.

Na Tabela 11, a seguir, apresentamos as estimativas para os parâmetros do modelo para μ .

Tabela 11 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática do μ do modelo gama

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0	53,90	β_4	0,84
β_1	-1,21	β_5	-1,30
β_2	-7,37	β_6	0,74
β_3	-14,65		

- Componente sistemática do parâmetro σ da distribuição Gama:

$$\sigma_i = \beta_0^* + \beta_1^* X_{i1} + \beta_2^* X_{i2} + \beta_3^* X_{i3}$$

σ_i : Parâmetro da distribuição Gama

β_0^* : Intercepto

X_{i1} : Variável indicadora do grupo Ômega 3 para o i-ésimo paciente

X_{i2} : Variável indicadora do grupo Ômega 6 para o i-ésimo paciente

X_{i3} : Variável indicadora do grupo Ômega 9 para o i-ésimo paciente

Na Tabela 12, a seguir, temos as estimativas para os parâmetros da componente sistemática de σ , todos significantes a 5%.

Tabela 12 – Estimativas dos parâmetros da componente sistemática de σ do modelo gama

Parâmetro	Estimativa	Parâmetro	Estimativa
β_0^*	0,12	β_2^*	0,08
β_1^*	0,07	β_3^*	0,09

No Anexo C.3, temos as saídas do ajuste desse modelo gerado pelo *software R*, com os respectivos erros padrão das estimativas e testes de significância dos parâmetros do modelo e a análise de diagnóstico de resíduos quantílicos desse modelo está apresentada no Gráfico B 22.

A partir dessa análise de resíduos, observamos que o modelo se ajusta bem aos dados: os gráficos de resíduos normalizados contra valores ajustados e contra o índice não apresentam tendências ou padrões que não sejam aleatórios; na densidade estimada e no gráfico Q-Q notamos que não há uma fuga acentuada da normalidade dos resíduos, o que confirma que o ajuste pela distribuição Gama é apropriado.

Nesse modelo, ao contrário dos pacientes com diabetes, os pacientes que tomaram Ômega 9 apresentaram maior redução no LDL em relação ao Placebo, os que tomaram Ômega 6 também tiveram uma redução considerável em menor escala, porém não foi significativa. A diferença nos pacientes que tomaram Ômega 3 para o grupo Placebo foi a menor entretanto também não foi significativa.

Analogamente aos modelos anteriores, com as regressões para os parâmetros e conhecendo as fórmulas de média e variância da distribuição Gama, podemos calcular estimativas para as diferentes intervenções com as variáveis observadas, essas estimativas estão na Tabela 13 a seguir.

Tabela 13 – Exemplos de previsão do modelo gama

Intervenção	LDL no tempo basal observado	HDL (0 e 8 semanas)	Estimativa para Média	Erro Padrão
Placebo	153	51 e 54	140,48	4,38
Ômega 3	148	38 e 43	138,94	5,69
Ômega 6	120	38 e 43	111,90	4,74
Ômega 9	154	55 e 78	98,58	7,75

Aparentemente o tratamento com Ômega 9 é o que mais reduz o LDL em oito semanas, supondo os mesmos valores de HDL basal e após oito semanas e o LDL inicial, como pode ser visto pelos parâmetros estimados do modelo e também pelos exemplos estimados.

7. Conclusão

A análise descritiva sugeriu, como esperado, que circunferência da cintura, índice de massa corpórea e percentual de gordura corporal tem efeito sobre o HOMA-IR, sendo que há uma tendência de aumento do HOMA-IR com o aumento dos valores dessas variáveis. Aparentemente, observamos, ainda, que ocorreu uma leve melhora na Resistência à Insulina para os indivíduos que foram submetidos à ingestão do Ômega-3 e Ômega-6.

Quanto às variáveis relacionadas ao colesterol, HDL e LDL, parece que ocorre melhora nos níveis observados destas variáveis entre o tempo basal e quatro semanas. Finalmente, a análise descritiva mostra claramente que pacientes com diabetes apresentam comportamento diferente daqueles sem diabetes, em relação à maior parte das variáveis observadas, tanto em termos de medidas de posição quanto de medidas de variabilidade. Por este fato, toda a análise inferencial foi conduzida separadamente para os dois grupos de pacientes, com e sem diabetes.

Como o interesse principal era verificar a influência das intervenções na resistência à insulina, a análise inferencial consistiu em ajustar modelos para HOMA-IR no tempo de oito semanas, como função das intervenções e de outras covariáveis observadas no tempo basal e após oito semanas de tratamento, utilizando a metodologia dos modelos GAMLSS, com dois tipos de distribuição de probabilidade: distribuição Gumbel, para modelagem de pacientes com diabetes, e distribuição Gama para os pacientes sem diabetes. As observações no tempo de quatro semanas não foram consideradas na modelagem porque mostraram-se insuficiente para a detecção dos efeitos das intervenções, o que justifica a utilização do modelo Pré-Pós intervenção.

Pacientes com diabetes que receberam a intervenção de Ômega 3, em média, obtiveram a maior redução no nível de resistência à insulina sob as mesmas condições, em relação as outras intervenções. Pacientes sem diabetes, que receberam a intervenção do Ômega 3, em média, tiveram uma piora nos índices de resistência à insulina e as demais intervenções não apresentaram efeitos significativos.

Consideramos, também, ajustar modelos GAMLSS pré-pós para LDL para os dois grupos de pacientes. Os resultados desses ajustes indicaram que pacientes com diabetes submetidos ao Ômega 3 obtiveram uma redução significativa nos níveis de LDL no tempo de oito semanas, enquanto que em pacientes sem diabetes foi a intervenção Ômega 9 que apresentou, em média, a redução mais significativa.

Em todos os modelos ajustados, a variável intervenção resultou significativa para a componente sistemática do parâmetro de dispersão, indicando a influência do tratamento, não somente na resposta esperada como também na variabilidade da mesma.

Em definitivo, a complexidade da natureza dos dados do problema somada a um tamanho amostral relativamente reduzido para quantidade de variáveis que foram analisadas levou ao uso desta metodologia recente que permitiu a obtenção de conclusões compatíveis com o esperado pela pesquisadora

Apêndice A

Tabelas

Tabela A.1 – Tabela de medidas descritivas da variável HOMA-IR para indivíduos com diabetes, nos tempos considerados.

HOMA-IR		Com Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	1,41	1,66	1,72
	1o Quartil	3,77	3,19	3,40
	Mediana	5,06	4,77	4,12
	3o Quartil	6,31	5,87	6,48
	Máximo	9,68	10,32	12,51
	Média	5,15	5,03	5,01
	Erro Padrão	0,27	0,30	0,31
	Desvio Padrão	2,10	2,32	2,39
Ômega 6	Mínimo	2,57	2,55	2,17
	1o Quartil	3,82	3,63	3,56
	Mediana	5,35	5,57	4,56
	3o Quartil	6,97	8,19	8,31
	Máximo	16,94	20,06	14,38
	Média	5,96	6,71	6,18
	Erro Padrão	0,42	0,55	0,44
	Desvio Padrão	3,21	4,23	3,39
Ômega 9	Mínimo	1,58	1,43	2,14
	1o Quartil	3,88	4,18	4,05
	Mediana	5,36	6,11	5,17
	3o Quartil	8,12	8,53	8,80
	Máximo	25,41	26,84	21,38
	Média	6,49	7,53	6,71
	Erro Padrão	0,60	0,77	0,56
	Desvio Padrão	4,58	5,94	4,32
Placebo	Mínimo	1,73	2,22	1,55
	1o Quartil	3,78	3,29	3,33
	Mediana	5,47	5,33	4,91
	3o Quartil	7,35	7,26	7,32
	Máximo	11,11	11,71	16,65
	Média	5,73	5,48	5,72
	Erro Padrão	0,34	0,32	0,44
	Desvio Padrão	2,59	2,43	3,36

Tabela A.2 – Tabela de medidas descritivas da variável HOMA-IR para indivíduos sem diabetes, nos tempos considerados.

HOMA-IR		Sem Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	1,88	1,82	2,16
	1o Quartil	2,60	3,03	3,06
	Mediana	3,86	3,86	3,62
	3o Quartil	4,69	4,77	5,24
	Máximo	11,07	8,58	8,91
	Média	4,03	4,16	4,12
	Erro Padrão	0,25	0,21	0,20
	Desvio Padrão	1,95	1,62	1,56
Ômega 6	Mínimo	1,86	1,78	1,79
	1o Quartil	2,24	2,69	2,45
	Mediana	3,41	3,60	2,99
	3o Quartil	4,43	4,48	4,11
	Máximo	8,09	9,95	10,57
	Média	3,66	4,00	3,67
	Erro Padrão	0,19	0,26	0,25
	Desvio Padrão	1,47	1,97	1,92
Ômega 9	Mínimo	1,79	1,42	1,44
	1o Quartil	2,24	2,47	2,28
	Mediana	3,02	3,29	3,22
	3o Quartil	4,19	4,21	4,35
	Máximo	5,99	8,00	5,67
	Média	3,30	3,57	3,43
	Erro Padrão	0,16	0,22	0,17
	Desvio Padrão	1,23	1,65	1,31
Placebo	Mínimo	1,78	1,91	1,94
	1o Quartil	2,86	2,73	2,84
	Mediana	3,21	3,11	3,44
	3o Quartil	4,41	4,37	3,99
	Máximo	6,01	5,84	8,06
	Média	3,69	3,52	3,79
	Erro Padrão	0,16	0,15	0,21
	Desvio Padrão	1,20	1,14	1,62

Tabela A.3 – Tabela de medidas descritivas da variável HDL para indivíduos com diabetes, nos tempos considerados.

HDL (mg/dL)		Com Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	21,50	26,53	22,53
	1o Quartil	29,62	33,78	32,15
	Mediana	35,00	40,55	36,68
	3o Quartil	39,88	47,03	43,34
	Máximo	83,50	70,78	64,88
	Média	36,27	43,14	38,61
	Erro Padrão	1,59	1,59	1,25
	Desvio Padrão	12,22	12,21	9,59
Ômega 6	Mínimo	25,00	24,71	29,15
	1o Quartil	28,50	37,76	34,41
	Mediana	32,50	42,00	38,68
	3o Quartil	36,12	45,53	41,36
	Máximo	51,50	55,15	61,83
	Média	33,90	41,23	39,68
	Erro Padrão	0,89	0,98	0,99
	Desvio Padrão	6,83	7,53	7,68
Ômega 9	Mínimo	22,00	24,73	25,47
	1o Quartil	29,50	33,91	30,78
	Mediana	35,75	40,92	40,17
	3o Quartil	44,38	52,59	47,21
	Máximo	78,50	62,46	90,71
	Média	37,80	42,80	43,04
	Erro Padrão	1,49	1,45	1,94
	Desvio Padrão	11,45	11,15	14,90
Placebo	Mínimo	22,00	28,20	26,33
	1o Quartil	29,50	36,38	36,37
	Mediana	35,00	41,91	39,25
	3o Quartil	41,50	50,07	46,44
	Máximo	60,00	71,60	59,66
	Média	36,19	43,68	40,92
	Erro Padrão	1,15	1,45	1,06
	Desvio Padrão	8,83	11,18	8,18

Tabela A.4 – Tabela de medidas descritivas da variável HDL para indivíduos sem diabetes, nos tempos considerados.

HDL (mg/dL)		Sem Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	19,50	23,80	18,67
	1o Quartil	32,88	39,52	37,08
	Mediana	40,75	45,12	42,98
	3o Quartil	46,25	52,58	53,05
	Máximo	61,50	71,67	71,53
	Média	40,06	45,62	44,79
	Erro Padrão	1,27	1,39	1,55
	Desvio Padrão	9,76	10,64	11,90
Ômega 6	Mínimo	17,00	23,69	24,13
	1o Quartil	28,00	31,40	32,45
	Mediana	33,75	37,71	34,98
	3o Quartil	40,38	44,18	43,79
	Máximo	76,00	76,04	85,56
	Média	35,66	39,80	40,03
	Erro Padrão	1,54	1,62	1,74
	Desvio Padrão	11,82	12,48	13,33
Ômega 9	Mínimo	25,00	25,07	24,93
	1o Quartil	32,12	35,55	37,65
	Mediana	37,75	40,71	42,69
	3o Quartil	42,12	48,05	46,93
	Máximo	59,00	92,83	77,90
	Média	38,25	43,66	43,71
	Erro Padrão	1,03	1,82	1,45
	Desvio Padrão	7,90	13,96	11,12
Placebo	Mínimo	22,00	30,80	26,71
	1o Quartil	32,00	38,53	40,74
	Mediana	38,75	44,42	46,02
	3o Quartil	47,88	59,39	53,99
	Máximo	62,00	70,17	71,73
	Média	39,65	48,05	47,74
	Erro Padrão	1,37	1,60	1,58
	Desvio Padrão	10,54	12,27	12,16

Tabela A.5 – Tabela de medidas descritivas da variável LDL para indivíduos com diabetes, nos tempos considerados.

LDL (mg/dL)		Com Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	67,50	54,13	54,96
	1o Quartil	105,90	91,89	89,19
	Mediana	126,80	107,10	110,75
	3o Quartil	156,10	145,13	132,89
	Máximo	198,50	169,37	174,19
	Média	131,60	116,60	111,63
	Erro Padrão	4,76	4,43	3,98
	Desvio Padrão	36,54	34,04	30,55
Ômega 6	Mínimo	51,70	33,48	34,88
	1o Quartil	99,60	85,77	93,87
	Mediana	133,60	106,80	110,98
	3o Quartil	161,00	122,45	138,74
	Máximo	218,90	192,52	210,09
	Média	131,70	108,79	114,29
	Erro Padrão	5,36	4,92	5,51
	Desvio Padrão	41,13	37,81	42,37
Ômega 9	Mínimo	55,50	44,76	56,31
	1o Quartil	104,80	90,53	101,11
	Mediana	135,80	112,97	123,04
	3o Quartil	161,70	141,37	166,50
	Máximo	209,70	207,40	195,23
	Média	133,00	117,81	127,69
	Erro Padrão	5,15	5,56	5,44
	Desvio Padrão	39,57	42,73	41,81
Placebo	Mínimo	56,30	33,17	54,20
	1o Quartil	110,90	89,41	90,68
	Mediana	132,40	125,20	122,23
	3o Quartil	147,00	138,50	148,10
	Máximo	204,10	205,43	193,00
	Média	131,90	117,66	121,13
	Erro Padrão	5,18	5,47	4,81
	Desvio Padrão	39,76	42,01	36,93

Tabela A.6 – Tabela de medidas descritivas da variável LDL para indivíduos sem diabetes, nos tempos considerados.

LDL (mg/dL)		Sem Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	73,90	47,75	86,52
	1o Quartil	131,70	104,80	108,50
	Mediana	145,40	114,62	123,50
	3o Quartil	159,00	139,29	146,31
	Máximo	203,50	203,69	212,34
	Média	141,20	123,34	130,71
	Erro Padrão	3,69	4,38	4,13
	Desvio Padrão	28,36	33,64	31,76
Ômega 6	Mínimo	81,40	35,89	46,41
	1o Quartil	110,20	102,06	107,05
	Mediana	124,00	115,83	122,74
	3o Quartil	149,60	141,14	140,31
	Máximo	208,80	177,00	216,04
	Média	131,90	118,68	124,11
	Erro Padrão	4,19	4,18	4,64
	Desvio Padrão	32,15	32,13	35,63
Ômega 9	Mínimo	96,60	40,94	60,44
	1o Quartil	120,80	104,37	94,60
	Mediana	140,60	129,07	122,70
	3o Quartil	173,80	162,71	155,17
	Máximo	261,80	275,18	279,54
	Média	151,40	136,33	129,97
	Erro Padrão	5,30	6,78	6,52
	Desvio Padrão	40,69	52,09	50,10
Placebo	Mínimo	80,90	62,19	80,96
	1o Quartil	115,40	93,73	119,62
	Mediana	148,70	128,38	136,53
	3o Quartil	158,90	149,20	145,94
	Máximo	203,60	180,91	195,34
	Média	140,30	121,35	132,36
	Erro Padrão	4,01	4,44	3,88
	Desvio Padrão	30,82	34,09	29,79

Tabela A.7 – Tabela de medidas descritivas da variável Colesterol para indivíduos com diabetes, nos tempos considerados.

COLESTEROL (mg/dL)		Com Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	126,00	124,70	116,50
	1o Quartil	175,00	153,50	149,60
	Mediana	192,50	183,40	171,80
	3o Quartil	217,20	206,90	202,70
	Máximo	269,00	245,20	229,20
	Média	196,00	182,10	174,90
	Erro Padrão	4,87	4,30	4,04
	Desvio Padrão	37,38	32,99	31,06
Ômega 6	Mínimo	118,00	99,43	100,90
	1o Quartil	163,00	146,01	153,00
	Mediana	195,50	168,15	172,10
	3o Quartil	228,50	187,36	200,90
	Máximo	294,00	274,70	287,30
	Média	198,20	173,64	179,90
	Erro Padrão	5,88	5,07	5,63
	Desvio Padrão	45,19	38,99	43,28
Ômega 9	Mínimo	115,00	96,85	120,10
	1o Quartil	175,00	159,57	166,90
	Mediana	213,50	191,54	206,30
	3o Quartil	242,80	221,09	246,40
	Máximo	307,00	307,86	286,40
	Média	210,30	195,41	205,10
	Erro Padrão	5,94	6,64	5,91
	Desvio Padrão	45,62	51,02	45,39
Placebo	Mínimo	126,00	98,22	110,60
	1o Quartil	162,00	164,75	155,70
	Mediana	199,00	199,85	197,70
	3o Quartil	226,00	219,87	218,40
	Máximo	300,00	287,51	282,00
	Média	197,60	193,54	189,30
	Erro Padrão	5,95	6,01	5,46
	Desvio Padrão	45,69	46,13	41,97

Tabela A.8 – Tabela de medidas descritivas da variável Colesterol para indivíduos sem diabetes, nos tempos considerados.

COLESTEROL (mg/dL)		Sem Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Ômega 3	Mínimo	133,00	95,73	138,80
	1o Quartil	188,80	165,09	169,60
	Mediana	210,50	182,55	183,00
	3o Quartil	221,50	207,13	220,70
	Máximo	265,00	269,42	270,20
	Média	207,50	189,76	195,40
	Erro Padrão	3,75	4,87	4,54
	Desvio Padrão	28,78	37,41	34,88
Ômega 6	Mínimo	127,00	78,32	99,07
	1o Quartil	171,00	162,77	169,37
	Mediana	195,50	178,52	189,65
	3o Quartil	215,00	210,79	208,99
	Máximo	269,00	329,80	332,34
	Média	197,30	185,72	190,69
	Erro Padrão	4,80	5,87	6,31
	Desvio Padrão	36,84	45,07	48,50
Ômega 9	Mínimo	161,00	134,30	139,70
	1o Quartil	190,00	167,30	154,90
	Mediana	208,50	195,00	183,80
	3o Quartil	234,80	222,00	221,30
	Máximo	341,00	359,70	351,80
	Média	217,70	204,60	198,90
	Erro Padrão	5,88	6,80	7,25
	Desvio Padrão	45,15	52,25	55,71
Placebo	Mínimo	137,00	138,20	138,80
	1o Quartil	193,00	168,10	188,60
	Mediana	217,00	200,30	201,90
	3o Quartil	227,00	221,20	217,40
	Máximo	258,00	259,50	262,20
	Média	205,20	194,60	205,10
	Erro Padrão	4,39	4,34	3,92
	Desvio Padrão	33,72	33,35	30,10

Tabela A.9 – Tabela de medidas descritivas das variável Circunferência Abdominal, IMC, Percentual de Gordura Corporal, APOB/APOA de indivíduos com diabetes, nos tempos considerados.

		Com Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Circunferência Abdominal (cm)	Mínimo	75,50	77,50	77,00
	1o Quartil	94,65	96,75	96,88
	Mediana	105,00	104,25	103,95
	3o Quartil	112,22	112,17	114,03
	Máximo	151,00	142,00	148,00
	Média	104,28	104,64	105,74
	Erro Padrão	1,31	1,22	1,26
	Desvio Padrão	13,61	12,66	13,07
IMC (kg/m²)	Mínimo	21,00	20,77	20,94
	1o Quartil	27,77	27,98	27,89
	Mediana	31,26	31,61	31,48
	3o Quartil	35,78	35,77	35,83
	Máximo	51,67	52,65	50,80
	Média	32,40	32,50	32,53
	Erro Padrão	0,55	0,56	0,55
	Desvio Padrão	5,87	5,91	5,86
Percentual de Gordura Corporal	Mínimo	16,00	15,70	15,70
	1o Quartil	24,60	24,70	25,30
	Mediana	38,20	38,60	38,20
	3o Quartil	47,60	47,60	47,40
	Máximo	59,00	60,20	60,00
	Média	36,81	36,71	36,63
	Erro Padrão	1,14	1,16	1,16
	Desvio Padrão	11,92	12,14	12,09
APOB/APOA	Mínimo	0,32	0,30	0,33
	1o Quartil	0,66	0,63	0,63
	Mediana	0,78	0,78	0,81
	3o Quartil	1,00	0,98	0,99
	Máximo	1,68	1,30	1,52
	Média	0,82	0,81	0,84
	Erro Padrão	0,02	0,02	0,02
	Desvio Padrão	0,24	0,23	0,24

Tabela A.10 – Tabela de medidas descritivas das variáveis Circunferência Abdominal, IMC, Percentual de Gordura Corporal, APOB/APOA de indivíduos sem diabetes, nos tempos considerados.

		Sem Diabetes		
		Tempo Basal	4 Semanas	8 Semanas
Circunferência Abdominal (cm)	Mínimo	68,80	70,00	69,90
	1o Quartil	85,40	87,00	86,10
	Mediana	96,00	95,80	98,00
	3o Quartil	105,10	106,00	106,50
	Máximo	123,50	128,50	124,20
	Média	95,81	96,37	97,19
	Erro Padrão	1,15	1,16	1,15
	Desvio Padrão	12,46	12,54	12,48
IMC (kg/m²)	Mínimo	18,61	17,82	18,31
	1o Quartil	25,13	25,40	25,62
	Mediana	28,76	28,75	29,10
	3o Quartil	32,42	32,05	32,23
	Máximo	47,47	48,24	48,07
	Média	29,09	29,25	29,28
	Erro Padrão	0,49	0,50	0,49
	Desvio Padrão	5,30	5,35	5,27
Percentual de Gordura Corporal	Mínimo	9,20	2,10	3,10
	1o Quartil	22,50	23,50	23,70
	Mediana	35,55	35,30	36,30
	3o Quartil	44,60	44,05	44,92
	Máximo	59,30	60,30	59,20
	Média	34,37	34,46	34,28
	Erro Padrão	1,14	1,14	1,12
	Desvio Padrão	12,06	12,09	11,90
APOB/APOA	Mínimo	0,32	0,34	0,31
	1o Quartil	0,63	0,64	0,63
	Mediana	0,78	0,78	0,78
	3o Quartil	0,92	0,95	0,94
	Máximo	2,21	1,50	1,64
	Média	0,79	0,80	0,79
	Erro Padrão	0,02	0,02	0,02
	Desvio Padrão	0,25	0,22	0,23

Apêndice B

Gráficos

Gráfico B.1 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes com diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

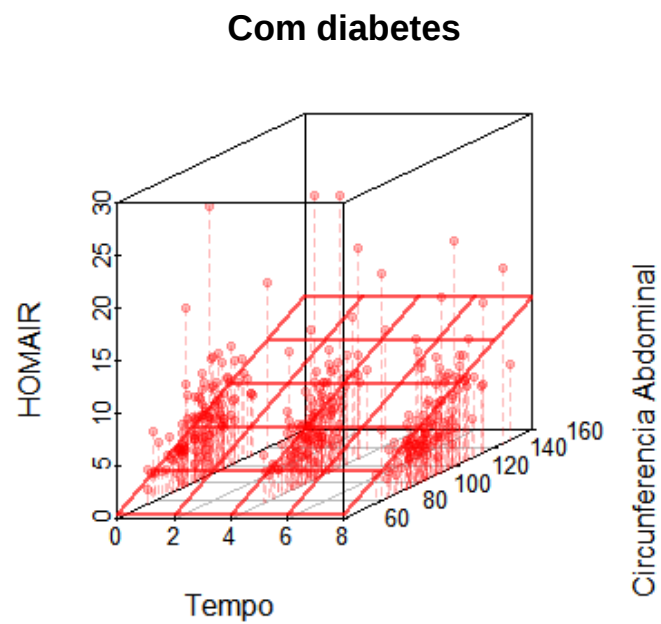


Gráfico B.2 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sem diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

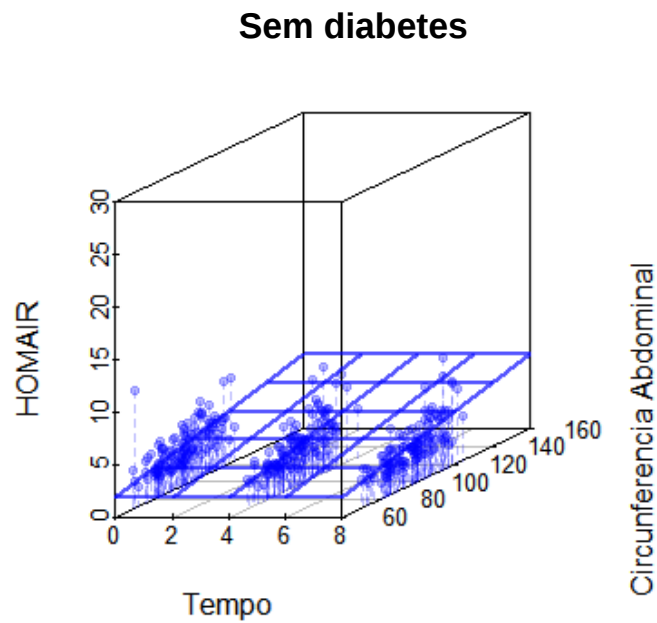


Gráfico B.3 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 3 e com diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Com diabetes (Omega 3)

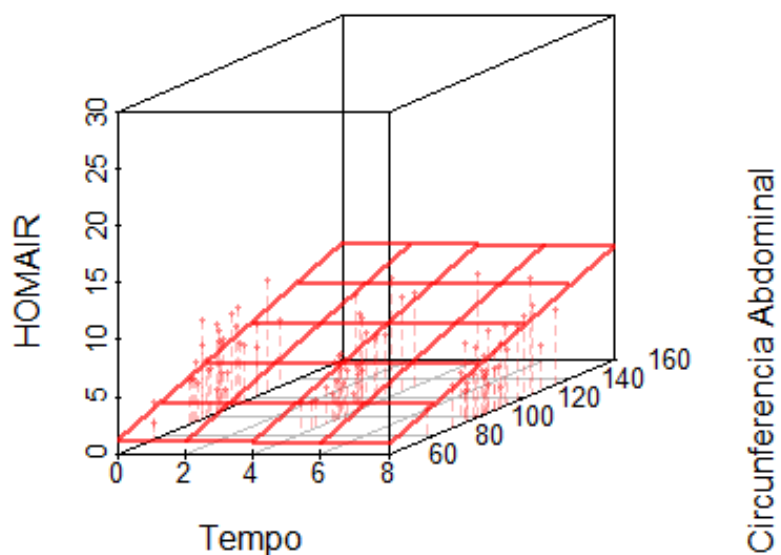


Gráfico B.4 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 3 e sem diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Sem diabetes (Omega 3)

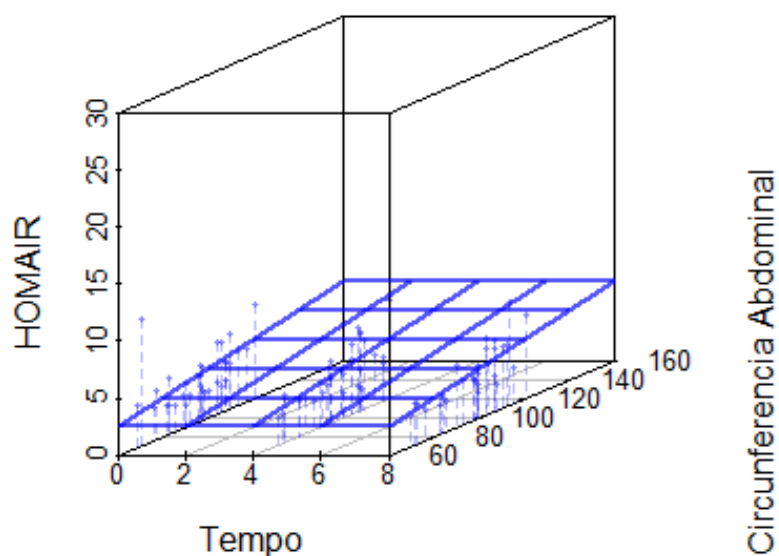


Gráfico B.5 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 6 e com diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Com diabetes (Omega 6)

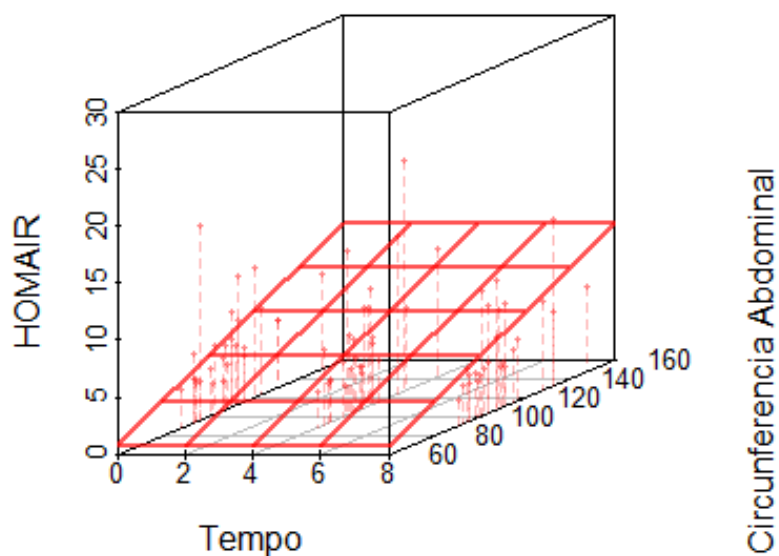


Gráfico B.6 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 6 e sem diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Sem diabetes (Omega 3)

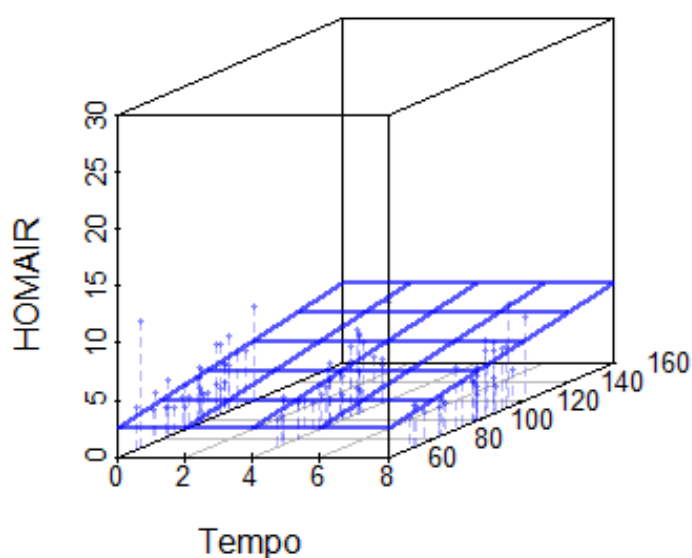


Gráfico B.7 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 9 e com diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Com diabetes (Omega 9)

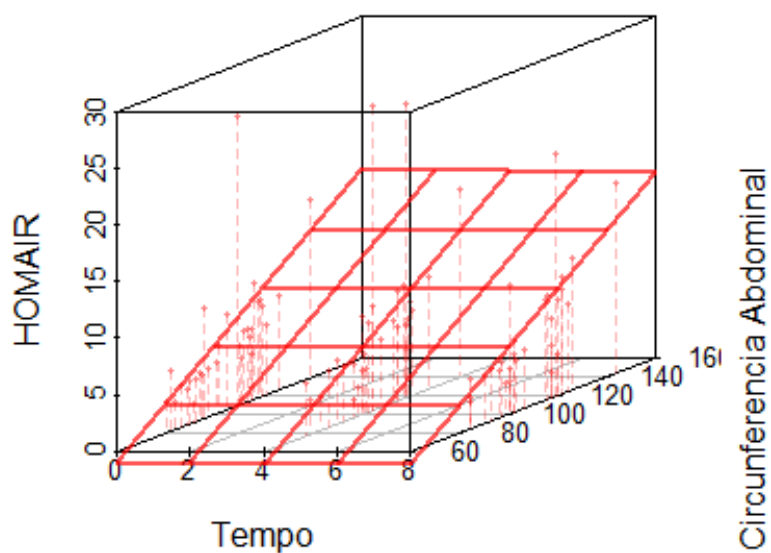


Gráfico B.8 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção de Ômega 9 e sem diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Sem diabetes (Omega 9)

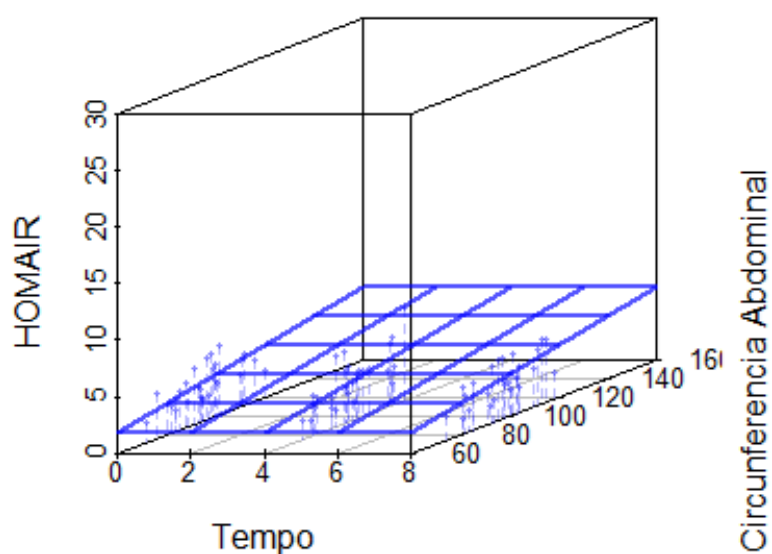


Gráfico B.9 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção do Placebo e com diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Com diabetes (Placebo)

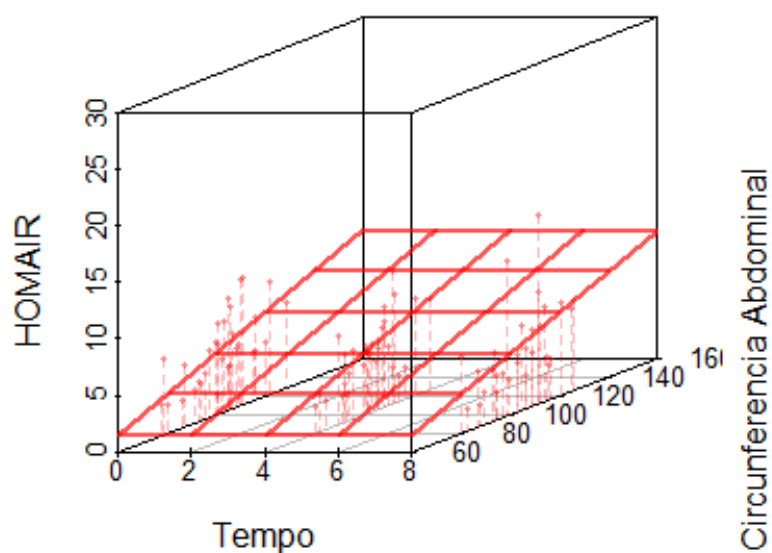


Gráfico B.10 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sob intervenção do Placebo e sem diabetes, em função da circunferência abdominal e ao tempo.

Sem diabetes (Placebo)

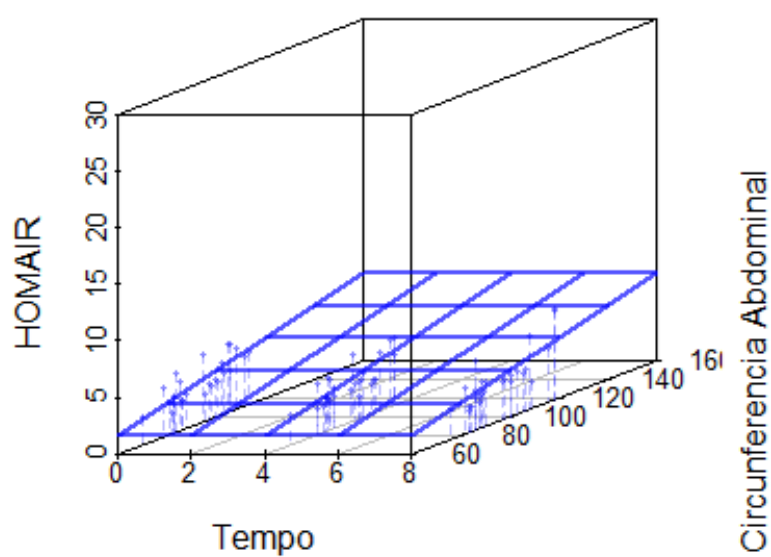


Gráfico B.11 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes com diabetes, em função do IMC e ao tempo.

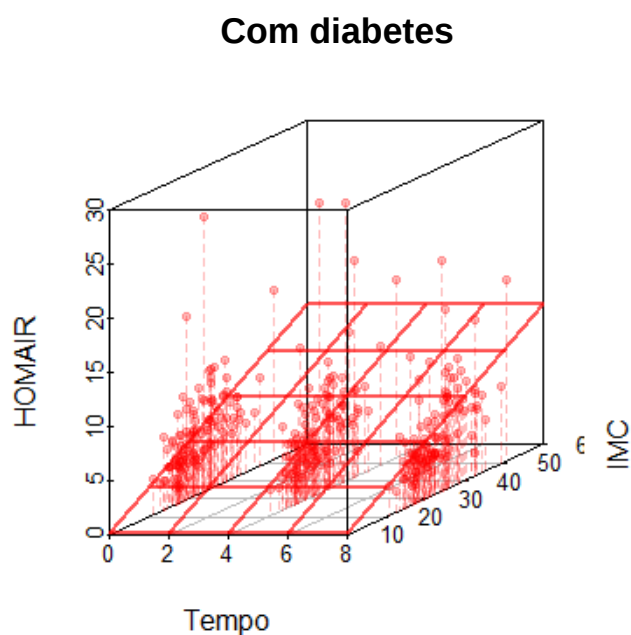


Gráfico B.12 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sem diabetes, em função do IMC e ao tempo.

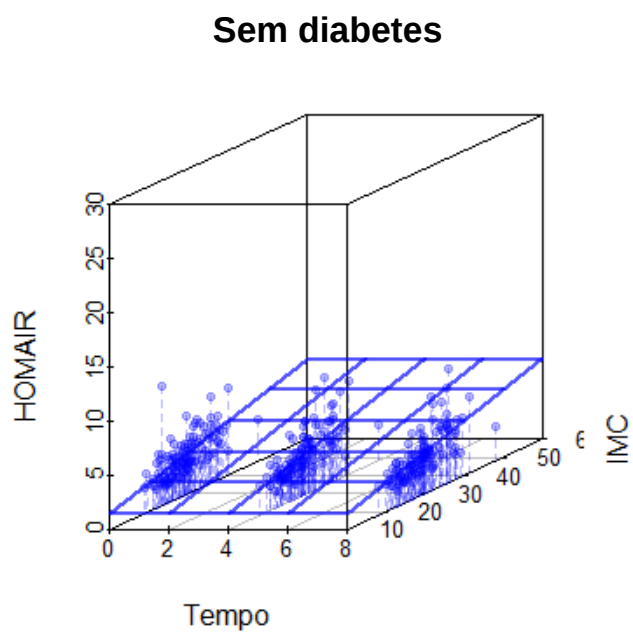


Gráfico B.13 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes com diabetes, em função do percentual de gordura corporal e ao tempo.

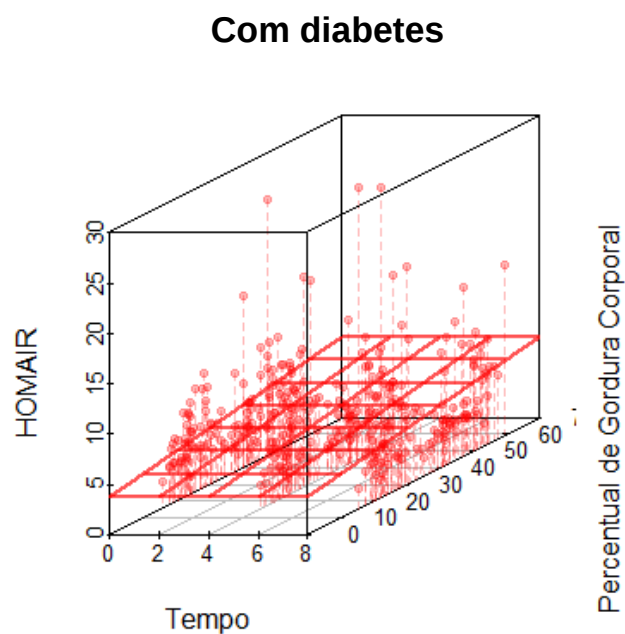


Gráfico B.14 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sem diabetes, em função do percentual de gordura corporal e ao tempo.

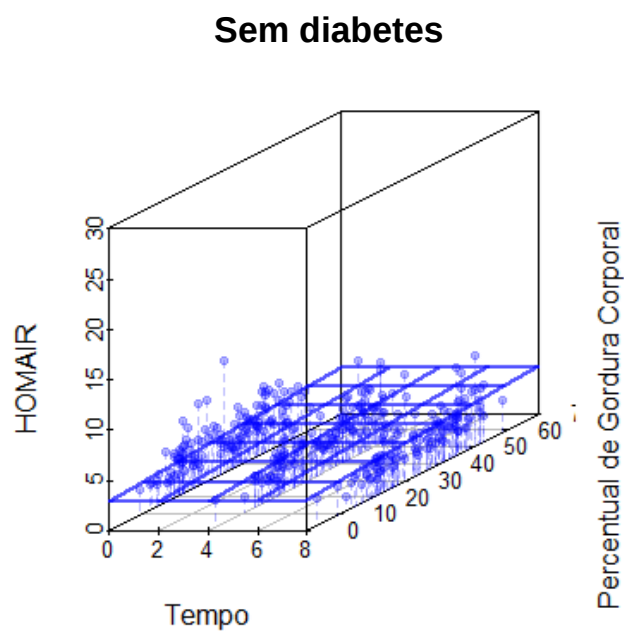


Gráfico B.15 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes com diabetes, em função do APOB/APOA e ao tempo.

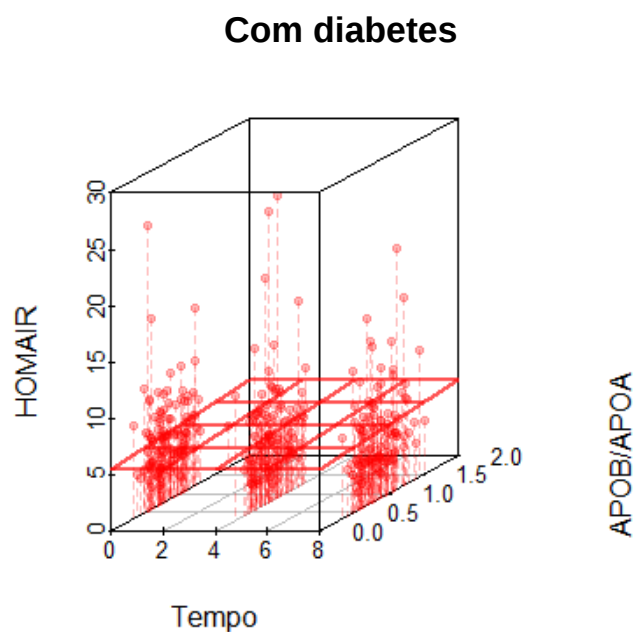


Gráfico B.16 – Gráfico de dispersão da variável HOMA-IR de pacientes sem diabetes, em função do APOB/APOA e ao tempo.

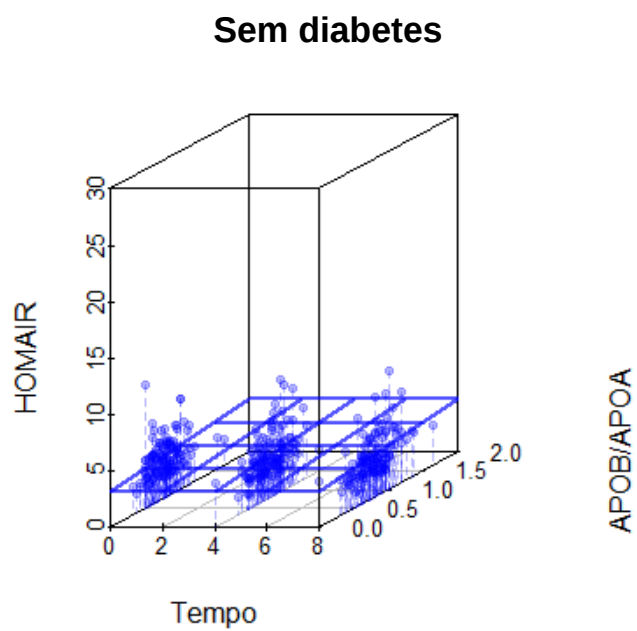


Gráfico B.17 – Boxplot da variável colesterol total de pacientes com diabetes, em relação as intervenções e ao tempo.

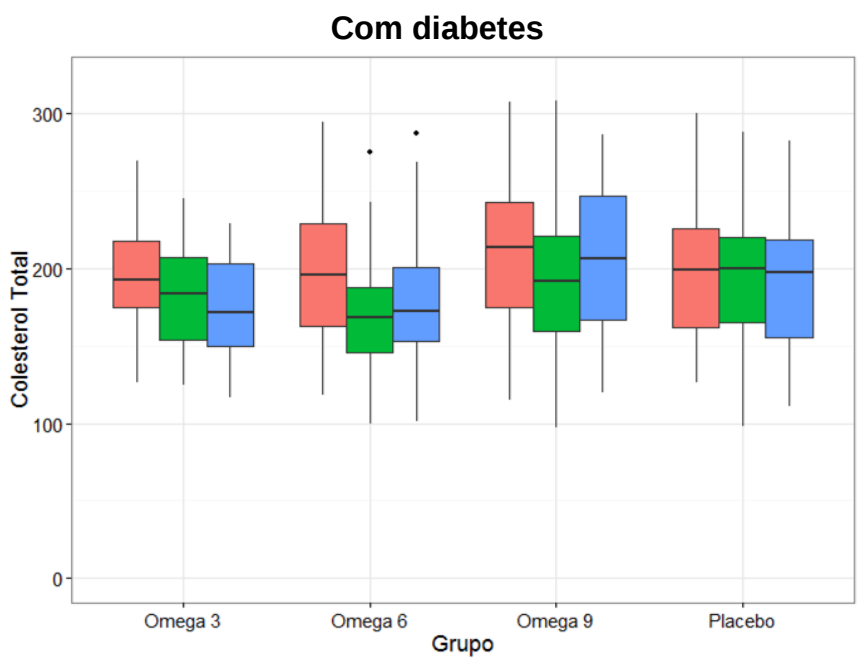


Gráfico B.18 – Boxplot da variável colesterol total de pacientes sem diabetes, em relação as intervenções e ao tempo.

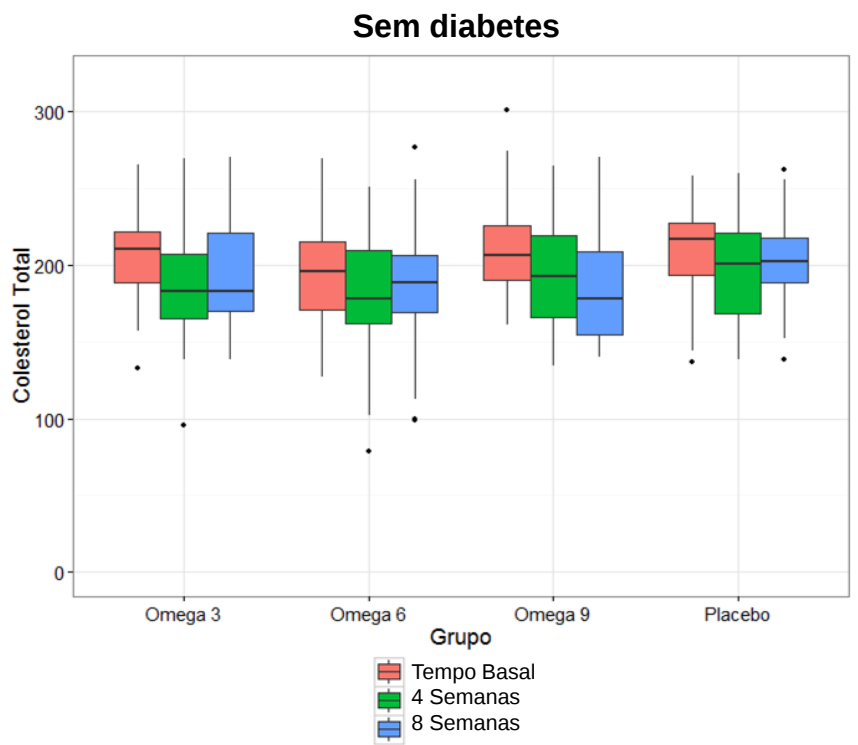


Gráfico B.19– Análise de diagnóstico de resíduos do modelo Gumbel para HOMAIR para pacientes com diabetes

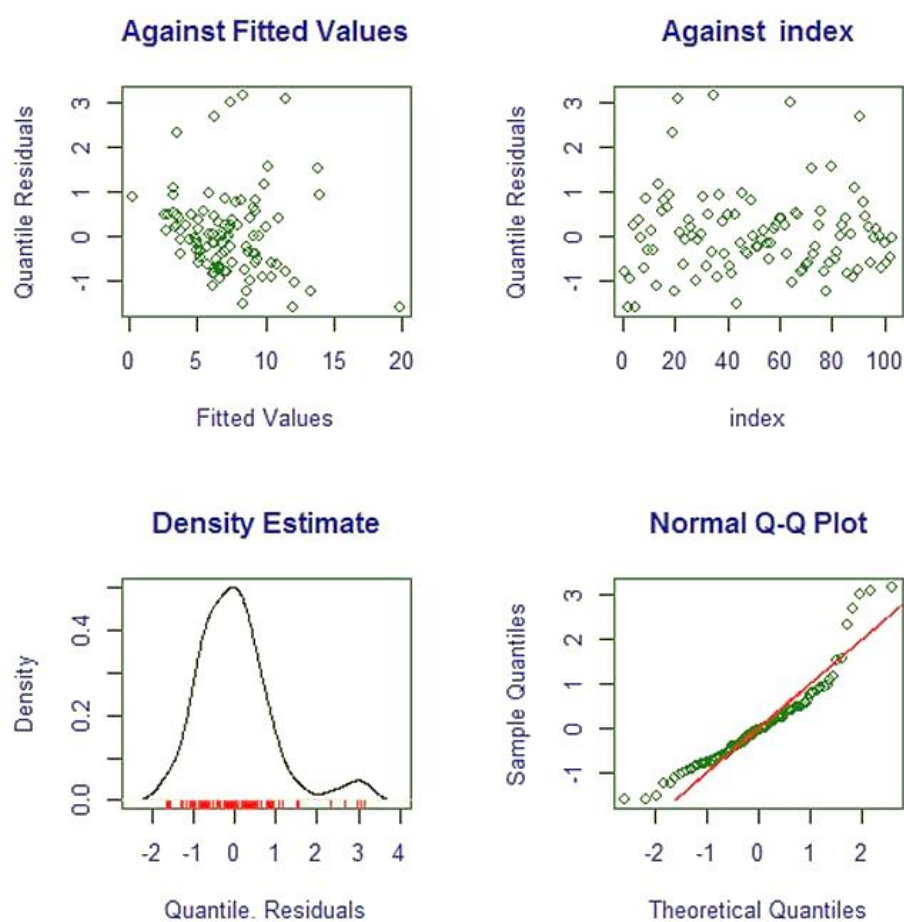


Gráfico B.20 – Análise de Diagnóstico de Resíduos do modelo gama para HOMAIR para pacientes sem diabetes

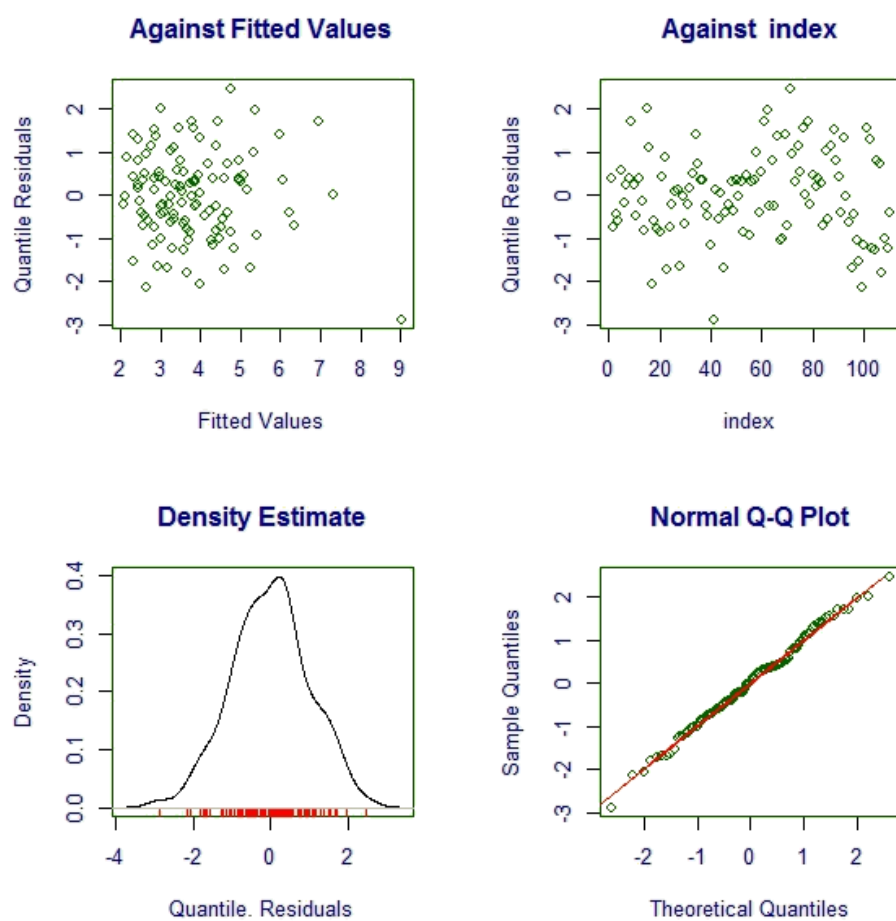


Gráfico B.21– Análise de diagnóstico de resíduos do modelo Gumbel para LDL dos pacientes com Diabetes

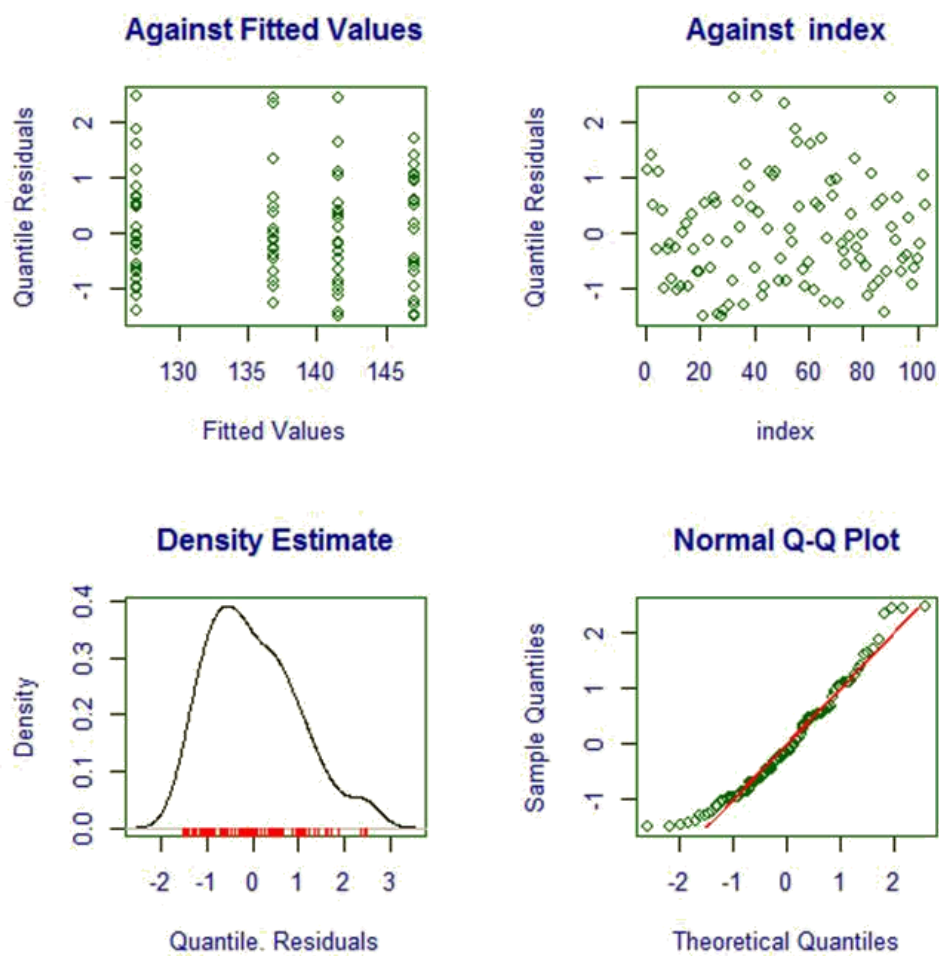
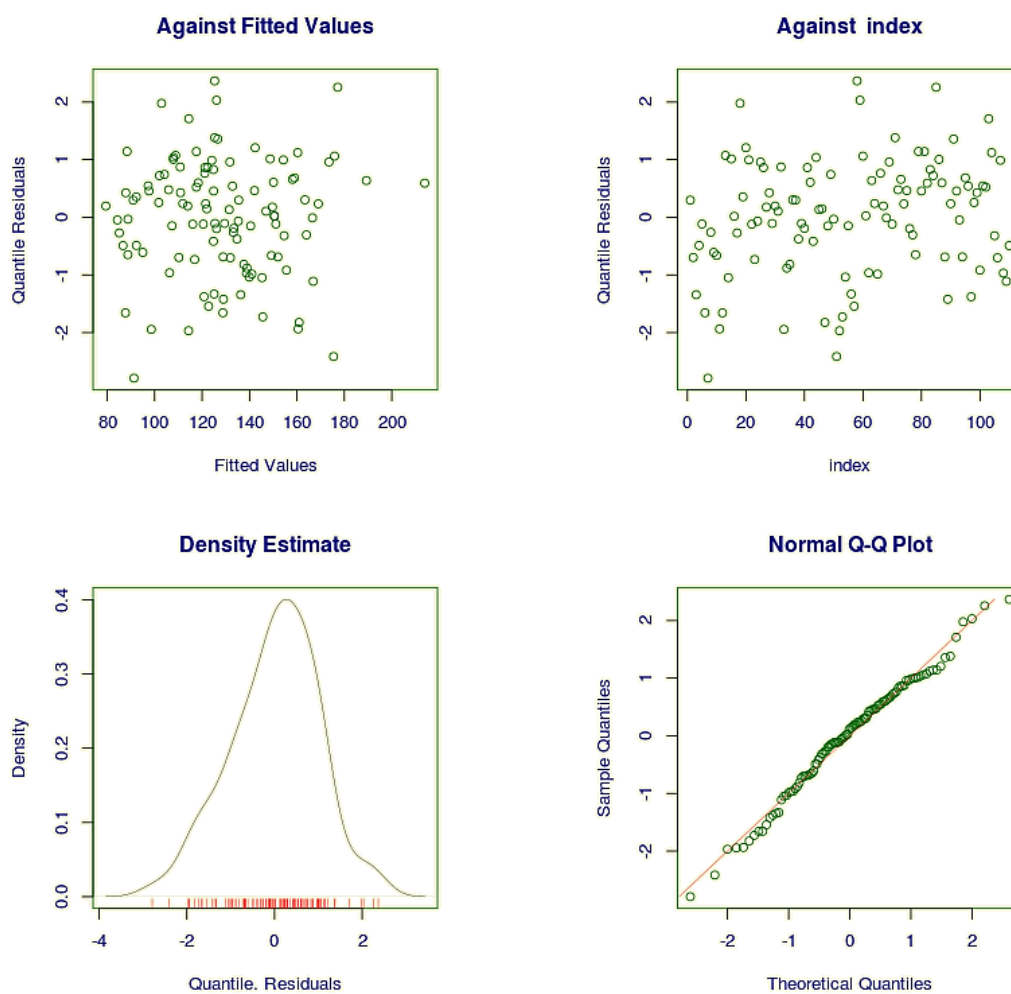


Gráfico B.22– Análise de diagnóstico de resíduos do modelo gama para LDL dos pacientes sem Diabetes



Apêndice C

Saídas do R associadas à modelagem

C.1 Saída do R - Modelo para HOMAIR de pacientes com diabetes

```
*****
Family:  c("GU", "Gumbel")

Call:  gamlss(formula = HOMAIR_8 ~ inter + HOMAIR_0 + classCircc_0 +
  HDL_0 + LDL_0 + HDL_8 + LDL_8 + random(as.factor(pac)) +
  HDL_0:LDL_0 + HDL_8:LDL_8, sigma.formula = ~inter, family = GU(mu.
link = "identity",      sigma.link = "log"), data = na.omit(dadosDiabe
tes), trace = FALSE)

Fitting method: RS()

-----
Mu link function:  identity
Mu Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	5.982465	4.0386130	1.4813	1.420e-01
interOmega 3	-1.705131	0.7107266	-2.3991	1.849e-02
interOmega 6	-1.219350	0.6820377	-1.7878	7.716e-02
interOmega 9	0.615995	1.2130276	0.5078	6.128e-01
HOMAIR_0	0.470142	0.0898153	5.2345	1.067e-06
classCircc_0Elevado (Em Risco)	2.352671	0.6351855	3.7039	3.651e-04
HDL_0	0.568498	0.1346529	4.2219	5.759e-05
LDL_0	0.096428	0.0361151	2.6700	8.994e-03
HDL_8	-0.588604	0.1221215	-4.8198	5.770e-06
LDL_8	-0.138192	0.0409495	-3.3747	1.090e-03
HDL_0:LDL_0	-0.003153	0.0009272	-3.4007	1.003e-03
HDL_8:LDL_8	0.004001	0.0009766	4.0970	9.112e-05

```
-----
Sigma link function:  log
Sigma Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	1.0136	0.1425	7.112	1.808e-10
interOmega 3	-0.2124	0.1980	-1.072	2.862e-01
interOmega 6	-0.4300	0.2077	-2.070	4.108e-02
interOmega 9	0.6153	0.2101	2.928	4.228e-03

```
-----
No. of observations in the fit:  103
Degrees of Freedom for the fit:  16.62353
Residual Deg. of Freedom:  86.37647
at cycle:  14

Global Deviance:  510.5097
AIC:  543.7567
SBC:  587.5552
*****
```

C.2 Saída do R - Modelo para HOMAIR de pacientes sem diabetes

```
*****
Family:  c("GA", "Gamma")

Call:  gamlss(formula = HOMAIR_8 ~ inter + HOMAIR_0 + classCircc_0 +
  random(as.factor(pac)), sigma.formula = ~inter, family = GA(mu.lin
k = "identity",
  sigma.link = "identity"), data = na.omit(dados[dados$glism !=
"Com Diabetes", ]))

Fitting method: RS()

-----
Mu link function:  identity
Mu Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.82516	0.27867	2.9610	3.799e-03
interOmega 3	0.49315	0.27901	1.7675	8.008e-02
interOmega 6	0.10315	0.22672	0.4550	6.501e-01
interOmega 9	0.03595	0.20491	0.1755	8.611e-01
HOMAIR_0	0.69736	0.08151	8.5553	1.111e-13
classCircc_0Elevado (Em Risco)	0.37453	0.18172	2.0610	4.180e-02

```
-----
Sigma link function:  identity
Sigma Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.20736	0.02972	6.977	2.707e-10
interOmega 3	0.12503	0.05157	2.425	1.701e-02
interOmega 6	0.06932	0.04708	1.472	1.439e-01
interOmega 9	0.04308	0.04450	0.968	3.352e-01

```
-----
No. of observations in the fit:  110
Degrees of Freedom for the fit:  10.01886
Residual Deg. of Freedom:  99.98114
                             at cycle:  5

Global Deviance:  299.7299
AIC:  319.7676
SBC:  346.8234
*****
```

C.3 Saída do R - Modelo para LDL de pacientes com diabetes

```
*****
Family:  c("GU", "Gumbel")

Call:  gamlss(formula = LDL_8 ~ inter + random(as.factor(pac)), sigma.
formula = ~inter,      family = GU(mu.link = "identity", sigma.link =
"log"), data = na.omit(dadosDiabetes))

Fitting method: RS()

-----
Mu link function:  identity
Mu Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	141.545	6.253	22.6350	6.368e-41
interOmega 3	-14.714	8.272	-1.7787	7.835e-02
interOmega 6	-4.716	11.305	-0.4171	6.775e-01
interOmega 9	5.470	9.476	0.5772	5.651e-01

```
-----
Sigma link function:  log
Sigma Coefficients:

```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	3.48104	0.1425	24.4267	1.049e-43
interOmega 3	-0.10811	0.1980	-0.5459	5.864e-01
interOmega 6	0.35046	0.2077	1.6870	9.476e-02
interOmega 9	0.04953	0.2101	0.2357	8.141e-01

```
-----
No. of observations in the fit:  103
Degrees of Freedom for the fit:  8.002496
Residual Deg. of Freedom:  94.9975
                        at cycle:  5

Global Deviance:  1045.778
AIC:  1061.783
SBC:  1082.868
*****
```

C.4 Saída do R - Modelo para LDL de pacientes sem diabetes

```
*****
Family:  c("GA", "Gamma")

Call:  gamlss(formula = LDL_8 ~ inter + HDL_0 + HDL_8 + LDL_0 + random
(as.factor(pac)),      sigma.formula = ~inter, family = GA(mu.link = "
identity",
      sigma.link = "identity"), data = na.omit(dados[dados$glism !=
"Com Diabetes", ]))

Fitting method: RS()
```

```
Mu link function:  identity
Mu Coefficients:
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	53.9047	12.72071	4.2376	4.934e-05
interOmega 3	-1.2104	5.82165	-0.2079	8.357e-01
interOmega 6	-7.3727	5.99195	-1.2304	2.213e-01
interOmega 9	-14.6504	6.08180	-2.4089	1.778e-02
HDL_0	0.8446	0.32943	2.5637	1.180e-02
HDL_8	-1.3071	0.28358	-4.6095	1.162e-05
LDL_0	0.7457	0.06922	10.7730	1.417e-18

```
Sigma link function:  identity
Sigma Coefficients:
```

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.12976	0.01868	6.946	3.153e-10
interOmega 3	0.07203	0.03191	2.257	2.606e-02
interOmega 6	0.08493	0.03405	2.495	1.415e-02
interOmega 9	0.09690	0.03537	2.739	7.225e-03

```
No. of observations in the fit:  110
Degrees of Freedom for the fit:  11.00584
      Residual Deg. of Freedom:  98.99416
                                at cycle:  4

Global Deviance:  1009.771
      AIC:  1031.783
      SBC:  1061.504
*****
```