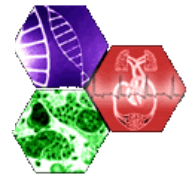




UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
LABORATÓRIO DE EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR



# **CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE VASPINA E COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES**

**Daniela Pala**

Ouro Preto  
Abril - 2012

# CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS E COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES

**Daniela Pala**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

**Área de concentração:** Bioquímica Metabólica e Fisiológica

**Orientadora:** Profa. Renata Nascimento de Freitas

**Co-orientadora:** Profa. Ana Carolina Pinheiro Volp

P153c Pala, Daniela.  
Concentrações plasmáticas e componentes da síndrome metabólica em adolescentes [manuscrito] / Daniela Pala - 2012.  
93f.: il. color.; tabs.; mapas.

Orientadora: Profª Drª Renata Nascimento de Freitas

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto.  
Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Bioquímica Metabólica e Fisiológica.

1. Adolescentes - Teses. 2. Inflamação - Teses. 3. Proteínas - Adipocina - Vaspina - Teses. 4. Síndrome metabólica - Teses. 5. Obesidade - Teses.  
I. Universidade Federal de Ouro Preto. II. Título.

CDU: 612.43-053.6

Catálogo: [sisbin@sisbin.ufop.br](mailto:sisbin@sisbin.ufop.br)



Ata da Banca Examinadora de Defesa de Dissertação Intitulada:

**"Concentrações Plasmáticas de Vaspina e Componentes da Síndrome Metabólica em Adolescentes"**

Aos vinte dias do mês de abril de 2012, às 14:00, no Auditório da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, reuniu-se a Comissão Examinadora da Dissertação da aluna Daniela Pala. A defesa da dissertação iniciou-se pela apresentação oral feita pela candidata e, em seguida, arguição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e decidiram por ..... Aprovar ..... a candidata. A concessão do título está condicionada ao cumprimento das demais exigências previstas no Regimento deste Programa.

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Dra. Renata Nascimento de Freitas  
Presidente

Prof. Dra. Josefina Bressan  
Examinadora (UFV)

Prof. Dra. Maria Lúcia Pedrosa  
Examinadora (UFOP)

DATA DA DEFESA: 20/04/2012

## Dedicatória

---

Aos meus pais **Ana** e **Marcos**, pelo carinho e por compartilharem mais uma etapa desse sonho. Sem vocês, nada seria possível.

Agradecimentos

---

- ❖ Aos meus pais, **Ana** e **Marcos** pelo amor, carinho e por tornar meus sonhos possíveis. Aos meus irmãos **Gabriela** e **Danilo** pelo apoio e cumplicidade. Mesmo distantes, sempre estão me iluminando com sua luz. Obrigada mais uma vez.
- ❖ À minha orientadora professora **Renata Nascimento de Freitas** pela confiança na realização desse trabalho, pelo incentivo constante e por dominar tão maravilhosamente a arte de ensinar. Obrigada pela paciência, por compartilhar o conhecimento científico de forma admirável e contribuir para o meu crescimento profissional.
- ❖ A minha co-orientadora professora **Ana Carolina Pinheiro Volp** pelo apoio imprescindível, pela paciência na realização das análises estatísticas, pela agradável convivência e por sempre estar disposta a dividir sua experiência e seu vasto conhecimento.

"O saber a gente aprende com os mestres e com os livros. A sabedoria, se aprende é com a vida e com os humildes." E vocês duas contribuíram de forma imensurável para o alcance desse objetivo. Meus agradecimentos e eterna gratidão.

- ❖ Ao professor **Roney Luiz de Carvalho Nicolato** e sua equipe, em especial **Camila Guimarães Santiago** e ao **Cássio Zumerle Masioli**, pela acolhida no LAPAC e realização das dosagens bioquímicas.
- ❖ Ao Laboratório de Doença de Chagas, à professora **Maria Terezinha Bahia** e ao **Ivo Caldas Santana** pela paciência e auxílio na realização dos experimentos com a adipocina.
- ❖ Às companheiras do mestrado, **Márcia, Bárbara, Larissa, Ana(s) e Juliana** por estarem sempre presentes e pelos bons momentos compartilhados.
- ❖ Aos amigos do Laboratório de Epidemiologia Molecular, **Érika, Mariane, Priscila e Carla** pela ajuda e amizade.
- ❖ Às queridas amigas da República, verdadeiras irmãs, pela compreensão, apoio e por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos.
- ❖ A todos que de alguma forma contribuíram para esse trabalho.



Colaboradores

---

Prof. George L. Lins Machado Coelho (DECME / NUPEB / UFOP) – responsável pelo desenho epidemiológico e análises estatísticas

Prof. Raimundo Marques do Nascimento Neto (DECME / UFOP) – responsável pela avaliação clínica

Ana Paula Carlos Cândido (DN/UFJF) – coordenadora do trabalho de campo e responsável pela avaliação nutricional e inquérito sócio-econômico

## Apoio Financeiro

---

Fundação de Amparo a Pesquisa de Mias Gerais – FAPEMIG

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES

Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP



A Síndrome Metabólica (SM) tem sido proposta como a ligação entre resistência à insulina e hipertensão, dislipidemia, diabetes *mellitus* do tipo 2, e outras anomalias metabólicas associadas a um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica. Ainda não há um consenso para sua definição na faixa etária infanto-juvenil. Recentemente, vários estudos têm apresentado evidências de que, além do estresse metabólico, o estresse inflamatório constitui importante mecanismo patogênico da SM. A vaspina (serpina derivada do tecido adiposo visceral) é uma adipocina associada à obesidade e sensibilidade à insulina em adultos. Nosso objetivo foi avaliar a associação entre os níveis séricos de vaspina e os componentes da SM em adolescentes escolares com idade entre 10 e 14 anos do município de Ouro Preto, Minas Gerais. Foi realizado um estudo transversal de base populacional com 487 adolescentes (236 meninos e 251 meninas) no qual foram aferidas as medidas antropométricas, aferida a pressão arterial, determinadas as concentrações plasmáticas de vaspina, concentrações séricas de colesterol total e frações, triacilgliceróis, glicose e insulina e calculado o índice HOMA-IR. Utilizando os pontos de corte propostos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescente e pela Federação Internacional de Diabetes para caracterizar a SM, foi observada alta prevalência (62,8%) de adolescentes apresentando alteração em algum componente da SM, independente do critério utilizado, abrangendo alterações no metabolismo de glicose, colesterol, triacilgliceróis, pressão arterial e na composição corporal. Foi encontrada associação entre os níveis de vaspina, com o peso, níveis séricos de insulina e HOMA-IR, o que sugere que esta adipocina possa ser um biomarcador para o aumento da adiposidade em adolescentes, ao mesmo tempo em que pode estar envolvida, por mecanismos ainda não esclarecidos, na alteração da sensibilidade a insulina. Embora com baixo poder a pressão arterial foi capaz de prever (3,7%) as concentrações de vaspina em adolescentes do sexo feminino na análise de regressão linear multivariada. Concluímos que apesar da prevalência da SM nos adolescentes avaliados ter sido baixa, quando os fatores de risco foram analisados em combinações livres, a prevalência de adolescentes com distúrbios no metabolismo de glicose, lipídios, pressão arterial e composição corporal foi alta. Ainda, pressão arterial explicou de maneira independente as concentrações de vaspina nas meninas.

Palavras- chave: adolescentes, inflamação, vaspina, síndrome metabólica, obesidade.

*Abstract*

---

The Metabolic syndrome (MS), has been proposed as the link between insulin resistance and hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus type 2, and other metabolic abnormalities associated with an increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease. There is no consensus for its definition in children and adolescents. Recently, several studies have presented evidence that, besides metabolic stress, the inflammatory stress is an important pathogenic mechanism of MS. The vaspin (serpin derived visceral adipose tissue) is an adipokine associated with obesity and insulin sensitivity in adults. Our objective was to evaluate the association between vaspin serum level and components of MS in adolescents students from 10 to 14 years in the city of Ouro Preto, Minas Gerais. We conducted a cross-sectional study with 487 adolescents (236 boys and 251 girls) from which we obtained anthropometric measurements, measured blood pressure and were determined plasma concentrations of vaspin, serum concentrations of total cholesterol and fractions, triglycerides, glucose and insulin and calculated the HOMA-IR index. Using the cutoff points proposed by the I Guidelines for the Prevention of Atherosclerosis in Children and Adolescents and according to the criteria proposed by the International Diabetes Federation we observed a high prevalence (62.8%) of adolescents with alteration in some component of MS, regardless of the criteria used, including changes in the metabolism of glucose, cholesterol, triglycerides, blood pressure and body composition. An association between vaspin levels with the weight, serum insulin and HOMA-IR, suggesting that this may be adipokine a biomarker for increased adiposity in adolescents, while they may be involved, for mechanisms not yet described changes in insulin sensitivity. Although low-power, the blood pressure could predict (3.7%) concentrations vaspin in female adolescents in multivariate linear regression analysis. Conclude that despite the prevalence of metabolic syndrome in teenagers have been evaluated low when risk factors were analyzed in free combinations, the prevalence of adolescents with disorders in glucose metabolism, lipids, blood pressure and body composition was high. Furthermore, the blood pressure explained independently the vaspin concentrations in girls.

Key Words: adolescents, inflammation, vaspin, metabolic syndrome, obesity.





## Lista de Figuras

---

|  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| <b>Figura 1.</b> A obesidade visceral e a resistência a insulina aumentam o risco cardiovascular                           | 16            |
| <b>Figura 2.</b> Relação dos fatores de risco para a Síndrome Metabólica, obesidade visceral e Resistência a insulina      | 17            |
| <b>Figura 3.</b> Mapa da localização do município de Ouro Preto, MG  | 23            |
| <b>Figura 4.</b> Ensaio do tipo ELISA sanduíche.   | 28            |
| <b>Figura 5 .</b> Localização anatômica dos eletrodos para a realização da impedância bioelétrica tetrapolar nos escolares | 30            |
| <b>Figura 6.</b> Curva padrão para a dosagem de vaspina  | 91            |

## Lista de Quadros e Tabelas

---

|  | <b>Página</b> |
|--|---------------|
| <b>Quadro 1.</b> Definições da síndrome metabólica para adultos de acordo com diferentes critérios diagnósticos  | 8             |
| <b>Quadro 2.</b> Critério diagnóstico sugerido para Síndrome Metabólica para crianças e adolescentes   | 10            |
| <b>Quadro 3.</b> Critério Diagnóstico sugerido pela Federação Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólica em pacientes pediátricos  | 11            |
| <b>Quadro 4.</b> Critério diagnóstico sugerido pela Federação Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólica para indivíduos de 10 a 16 anos.  | 31            |
| <b>Quadro 5.</b> Pontos de corte sugeridos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescência para Síndrome Metabólica   | 31            |
| <b>Quadro 6.</b> Alterações metabólicas consideradas na Síndrome Metabólica, com os pontos de corte preconizados de acordo com os diferentes critérios diagnósticos estudados  | 33            |
| <b>Tabela 1.</b> Características clínicas, bioquímicas e antropométricas, dos adolescentes estudados, de acordo com sexo, no município de Ouro Preto, MG, 2012   | 38            |
| <b>Tabela 2.</b> Características clínicas, bioquímicas e antropométricas, dos adolescentes estudados, de acordo com a circunferência da cintura (abaixo e acima do percentil 75), no município de Ouro Preto, MG, 2012   | 41            |
| <b>Tabela 3.</b> Prevalência dos componentes da SM de acordo com Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes (2007), nos adolescentes estudados por sexo, Ouro Preto, MG, 2012                      | 43            |
| <b>Tabela 4.</b> Prevalência dos componentes da SM de acordo com Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes (2007), nos adolescentes estudados por circunferência da cintura, Ouro Preto, MG, 2012 | 44            |

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 5.</b> Prevalência dos componentes da SM de acordo com I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescente (2005), nos adolescentes estudados por sexo, Ouro Preto, MG, 2012                      | 45 |
| <b>Tabela 6.</b> Prevalência dos componentes da SM de acordo com I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescente (2005), nos adolescentes estudados por circunferência da cintura, Ouro Preto, MG, 2012 | 47 |
| <b>Tabela 7.</b> Total de adolescentes apresentando pelo menos uma alteração nos componentes avaliados para cada grupo de parâmetros de Síndrome Metabólica  | 49 |
| <b>Tabela 8.</b> Frequência de indivíduos com alterações metabólicas de acordo com os quartis dos níveis de vaspina, dos adolescentes estudados, Ouro Preto, MG, 2012  | 50 |
| <b>Tabela 9.</b> Correlação entre a adipocina vaspina e as variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas nos adolescentes estudados, Ouro Preto, MG  | 51 |
| <b>Tabela 10.</b> Modelo de regressão linear múltipla para predição das concentrações plasmáticas de vaspina nas adolescentes do sexo feminino (n=211).  | 52 |



|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>CC</b>                      | Circunferência da cintura   |
| <b>CA</b>                      | Circunferência abdominal  |
| <b>DCV</b>                     | Doença Cardiovascular   |
| <b>DM2</b>                     | Diabetes <i>melitus</i> tipo dois   |
| <b>GJA</b>                     | Glicemia de jejum alterada  |
| <b>HAS</b>                     | Hipertensão Arterial Sistêmica  |
| <b>HDL-c</b>                   | Lipoproteína de alta densidade ( <i>High Density Lipoprotein</i> )  |
| <b>HOMA-IR</b>                 | Índice de avaliação da homeostase de sensibilidade à insulina<br>( <i>homeostatic model assessment-insulin resistance</i> ) |
| <b>DF</b>                      | Federação Internacional de Diabetes ( <i>International Diabetes Federation</i> )  |
| <b>IL-6</b>                    | Interleucina seis   |
| <b>IMC</b>                     | Índice de Massa Corporal  |
| <b>LDL-c</b>                   | Lipoproteína de baixa densidade ( <i>Light Density Lipoprotein</i> )  |
| <b>NCEP-ATP III</b>            | <i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel II</i>  |
| <b>OMS</b>                     | Organização Mundial de Saúde  |
| <b>MCP-1</b>                   | Proteína quimioatrativa de monócitos 1  |
| <b>RCQ</b>                     | Razão cintura/quadril   |
| <b>RI</b>                      | Resistência a Insulina  |
| <b>SM</b>                      | Síndrome Metabólica   |
| <b>TG</b>                      | Triacilgliceróis  |
| <b>TGD</b>                     | Tolerância diminuída a glicose  |
| <b>TNF <math>\alpha</math></b> | Fator de Necrose Tumoral  |





|                |  | <b>Página</b> |
|----------------|--|---------------|
| <b>Anexo 1</b> | Questionário   | 84            |
| <b>Anexo 2</b> | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                           | 86            |
| <b>Anexo 3</b> | Parecer do Comitê de Ética nº 0017.238.000-05                        | 90            |
| <b>Anexo 4</b> | Curva padrão para a dosagem das concentrações plasmáticas de vaspina | 91            |

*"A felicidade está em conhecer os nossos limites e em apreciá-los."  
(Rolland)*

## Sumário

---

|   | <b>Página</b> |
|---|---------------|
| <b>1. 1. Introdução</b>                         | 1             |
| <b>2. Revisão da literatura</b>                 | 5             |
| <b>2.1 Síndrome Metabólica</b>                  | 6             |
| <b>2.2 Critérios diagnósticos</b>               | 7             |
| <b>2.2.1 Componentes da Síndrome Metabólica</b> | 12            |
| <b>2.3 Síndrome Metabólica e Inflamação</b>     | 15            |
| <b>2.4 Vaspina</b>                              | 17            |
| <b>3. Objetivos</b>                             | 20            |
| <b>3.1 Objetivo Geral</b>                       | 21            |
| <b>3.2 Objetivos Específicos</b>                | 21            |
| <b>4.0 Materiais e Métodos</b>                  | 22            |
| <b>4.1. Área de estudo</b>                      | 23            |
| <b>4.2. População e delineamento do estudo</b>  | 23            |
| <b>4.3 Instrumento de coleta de dados</b>       | 24            |
| <b>4.3.1 Variáveis bioquímicas</b>              | 24            |
| <b>4.3.1.1. Colesterol total e frações</b>      | 25            |
| <b>4.3.1.2 Triacilgliceróis</b>                 | 25            |
| <b>4.3.1.3. Glicemia de jejum</b>               | 26            |
| <b>4.3.1.4. Insulina de jejum</b>               | 26            |
| <b>4.3.1.5. Resistência a insulina</b>          | 27            |
| <b>4.3.1.6. Vaspina</b>                         | 27            |
| <b>4.3.2 Pressão Arterial</b>                   | 28            |
| <b>4.3.3 Variáveis antropométricas</b>          | 28            |
| <b>4.3.3.1 Peso</b>                             | 28            |
|   | XXX           |

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 4.3.3.2 | Altura  | 29 |
| 4.3.3.3 | Circunferência da cintura   | 29 |
| 4.3.3.4 | Porcentagem de gordura corporal   | 29 |
| 4.4.    | Classificação das variáveis estudadas   | 30 |
| 4.4.1   | Identificação da Síndrome Metabólica  | 30 |
| 4.4.2   | Identificação dos componentes da Síndrome Metabólica  | 32 |
| 4.4.3   | Circunferência da cintura   | 33 |
| 4.4.4   | Resistência a insulina  | 33 |
| 4.4.5   | Vaspina   | 34 |
| 4.5     | Consentimento   | 34 |
| 4.6     | Comitê de ética   | 34 |
| 4.7     | Análise de dados  | 34 |
| 5.      | Resultados  | 36 |
| 5.1     | Análise descritiva das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas, de acordo com o sexo e a circunferência da cintura                            | 37 |
| 5.2     | Análise da prevalência dos componentes da Síndrome Metabólica proposto por duas instituições para pontos de corte compatíveis com a Síndrome Metabólica | 43 |
| 5.3     | Análise dos componentes isolados e associados da Síndrome Metabólica  | 48 |
| 5.4     | Análise das variáveis clínicas, bioquímicas, antropométricas e de estilo de vida associadas a Vaspina   | 50 |
| 5.5.    | Correlação das concentrações plasmáticas de vaspina com os parâmetros clínicos, bioquímicos, antropométricos e de estilo de vida                        | 51 |
| 5.6     | Componentes da Síndrome Metabólica como fatores preditivos  | 52 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| <b>das concentrações de vaspina</b>   |    |
| <b>6.0 Discussão</b>                  | 53 |
| <b>7.0 Conclusões</b>                 | 65 |
| <b>8.0 Referências Bibliográficas</b> | 67 |
| <b>9.0 Anexos</b>                     | 83 |





## 1. Introdução

A obesidade é um distúrbio complexo causado por vários fatores de risco genéticos e ambientais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a obesidade como epidemia mundial do século XXI e um grave problema de saúde pública. É bem estabelecido que a rápida globalização do estilo de vida ocidental esteja contribuindo para o aumento da obesidade. No entanto, nem todos os indivíduos em ambientes obesogênicos se tornarão indivíduos obesos, destacando sua natureza multifatorial. Na verdade, a obesidade surge por meio da ação conjunta de vários fatores, ou seja, o ambiente obesogênico aumenta o risco de desenvolvimento da obesidade, em especial naqueles indivíduos que já são geneticamente suscetíveis (WHO, 1998; James, P.T. e cols., 2001; Walley, A.J.e cols., 2009; Loos,R.J., 2009).

O aumento da prevalência da obesidade atinge todas as faixas etárias da população, além de ter conseqüências sérias na saúde individual, também atua como agente substancial na economia das sociedades atuais. Dados demonstram que os gastos relacionados à obesidade, em países do ocidente, variam entre 2 e 8% para a utilização dos recursos destinados à área de saúde. Dessa forma podemos imaginar o impacto desse gasto orçamentário em países em desenvolvimento. A OMS estima haver 1,5 bilhão de pessoas com sobrepeso no mundo. Estudos recentes mostraram que 70% dos adultos norte-americanos estão com sobrepeso e metade deles são obesos, enquanto 32% das crianças foram classificadas como obesas ou com excesso de peso. Essa ascensão na prevalência da obesidade infantil é vista em todo o mundo e no Brasil esta mesma tendência pode ser observada (WHO, 2006; Wang, Y & Lobstein T., 2006; Ogden, C.L e cols., 2008; TASK, 2010).

Estudos recentes indicam que o grau de obesidade na infância e adolescência influencia a morbidade e mortalidade cardiovascular na idade adulta, de uma forma quase linear. Isto sugere que pequenos aumentos no IMC no início da infância já podem estar relacionados com o desenvolvimento e aceleração do metabolismo cardiovascular adverso e com fatores de risco. Evidências científicas mostram que a obesidade está associada com inflamação sistêmica. Estudos observaram associação do aumento da adiposidade com os níveis circulantes de citocinas e proteínas de fase aguda. O fígado participa da inflamação sistêmica na obesidade, porém o órgão central nessa condição patológica é o tecido adiposo. Na última década o tecido adiposo deixou de ser conhecido como um reservatório de energia para ser reconhecido como

órgão endócrino, com funções importantes na regulação do balanço energético. As células adiposas sintetizam e secretam inúmeras substâncias envolvidas no metabolismo de triacilgliceróis, de colesterol, de adipocinas, como leptina, adiponectina, resistina, vaspina, entre outras, e fatores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa ( FNT- $\alpha$ ), entre outros. Pesquisas sugerem que a inflamação seja o elo entre a obesidade e resistência à insulina associadas as complicações cardiovasculares (Kim, S & Moustaid- Moussa, N., 2000; Hausman, D. B e cols., 2001; DAS , 2002; Cottam, D. R. e cols., 2004; Sbarbati, A. e cols., 2006).

A gravidade da obesidade pode ser verificada por sua associação com diversas comorbidades tais como resistência a insulina, diabetes *mellitus* do tipo 2, dislipidemia, doenças cardiovasculares, certos tipos de câncer, hipertensão arterial sistêmica , doença não alcoólica gordurosa do fígado, dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor ( Kenchaiah, S. e cols., 2002; Schwarzenberg, S. J & Sinaiko, A. R., 2006). O conjunto de fatores de risco caracterizado por obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão e, principalmente, resistência à insulina e hiperinsulinemia, é denominado Síndrome Metabólica (SM). Esta condição clínica foi descrita pela primeira vez em 1988 por Reaven, como o elo entre as complicações fisiometabólicas acarretadas pela obesidade e outras anomalias associadas com um risco aumentado de doença cardiovascular aterosclerótica (Reaven, G. M 1988).

Estudos recentes mostram várias complicações clínicas decorrentes da SM, principalmente em adolescentes. Os fatores de riscos presentes na infância e adolescência têm grandes possibilidades de serem mantidos na vida adulta, porém ainda não há estudos longitudinais que associam a SM nessa faixa etária ao aumento de mortalidade da vida adulta, embora estudos sugirem que a presença da SM seja um fator agravante no surgimento precoce de doenças cardiovasculares e de diabetes *mellitus* tipo 2 (Srinivasan, S. R e cols., 2002 ; De Ferranti, S. D e cols., 2004; Brambilla, P e cols., 2007).

Ainda hoje não existe um critério diagnóstico para a SM, mundialmente aceito para adolescentes e são poucos os estudos baseados na associação de biomarcadores inflamatórios, principalmente as adipocinas descritas na ultima década, como a vaspina, e os componentes da SM. A vaspina foi estudada em ratos modelos para a obesidade abdominal e diabetes *mellitus* tipo (Hida, K e cols, 2005) e desde então, outros estudos vem sugerindo um efeito dessa adipocina sobre a sensibilidade à insulina,

principalmente em estados de obesidade (Youn, B.S e cols, 2008; Chang, H.M e cols 2009) Porém estudos com humanos, a correlação entre a vaspina e outros parâmetros de sensibilidade a insulina e componentes da síndrome metabólica, ainda não é bem elucidada, principalmente em adolescentes onde algumas alterações metabólicas podem estar presentes precocemente.

Diante disso, nosso estudo verificou a provável associação entre a vaspina e os componentes da SM em adolescentes, contribuindo assim para a identificação precoce de fatores de risco, aumentar os conhecimentos acerca das interações entre vaspina e fatores de risco em adolescentes.

## Revisão da Literatura

---

## 2. Revisão da Literatura

### 2.1 Síndrome Metabólica

A SM é considerada como a associação de fatores de riscos que incluem resistência à insulina, intolerância a glicose, hipertensão arterial, obesidade abdominal/visceral, aumento de triacilgliceróis e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Ela já foi descrita por diferentes terminologias como quarteto mortal, síndrome X, síndrome plurimetabólica e síndrome de resistência à insulina (Lopes, H. F., 2003; Cook, S., 2004; De Ferrant, S.D & Osganian, S.K., 2007). Possui relevância clínica e epidemiológica, pois os portadores de SM têm risco duas vezes mais alto de desenvolver doenças cardiovasculares quando comparados a pessoas sem a mesma (Grundy, S.M., 2008).

Foi demonstrado que a Síndrome Metabólica está presente em crianças podendo perdurar até a idade adulta, porém ainda há poucos trabalhos conclusivos com a população juvenil, pois a maioria deles são realizados em adultos. Estudos sugerem que a Síndrome Metabólica possa ter origem ainda no útero (Levitt, N.S & Lambert, E.V., 2002; De Rooij, S.R E cols., 2007). Além de poder agravar na idade adulta, a SM em crianças e adolescentes está associada a risco aumentado de doenças cardiovasculares, problemas psicossociais, metabolismo anormal de glicose, distúrbios hepáticos e gastrintestinais, apnéia do sono e complicações ortopédicas (Ferrannini, E.,1991; Guo, S.S e cols.,2002; WHO 2004; De Ferranti, S.D & Osganian, S.K e cols., 2007).

Revisões recentes que verificaram a prevalência da a Síndrome Metabólica no mundo, encontraram variações de 0,1 a 49,7%, principalmente nos indivíduos com excesso de peso. Estima-se que 30% dos jovens norte-americanos, com sobrepeso tenham a síndrome, em alguns estudos essa prevalência pode chegar a 50% (Cook, S. e cols., 2003; Bloomgarden, Z.T.,2004 ; Weiss, R.e cols., 2004; Tavares, L. F e cols., 2010). A prevalência nacional ainda é desconhecida por causa dos vários critérios de classificação estabelecidos e dos diferentes pontos de corte adotados para os componentes da SM pelos diferentes autores (Tavares, L. F e cols., 2010).

Alvarez e colaboradores (2006) ao avaliarem estudantes de escolas públicas de Niterói (RJ), com idade entre 12 e 19 anos, observaram prevalência de SM em 14,2% dos escolares com excesso de peso. Seki *et al.*, (2008) estudando 2170 indivíduos, entre 6 e 16 anos, de todas as escolas, públicas e privadas, do município de Maracaí, em São

Paulo encontraram prevalência de a Síndrome Metabólica em 19% da população estudada. O único estudo brasileiro com intervenção nutricional, onde também foi determinado o perfil de polimorfismo genético da perilipina, associada a obesidade e a SM, em crianças com 7 à 14 anos, encontrou a prevalência da SM, pelo critério preconizado pela Federação Internacional de Diabetes, em 19% das crianças avaliadas. Quando os componentes da SM foram analisados separadamente, 99% dos indivíduos com a circunferência da cintura aumentada possuíam dois tipos de polimorfismos para a proteína estudada (Deram, S. e cols., 2008).

## 2.2 Critérios Diagnósticos

Nos últimos anos, um considerável aumento na prevalência da SM tem sido relatado em paralelo com o aumento da frequência da obesidade infantil e de diabetes *mellitus* tipo 2 (Cruz, M.L & Goran, M.I e cols., 2004; Goodman, E e cols., 2004; Rodríguez-Morán, M e cols., 2004).

Os critérios diagnósticos para a SM mais utilizados são os da Organização Mundial da Saúde (OMS) e os do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), ambos formulados para adultos e adaptados para estudos com crianças e adolescentes (WHO, 1998; NCEP-ATP III, 2001). A diferença entre ambas as definições é que a OMS requer a avaliação da resistência à insulina (cálculo do índice HOMA-IR) ou do distúrbio do metabolismo da glicose (glicemia de jejum elevada ou intolerância à glicose) e a definição da NCEP-ATP III não exige tais mensurações devido a não aplicabilidade prática desses parâmetros.

De acordo com o NCEP-ATP III a SM é definida pela combinação de três ou mais desses componentes: obesidade abdominal (medida pela circunferência da cintura); triacilgliceróis elevados, baixos níveis de HDL- c, pressão arterial elevada e glicemia de jejum elevada. Por sua simplicidade e praticidade é a mais utilizada em estudos epidemiológicos e também é recomendada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005; De Moraes, A.C.F e cols., 2009)

Outro critério diagnóstico utilizado é o preconizado pela Federação Internacional de Diabetes (IDF- *International Diabetes Federation*) para adultos. Ela é definida pela presença de depósito de gordura central juntamente com dois ou mais dos seguintes componentes: triacilgliceróis elevados ou paciente em tratamento para alteração no perfil lipídios, baixos níveis de HDL-c ou paciente em tratamento para distúrbio

lipídico, pressão arterial elevada ou em tratamento para hipertensão arterial sistêmica e glicemia de jejum elevada ou diabetes previamente diagnosticada (Alberti, K.G e cols., 2006). Além disto, o IDF utiliza pontos de corte, de acordo com o sexo, raça e etnia específica, para circunferência da cintura para definir obesidade central (Zimmet, P e cols., 2007). No Quadro 1 pode-se observar os diferentes pontos de corte adotados por esses três critérios diagnósticos para a SM.

:

**Quadro 1.** Definições da Síndrome Metabólica para adultos, de acordo com diferentes critérios diagnósticos.

|                                 | <b>OMS, 1998</b>  | <b>NCEP-ATP III, 2001</b>              | <b>IDF, 2006</b>   |
|---------------------------------|---|--|--|
| <b>Diagnóstico de SM por</b>    | Resistência à Insulina e presença de mais dois componentes:   | Três dos cinco componentes presentes:  | CA alterada* e mais dois componentes:                          |
| <b>COMPONENTES</b>              |   |  |  |
| <b>Resistência à insulina</b>   | TDG, GJA, DM2 ou sensibilidade à insulina diminuída           | -                                      | -  |
| <b>Composição Corporal</b>      | RCQ > 0,9♂ e > 0,85 ♀ e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>         | CA ≥ 102 cm ♂<br>CA ≥ 88 cm M          | CA ≥ 94 cm ♂<br>CA ≥ 80 cm ♀                                   |
| <b>Lipídeos séricos (mg/dL)</b> | TG ≥ 150 e/ou HDL-c < 35♂ e < 39♀                             | TG ≥ 150 e/ou HDL-c < 40 ♂ e < 50 ♀    | TG ≥ 150 e/ou HDL-c < 40 ♂ e < 50 ♀ ou uso de hipoglicemiantes |
| <b>Pressão Arterial (mmHg)</b>  | ≥ 140/ 90   | ≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos. | ≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos.                         |
| <b>Glicose sérica (mg/dL)</b>   | TDG, GJA ou DM2   | Glicemia >110 (incluindo DM2)          | >100 (incluindo DM2)   |
| <b>Outros</b>                   | Microalbuminúria<br>Excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min | -                                      | -  |

Nota: CA=circunferência abdominal; DM2=diabetes *mellitus* tipo 2; GJA= glicemia de jejum alterada; ♂=homens; IMC=índice de massa corpórea; ♀ = mulheres; RCQ = razão cintura/quadril; TG = triacilgliceróis; TGD= tolerância diminuída à glicose; HDL-c= lipoproteína de alta densidade.

\*CA alterada:  $\geq 94$ cm para homens brancos e negros não hispânicos,  $\geq 90$  cm para os homens hispânicos e  $\geq 80$  para homens brancos e negros não hispânico, mexicanos e mulheres americanas.

A definição pediátrica da NCEP/ATP III inclui a presença de três ou mais desses componentes: CC  $\geq$  que percentil 90 de acordo com idade e sexo; triacilgliceróis  $\geq 110$  mg/dL; HDL-c  $< 40$ mg/dL ; pressão arterial  $\geq$  percentil 90 por idade, altura e sexo e glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL. Alguns autores modificaram as definições da OMS e da NCEP ATP III e adaptaram seus critérios para diagnóstico da SM infantil (Cook, S e cols., 2003; Weiss, R e cols., 2004; Cruz, M & Goran, M.I., 2004; Ford, E.S e cols., 2005) As diferenças estabelecidas nesses trabalhos estão listadas no Quadro 2.

Recentemente a Federação Internacional de Diabetes publicou a definição da SM para crianças e adolescentes. De acordo com os critérios estabelecidos: (1) para crianças de 6 anos a 10 anos de idade, a obesidade central (circunferência da cintura  $\geq$  percentil 90), seguido por outros componentes como a história da familiar; (2) para a idade de 10 a 16 anos, obesidade central (circunferência da cintura  $\geq$  percentil 90), seguido dos critérios de adultos para os triacilgliceróis, de HDL colesterol, pressão arterial e glicemia. Para jovens de 16 anos de idade e maiores, os autores recomendam utilizar os critérios existentes na IDF adultos (Quadro 3).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005) propôs a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (IDPAIA), fornecendo pontos de corte dos componentes presentes na definição proposta pelo NCEP-ATP III, porém específicos para a Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes. Esse critério difere do anterior, pois preconiza como componentes para a SM: o IMC (acima do percentil 85 de acordo com o sexo e idade), o colesterol total (acima de 150 mg/dL) e o LDL-c (abaixo de 100 mg/dL). Os parâmetros pressão arterial e HDL-c também possuem pontos de cortes próprios para essa diretriz, porém específicos. Apenas os triacilgliceróis possuem o mesmo ponto de corte, de 150 mg/dL.



**Quadro 2.** Critérios diagnósticos sugeridos para Síndrome Metabólica para crianças e adolescentes.

| <b>Critério</b>                                 | <b>Ponto de Corte</b>  | <b>Referência</b>          |
|---|--|----------------------------|
| <b>HDL-c</b>                                    | $\leq 40$ mg/dL  | COOK, 2003                 |
| <b>Triacilgliceróis</b>                         | $>110$ mg/dL   |                            |
| <b>Glicemia de jejum</b>                        | $\geq 110$ mg/dL   |                            |
| <b>Pressão arterial</b>                         | Acima do percentil 90 para idade e sexo  |                            |
| <b>Circunferência da cintura (cm)</b>           | Acima do percentil 90 para idade e sexo (usando como referência toda a amostra da população) |                            |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>                   | $>$ percentil 97   | WEISS <i>et al.</i> , 2004 |
| <b>Triacilgliceróis (mg/dL)</b>                 | Acima do percentil 97 (ou Z score $\geq 2$ ) para idade e gênero.                            |                            |
| <b>HDL-c (mg/dL)</b>                            | Abaixo do percentil 5 para idade e sexo  |                            |
| <b>Teste de Tolerância a glicose</b>            | Entre 140-200 mg/dL  |                            |
| <b>Pressão arterial sistólica ou diastólica</b> | $>$ percentil 95 para idade e sexo   |                            |
| <b>Circunferência da cintura (cm)</b>           | $\geq$ percentil 90 específico para e sexo raça  | CRUZ <i>et al.</i> , 2004  |
| <b>Alteração na glicose</b>                     | Intolerância a glicose $\geq 140$ mg/dL  |                            |
| <b>Triacilgliceróis</b>                         | $\geq$ percentil 90 específico para idade e sexo   |                            |
| <b>HDL- c</b>                                   | $\leq$ percentil 10 específico para idade e sexo   |                            |
| <b>Pressão arterial sistólica e diastólica</b>  | $>$ percentil 90 específico para idade, sexo e altura  |                            |
| <b>Circunferência da cintura (cm)</b>           | $\geq$ percentil 90 específico para idade e sexo   | FORD <i>et al.</i> ,2005   |
| <b>Glicemia de jejum</b>                        | $\geq 100$ mg/dL   |                            |
| <b>Triacilgliceróis</b>                         | $\geq 110$ mg/dL   |                            |
| <b>HDL -c</b>                                   | $\leq 40$ mg/dL  |                            |
| <b>Pressão arterial sistólica e diastólica</b>  | $\geq$ percentil 90 específico para idade, sexo e altura                                     |                            |

HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c lipoproteína de baixa densidade; IMC= Índice de massa corporal; WHO= *World Health Organization*; NCEP= *National Cholesterol Education Program's*

**Quadro 3.** Critério diagnóstico sugerido pelo Federação Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólica em pacientes pediátricos.

| <b>Idade 6 a 10 anos</b>   | <b>Idade 10 a 16 anos</b>   | <b>Idade &gt; 16 anos</b>  |
|--|---|--|
| Obesidade - medida da CA $\geq$ percentil 90. A SM ainda não é diagnosticada, mas é de alta suspeita clínica quando história familiar positiva de: | Obesidade - medida da CA $\geq$ percentil 90 e 2 ou mais dos seguintes: | Obesidade Central<br>-CA >94cm ♂ ou >80 cm ♀ com valores de etnias específicos para outros grupos e mais dois dos seguintes: |
| SM   | Glicose $\geq$ 100 mg/dL (TGD recomendado)                              | -Glicose $\geq$ 100mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2;   |
| -DM2   | ou DM2 já diagnosticado;  | -Pressão sistólica $\geq$ 130 ou diastólica $\geq$ 85mmHg ou tratamento prévio para HAS;                                     |
| -Dislipidemia  | - Pressão sistólica $\geq$ 130 ou diastólica $\geq$ 85 mmHg;            | -TG $\geq$ 150md/dL ou tratamento específico para esta anormalidade;   |
| -DCV   | -Trigliceróis >150mg/dL;  | -HDL-c<40 mg/dL ♂ ou < 50 mg/dL ♀ ou tratamento específico para esta anormalidade.   |
| -HAS   | -HDL-c < 40 mg/dL.  |  |
| -Obesidade   |   |  |

Nota: SM= síndrome metabólica; CA=circunferência abdominal; DM2=diabetes *mellitus* tipo 2; GJA= glicemia de jejum alterada; ♂=homens; IMC=índice de massa corpórea; ♀ = mulheres; HAS= hipertensão arterial sistêmica; TG = triacilgliceróis; TGD= tolerância diminuída à glicose; HDL-c= lipoproteína de alta densidade.

De acordo com as diferentes metodologias, a prevalência de SM em crianças e adolescentes varia muito. A utilização de diferentes critérios diagnósticos não permite total comparabilidade entre os estudos nacionais nem destes com os trabalhos internacionais. Alguns estudos que avaliaram a mesma população sob diferentes

critérios observaram a baixa sensibilidade dos critérios, principalmente quando utilizados os pontos de corte para adultos (Kelishadi, R., 2007, De Ferranti, S.D e cols., 2007, Tavares, L.F e cols., 2010). Mesmo sendo o atual consenso baseado no IDF para população pediátrica, essa definição ainda precisa ser avaliada cientificamente, em vários estudos que comparem seus critérios diagnósticos com os de outras fontes menos atuais, porém mais estudadas. Zimmet e colaboradores (2007) sugerem ainda que em crianças menores de dez anos não seja feito o diagnóstico da SM o que dificultaria o reconhecimento da doença e a precoce intervenção médico - nutricional.

### **2.2.1 Componentes da Síndrome Metabólica**

- *Obesidade*

A presença do excesso de gordura visceral predispõe a um aumento da lipólise e a produção de ácidos graxos livres. Isto se dá devido à redução da utilização da glicose e a um aumento de sua produção, o que contribui para a geração da intolerância a glicose. Desse modo, ocorre uma elevação da insulina sérica, contribuindo para um aumento da própria resistência à insulina. Conseqüentemente ocorre elevação da produção de ácidos graxos livres e diminuição de HDL-c. A elevação dos triacilgliceróis acompanha frequentemente estas alterações metabólicas. Dessa forma essas alterações metabólicas, decorrentes da obesidade central associada à hipertensão arterial, resistência a insulina e perfil lipídico desfavorável, propicia o desenvolvimento dos componentes da SM, alvo de nosso interesse de estudo (Alexander, J.K & Alpert, M.A., 1998; Ferreira, A.P e cols., 2007)

Em jovens obesos, com os mesmos valores para o IMC, o percentual de gordura corporal, a resistência à insulina e marcadores cardiometabólicos se mostraram mais elevados naqueles com maior tecido adiposo visceral (Bacha, F e cols., 2006). A circunferência da cintura (CC) tem sido mais fortemente correlacionada com o tecido adiposo visceral e com a resistência à insulina, do que o IMC, em adultos e em crianças e adolescentes. Nesse sentido, o valor da circunferência da cintura é tido como um eficiente indicador de excesso de gordura visceral pela sua utilização em estudos com populações jovens (Taylor, R.W e cols., 2000; Eisenmann, J.C e cols., 2004; Sellers, E.A.C e cols., 2008; Brambilla, P e cols., 2006).

Para a população infanto-juvenil, indivíduos com valores de circunferência da cintura acima do percentil 75, de acordo com sexo e idade, são mais prováveis de

apresentarem múltiplos fatores de risco cardiovascular do que àqueles com medidas iguais ou inferiores ao percentil 75º (Maffeis *et al.*, 2001; Fernandez *et al.*, 2004). Desta forma, a mensuração da circunferência da cintura, como indicador da obesidade abdominal, revela-se como um instrumento acessível para a identificação de crianças e adolescentes em risco de desenvolver a SM (Hirschler, V e cols., 2005; Brambilla, P e cols., 2006; Lee, S e cols., 2006).

- *Hipertensão arterial sistêmica*

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem sido frequentemente associada à obesidade e à presença de resistência a insulina/ hiperinsulinemia, precedentes da SM (Ferrannini, E., 1987; Defronzo, R.A & Ferrannini, E., 1991; Srinivasan, S.R e cols., 2006). Tais precursores fisiopatológicos da hipertensão podem ser estabelecidos ainda na infância (Marcovecchio, M. L e cols., 2006; Srinivasan, S.R e cols., 2006). Estudos epidemiológicos sobre HAS na infância e adolescência, realizados no Brasil demonstraram uma prevalência que variou de 0,8% a 8,2% (Fuchs, S.C e cols., 2001; Gus, I e cols., 2004). Tem sido observado que crianças com níveis pressóricos aumentados apresentam maior probabilidade de se tornarem hipertensas na vida adulta (Rademacher, E.R e cols., 2009; Sun, S.S e cols., 2007) e que a presença precoce de níveis pressóricos aumentados é um dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de anormalidades ateroscleróticas em adultos jovens, por ser considerada fator de risco importante e independente para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doença renal em todas as idades (Berenson, G.S e cols., 1998; American Heart Association, 2003; Rademacher, E.R e cols., 2009).

- *Dislipidemia*

As dislipidemias como fatores de risco isolados, ou como componente da Síndrome Metabólica, são amplamente reconhecidas como fatores de risco cardiovascular, especialmente para a evolução da aterosclerose (Bamba, V & Rader, D.J., 2007). O perfil lipídico que caracteriza a SM é marcado pela presença de hipertriacilgliceridemia e pela baixa concentração de HDL-c, ambos decorrentes da resistência à insulina, inclusive em adolescentes (Eckel, R.H e cols., 2005; Hannon, T.S e cols., 2006; Dhuper, S e cols., 2009).

Na SM, o acúmulo de tecido adiposo visceral acarreta aumento do fluxo de ácidos graxos livres, os quais são utilizados como substrato para maior produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c), lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, o que refletirá na condição de hipertrigliceridemia. Além disso, a VLDL-c é metabolizada em partículas pequenas e densas de LDL-c, que atuam na formação do ateroma (Després, J. P e cols., 2008; Fonseca, F.A.H., 2008).

- *Intolerância a glicose*

Em crianças e adolescentes obesos a resistência à insulina parece ser o primeiro sinal para o desenvolvimento da SM e do diabetes *mellitus* tipo 2 (Alberti, K.G e cols., 2005; Cali, A.M.G & Caprio, S., 2008;). O diabetes *mellitus* tipo 2 é uma síndrome hiperglicêmica de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica, frequentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial. Inicialmente ocorre redução da captação de glicose pelas células periféricas, caracterizando o estado de resistência insulínica. Em decorrência da resistência à insulina, as células  $\beta$  pancreáticas aumentam a produção, como mecanismo compensatório, normalizando as concentrações de glicose, até resultar em uma diminuição permanente da sensibilidade à insulina, com aumento concomitante da glicose, levando à progressão da doença (Weyer, C e cols., 1999; Chiarelli, F & Marcovecchio, M.L., 2008). A hiperglicemia e diabetes *mellitus* tipo 2 são eventos tardios da SM, ocorrendo principalmente em indivíduos após a adolescência (Alberti, K.G & Zimmet, P.Z., 1998; Beckman, J.A e cols.,2002; Zachary,T.B., 2004).

A obesidade *per si* não implica necessariamente em alterações metabólicas desfavoráveis, porém a distribuição do tecido adiposo influencia o metabolismo de carboidratos e lipídeos e as condições hemodinâmicas. O acúmulo de tecido adiposo no compartimento visceral é considerado decisivo para o desenvolvimento da resistência a insulina e o principal fator de risco para a Síndrome Metabólica na população infanto-juvenil (Eckel, R.H e cols., 2005; Weiss, R e cols., 2007).

Para o diagnóstico da resistência à insulina, avaliações biomoleculares e o teste de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (padrão ouro) para avaliar a resistência à insulina, vem sendo utilizados (DeFronzo, R.A e cols.,1979; Moran, A., 1999, Moreira, S.R e cols., 2008). Matthews e seu grupo de pesquisadores, em 1985, sugeriram um modelo

matemático para avaliar a resistência à insulina, por meio da relação entre glicemia e insulinemia de jejum. O índice de avaliação da homeostase de resistência à insulina, do inglês *Homeostasis Model Assessment* (HOMA- IR), é calculado pela multiplicação do produto da glicemia de jejum (mmol/L) pela insulinemia de jejum ( $\mu\text{UI/ml}$ ), dividindo-se o resultado por 22,53. Quanto maior o resultado, maior é a resistência à insulina. Também tem sido demonstrada boa correlação com o padrão ouro existente.

Em crianças e adolescentes ainda não existe um ponto de corte consensual. Keskin *et al.*, (2005) avaliaram crianças e adolescentes em relação à sensibilidade e especificidade do HOMA-IR, como medida para a resistência a insulina, e encontrou resultados confiáveis quando utilizado esse índice. Dessa forma propôs como ponto de corte 3,16 para o diagnóstico de resistência à insulina, diferente do ponto de corte adotado para adultos.

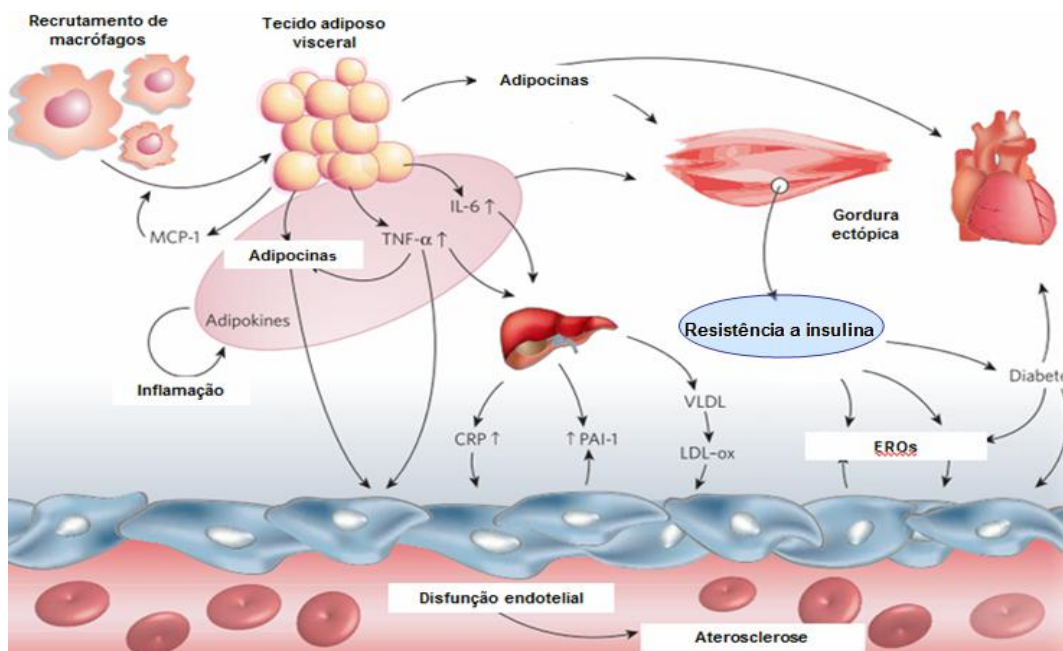
### **2.3 Síndrome Metabólica e Inflamação**

O tecido adiposo é um tecido metabolicamente ativo, responsável por secretar proteínas relacionadas ao sistema imune, como citocinas e adipocinas, que desenvolvem importantes funções envolvidas, tanto na resistência à insulina como em complicações cardiovasculares associadas à obesidade, principalmente na presença da obesidade central. Existem inúmeras diferenças entre tecido adiposo subcutâneo e visceral, incluindo a expressão de diferentes genes. Um exemplo, o tecido visceral secreta mais citocinas e proteínas de fase aguda, estando assim significativamente mais associado com a inflamação sistêmica (Gantenbein, C.K e cols., 2008; Jie, M e cols., 2010).

O tecido adiposo de indivíduos obesos contém macrófagos ativos que, juntamente com os adipócitos produzem várias citocinas. A inflamação está relacionada a adipocinas como leptina, adiponectina, resistina, vaspina, citocinas pró inflamatórias, fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), substâncias pró-coagulantes como o inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), substâncias vasoativas como o angiotensinogênio e endotelina. Vários estudos no mundo todo tem verificado tais alterações também em crianças e adolescentes (Bhagat, K & Vallance, P., 1997; Koistinen, H.A e cols.,2000, Winkler, J e cols., 2003; Yoshinaga, M e cols., 2008; Boul Ella, N.A e cols.,2010).

A gordura visceral contribui para a disfunção endotelial através do efeito direto das adipocinas, que são secretadas pelo tecido adiposo após o recrutamento dos macrófagos

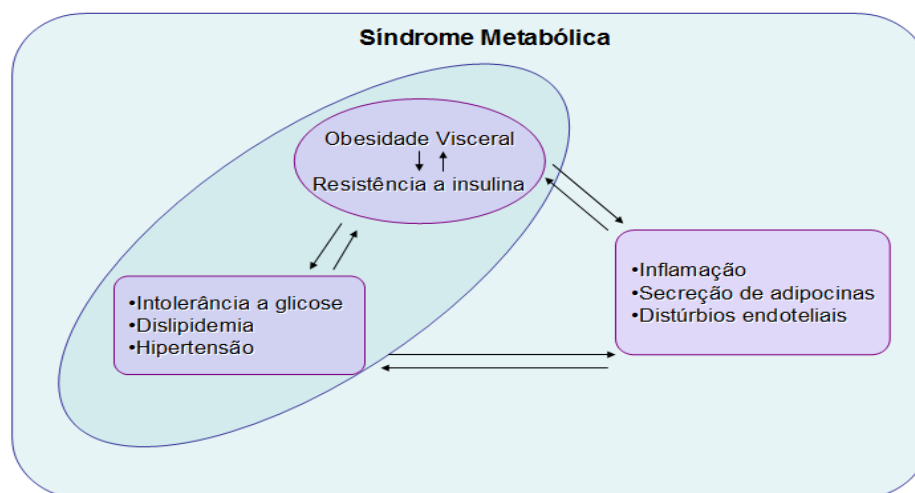
pela proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1). Os efeitos indiretos da TNF-  $\alpha$  e IL-6 podem influenciar a disfunção endotelial. A resistência à insulina também pode induzir ao estresse oxidativo, observado pelo aumento das espécies reativas de oxigênio (ERO), e assim contribuir para a disfunção endotelial, participando do processo aterosclerótico precoce (**Figura 1**). Estudos vêm mostrando, que a ativação de macrófagos, devido ao aumento do tecido adiposo em animais obesos e indivíduos, também tem sido evidenciado no início do desenvolvimento da Síndrome Metabólica. (Wellen, K.E & Hotamisligil, G.S., 2003; Cencello, R e cols., 2005). Mertens & Van Gaal (2006) observaram que os níveis de PAI-1 estiveram aumentados em pacientes diagnosticados com Síndrome Metabólica.



**Figura 1.** A obesidade visceral e a resistência a insulina aumentam o risco cardiovascular. Ocorre a secreção de adipocinas (leptina, adiponectina, vaspina entre outras), citocinas pró-inflamatórias (IL-6, Proteína C reativa), fatores fibrinolíticos (PAI-1) e o recrutamento de macrófagos (por meio da MCP-1) que juntos, podem levar ao aumento da disfunção endotelial e ao estresse oxidativo, levando ao processo aterosclerótico. Adaptado de Mertens & Van Gaal et al., 2006. *Mechanisms linking obesity*. Nature, p 878.

Evidências científicas sugerem que a presença de resistência à insulina é o fator comum, e antecede a instalação das alterações metabólicas consideradas no diagnóstico da Síndrome Metabólica. Considerando que indivíduos com Síndrome Metabólica têm

risco duas vezes mais alto de desenvolver doenças cardiovasculares quando comparados a pessoas sem a mesma, percebe-se que a presença da resistência à insulina, estaria não apenas associada ao processo inflamatório, mas também aumentando a liberação de mediadores inflamatórios, entre eles as adipocinas e que juntamente com a obesidade visceral, estaria participando da fisiopatogênese da Síndrome Metabólica (**Figura 2**).



**Figura 2.** Relação dos fatores de risco para a SM, obesidade visceral e resistência a insulina.

## 2.4 Vaspina

A vaspina é uma adipocina que foi isolada do tecido visceral branco de um tipo de rato modelo para obesidade abdominal e diabetes *mellitus* tipo 2 (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty - OLETF) (Hida, K e cols, 2005). É uma serpina derivada do tecido adiposo visceral, membro da família de inibidores de serina proteases (*vaspin- visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor*), para a qual tem-se sugerido um efeito na sensibilidade à insulina.

No primeiro estudo com a vaspina, desenvolvido por Hida e colaboradores (2005), foi observada homologia de 40% com a proteína  $\alpha$  anti-tripsina. Foi também observado que em seis semanas de estudo, a vaspina foi quase indetectável na circulação de ratos OLETF. Porém após trinta semanas, quando a obesidade já estava instalada e os níveis de insulina aumentados, a vaspina esteve altamente expressa no tecido adiposo visceral desses animais e no final, com cinquenta semanas de estudo, quando os ratos desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 e perderam peso, os níveis de vaspina estiveram diminuídos, porém foram normalizados quando tratados com insulina e fármacos hipoglicemiantes. Quando os ratos obesos receberam administração de vaspina, houve



melhora na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina, mesmo quando os animais foram tratados com dieta hiperlipídica. Também foi observado que houve alteração na expressão de genes envolvidos na sensibilidade à insulina, como a leptina, resistina, TNF-  $\alpha$ , transportador de glicose 4 e adiponectina. Esses resultados foram os primeiros a sugerir um efeito da vaspina sobre a sensibilidade à insulina em estados de obesidade e suas complicações inflamatórias.

A liberação de vaspina diminuiu com a evolução do diabetes *mellitus* tipo 2, quando houve perda de peso nos ratos, porém os níveis de vaspina foram mantidos quando foram tratados com insulina e pioglitazona, o que sugere que a vaspina tenha efeito estimulador na melhora da resistência à insulina. Porém ainda não se sabe se o papel da vaspina é causador ou protetor no desenvolvimento da obesidade. O estudo de Hida *et al.* (2005) indica que é preciso investigar a ação da vaspina, pois ela poderia estar agindo como inibidor de proteases desconhecidas que prejudica a ação da insulina ou teria efeito benéfico como outros sistemas, por exemplo, da  $\alpha$  anti-tripsina.

Em estudos envolvendo seres humanos, a correlação entre os níveis séricos da vaspina e outros marcadores de sensibilidade a insulina e do metabolismo da glicose ainda não é bem elucidada. Youn e seus colaboradores (2008) utilizando imunoensaio enzimático para medir as concentrações em soro de vaspina, encontrou níveis dessa adipocina associada a dimorfismo sexual. As concentrações de vaspina elevadas se associaram a obesidade e a diabetes *mellitus* tipo 2 e ao quadro clínico de sensibilidade à insulina diminuída apenas em mulheres.

Chang *et al.*, (2009) avaliou, em adultos, a associação dos níveis de vaspina com o tecido adiposo visceral por meio de tomografia computadorizada e observou que no grupo com resistência a insulina, mensurada pelo HOMA-IR, os níveis de vaspina se associaram positivamente com a idade e com a área do tecido adiposo visceral. Quando realizaram a análise de regressão multivariada, o tecido adiposo explicou, de forma independente, as concentrações de vaspina no grupo com HOMA-IR aumentado. Dessa forma foi sugerido que a resistência à insulina pode influenciar a correlação entre os níveis de vaspina e o tecido adiposo visceral em humanos.

Poucos estudos foram realizados na população pediátrica. Suleymanoglu *et al.*, (2009) propuseram avaliar a associação entre os níveis de vaspina, de adiponectina e outros marcadores de sensibilidade à insulina em crianças e adolescentes na puberdade. A vaspina foi positivamente correlacionada com o IMC, triacilgliceróis, insulina de

jejum e HOMA-IR e negativamente correlacionada com os níveis de adiponectina e insulina de jejum. Dessa forma, verificaram maiores níveis de vaspina nas crianças e adolescentes obesos e correlação com os índices de sensibilidade a insulina nesta idade. Porém mais investigações científicas são necessárias para se conhecer e elucidar as relações entre vaspina e a sensibilidade à insulina

## Objetivos

---

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Investigar a associação dos componentes da Síndrome Metabólica com níveis de vaspina em adolescentes do município de Ouro Preto-MG.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Descrever a população do estudo em relação a variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas de acordo com o gênero e circunferência da cintura;
  
- Determinar a prevalência dos componentes da Síndrome Metabólica proposto pela Federação Internacional de Diabetes e pela I Diretriz de Prevenção a Aterosclerose na Infância e Adolescência que estabelecem pontos de corte compatíveis para a síndrome na população total, categorizada por sexo e circunferência da cintura;
  
- Avaliar a associação das concentrações plasmáticas de vaspina com os componentes da Síndrome Metabólica e resistência a insulina.



## 4.0 Materiais e Métodos

### 4.1. Área de estudo

A área estudada foi o município de Ouro Preto, Minas Gerais, reconhecida pela Organização das Nações Unidas, como Patrimônio Histórico e Cultural da Humanidade. A cidade fica localizada a 98 km da capital Belo Horizonte e apresenta altitude média de 1179 metros.



**Figura 3.** Mapa da localização do município de Ouro Preto, MG.

De acordo com o censo de 2010, possui população de 69.598 habitantes, sendo que, aproximadamente 11.747 são crianças e adolescentes de 6 à 14 anos que estão matriculados no ensino fundamental em escolas públicas e particulares.

### 4.2. População e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal que faz parte de um estudo de maior abrangência denominado *“Estudo dos fatores de risco nutricionais, clínicos, bioquímicos, genéticos e comportamentais para as doenças cardiovasculares na população do ensino fundamental de Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil”* que avaliou 850 estudantes voluntários, de 6 a 14 anos, matriculados no ensino fundamental da área urbana da cidade de Ouro Preto, no ano de 2006, com objetivo de identificar fatores de riscos cardiovasculares em crianças e adolescentes desse município. O presente estudo, utilizou uma sub-amostra incluindo apenas os indivíduos de 10 a 14 anos, classificados como adolescentes pela Organização Mundial de Saúde, totalizando 487 adolescentes.

### **4.3. Instrumento de coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada por uma equipe (estudantes de Nutrição e Farmácia) capacitada para aplicar o questionário e aferir os dados antropométricos e de composição corporal, bem como para realizar a aferição da pressão arterial e a coleta do material biológico.

O questionário (Anexo 1) composto por variáveis com informações sobre saúde, estilo de vida, condições demográficas e socioeconômicas foi aplicado aos adolescentes acompanhados de suas mães e/ou responsáveis. Após a prévia autorização da diretora da escola, uma carta convite, citando os objetivos e os procedimentos do estudo, foi encaminhada aos responsáveis pela criança com data e local onde seriam realizados os exames antropométricos, clínicos e bioquímicos, assim como a entrevista com os responsáveis para avaliar os hábitos comportamentais, entre os alimentares e de atividade física.

A coleta das amostras de sangue foi realizada nas próprias escolas por uma funcionária do laboratório de análises clínicas, em data e horário agendados e comunicados aos pais e, ou responsáveis com antecedência. Os adolescentes que não compareciam à escola na data marcada foram remanejadas para realizarem a coleta de sangue no laboratório de análises clínicas credenciado.

Os laudos clínicos e antropométricos foram entregues aos responsáveis e aquelas que apresentaram alguma alteração nos exames foram encaminhadas para ao sistema público de saúde. Em cada escola, foi realizado ciclo de palestras com os alunos, os responsáveis e os representantes da escola enfatizando a importância de hábitos de vida, principalmente os alimentares, no desenvolvimento e no dia-a-dia, dessas crianças.

#### **4.3.1 Análises Bioquímicas**

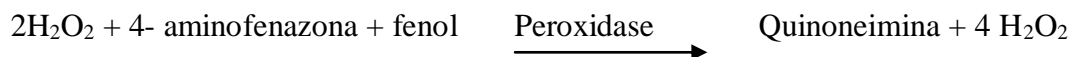
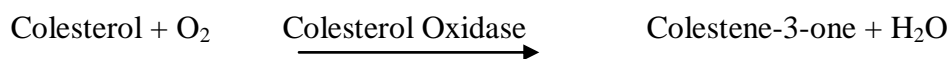
As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa na região antecubital dos pacientes com 12 horas de jejum. Foram coletados 2 mL de sangue em tubo de EDTA para a realização do hemograma, 2mL em tubo com fluoreto de sódio para a realização de glicemia e 6mL para obtenção do soro. Alíquotas desse material biológico foram acondicionadas em tubo âmbar, codificadas e armazenadas a -80 °C.

As seguintes dosagens bioquímicas foram realizadas a partir do soro e plasma armazenados: colesterol total e frações (HDL-c e LDL-c), triacilgliceróis, glicose,

insulina de jejum e vaspina. Os procedimentos foram normatizados no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) e realizados nesse laboratório, no Laboratório de Doença de Chagas, ambos da Universidade Federal de Ouro Preto e no laboratório médico Geraldo Lustosa em Belo Horizonte.

#### 4.3.1.1. Colesterol total e frações

O colesterol total e o HDL-c foram dosados pelo teste enzimático-colorimétrico (*In Vitro Diagnóstica*). A dosagem do colesterol total foi determinada de acordo com a sequência das reações descritas abaixo:



Para a dosagem do HDL-c, as amostras foram tratadas com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio, ocorrendo a precipitação das lipoproteínas contendo apo B. Após a centrifugação o que permaneceu no sobrenadante foi dosado como colesterol total.

O LDL-c foi obtido através da equação de *Friedewald* para os indivíduos com as concentrações de triacilgliceróis abaixo de 400 mg/dL.

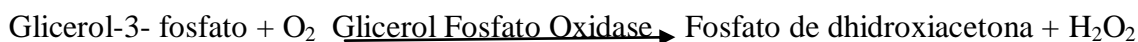
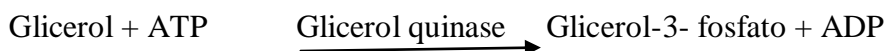
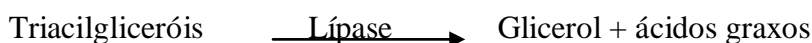
$$\text{LDL} = \text{Colesterol total} - (\text{HDL-c} + \text{VLDL})$$

Onde: VLDL = triacilgliceróis/5

#### 4.3.1.2. Triacilgliceróis

A dosagem de triacilgliceróis foi realizado pelo método enzimático colorimétrico com fator de *clearance* de lipídeos (*In Vitro Diagnóstica*). A dosagem ocorreu após hidrólise enzimática com lipase de acordo com as reações descritas abaixo:





#### 4.3.1.3. Glicemia de jejum

A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático-colorimétrico sem desproteinização (*In Vitro Diagnóstica*). A dosagem ocorreu após a oxidação enzimática na presença de glicose oxidase de acordo com a sequência das reações descritas abaixo:



#### 4.3.1.4. Insulina de jejum

Para dosagem de insulina de jejum foi utilizado o método de imunoensaio quimioluminescente utilizando o sistema comercial Insulina (IRI) e o equipamento ADVIA Centaur® (*Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA*). O imunoensaio quimioluminescente é do tipo sanduíche e que recorre à tecnologia de quimioluminométrica direta, a qual utiliza quantidades constantes de dois anticorpos. O primeiro anticorpo, no reagente Lite, é um anticorpo monoclonal murino anti-insulina marcado com éster de acridina. O segundo anticorpo, na fase sólida, é um anticorpo monoclonal murino anti-insulina que está ligado por covalência a partículas paramagnéticas.

O sistema executa automaticamente os seguintes passos:

- distribui 25µl de amostra do voluntário em uma cubetas;
- distribui 50µl do reagente *Lite* e deixa-os incubar durante 5 minutos a 37°C;

- distribui 250µl de fase sólida e deixa-os incubar durante 2,5 minutos a 37°C;
- separa, aspira e lava as cubetas com água reagente;
- distribui 300µl de reagente ácido e de reagente de base para iniciar a reação quimioluminescente;
- e por fim, fornece os resultados de acordo com a opção programada no equipamento.

A concentração de insulina presente na amostra é diretamente proporcional a quantidade de unidades relativas de luz detectada pelo sistema. O ponto de corte utilizado para a classificação da insulinemia de jejum aumentada foi o proposto pela IDPAIA (2005): valores iguais ou maiores a 15 mU/L .

#### 4.3.1.5. Resistência à insulina

A resistência a insulina foi estimada pelo índice de homeostase da resistência à insulina (HOMA -IR) a partir da equação proposta por Matthews *et al.*, (1985):

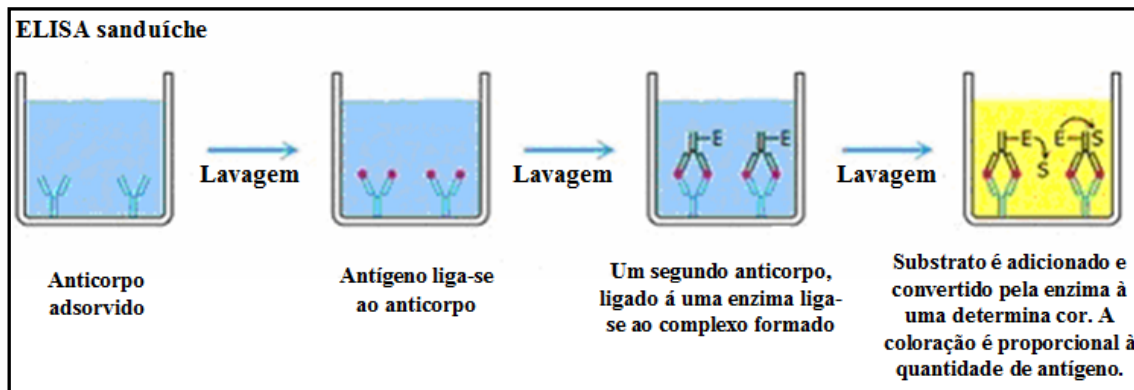
$$\text{HOMA -IR} = \text{insulina jejum (mU/mL)} \times \text{glicose jejum (mmol/L)} / 22,5$$

#### 4.3.1.6. Vaspina

A dosagem de vaspina foi realizada utilizando kits comerciais para humanos (AdipoGen®, Seul, Coreia), com base na metodologia ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) do tipo sanduíche.

As etapas desse tipo de ensaio, mostradas na figura 4 são, sequencialmente: 1) captura simultânea de moléculas da respectiva adipocina por anticorpos monoclonais anti a respectiva adipocina humana imobilizados em placas contendo 96 poços, e ligação de um segundo anticorpo monoclonal marcado com biotina anti-anticorpo humano às moléculas capturadas; 2) lavagem do material não ligado das amostras; 3) ligação de conjugado estreptavidina-peroxidase aos anticorpos biotinilados imobilizados; 4) lavagem do excesso de conjugados de enzimas livre, e 5) quantificação dos anticorpos-conjugados enzimáticos pelo monitoramento da atividade de peroxidase na presença do substrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzedina. A atividade enzimática é medida em espectrofotômetro pelo aumento da absorvância a 450 – 590 nm após a acidificação

dos produtos formados. Desde que o aumento da absorvância é proporcional à quantidade de moléculas capturadas em uma amostra desconhecida, a concentração da respectiva adipocina no soro pode ser derivada da interpolação de uma curva de referência gerada no mesmo ensaio com padrões de referência com concentração conhecida da adipocina, fornecido com o *kit*.



**Figura 4:** Ensaio do tipo ELISA sanduíche. Fonte: Adaptado Goldsby *et al*, 2002, Kuby Immunology, p 162.

### 4.3.2 - Pressão Arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada alternadamente três vezes, utilizando o aparelho oscilométrico OMRON 795CP, com o indivíduo sentado e com o braço esquerdo estendido na altura do coração. O manguito foi adequadamente colocado de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital e a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. Os indivíduos que apresentaram níveis pressóricos aumentados, em outro dia, foi realizado nova medida utilizando o aparelho oneróide, perfazendo dessa maneira, duas medições em ocasiões diferentes, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os valores de referência utilizados foram propostos pelo IDF e pela IDPAIA.

### 4.3.3 Variáveis antropométricas

#### 4.3.3.1 Peso

O peso dos adolescentes foi aferido em balança calibrada TANITA ® modelo BF-542, com monitor para composição corporal por bioimpedância bipolar. Esse equipamento possui capacidade máxima de 136 kg e precisão de 0,5kg. Os adolescentes foram pesados em pé, descalços, posicionados corretamente nos eletrodos, sem adornos

metálicos e com roupas leves, conforme preconizado por Lohman e seus colaboradores (1988).

#### **4.3.3.2 Altura**

A estatura foi aferida pelo uso do estadiômetro de campo da marca WCS, com escala em centímetros e a precisão de 1 milímetro, com o indivíduo adequadamente encostado no aparelho. A mensuração foi realizada com os adolescentes descalços, com os pés unidos, de costas para o marcador, em posição ereta, olhando para a frente, sendo que a leitura foi feita no milímetro mais próximo quando o esquadro móvel acompanhando a haste vertical encostava-se a cabeça em apnéia após expiração forçada.

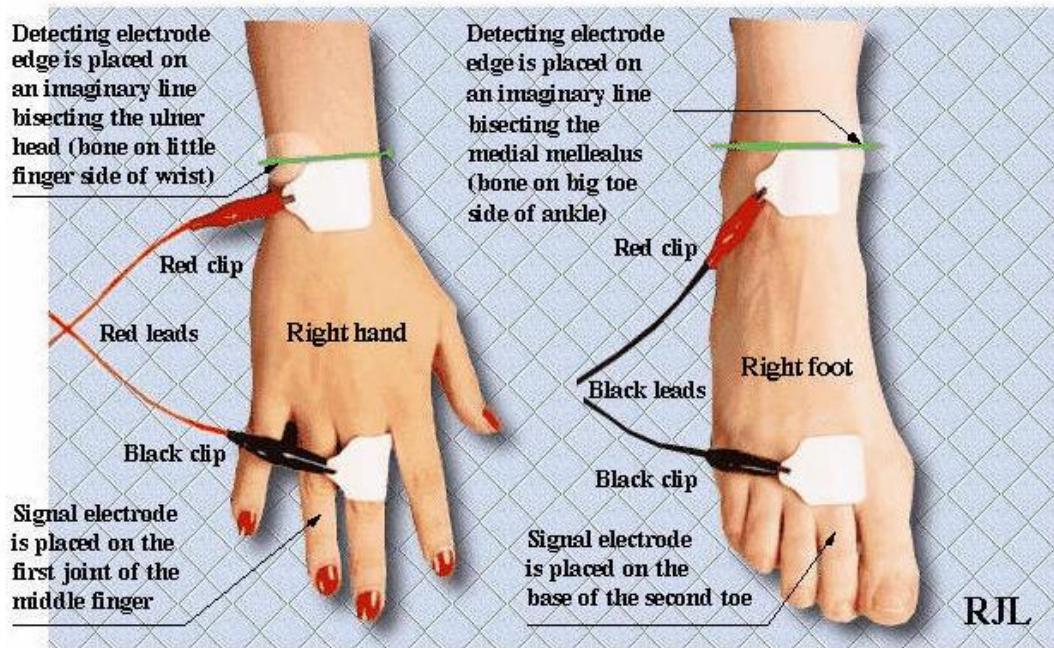
#### **4.3.3.3 Circunferência da Cintura**

No presente estudo a circunferência da cintura (CC) foi adotada como indicador de obesidade abdominal. Foi aferida por fita métrica simples e inelástica, com o adolescente ereto, abdômen relaxado, braços lateralmente ao corpo, pés unidos e peso distribuído igualmente nos membros inferiores. A aferição foi feita acima da crista ilíaca e abaixo da última costela, com o indivíduo em expiração de acordo com o *National Heart Lung Blood Institute, USA* (NHLBI, 1998).

#### **4.3.3.4 Percentual de gordura corporal**

O percentual de gordura corporal foi mensurado pelo aparelho de impedância bioelétrica tetrapolar (BIA-T) (Quantum II, RJL System).

O método de análise que estima a composição corporal, por meio da bioimpedância elétrica, além de ser simples e não invasivo é adequado para estudos epidemiológicos (Roubenoff, R., 1996). A técnica se baseia na condução de uma corrente elétrica, de baixa intensidade, aplicada por meio de cabos conectados a eletrodos ou superfícies condutoras colocados em contato com a pele dos indivíduos. A impedância é resultado de valores dado pela resistência (medida da oposição ao fluxo de corrente através do corpo) e reactância (medida de oposição ao fluxo de corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular) (Lobstein, T e cols, 2004).



**Figura 5 .** Localização anatômica dos eletrodos para a realização da impedância bioelétrica tetrapolar nos escolares.

#### 4.4. Classificação das variáveis estudadas

##### 4.4.1 Identificação da Síndrome Metabólica

As variáveis componentes da Síndrome Metabólica foram categorizadas de acordo com os pontos de corte específicos para a população infanto-juvenil propostos pela Federação Internacional de Diabetes e pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA,2005; ZIMMET, P e cols, 2007) conforme apresentados nos quadros 4 e 5 respectivamente

**Quadro 4.** Critério diagnóstico sugerido pela Federação Internacional de Diabetes para Síndrome Metabólica para indivíduos de 10 a 16 anos.

| <b>Componentes da SM</b>         | <b>10 a 16 anos</b>                    |
|----------------------------------|--|
| <b>Circunferência da Cintura</b> | ≥ percentil 90                         |
| <b>Triacilgliceróis</b>          | ≥ 150mg/dL                             |
| <b>HDL-c</b>                     | <40 mg/dL                              |
| <b>Pressão Arterial</b>          | ≥ 130 ou diastólica ≥ 85mmHg           |
| <b>Glicemia ou DM2</b>           | ≥100mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2 |

DM2= diabetes mellitus tipo2; HAS= Hipertensão arterial sistêmica; DCV= Doença cardiovascular; SM= síndrome metabólica; HDL-c= lipoproteína de alta densidade.

**Quadro 5.** Pontos de corte sugeridos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescência para Síndrome Metabólica.

| <b>Componentes da SM</b>   | <b>Pontos de corte</b>                           |
|----------------------------|--|
| <b>IMC</b>                 | > p 85 por sexo e idade                          |
| <b>Colesterol total</b>    | <150 mg/dL                                       |
| <b>HDL-c</b>               | ≥45 mg/dL  |
| <b>LDL-c</b>               | >100 mg/dL                                       |
| <b>Triacilgliceróis</b>    | >100 mg/dL                                       |
| <b>Pressão arterial</b>    | PAS e/ou PAD em p >90 e >95 ou<br>PA >120/80mmHg |
| <b>Insulina plasmática</b> | > 15 Um/L  |

IMC= Índice de massa corporal; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica; PA=Pressão arterial; p=percentil.

#### **4.4.2 Identificação dos componentes da SM**

Na caracterização da SM estão incluídas alterações no metabolismo da glicose (insulina, HOMA-IR ou glicemia), no metabolismo do colesterol (colesterol total, LDL-c e/ou HDL-c), de triacilgliceróis, alteração nos níveis de pressão arterial e da composição corporal (IMC ou CC), independente do critério utilizado. Como todos os autores consideram essas alterações, com modificação apenas dos fatores escolhidos, realizamos uma combinação dos fatores disponíveis no estudo, para verificar a presença

dessas alterações metabólicas. Por exemplo, o adolescente foi considerado com alteração no metabolismo de glicose quando apresentasse glicemia de jejum ou insulina ou HOMA-IR aumentados; com alteração no metabolismo do colesterol quando apresentasse HDL-c diminuído ou LDL-c aumentado ou colesterol total aumentado e assim sequencialmente de acordo com os fatores de cada alteração metabólica que caracteriza a SM. Os pontos de cortes adotados estão listados no Quadro 6.

A maioria dos critérios propostos para identificar a presença de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes, propõe que a circunferência da cintura e mais 2, ou mais, componentes estejam presentes ou 3 componentes estejam associados, ou seja, são adaptações de critérios classificatórios para adultos e, provavelmente, pela idade que os indivíduos estão em sua vida, a escolha de um fator ou de outro e a exclusão de um fator associado, pode modificar ou até mesmo ocultar a prevalência e risco de desenvolver a SM, porém não suas alterações metabólicas e assim suas complicações futuras.

**Quadro 6.** Alterações metabólicas consideradas na SM, com os pontos de corte preconizados de acordo com os diferentes critérios diagnósticos estudados.

| <b>Alteração</b>                | <b>Componente</b> | <b>Ponto de corte</b> | <b>Referência</b>           |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Metabolismo de glicose          | Glicemia          | ≥ 100 mg/dL ou DM2    | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 |
|                                 | Insulina          | ≥15µm/L               | I DPAIA 2005                |
|                                 | HOMA- IR          | 3,16                  | KESKIN <i>et al.</i> , 2005 |
| Metabolismo colesterol          | HDL-c             | < 40 mg/dL            | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 |
|                                 | LDL-c             | ≥100mg/dL             | I DPAIA 2005                |
|                                 | Colesterol total  | ≥ 150 mg/dL           | I DPAIA 2005                |
| Metabolismo de triacilgliceróis | TG                | ≥ 150 mg/dL           | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 |
| Pressão arterial                | PAS               | ≥ 130 mmHg e          | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 |
|                                 | PAD               | ≥ 85 mmHg             |                             |
| Composição corporal             | CC                | ≥ percentil 90        | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 |
|                                 | IMC               | > percentil 85        | I DPAIA 2005                |

HOMA-IR= índice da homeostase da resistência à insulina; TG=Triacilgliceróis; IMC= Índice de massa corporal; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica; CC= Circunferência da cintura; DM2= Diabetes mellitus tipo 2. IDPAIA= pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescência para Síndrome Metabólica.

#### **4.4.3 Circunferência da Cintura**

Por não existir na literatura científica atual pontos de corte específicos para adolescentes, foi utilizado para a população do estudo a distribuição percentilar da circunferência da cintura. Foi adotado como pontos de corte valores acima do percentil 75 para a circunferência da cintura, preconizado por Fernandez *et al.*, (2004), de acordo com o sexo. Para meninos utilizamos o valor igual ou acima de 68,5cm e para meninas valor igual ou acima de 70,0cm.

#### **4.4.4 Resistência à insulina**

O grau de resistência à insulina foi determinado, pelo índice HOMA-IR. O ponto de corte utilizado foi 3,16, descrito por Keskin (2005) para adolescentes.



#### **4.4.5 Vaspina**

A variável vaspina foi usada como variável contínua e também, devido à inexistência de pontos de corte definidos para essa adipocina, e ainda por ainda serem poucos os estudos com essa faixa etária, a população foi categorizada em quartis de concentrações de vaspina, de acordo com o sexo.

#### **4.5 Consentimento**

Aos responsáveis pelos escolares e diretores dos estabelecimentos de ensino, depois de serem informados sobre os objetivos da pesquisa, protocolos e procedimentos a serem realizados, bem como os riscos e benefícios da participação do estudo, foram solicitados consentimentos de participação por escrito (Anexo 2). Após a autorização dos pais ou responsáveis, foram estabelecidas formas adequadas de abordagem dos escolares de maneira que não comprometessem as atividades deles. Os exames clínicos, bioquímicos e antropométricos só foram realizados quando as crianças estavam acompanhadas pelos pais ou responsáveis ou quando a ela estava com o termo de consentimento assinado, autorizando a realização do estudo.

#### **4.6 Comitê de ética**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ouro Preto (parecer nº 0017.238.000-05, anexo 3).

#### **4.7 Análise de dados**

Inicialmente foi realizado o teste *Shapiro Wilk*, em todas as variáveis estudadas, para verificar o tipo de distribuição (distribuição Gaussiana ou não). Foi calculado a média, o desvio-padrão e o intervalo de confiança para as variáveis paramétricas e mediana e intervalo interquartil para variáveis não paramétricas. Em seguida foi feito teste t de *Student* ou *U Man Whitney* com as variáveis que seguiram distribuição normal ou assimétrica, respectivamente para verificar se havia diferenças entre os gêneros analisados e os indivíduos com, ou sem, a circunferência da cintura aumentada. Foram realizadas as correlações de *Pearson* e de *Spearman* para verificar associação entre a variável dependente (vaspina) e as outras variáveis de interesse.

As variáveis foram categorizadas de acordo com os critérios escolhidos para a SM juvenil e para verificar como elas se distribuíam em relação às variáveis dicotômicas independentes (sexo e circunferência da cintura), foi realizado o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

O modelo de regressão linear múltipla foi usado para identificar fatores preditores das concentrações da vaspina (variável dependente). O modelo construído foi do tipo *forward*. As variáveis que entraram na análise foram aquelas preconizadas pelo IDF (circunferência da cintura, pressão arterial, triacilgliceróis, HDL-c, glicemia) e o HOMA-IR por sua relevância clínica para a SM. Primeiramente as concentrações de vaspina foram analisadas na população total, em seguida categorizada por sexo. Após, foi realizado a análise de resíduos para todos. Nível de significância com  $p < 0,05$  foi considerado em todas as análises. As análises de dados foram realizadas no *software* estatístico STATA.

Resultados

---

## 5. Resultados

### 5.1 Análise descritiva das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas, de acordo com o sexo e a circunferência da cintura.

O presente estudo avaliou 487 adolescentes, com idade entre 10 e 14 anos, sendo 48,5% meninas e 51,5% meninos. As variáveis peso, IMC, %GC, insulina e HOMA-IR não seguiram distribuição simétrica, enquanto que as outras variáveis apresentaram normalidade de distribuição. Na **Tabela 1** está apresentada a análise descritiva das variáveis clínicas, bioquímicas, antropométricas e de estilo de vida, de acordo com o sexo.

Verificamos mediana de peso mais elevada no sexo feminino (44,5 kg, IQ 36,6-51,5 kg) que no sexo masculino (39,6 kg, IQ 33,0-47,6 kg) de maneira significativa ( $p < 0,0006$ ). A mediana do IMC também foi mais elevada no sexo feminino (18,79 kg/m<sup>2</sup>, IQ 17,1-20,8 kg/m<sup>2</sup>) quando comparados aos indivíduos do sexo masculino (17,57, IQ 16,4-19,7 kg/m<sup>2</sup>), também a %GC apresentou-se mais elevada no sexo feminino (28,42, IQ 24,72-31,65) do que no sexo masculino (25,75, IQ 21,6-29,6) com  $p < 0,0001$ .

Quando analisados os indicadores bioquímicos como triacilgliceróis, insulina, HOMA-IR e vaspina, observamos que as meninas apresentaram médias mais altas de triacilgliceróis ( $79,42 \pm 50,33$  mg/dL) e de vaspina ( $1,92 \pm 3,33$  µg/mL) e as medianas mais altas de insulina (8,34 µUI/mL, IQ 5,47-11,82) e de HOMA-IR (1,73, IQ 1,14-2,49), quando comparadas com os meninos ( $71,60 \pm 34,94$  mg/dL) ( $1,66 \pm 3,39$  µg/mL) (5,75 µUI/mL, IQ 4,35-7,67), (1,22, IQ 0,91-1,66), respectivamente, com  $p < 0,001$ .

**Tabela 1.** Características clínicas, bioquímicas e antropométricas, dos adolescentes estudados, de acordo com sexo, no município de Ouro Preto, MG, 2012.

|                           | Total de voluntários (n=487) |   | Meninos (n=251)  |   | Meninas (n=236)  |   | <i>p</i> |
|---------------------------|------------------------------|---|------------------|---|------------------|---|----------|
|                           | Média ou Mediana             | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil | Média ou Mediana | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil | Média ou Mediana | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil |          |
| Idade (anos)¶             | 12,0                         | ±1,4                                    | 12,0             | ±1,4                                    | 12,1             | ±1,4                                    | 0,41     |
| Peso (kg)†                | 41,80                        | 34,8-50,3                               | 39,60            | 33,0-47,6                               | 44,50            | 36,6-51,5                               | 0,0006*  |
| Altura (cm)¶              | 150,7                        | ±10,53                                  | 149,9            | ±11,18                                  | 151,4            | ±9,83                                   | 0,09     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )† | 18,18                        | 16,7-20,4                               | 17,57            | 16,4-19,7                               | 18,79            | 17,1-20,8                               | <0,0001† |
| CC (cm)¶                  | 65,9                         | ±9,35                                   | 65,2             | ±9,14                                   | 66,5             | ±9,52                                   | 0,12     |
| PAS (mmHg)¶               | 64,3                         | ±8,83                                   | 64,0             | ±8,38                                   | 64,7             | ±9,23                                   | 0,37     |
| PAD (mmHg)¶               | 104,1                        | ±12,53                                  | 105,1            | ±12,75                                  | 103,2            | ±12,28                                  | 0,11     |
| %GC†                      | 26,98                        | 23,6-30,8                               | 25,75            | 21,6-29,6                               | 28,42            | 24,7-31,7                               | <0,0001* |
| Colesterol(mg/dL)¶        | 159,19                       | ±31,34                                  | 156,43           | ±28,57                                  | 161,80           | ±33,54                                  | 0,06     |
| HDL-c (mg/dL)¶            | 58,0                         | ±13,36                                  | 57,6             | ±13,00                                  | 58,3             | ±13,69                                  | 0,53     |

|                            |       |            |       |           |       |            |           |
|----------------------------|-------|------------|-------|-----------|-------|------------|-----------|
| LDL-c (mg/dL) ¶            | 86,38 | ±29,98     | 84,55 | ±27,98    | 88,10 | ±32,25     | 0,19      |
| Triacilgliceróis (mg/dL) ¶ | 75,63 | ±43,71     | 71,60 | ±34,94    | 79,42 | ±50,33     | 0,04      |
| Glicemia (mg/dL) ¶         | 84,05 | ±8,07      | 84,66 | ±7,84     | 83,48 | ±8,26      | 0,11      |
| Vaspina (µg/mL) ¶          | 1,79  | ±3,36      | 1,66  | ±3,39     | 1,92  | ±3,33      | 0,0003 *  |
| Insulina(µUI/mL) †         | 6,92  | 4,88-10,44 | 5,75  | 4,35-7,67 | 8,34  | 5,47-11,82 | <0,0001 * |
| HOMA- IR †                 | 1,39  | 1,00-2,12  | 1,22  | 0,91-1,66 | 1,73  | 1,14-2,49  | <0,0001 * |

Nota: IMC= Índice de massa corporal; CC= circunferência da cintura; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica;%GC= porcentagem gordura corporal por bioimpedancia tetrapolar, de acordo com os pontos e corte estabelecidos por Willian *et al*, 1992; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c=lipoproteína de baixa densidade; HOMA-IR=índice de homeostase de resistência a insulina.

\*p <0,001. ¶ Valor de *p* para o teste *t*, comparando meninos e meninas para variáveis paramétricas. † Valor de *p* para o teste de *U Man Whitney* para comparação das variáveis não paramétricas entre meninas e meninos.

Na **Tabela 2** está apresentada a análise descritiva das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas, de acordo com a circunferência da cintura abaixo do percentil 75 e acima do percentil 75. A circunferência da cintura foi usada como indicador de obesidade visceral. Em nosso estudo 44,8% dos adolescentes avaliados tinham a circunferência da cintura igual, ou acima, do percentil 75 da população estudada e 55,2% deles estavam abaixo do ponto de corte adotado.

Obtivemos, como já esperado, valores das variáveis antropométricas peso, IMC, CC e %GC maiores no grupo dos escolares com circunferência da cintura acima do percentil 75 quando comparados com o grupo com a circunferência da cintura abaixo desse percentil de maneira significativa ( $p < 0,001$ ).

Os indivíduos classificados acima do percentil 75 para a circunferência da cintura também apresentaram valores médios aumentados de PAS e PAD quando comparados com os indivíduos classificados abaixo desse percentil.

Adolescentes com a circunferência da cintura acima do percentil 75 também apresentaram níveis mais elevados de colesterol, insulina e HOMA-IR com diferença significativa entre os grupos. Níveis de HDL-c foram menores (54,2 mg/dL) nos indivíduos com circunferência da cintura aumentada quando comparados aqueles classificados com circunferência da cintura diminuída (61,8 mg/dL) com  $p < 0,001$ . Observamos, em relação concentração plasmática de vaspina, que os indivíduos classificados acima do percentil 75 para a circunferência da cintura tinham níveis menores ( $1,42 \pm 2,83 \mu\text{g/mL}$ ), quando comparados com aqueles apresentando circunferência da cintura abaixo do ponto de corte adotado ( $1,92 \pm 3,52 \mu\text{g/mL}$ ), de maneira significativa estatisticamente ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 2.** Características clínicas, bioquímicas, e antropométricas, dos adolescentes estudados, de acordo com a circunferência da cintura (abaixo e acima do percentil 75), no município de Ouro Preto, MG, 2012.

|                                       | Total de voluntários (n=484) |   | CC abaixo do p 75 (n=267) |   | CC acima do p 75 (n=217) |   | <i>p</i>              |
|---------------------------------------|------------------------------|---|---------------------------|---|--------------------------|---|-----------------------|
|                                       | Média ou Mediana             | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil | Média ou Mediana          | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil | Média ou Mediana         | Desvio padrão ou Intervalo Interquartil |                       |
| Idade (anos)¶                         | 12,1                         | ±1,4                                    | 11,9                      | ±1,4                                    | 12,6                     | ±1,2                                    | <0,0001*              |
| Peso (kg) <sup>†</sup>                | 41,8                         | 34,8-50,3                               | 40,7                      | 32,4-45,2                               | 54,0                     | 50,2-65,0                               | <0,0001*              |
| Altura (cm) ¶                         | 150,7                        | ±10,5                                   | 148,5                     | ±10,0                                   | 157,4                    | ±9,3                                    | <0,0001*              |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup> | 18,18                        | 16,7-20,4                               | 17,64                     | 16,4-18,8                               | 22,67                    | 20,6-25,2                               | <0,0001* <sup>†</sup> |
| CC (cm)¶                              | 65,9                         | ±9,4                                    | 61,8                      | ±4,6                                    | 79,0                     | ±8,8                                    | <0,0001*              |
| PAS (mmHg) ¶                          | 64,3                         | ±8,83                                   | 62,9                      | ±8,00                                   | 69,0                     | ±9,69                                   | <0,0001*              |
| PAD (mmHg) ¶                          | 104,                         | ±12,53                                  | 102,8                     | ±12,43                                  | 108,2                    | ±12,03                                  | <0,0001*              |
| %GC <sup>†</sup>                      | 27,0                         | 23,6-30,8                               | 25,7                      | 22,7-29,1                               | 30,8                     | 27,9-36,2                               | <0,0001*              |
| Colesterol(mg/dL) ¶                   | 159,19                       | ±31,34                                  | 159,05                    | ±32,02                                  | 159,63                   | ±28,63                                  | 0,85                  |
| HDL-c (mg/dL) ¶                       | 58,0                         | ±13,36                                  | 59,2                      | ±13,12                                  | 54,2                     | ±13,43                                  | 0,0005*               |



|                            |       |            |       |           |       |            |          |
|----------------------------|-------|------------|-------|-----------|-------|------------|----------|
| LDL-c (mg/dL) ¶            | 86,38 | ±29,98     | 85,43 | ±30,35    | 89,27 | ±28,76     | 0,22     |
| Triacilgliceróis (mg/dL) ¶ | 75,63 | ±43,71     | 73,88 | ±45,73    | 81,0  | ±36,46     | 0,09     |
| Glicemia (mg/dL) ¶         | 84,05 | ±8,07      | 83,98 | ±7,80     | 84,26 | ±8,88      | 0,76     |
| Vaspina (µg/mL) ¶          | 1,79  | ±3,36      | 1,92  | ±3,52     | 1,42  | ±2,83      | <0,0001* |
| Insulina(µUI/mL) †         | 6,92  | 4,88-10,44 | 6,06  | 4,47-8,47 | 9,08  | 6,98-13,76 | <0,0001* |
| HOMA- IR †                 | 1,39  | 1,00-2,12  | 1,27  | 0,92-1,86 | 1,86  | 1,40-2,81  | 0,62     |

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Nota: CC= circunferência da cintura; p 75= percentil 75 da população. IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; %GC= porcentagem de gordura corporal por bioimpedância tetrapolar, de acordo com os pontos e corte estabelecidos por Willian *et al*, 1992; HDL-c=lipoproteína de alta densidade; LDL-c=lipoproteína de baixa densidade; HOMA-IR=índice de homeostase de resistência a insulina.

\*p <0,001. ¶ Valor de p para o teste t, comparando meninos e meninas para variáveis paramétricas. † Valor de p para o teste de U Man Whitney para comparação das variáveis não paramétricas entre meninas e meninos.

## 5.2 Análise da prevalência dos componentes da SM proposto por duas instituições para pontos de corte compatíveis com a SM.

De acordo com a classificação proposta pela Federação Internacional de Diabetes, que estabelece como critério diagnóstico a presença de três ou mais componentes de risco metabólico, não encontramos nenhum adolescente com SM. Porém quando esses componentes foram analisados isoladamente a prevalência encontrada foi alta nesses indivíduos. Na **Tabela 3** podemos encontrar as prevalências dos componentes isolados da SM, categorizados por sexo.

Verificou-se que 10,3% dos escolares avaliados apresentaram a circunferência da cintura acima do percentil 90. No grupo das meninas esse parâmetro teve maior prevalência (13,2%) quando comparados aos meninos (7,2%), essa diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,032$ ).

Quando observamos os indicadores bioquímicos triacilgliceróis e HDL-c verificamos prevalência de 6,8% e 5,5% respectivamente, na população total que possui níveis de triacilgliceróis acima de 150 mg/dL e HDL-c abaixo de 40 mg/dL. Porém, mesmo as meninas apresentando maiores prevalências nos níveis de triacilgliceróis e HDL-c, quando comparados aos meninos, não foi obtida diferença entre os dois sexos.

**Tabela 3.** Prevalência dos componentes da SM de acordo com Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes (2007), nos adolescentes estudados por sexo, Ouro Preto, MG, 2012.

| Critérios                                | Sexo                     |                         | Total(n=487)<br>n(%) | $p^a$ |
|--|--------------------------|-------------------------|----------------------|-------|
|  | Masculino(n=236)<br>n(%) | Feminino(n=251)<br>n(%) |                      |       |
| CC $\geq$ percentil 90                   | 17 (7,2)                 | 33 (13,2)               | 50 (10,3)            | 0,032 |
| Glicose de jejum $\geq$ 100 mg/dL ou DM2 | 4 (1,7)                  | 6 (2,4)                 | 10 (2,1)             | 0,59  |
| Triacilgliceróis $\geq$ 150 mg/dL        | 12 (5,1)                 | 21 (8,4)                | 33 (6,8)             | 0,15  |
| HDL-c < 40 mg/dL                         | 11 (4,7)                 | 16 (6,4)                | 27 (5,5)             | 0,42  |
| PAS $\geq$ 130/ PAD $\geq$ 85 mmHg       | 9 (3,8)                  | 5 (2,0)                 | 14 (2,9)             | 0,23  |
| Síndrome Metabólica                      | 0 (0)                    | (0)                     | 0 (0)                | -     |

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Nota: <sup>a</sup> Teste  $\chi^2$  Pearson. CC=circunferência da cintura; DM2=diabetes *melittus* tipo 2; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica.

Na **Tabela 4** verificamos a análise da frequência dos componentes da SM na população categorizada pela circunferência da cintura, abaixo e acima do percentil 75. Em geral, não encontramos diferença na prevalência dos componentes da SM de acordo com esta classificação, entre indivíduos com valores de CC menores ou acima do percentil 75. Embora baixa, a prevalência de indivíduos com HDL-c diminuído foi maior naqueles com circunferência da cintura abaixo do percentil 75 quando comparado ao grupo com circunferência da cintura aumentada ( $p=0,004$ ).

**Tabela 4.** Prevalência dos componentes da SM de acordo com Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes (2007), nos adolescentes estudados por circunferência da cintura, Ouro Preto, MG, 2012.

| Critérios                           | Circunferência da cintura |                      | Total(n=484)<br>n(%) | $p^a$ |
|-------------------------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|-------|
|                                     | P<75 (n=267)<br>n(%)      | P≥ 75(n=271)<br>n(%) |                      |       |
| CC ≥ percentil 90                   | 41(11,2)                  | 9(7,6)               | 50 (10,3)            | 0,26  |
| Glicose de jejum ≥ 100 mg/dL ou DM2 | 9 (2,5)                   | 1 (0,8)              | 10 (2,1)             | 0,28  |
| Triacilgliceróis ≥ 150 mg/dL        | 22 (6,0)                  | 11 (9,2)             | 33 (6,8)             | 0,22  |
| HDL-c< 40 mg/dL                     | 20 (5,5)                  | 7 (5,9)              | 27 (5,6)             | 0,004 |
| PAS ≥ 130/ PAD ≥ 85 mmHg            | 9 (2,5)                   | 5 (4,2)              | 14 (2,9)             | 0,32  |
| Síndrome Metabólica                 | 0 (0)                     | (0)                  | 0 (0)                | -     |

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Nota: <sup>a</sup> Teste  $\chi^2$  Pearson. CC=circunferência da cintura; DM2=diabetes *melittus* tipo 2; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica.

Quando analisamos o critério estabelecido pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, observamos, de acordo com os pontos de corte propostos, que em 43 (8,9%) adolescentes foram identificadas alterações compatíveis com a presença de SM, entre eles 27 (10,8%) meninas e 16 (6,8%) meninos possuíam 3 componentes da SM. Quando os fatores foram analisados em conjunto de 4

componentes de risco, apenas 4 (0,8%) adolescentes foram classificados nesse grupo, sendo 2 (0,9%) meninos e 2 (0,8%) meninas. A **Tabela 5** apresenta a análise de frequência dos componentes da SM, de acordo com o sexo.

Diferente do que observamos utilizando o critério da Federação Internacional de Diabetes, observamos uma alta prevalência nos parâmetros analisados. O IMC esteve aumentado em 15,6% dos indivíduos, o colesterol em 60,1%, o LDL-c em 28,5%, os triacilgliceróis em 17,5% e o HDL-c esteve diminuído em 19,5%; enquanto que a pressão arterial e a insulina estiveram aumentados em apenas 2,9% e 6,5% dos adolescentes, respectivamente. As meninas tiveram maiores prevalências de aumento de colesterol (63,2%), LDL-c (30,4%) e triacilgliceróis (19,4%), porém sem diferença significativa quando comparadas aos meninos. Por outro lado, as meninas apresentaram prevalência maior ( $p=0,008$ ) de insulina (9,6%) do que os meninos (3,1%).

**Tabela 5.** Prevalência dos componentes da SM de acordo com I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na infância e adolescente (2005), nos adolescentes estudados por sexo, Ouro Preto, MG, 2012.

| Critérios                                 | Sexo                     |                         |                          | $p^a$ |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
|   | Masculino(n=236)<br>n(%) | Feminino(n=251)<br>n(%) | Total<br>(n=487)<br>n(%) |       |
| IMC > percentil 85                        | 37 (15,7)                | 39 (15,6)               | 76 (15,6)                | 0,93  |
| Colesterol $\geq$ 150 mg/dL               | 133 (56,8)               | 156 (63,2)              | 289 (60,1)               | 0,15  |
| LDL-c $\geq$ 100mg/dL                     | 62 (26,5)                | 75 (30,4)               | 137 (28,5)               | 0,36  |
| HDL-c <45 mg/dL                           | 47 (20,1)                | 47 (19,0)               | 94 (19,5)                | 0,75  |
| Triacilgliceróis<br>$\geq$ 100mg/dL       | 36 (15,4)                | 48 (19,4)               | 84 (17,5)                | 0,25  |
| PAD >percentil 95 e<br>PAS > percentil 90 | 9 (3,9)                  | 5 (2,0)                 | 14 (2,9)                 | 0,23  |
| Insulina >15 $\mu$ m/L                    | 6(3,09)                  | 20(9,57)                | 26(6,45)                 | 0,008 |
| SM (3 fatores)                            | 16 (6,81)                | 27(10,76)               | 43 (8,85)                | 0,13  |
| SM (4 fatores)                            | 2 (0,85)                 | 2(0,80)                 | 4 (0,82)                 | 0,95  |

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Nota: <sup>a</sup> Teste  $\chi^2$  Pearson. IMC=índice de massa corporal; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; SM= síndrome metabólica.

A **Tabela 6** mostra os resultados das análises realizadas categorizando os adolescentes de acordo com a circunferência da cintura (abaixo e igual ou acima ao percentil 75). Quando analisamos os componentes de forma isolada, verificamos novamente, alta prevalência de alteração desses componentes na população total, mas principalmente no grupo com circunferência da cintura acima do percentil 75.

Assim, 55,9% dos indivíduos com circunferência da cintura aumentada, apresentam o IMC acima do percentil 85, e quando comparado aos indivíduos com a circunferência da cintura dentro da normalidade, a diferença é significativa entre esses dois grupos ( $p < 0,001$ ).

No que se refere aos parâmetros bioquímicos, no grupo com circunferência da cintura acima do percentil 75, as prevalências de alteração de LDL-c (36,4%), HDL-c (31,4%), triacilgliceróis (24,6%) e insulina (7,0%) foram maiores, quando comparados com o grupo abaixo do percentil 75. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa para todos os parâmetros.

A pressão arterial aumentada também foi mais prevalente no grupo com circunferência da cintura acima do percentil 75, quando comparado aos outros indivíduos ( $p = 0,004$ ).

**Tabela 6.** Prevalência dos componentes da SM de acordo com I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescente (2005), nos adolescentes estudados por circunferência da cintura, Ouro Preto, MG, 2012.

| Critérios                          | Circunferência da cintura |              |              | <i>p</i> <sup>a</sup> |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|--------------|-----------------------|
|                                    | P<75 (n=267)              | P≥ 75(n=271) | Total(n=484) |                       |
|                                    | n(%)                      | n(%)         | n(%)         |                       |
| IMC > percentil 85                 | 9(2,5)                    | 66(55,9)     | 75 (15,5)    | <0,001                |
| Colesterol ≥ 150 mg/dL             | 220 (60,8)                | 68 (57,6)    | 288 (60,0)   | 0,55                  |
| LDL-c ≥100mg/dL                    | 94 (26,0)                 | 43 (36,4)    | 137 (28,5)   | 0,029                 |
| HDL-c<45 mg/dL                     | 57 (15,8)                 | 37 (31,4)    | 94 (19,6)    | <0,001                |
| Triacilgliceróis ≥100mg/dL         | 55 (15,2)                 | 29(24,6)     | 84 (17,5)    | 0,020                 |
| PAD>percentil 95e PAS percentil 90 | 6 (2,3)                   | 8 (3,7)      | 14 (3,0)     | 0,004                 |
| Insulina >15 µm/L                  | 6(1,7)                    | 8(7,0)       | 14(3,0)      | <0,001                |
| SM (3 fatores)                     | 9 (2,5)                   | 34(28,6)     | 43 (8,9)     | <0,001                |
| SM (4 fatores)                     | 0 (0)                     | 4 (3,4)      | 4 (0,8 )     | <0,001                |

Fonte: Elaborada para fins deste estudo.

Nota: <sup>a</sup> Teste  $\chi^2$  Pearson. P<75= circunferência da cintura abaixo do percentil 75 da população. P ≥75 circunferência da cintura igual ou acima do percentil 75 da população IMC=índice de massa corporal;LDL-c= lipoproteína de HDL-c= lipoproteína de alta densidade; PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica.

Embora o índice HOMA-IR, utilizado para avaliar a resistência à insulina, não seja adotado por nenhum dos critérios que utilizamos para avaliar a Síndrome Metabólica, observamos alta prevalência de HOMA-IR acima do ponto de corte proposto para adolescentes (3,16) na população total (24,1%), sendo destes, 58,1% meninas e 41,9% meninos.

### 5.3 Análise dos componentes isolados e associados da SM

Devido à baixa prevalência encontrada da SM de acordo com os critérios analisados, porém considerando as altas prevalências encontradas nos componentes da SM, quando esses foram analisados de maneira isolada, e suspeitando que esses critérios poderiam estar ocultando a presença de fatores de riscos associados e dessa forma mascarando o diagnóstico precoce de complicações associadas à distúrbios cardiometabólicos, optamos por analisar a prevalência destes componentes de forma alternativa.

Partindo da premissa de que o diagnóstico da SM, independente do critério utilizado, considera componentes relacionados ao metabolismo de glicose (glicemia de jejum ou insulinemia ou HOMA-IR), ao metabolismo do colesterol (colesterol total, HDL-c ou LDL-c), composição corporal (IMC ou CC), somados ao aumento de triacilgliceróis e pressão arterial, investigamos o número de adolescentes que possuíam alterações em pelo menos um componente de cada parâmetro (metabolismo de glicose, metabolismo do colesterol, composição corporal, triacilgliceróis e pressão arterial). Por exemplo, o escolar que apresentar alteração no metabolismo de glicose será reconhecido pela glicemia aumentada ou insulina aumentada ou pelo HOMA-IR aumentado. Utilizando essa metodologia encontramos 305 adolescentes (62,8%) com estas alterações, sendo 54,1% meninas e 49,9% meninos (**Tabela 7**).

**Tabela 7.** Total de adolescentes apresentando pelo menos uma alteração nos componentes avaliados para cada grupo de parâmetros de SM .

| <b>Componentes da Síndrome Metabólica</b>                                  | <b>Referência</b>           | <b>Meninos<br/>n (%)</b> | <b>Meninas<br/>n (%)</b> | <b>Total<br/>n (%)</b> | <b>p</b> |
|--|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------|
| <b>Metabolismo de Glicose</b>  |                             |                          |                          |                        |          |
| Glicemia   | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 | 4 (1,7)                  | 6 (2,4)                  | 10 (2,1)               | 0,59     |
| Insulinemia  | I DPAIA, 2005               | 6(1,7)                   | 8(7,0)                   | 14(3,0)                | <0,001   |
| HOMA-IR  | KESKIN, 2005                | 49(26,3)                 | 68(37,2)                 | 117(24,1)              | 0,11     |
| Total com pelo menos 1 alteração   |                             | 51(21,7)                 | 72(28,7)                 | 123(25,3)              | 0,08     |
| <b>Metabolismo de Colesterol</b>   |                             |                          |                          |                        |          |
| Colesterol Total   | I DPAIA 2005                | 133 (56,8)               | 156 (63,2)               | 289 (60,1)             | 0,15     |
| HDL-C  | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 | 11 (4,7)                 | 16 (6,4)                 | 27 (5,5)               | 0,42     |
| LDL-C  | I DPAIA 2005                | 62 (26,5)                | 75 (30,4)                | 137 (28,5)             | 0,36     |
| Total com pelo menos 1 alteração   |                             | 135(57,5)                | 162(64,5)                | 297(61,1)              | 0,11     |
| <b>Triacilgliceróis</b>  | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 | 12 (5,1)                 | 21 (8,4)                 | 33 (6,8)               | 0,15     |
| <b>Composição Corporal</b>   |                             |                          |                          |                        |          |
| IMC  | I DPAIA 2005                | 37 (15,7)                | 39 (15,6)                | 76 (15,6)              | 0,93     |
| Circunferência da cintura  | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 | 17 (7,20)                | 33 (13,15)               | 50 (10,3)              | 0,03     |
| Total com pelo menos 1 alteração   |                             | 49(20,9)                 | 68(27,1)                 | 117(24,1)              | 0,12     |
| <b>Pressão arterial</b>  | ZIMMET <i>et al.</i> , 2007 | 9 (3,8)                  | 5 (2,0)                  | 14 (2,8)               | 0,23     |
| Total com pelo menos uma alteração em cada um dos componentes considerados |                             |                          |                          | 305 (62,8)             |          |

Nota: TG=triacilgliceróis; HOMA-IR= índice de homeostase de resistência a insulina; LDL-c= lipoproteína de HDL-c= lipoproteína de alta densidade; PAM= pressão arterial média; IMC=índice de massa corporal.



#### 5.4 Análise das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas associadas a vaspina.

Em função da inexistência de pontos de corte definidos para a vaspina, adotamos a categorização da população por quartis dos níveis de vaspina para avaliar a frequência dos indivíduos em cada categoria que apresentava alteração nos componentes da SM. Encontramos associação desta com o HOMA-IR com diferença estatisticamente significativa entre os quartis (**Tabela 8**). Não encontramos associação da vaspina com as outras variáveis analisadas.

**Tabela 8.** Frequência de indivíduos com alterações metabólicas de acordo com os quartis dos níveis de vaspina, dos adolescentes estudados, Ouro Preto, MG, 2012.

| Variáveis                           | Vaspina ( $\mu\text{g/mL}$ )  |           |           |           | $p^a$ |
|-------------------------------------|---|-----------|-----------|-----------|-------|
|                                     | Q1  | Q2        | Q3        | Q4        |       |
|                                     | ( $\leq 0,24$ ♂ (0,25 - 0,46♂ (0,47 - 0,86♂ ( $\geq 0,87$ ♂ e e 0,35♀) 0,36 - 0,65♀) 0,66 - 1,49♀) 1,50♀) |           |           |           |       |
|                                     | n (%)   | n (%)     | n (%)     | n (%)     |       |
| Glicose $\geq 100$ mg/dL            | 4 (3,6)   | 1(1,0)    | 2 (1,8)   | 3 (1,9)   | 0,56  |
| HOMA IR $\geq 3,16$                 | 30 (27,3)   | 18 (17,3) | 20 (18,0) | 49 (30,4) | 0,029 |
| Insulina $\geq 15$ $\mu\text{m/L}$  | 4 (4,7)   | 7 (7,4)   | 7 (7,0)   | 8 (6,6)   | 0,89  |
| CC > perc75                         | 12 (10,9)   | 7 (6,7)   | 10(9,0)   | 21(13,0)  | 0,39  |
| IMC > percentil 85                  | 12 (10,9)   | 22 (21,2) | 21(18,9)  | 20(12,5)  | 0,09  |
| Triacilgliceróis $\geq 150$ mg/dL   | 8(7,3)  | 7(6,7)    | 4(3,6)    | 14(8,7)   | 0,43  |
| Colesterol $\geq 150$ mg/dL         | 63(57,3)  | 63(60,6)  | 70(63,1)  | 92(59,4)  | 0,85  |
| HDL-c < 40 mg/dL                    | 8(7,3)  | 5(4,8)    | 5(4,5)    | 9(5,6)    | 0,81  |
| LDL-c $\geq 100$ mg/dL              | 30(27,3)  | 34(32,7)  | 33(29,7)  | 40(25,8)  | 0,66  |
| PAS $\geq 130$ / PAD $\geq 85$ mmHg | 4(3,6)  | 2(1,9)    | 2(1,8)    | 6(3,7)    | 0,70  |

<sup>a</sup> Valor de p para  $\chi^2$  de Pearson. ♂= meninos; ♀= meninas; HOMA-IR=índice da homeostase da resistência à insulina ;CCperc75= percentil 75 da circunferência da cintura; IMC=índice de massa corporal; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade PAS= pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; %GC= porcentagem de gordura corporal por bioimpedancia tetrapolar, de acordo com os pontos e corte estabelecidos por Willian *et al*, 1992.

### 5.5 Correlação das concentrações plasmáticas de vaspina com os parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos

Quando realizamos o teste de correlação na população total de nosso estudo, encontramos relação forma positiva entre a variável dependente (concentração sérica de vaspina) e as variáveis altura ( $r=0,11$  e  $p=0,023$ ) e HOMA-IR ( $r=0,18$  e  $p<0,001$ ), Porém quando o teste estatístico foi realizado por gênero, apenas o peso nos meninos ( $r=0,16$  e  $p=0,02$ ) e o HDL-c nas meninas ( $r=0,13$  e  $p=0,049$ ) apresentaram associação com concentrações plasmáticas de vaspina. A **tabela 9** mostra as correlações entre as variáveis estudadas e níveis séricos de vaspina.

**Tabela 9.** Correlação das concentrações plasmáticas de vaspina e as variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas nos adolescentes estudados, Ouro Preto, MG.

| Variável                 | Amostra total |          | Sexo     |          |          |          |
|--------------------------|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                          | <i>r</i>      | <i>p</i> | Meninos  |          | Meninas  |          |
|                          | <i>r</i>      | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> |
| Peso (kg)                | 0,04          | 0,37     | 0,16     | 0,02     | -0,06    | 0,34     |
| Altura (cm)              | 0,11          | 0,023    | 0,07     | 0,34     | -0,08    | 0,26     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 0,04          | 0,40     | 0,11     | 0,12     | -0,04    | 0,57     |
| CC (cm)                  | 0,04          | 0,08     | 0,01     | 0,88     | -0,09    | 0,18     |
| PAS (mmHg)               | -0,04         | 0,41     | 0,02     | 0,80     | -0,09    | 0,17     |
| PAD (mmHg)               | -0,02         | 0,63     | -0,09    | 0,20     | -0,00    | 1,00     |
| %GC                      | -0,03         | 0,57     | 0,08     | 0,23     | -0,12    | 0,08     |
| Colesterol (mg/dL)       | 0,09          | 0,07     | 0,06     | 0,38     | -0,11    | 0,10     |
| HDL-c (mg/dL)            | 0,04          | 0,40     | -0,08    | 0,28     | 0,13     | 0,049    |
| LDL-c (mg/dL)            | -0,04         | 0,37     | -0,11    | 0,10     | 0,02     | 0,74     |
| Triacilgliceróis (mg/dL) | -0,05         | 0,25     | -0,03    | 0,65     | 0,13     | 0,06     |
| Glicemia (mg/dL)         | 0,00          | 0,94     | 0,03     | 0,63     | -0,02    | 0,76     |
| Insulina (mUI/mL)        | 0,00          | 0,94     | -0,02    | 0,74     | 0,04     | 0,60     |
| HOMA- IR                 | 0,18          | <0,001   | 0,09     | 0,24     | -0,04    | 0,54     |

Nota: *r*= correlação de *Pearson*. IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; %GC= porcentagem de gordura corporal por bioimpedancia tetrapolar, de acordo com os pontos e corte estabelecidos por Willian *et al*, 1992; LDL-c= lipoproteína de baixa

densidade; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR= índice da homeostase da resistência à insulina.

## 5.6 Componentes da SM como fatores preditivos das concentrações de Vaspina

Baseando-se na relação entre os componentes da SM com o aumento do processo inflamatório, foi realizada análise de regressão linear múltipla para avaliar qual(is) componente(s) são possíveis preditores das concentrações de vaspina (variável dependente).

No modelo de regressão linear foram incluídas as variáveis consideradas no diagnóstico de SM pelo IDF além do HOMA-IR. A análise foi feita na amostra total e após foi estratificada por sexo. O modelo que explicou as variações (3,7%) das concentrações de vaspina pode ser definido pela seguinte equação de regressão: Vaspina= -0,03\*PASM. Nesse modelo, a pressão arterial prediz as concentrações de vaspina nas meninas de uma maneira independente dos valores das outras variáveis de relevância clínica para a SM, que esperaríamos por também permanecer no modelo, como a circunferência da cintura e HOMA-IR, porém para toda a amostra, bem como para os meninos, o modelo não foi significativo.

**Tabela 10.** Modelo de regressão linear múltipla para predição das concentrações plasmáticas de vaspina nas adolescentes do sexo feminino (n=211).

|            | Coeficiente $\beta \pm DP$ | <i>p</i> |
|------------|----------------------------|----------|
| Intercepto | 5,10 $\pm$ 1,91            | 0,0099   |
| PASM       | -0,03 $\pm$ 0,02           | 0,0008   |

**MODELO** :  $r^2=0,037$ ;  $p=0,0007$ ; *DP*: desvio padrão.

Variáveis que entraram no modelo: idade, circunferência da cintura, HDL-c, triacilgliceróis, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, glicose e HOMA-IR.

Discussão

---

## 6.0 Discussão

Neste estudo comparamos a prevalência de componentes da Síndrome Metabólica em adolescentes conforme critérios propostos por duas instituições diferentes e determinamos as concentrações plasmáticas de vaspina, uma adipocina associado com resistência à insulina, e alterações metabólicas, clínicas e antropométricas associadas à Síndrome Metabólica.

Os dados revelaram que, na nossa população, as meninas apresentaram valores médios de peso, IMC e porcentagem de gordura corporal maior que os meninos, embora a idade média não tenha diferido entre os grupos (aproximadamente 12 anos). Esta observação é semelhante ao descrito em outros estudos (Abrantes, M.M e cols., 2003; Nobre, M.R.C e cols., 2006; Teixeira, R.J e cols., 2008). As mudanças biológicas que acontecem durante a adolescência, conhecida também como puberdade, nas meninas inicia-se por volta dos 10 e 11 anos e o estirão puberal ocorre precocemente, por volta dos 12 anos, muitas vezes antecedendo a menarca, enquanto que nos meninos o estirão ocorre por volta dos 14 anos, sendo mais ao fim da puberdade. Nessa idade ocorrem várias modificações na composição corporal, e a exposição precoce aos hormônios sexuais levam ao dimorfismo corporal, onde ocorre acúmulo de gordura corporal nas meninas em regiões específicas, como nádegas, coxas e abdômen e nos meninos ocorre ganho de massa muscular (Marshall, W.A & Tanner, J. M., 1995; Rogol, A.D e cols., 2000; Stevens, J e cols., 2009). Lohman (1981) descreveu que o tecido adiposo corresponde a 12 a 20% da composição corpórea de indivíduos do sexo masculino, enquanto que no sexo feminino pode corresponder até 30% e independente da idade e da fase de desenvolvimento, tendem a apresentar maior quantidade de gordura (Vizmanos, B & Marti-Henneber, C., 2000).

Os níveis plasmáticos de triacilgliceróis também estiveram aumentados nas meninas em comparação com os valores observados nos meninos, mesmo considerando que os valores médios em ambos os grupos encontram-se abaixo dos valores de referência preconizados por diferentes autores. Os resultados foram semelhantes com ao estudo de Franca e Alves (2006), que avaliaram 414 crianças e adolescentes brasileiros saudáveis, de 10 à 15 anos e que também observou que as meninas tiveram níveis aumentados de triacilgliceróis quando comparadas aos meninos da mesma idade.

É relevante observar que os adolescentes apresentaram níveis médios de colesterol acima de 150 mg/dL e de HDL-c abaixo de 40 mg/dL, pontos de corte adotados para adolescentes. Estas alterações são reconhecidas como marcadores de risco tradicionais para aterosclerose coronariana. Os dados encontrados merecem atenção, pois o processo aterosclerótico, anteriormente observado apenas na população adulta, em anos recentes tem sido observado prematuramente, já na infância, o que pode contribuir para inúmeras complicações clínicas na idade adulta (NCEP, 2001; Francoso, L.A & Coates, V.,2002).

Os indicadores de alteração no metabolismo de glicose, insulina e HOMA-IR, também estiveram aumentados nas meninas em relação aos meninos. Mais uma vez, esta observação pode ser justificada pelas alterações morfológicas e fisiológicas presentes na adolescência. Yoshinaga, *et al* (2008) em seu estudo com crianças e adolescentes, quando analisou os indivíduos eutróficos, encontrou níveis aumentados de glicose diferentemente entre gêneros, ou seja, aumentados também no sexo feminino, quando comparado ao masculino. Porém quando o mesmo pesquisador analisou a população categorizada pelo estado nutricional, encontrou níveis aumentados de glicose, insulina e HOMA-IR no grupo de indivíduos com obesidade quando comparados com o grupo apresentando peso normal. Nossos resultados corroboram com esses dados, uma vez que as escolares do sexo feminino tiveram peso, IMC e porcentagem de gordura corporal aumentados, ao mesmo tempo que apresentaram níveis de insulina maiores e HOMA-IR quando comparados aos escolares do sexo masculino.

Os níveis médios de vaspina também foram maiores nas meninas, confirmando os resultados encontrados em outro estudo. Korner (2010) estudando níveis de vaspina em crianças verificou que os níveis da adipocina foram significativamente maiores em meninas do que em meninos, além disso, os níveis de vaspina em meninas aumentou com a idade e estágio puberal, enquanto não houve mudança com o desenvolvimento em meninos. Estudo em adulto também mostrou concentrações aumentadas de vaspina no sexo feminino, quando comparadas com o sexo masculino, no grupo sem resistência a insulina. Quando apenas as mulheres foram analisadas, as concentrações de vaspina foram 1,5 maiores no grupo sem sensibilidade a insulina alterada quando comparadas com o grupo com diabetes *mellitus* tipo 2, porém sem diferença estatística (Youn, B.S e cols., 2008)

Em nosso estudo, 44,8% dos adolescentes avaliados tinham a circunferência da cintura igual, ou acima, do percentil 75 específico para sexo, indicando que os adolescentes podem apresentar maior risco, uma vez que a circunferência da cintura aumentada indica aumento da gordura visceral e tem sido destacada como preditora independente de distúrbios metabólicos e hemodinâmicos. Por outro lado, quando utilizamos o percentil 85 do IMC como ponto de corte para o diagnóstico de obesidade, a prevalência foi marcadamente menor (15,6%). Esta observação reforça a menor sensibilidade do IMC como parâmetro para avaliação de risco da adiposidade em adolescentes. Estudos têm revelado que o acúmulo de gordura na região abdominal, independente da idade, contribui para a fisiopatogênese da SM e está fortemente relacionado com o desenvolvimento de doença cardiovascular e morte prematura (Ritchie, S & Connell, J.M., 2007). Bigaard (2003) descreveu a circunferência da cintura como a variável que melhor prediz o risco cardiovascular por sua associação com diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia. Um estudo brasileiro, desenvolvido com adolescentes de escolas públicas no Rio de Janeiro, concluiu que a circunferência da cintura foi a medida de gordura central que melhor apresentou a melhor associação com os componentes da Síndrome Metabólica, em relação à circunferência abdominal e a relação cintura e quadril, em adolescentes (Alvarez, M.M e cols.,2008)

Como esperado, os adolescentes com circunferência da cintura acima do percentil 75 apresentaram peso, IMC e porcentagem de gordura corporal também maiores. Considerando os indicadores antropométricos de composição corporal, o conhecimento dos compartimentos corporais, especialmente a gordura corporal, pode possibilitar uma melhor compreensão da evolução natural das doenças crônicas, como a obesidade, doenças cardiovasculares e a Síndrome Metabólica (Siervogel, R.M e cols., 2003). O IMC tem sido utilizado para avaliar e monitorar o estado nutricional por ser um método rápido, não invasivo, barato e bom preditor de morbimortalidade (Krebs, N.F & Jacobson, M.S., 2003). Porém, na fase de crescimento, o IMC apresenta limitações por não refletir as mudanças de composição corporal, não se correlacionar de modo adequado com a estatura e ser incapaz de distinguir tecido adiposo e muscular (Kyle, U.G e cols, 2003; Biro, F.M & Wien, M., 2010). McCarthy e colaboradores (2003) observaram um aumento na circunferência da cintura em crianças e adolescentes britânicos e esse aumento foi maior que o IMC observado nos últimos 10-20 anos nessa mesma população. Porém a maioria das pesquisas sobre obesidade, SM e suas

associações com marcadores inflamatórios em adolescentes, utiliza o IMC para classificação de alteração na composição corporal o que limita as comparações entre dados da literatura atual (Srinivasan, S.R e cols., 2002 ; Da Silva, R.C e cols., 2005; Souza, M.S.F e cols., 2007; Pan, Y & Pratt, C.A., 2008, Boney, C.M e cols., 2011).

As variáveis clínicas e bioquímicas, pressão arterial sistólica e diastólica, HDL-c e níveis séricos de insulina também estiveram alterados de maneira significativa entre os indivíduos com circunferência da cintura acima do percentil 75, em relação aqueles abaixo desse percentil. Porém, ao contrário do que esperávamos, não foi observado o aumento do HOMA-IR nos adolescentes com a circunferência da cintura aumentada. Em adultos, a obesidade abdominal e presumivelmente, o acúmulo visceral, tem sido associado com a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares e diabetes, da mesma maneira que para indivíduos mais jovens (Lee, S e cols., 2006). Bacha (2006) estudando jovens obesos com a composição corporal alterada, a resistência à insulina e os marcadores cardiometabólicos estiveram mais elevados naqueles indivíduos com maior tecido adiposo visceral. Outro fator envolvido com a resistência a insulina, é a secreção de adipocinas pelo tecido adiposo, que está aumentada com o aumento da gordura, diminuindo, dessa maneira, a sensibilidade à insulina (Guimarães, D.E.D e cols, 2007; Gutierrez, D.A e cols., 2009). Alvarez *et al.*, (2008) em seu estudo com adolescentes brasileiros, encontrou correlação da circunferência da cintura com pressão arterial independente da porcentagem de gordura corporal, tanto em meninos, quanto em meninas, porém, o IMC apresentou a maior capacidade explicativa para a pressão arterial sistólica em meninas (22%).

Em relação à vaspina, as concentrações estiveram diminuídas, de maneira significativa ( $p < 0,0001$ ), em indivíduos com circunferência da cintura acima do percentil 75. Nossos resultados foram contraditórios com o estudo caso-controle de Suleymanoglu *et al.*,(2009) em adolescentes (11 à 16 anos), que observaram concentrações médios de vaspina elevados no grupo de obesos. Estes autores avaliaram 33 indivíduos obesos, por meio do IMC e 36 eutróficos, como controle, na Turquia. Dessa forma podemos sugerir, uma vez que a vaspina tem efeito na sensibilização da insulina, e ao avaliarmos um parâmetro antropométrico melhor associado à obesidade visceral, que os níveis de vaspina diminuídos nesses indivíduos pode indicar uma alteração metabólica precoce caracterizada pelo aumento na resistência a insulina, uma condição pré-existente de resistência a insulina. Assim, pode ser que a vaspina esteja



implicada na regulação endógena do metabolismo de glicose em estados de obesidade associados a resistência a insulina (Klötting, N e cols., 2005; Li, Q e cols., 2008). Entretanto, os mecanismos envolvidos em tal regulação ainda não estão bem estabelecidos.

Assim, indivíduos que apresentaram aumento da circunferência da cintura apresentam níveis de vaspina diminuídos, o que sugere associação desta adipocina com distúrbios metabólicos e cardiovasculares, uma vez que o parâmetro analisado, circunferência da cintura, pode ser um fator determinante para o desenvolvimento da SM e a evolução de outras doenças crônicas, como diabetes e hipertensão arterial. Choi *et al.*, (2011) estudando adultos com SM, encontrou concentrações plasmáticas de vaspina maiores, significativamente, no sexo masculino com SM em relação ao grupo sem SM, reforçando nossas observações.

Ao analisarmos a presença da SM nos adolescentes matriculados no ensino fundamental do município de Ouro Preto, primeiramente utilizando o critério classificatório compilado por vários pesquisadores da área e publicado em 2007, pela Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes, verificamos que nenhum dos indivíduos apresentava alterações compatíveis com a SM (Zimmet, P e cols., 2007). Porém quando analisamos os adolescentes pelos fatores de riscos propostos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, de 2005, verificamos que 43 adolescentes, ou seja, 8,85% da população estudada apresentavam alterações compatíveis com a SM. Desses, 34 estavam classificados no grupo que tinha circunferência da cintura acima do percentil 75, ou seja, 28,57% dos indivíduos com a circunferência da cintura aumentada. Como não há definição consensual para a identificação da SM em crianças e adolescentes, habitualmente são usadas adaptações dos critérios propostos para população adulta, o que contribui para a alta variação na prevalência de SM encontrada em vários estudos (0,1- 49,7%) (Strufaldi, M.W.L e cols., 2008; Rodrigues, N.A e cols., 2009; Tavares, L.F e cols., 2010). Nosso estudo obteve resultados comparáveis aos encontrados na pesquisa de Guimarães e colaboradores (2008) com adolescentes baianos, que utilizou como critério classificatório, a presença da circunferência da cintura como componente da SM no percentil 75, e concluiu que 27,9% da população com aumento na adiposidade apresentaram a síndrome.

A SM está associada com aumento do desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, como aterosclerose e diabetes *mellitus* tipo 2 (Lottenberg, S.A e cols., 2007; Grundy, S.M., 2008). É de grande relevância clínica estudarmos a presença da SM, e de uma maneira singular seus componentes isolados e associados, pois é alta a prevalência da SM na população adulta e está crescente na população pediátrica podendo assim, perdurar até idade mais avançada (Goodman, E e cols, 2005; Sem, Y e cols, 2008; Madeira, I.R e cols, 2009). Um estudo desenvolvido ao longo de 25 a 30 anos, realizado com 814 crianças, com idade cinco e 19 anos, mostrou que 3,9% das crianças apresentaram prevalência de SM na infância, das quais 69% mantiveram a síndrome durante todo o período do estudo, em comparação com 24% daquelas que não tinham SM na infância e desenvolveram na idade adulta (Morrison, J.A e cols., 2008). Dessa forma é muito importante a identificação dos fatores de risco, na infância e adolescência ressaltando a importância de estratégias de detecção precoce e a prevenção das anormalidades que a caracteriza, para prevenir as doenças cardiovasculares e mortes precoces.

Ao verificarmos as prevalências isoladas dos componentes que servem para classificar os indivíduos com SM, de acordo com os pontos de corte preconizados pela Federação Internacional de Diabetes para crianças e adolescentes (2007), por sexo, encontramos a prevalência da circunferência da cintura aumentada nas meninas (13,15%). A prevalência desse indicador também está elevada na população total estudada, 50 adolescentes, ou seja, 10,27% estão classificados acima do percentil 90. De acordo com Weiss *et al.*, (2007), o aumento da adiposidade visceral, avaliado pela circunferência da cintura, é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento para a SM na população jovem. Nossas observações são semelhantes com ao estudo de Seki e colaboradores (2008), que encontraram a circunferência da cintura aumentada em 11,20% dos adolescentes de 6 a 16 anos que foram avaliados. Neste caso, porém, o critério utilizado pelos pesquisadores foi o proposto pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII), adaptado para a faixa etária.

Quando os adolescentes foram categorizados de acordo com a circunferência da cintura e analisados pelos pontos de corte propostos pela instituição anterior, observamos que o indicador bioquímico HDL-c esteve diminuído nos indivíduos acima do percentil 75, o que reafirma que a circunferência da cintura aumentada pode

contribuir para alterações no perfil lipídico e assim com aumento do risco de doença coronariana prematura. Fatores genéticos e relacionados ao estilo de vida, dos quais se destacam o sedentarismo, dieta, tabagismo e doenças hepáticas de origem alcoólica, determinam a maioria dos casos de concentrações reduzidas de HDL-c em todas as idades (Williams, P.T e cols., 1995; Von Eckardstein, A & Assmann, G., 2001; Boes, E e cols., 2009). De acordo com Rashid e Genest (2007), considerando a presença da SM, o aumento da gordura visceral associa-se a redução de HDL-c. Estudos nacionais encontraram prevalências semelhantes de HDL-c aumentado em adolescentes (Alvarez, M.M e cols., 2006; Barbosa, K.B.F e cols., 2008; Ferreira, A.P e cols., 2009). O Estudo do Coração de Bogalusa (*Bogalusa Heart Study*) mostrou que a circunferência da cintura, usada como indicador da distribuição de gordura abdominal anormal em crianças de 5-17 anos, foi associada com níveis anormais de triacilgliceróis, LDL-c, HDL-c e insulina (Katzmarzyk, P.T e cols., 2004). Cândido *et al.*, 2009, observaram em seu estudo com crianças e adolescentes de 6-14 anos, no município de Ouro Preto, que a circunferência da cintura apresentou maior especificidade na avaliação de adiposidade abdominal na fase púbere em ambos os sexos e que os pontos de corte estavam acima do percentil 75, proposto por Fernandez *et al.*, 2004 e utilizado nesse estudo. Também encontraram em seu estudo que 44,4% dos escolares estavam expostos a 2-3 fatores de risco e 8,2% expostos a 4-5 fatores de risco cardiovasculares, dado alarmante sobre a população jovem desse município.

Ao analisarmos a prevalência dos componentes que propõem pontos de corte para SM na população infanto-juvenil, de acordo com a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, por sexo, observamos que os níveis de insulina estão aumentados de maneira significativa no sexo feminino, em 9,57% das meninas avaliadas. A prevalência desta alteração merece atenção, pois recentemente Steinberger *et al.*, (2009) descreveram que a hiperinsulinemia de jejum, como indicador da resistência à insulina, associa-se às alterações lipídicas que podem conduzir a aterosclerose precocemente. Ferreira *et al.*, (2007) estudando crianças encontrou elevado nível de insulina plasmática, acompanhado de hipertensão arterial e perfil lipídico desfavorável em crianças obesas. Encontramos resultados similares em nosso estudo, porém apenas quando os adolescentes foram analisados pela circunferência da cintura, encontramos também alteração na pressão arterial e nos níveis de LDL-c, HDL-c e triacilgliceróis. Ao analisarmos as prevalências dos componentes isolados da SM,

ainda pela circunferência da cintura pelos pontos de corte propostos pela I Diretriz de Prevenção a Aterosclerose na Infância e Adolescência, verificamos prevalências elevadas de adolescentes com IMC e indicadores bioquímicos (colesterol, LDL-c, HDL-c, triacilgliceróis e insulina) alterados, porém a utilização de vários critérios diagnósticos disponíveis atualmente, com diferentes pontos de corte, não possibilita em nosso estudo, comparação confiável entre estudos nacionais já realizados e também internacionais.

A presença de níveis pressóricos aumentados em idade precoce é um dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de anormalidades ateroscleróticas em adultos jovens, pois aumentam a probabilidade desses em se tornarem hipertensos (Berenson, G.S e cols., 1998; Sun, S.S e cols., 2007; Rademacher, E.R e cols., 2009). A prevalência em nosso estudo de pressão arterial elevada em adolescentes, mesmo sendo baixa, apresentou diferença significativamente estatística entre o grupo com circunferência da cintura normal e aumentada, evidenciando que esse parâmetro antropométrico está associado com mais um fator de risco que acompanha a obesidade abdominal instalada precocemente. A prevalência de hipertensão nos adolescentes também varia amplamente, por causa dos diversos critérios propostos para avaliação da pressão arterial. Nossos resultados foram similares aos encontrados no estudo realizado em São Paulo, porém esse considerou como critério de inclusão história familiar de doença arterial (Romaldini, C.C e cols, 2004). Alvarez *et al.*, (2008), em seu estudo encontrou correlação positiva entre a circunferência da cintura e as variáveis de pressão arterial, em ambos os sexos.

Nossos resultados chamam a atenção para as altas prevalências encontradas de alteração nos fatores de riscos, mesmo naqueles adolescentes classificados abaixo do percentil 75 para a circunferência da cintura. Podemos observar que 60,8% dos escolares desse grupo estão com o colesterol alterado, juntamente com 26% do LDL-c, 15,8% do HDL-c e 15,2% de triacilgliceróis. O que pode demonstrar que os adolescentes estão apresentando precocemente alterações metabólicas, mesmo antes de apresentarem alterações de composição corporal e serem diagnosticados como obesos. A série de mudanças morfológicas, funcionais e psicológicas a que são expostos, conduzem os adolescentes a novos modos de comportamento, como o hábito de omitir refeições, especialmente o desjejum, juntamente com o consumo de *fast food*, fazem parte do estilo de vida dos adolescentes e podem contribuir para o desenvolvimento da

obesidade ou, até mesmo, para o agravamento de uma obesidade preexistente (Escrivão, M.A.M.S e cols., 2000; Albano, R., 2001). Além disso, há ainda o aumento do comportamento sedentário entre crianças e adolescentes. Reilly e seus colaboradores (2005), no estudo com crianças que foram acompanhadas durante sete anos, encontraram a obesidade 55% mais prevalente em crianças que permaneciam mais de oito horas por semana na frente da televisão.

Afim de considerar as alterações metabólicas presentes na síndrome, independente do fator escolhido, investigamos a presença de alterações no metabolismo de glicose, colesterol, triacilgliceróis, pressão arterial e composição corporal, por meio dos seguintes parâmetros: níveis plasmáticos de insulina ou glicemia ou HOMA-IR, e colesterol ou HDL-c ou LDL-c, e IMC ou CC, e pressão arterial e triacilgliceróis alterados. Desta maneira, descartamos a possibilidade de, pela escolha de um ou outro fator, mascarar a presença dessas alterações metabólicas. Encontramos assim 305 indivíduos, ou seja, 62,8% dos adolescentes apresentando alterações compatíveis com aquelas encontradas na SM. Estas observações demonstram as limitações dos critérios pré-estabelecidos para o diagnóstico da SM, o que pode ser verificado pela heterogeneidade de pontos de corte adotados para as alterações dos componentes da SM. Tal fato pode prejudicar as intervenções precoces nos adolescentes, pois mesmo com alterações metabólicas presentes, essas não são devidamente evidenciadas, na maioria das vezes, por causa da utilização dos vários critérios diagnósticos existentes.

Poucos estudos apresentam relação entre obesidade visceral e novos marcadores inflamatórios em pacientes portadores de SM, principalmente em adolescentes. Até o presente momento, de acordo com nosso conhecimento, apenas um estudo, realizado por Choi *et al.*, (2011) na Korea, com adultos, pesquisou as concentração plasmáticas de vaspina em indivíduos com SM. Ao realizarmos a análise de correlação das concentrações de vaspina com as variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas, incluindo os componentes da SM e HOMA-IR, encontramos associação positiva com o HOMA-IR na população total. Observamos, quando categorizado por sexo, que o HOMA-IR teve uma tendência em justificar as concentrações de vaspina em meninos positivamente e em meninas negativamente, sugerindo uma ação moduladora nesse parâmetro de sensibilidade a insulina, porém sem resultados significativos estatisticamente. Estudo realizado com adolescentes encontrou, em obesos, correlação positiva entre os níveis de vaspina e os indicadores de sensibilidade à insulina, o que

indica que essa adipocina tem efeito, em condições de obesidade, na regulação do processo metabólico envolvido na alteração da glicose. Na prática clínica, por provavelmente modular a sensibilidade à insulina, a vaspina pode ser no futuro alvo terapêutico para a obesidade e suas complicações como o desenvolvimento da SM.

Quando analisado as concentrações plasmáticas de vaspina por quartis encontramos, mais uma vez, associação positiva com o HOMA-IR. No nosso trabalho os níveis plasmáticos de vaspina, analisados em quartis, não estiveram associados com circunferência da cintura. Chang *et al.*,(2010) em um estudo pioneiro em adultos, com objetivo de avaliar a associação dos níveis circulantes de vaspina e acúmulo de gordura abdominal por tomografia computadorizada, encontrou correlação da vaspina com o tecido adiposo visceral quando a população foi categorizada por HOMA-IR aumentado. Os autores propuseram então que a resistência à insulina pode influenciar a correlação entre os níveis de vaspina e o tecido adiposo visceral em humanos. Podemos sugerir, considerando tal fato, que mesmo não encontrando associações com a composição corporal alterada nos adolescentes, a presença da resistência a insulina, determinada pelo HOMA-IR pode ser um indicador da sua influência sobre os níveis de vaspina.

Quando foi realizada análise de regressão linear multivariada para avaliar qual(is) componente(s) da Síndrome Metabólica seriam possíveis preditores das concentrações de vaspina, no modelo final, a pressão arterial sistólica média explicou 3,7% das variações das concentrações de vaspina, independente dos outros componentes da SM utilizados para ajustar o modelo. Para as meninas, para cada aumento de 1mmHg da pressão arterial ocorre uma diminuição de 0,03 µg/mL dos níveis de vaspina (p=0,0007). Youn *et al.*, (2008) em seu estudo, ao realizarem regressão linear multivariada por gênero, encontrou em homens com intolerância à glicose, porém não diabéticos, correlação significativa entre a pressão arterial sistólica (r=-0,05 e p=0,02), e as concentrações plasmáticas de vaspina, que não se manteve quando houve ajuste por IMC. Devido à associação da vaspina com a aterosclerose possuir mecanismos ainda não totalmente elucidados, Kadoglou (2011) e colaboradores pesquisaram a relação desta adipocina com doença cardiovascular diagnosticada angiograficamente e concluíram que os níveis séricos de vaspina foram significativamente menores em indivíduos com complicação cardíaca, quando comparados ao controle. Nosso estudo pode indicar direção semelhante, uma vez que a pressão arterial está envolvida na patogênese da aterosclerose e os níveis de vaspina baixos foram correlacionadas com a

gravidade das doenças cardiovasculares (Wilson, P.W.F e cols., 1991; Barreto, S.M e cols., 2001).

Observamos que os adolescentes quando foram analisados pelos dois critérios classificatórios para os pontos de corte compatíveis para Síndrome Metabólica, a prevalência encontrada foi baixa (0-8,3%) dos escolares que apresentaram a Síndrome Metabólica M, no município de Ouro Preto. Porém quando os componentes que classificam a Síndrome Metabólica foram analisados isoladamente, 62,8% dos adolescentes apresentaram alguma alteração metabólica nesses componentes, incluindo alteração no metabolismo da glicose, triacilgliceróis, colesterol, composição corporal e pressão arterial.

Em relação a vaspina, sua concentração plasmática esteve associada ao índice HOMA-IR, o que sugere efeito sobre a sensibilidade a insulina. Essas concentrações tiveram valores diminuídos nos indivíduos que apresentaram maior circunferência da cintura, considerado o parâmetro mais adequado para associar com o tecido adiposo visceral, podemos sugerir que, semelhantemente a pesquisa de Hida (2005) porém em modelo animal, por estudarmos um indicador antropométrico mais sensível para prever o acúmulo da gordura abdominal, esteve implicado com alterações metabólicas precoces que acompanham a diminuição da sensibilidade a insulina, e participam do desenvolvimento da SM. Outro fato relevante foi a pressão arterial, como componente da síndrome, e importante fator de risco para várias comorbidades, prever as concentrações plasmáticas de vaspina, porém mais estudos são necessários para aumentar o conhecimento acerca dessa adipocina e de seu efeito na sensibilização de insulina.





### 7. Conclusões

A prevalência de adolescentes com alterações metabólicas, nos parâmetros propostos para identificar a SM, (62,8%).

As concentrações plasmáticas de vaspina nessa população estiveram associados positivamente com o HOMA-IR, reforçando dados que sugerem que essa adipocina possa estar envolvida no mecanismo de sensibilidade/resistência a insulina. E por fim, níveis médios diminuídos de vaspina foram observados nos indivíduos com circunferência aumentada.

### 8. Considerações finais

Foi alarmante a prevalência que encontramos das alterações metabólicas presentes precocemente nos adolescentes estudados. Esta observação aponta para a necessidade de medidas de saúde pública, pelos órgãos públicos competentes com integração da Universidade e da esfera civil, principalmente a família. É importante o desenvolvimento de políticas educativas para promover padrões de vida saudáveis desde a infância e proporcionar à melhoria das condições clínicas já instaladas. Com o objetivo de reduzir os agravos à saúde desses futuros adultos.

Considerando o aumento da pressão arterial como parâmetro antropométrico preditor da SM e outras complicação metabóli parâmetro antropométrico cas, como diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares, encontramos ainda que a pressão arterial é um possível fator preditor para as concentrações de vaspina. Estes resultados evidenciam complicações metabólicas já instaladas e um provável efeito modulatório na sen parâmetro antropométri parâmetro antropométrico co sibilidade a insulina. Porém, mais estudos precisam ser realizados a fim de verificar sua função no metabolismo insulinêmico.



## Referências Bibliográficas

---

## 8. Referências Bibliográficas

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE PREVENÇÃO A ATEROSCLEROSE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA. **Arquivo Brasileiro De Cardiologia** , v. 85, p. 1-36, 2005

About obesity. The International Obesity Task Force. 2012.

ABRANTES M. M.; LAMOUNIER J. A. COLOSIMO E. A. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. **J Pediatr (Rio J)** , v. 78(4), p. 335-40, 2002.

ABRANTES M. M.; LAMOUNIER J. A. COLOSIMO E. A. Comparison of body mass index values proposed by Cole et al. (2000) and Must et al. (1991) for identifying obese children with weight-for-height index recommended by the World Health Organization. **Public Health Nutr** , v. 6(3), p. 307-11, 2003.

AGIRBASLI M.; CAKIR S.; OZME S., *et al.* Metabolic syndrome in Turkish children and adolescents. **Metabolism** , v. 55(8), p. 1002-6, 2006.

ALBERTI K. G. & ZIMMET P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** , v. 15(7), p. 539-53, 1998.

ALBERTI K. G.; ZIMMET P. SHAW J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med** , v. 23(5), p. 469-80, 2006.

Alexander JK, Alpert MA. **Obesity and coronary heart disease**. In: In: Alpert MA AJe, ed. **Armonk, NY:** 1998:213-38.  
Ref ID: 147

ALVAREZ M. M.; VIEIRA A. C.; MOURA A. S., *et al.* Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. **Diabetes Res Clin Pract** , v. 74(2), p. 183-8, 2006.

BACHA F.; SAAD R.; GUNGOR N., *et al.* Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? **Diabetes Care** , v. 29(7), p. 1599-604, 2006.

BAKER J. L.; OLSEN L. W.SORENSEN T. I. [Childhood body mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood]. **Ugeskr Laeger** , v. 170(33), p. 2434-7,2008.

BAKER S. S.; COCHRAN W. J.; FLORES C. A., *et al.* American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. **Pediatrics** , v. 104(5 Pt 1), p. 1152-7,1999.

BAMBA V.; RADER, D. J. Obesity and atherogenic dyslipidemia. **Gastroenterology**, v. 132(6), p. 2181-2190, 2007.

BARBOSA K. B. F.; FRANCESCHINI S. C. C.; PRIORI S. E. Influência dos estágios de maturação sexual no estado nutricional, antropometria e composição corporal de adolescentes. **Rev Bras Saude Mater Infant**, v. 6, p. 375-382, 2006.

BARRETO S.M.; PASSOS V.M.A.; FIRMO J.O.A.; GUERRA H.L.; VIDIGAL P.G.; LIMA-COSTA M.F.F. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil – The Bambuí Health and Ageing Study. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 77(6), p. 576-81, 2001.

BECKMAN J. A.; CREAGER M. A.LIBBY P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. **JAMA** , v. 287(19), p. 2570-81,2002.

BERENSON G. S.; SRINIVASAN S. R.; BAO W., *et al.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. **N Engl J Med** , v. 338(23), p. 1650-6,1998.

BHAGAT K.&VALLANCE P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. **Circulation** , v. 96(9), p. 3042-7,1997.

BIGAARD J.; TJONNELAND A.; THOMSEN B. L., *et al.* Waist circumference, BMI, smoking, and mortality in middle-aged men and women. **Obes Res** , v. 11(7), p. 895-903,2003.

BIRO F. M.&WIEN M. Childhood obesity and adult morbidities. **Am J Clin Nutr** , v. 91(5), p. 1499S-505S,2010.

BLOOMGARDEN Z. T. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care** , v. 27(3), p. 824-30,2004.

BOES E.; COASSIN S.; KOLLERITS B., *et al.* Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. **Exp Gerontol** , v. 44(3), p. 136-60,2009.

BONEY C.M.; VERMA A.; TUCKER R.; VOHR B.R. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. **Pediatrics**, v.115, p.290-6, 2005.

BOUL ELLA N. A.; SHEHAB D. I.; ISMAIL M. A., *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance among Egyptian adolescents 10 to 18 years of age. **J Clin Lipidol** , v. 4(3), p. 185-95,2010.

BRAMBILLA P.; LISSAU I.; FLODMARK C. E., *et al.* Metabolic risk-factor clustering estimation in children: to draw a line across pediatric metabolic syndrome. **Int J Obes (Lond)** , v. 31(4), p. 591-600,2007.

CACERES M.; TERAN C. G.; RODRIGUEZ S., *et al.* Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. **BMC Pediatr** , v. 8, p. 31,2008.

CALI A. M. G.; CAPRIO S. Obesity in Children and Adolescents. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93(11), p. S31–S36, 2008.

CANCELLO R.; HENEGAR C.; VIGUERIE N., *et al.* Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. **Diabetes** , v. 54(8), p. 2277-86,2005.

CANDIDO A. P.; BENEDETTO R.; CASTRO A. P.; CARMO J. S.; NICOLATO R. L.; NASCIMENTO-NETO R. M *et al.* Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Southeast of Brazil: Ouro Preto Study. **Eur.J.Pediatr**.168:1373-82, 2009.

CAPRIO S. Insulin resistance in childhood obesity. **J Pediatr Endocrinol Metab** , v. 15 Suppl 1, p. 487-92,2002.

CHANG H. M.; PARK H. S.; PARK C. Y., *et al.* Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. **Metabolism** , v. 59(9), p. 1276-81,2010.

CHIARELLI F.&MARCOVECCHIO M. L. Insulin resistance and obesity in childhood. **Eur J Endocrinol** , v. 159 Suppl 1, p. S67-S74,2008.

CHOI S. H.; KWAK S. H.; LEE Y., *et al.* Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. **Clin Endocrinol (Oxf)** , v. 75(5), p. 628-35,2011.

CONWELL L. S.; TROST S. G.; BROWN W. J., *et al.* Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. **Diabetes Care** , v. 27(2), p. 314-9,2004.

COOK S.; WEITZMAN M.; AUINGER P., *et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Pediatr Adolesc Med** , v. 157(8), p. 821-7,2003.

COOK S. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. **J Pediatr** , v. 145(4), p. 427-30,2004.

COTTAM D. R.; MATTAR S. G.; BARINAS-MITCHELL E., *et al.* The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. **Obes Surg** , v. 14(5), p. 589-600,2004.

CRUZ M. L.&GORAN M. I. The metabolic syndrome in children and adolescents. **Curr Diab Rep** , v. 4(1), p. 53-62,2004.

DAS U. N. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. **Nutrition** , v. 18(5), p. 430-2,2002.

DA SILVA R. C.; MIRANDA W. L.; CHACRA A. R.; DIB S. A. Metabolic syndrome and insulin resistance in normal glucose tolerant Brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 28 (3), p. 716-718, 2005.

DAVIES P.S.W.P.M.A. Body composition in children: methods of assessment. 95-107. 1989.

DE FERRANTI S. D.; GAUVREAU K.; LUDWIG D. S., *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation** , v. 110(16), p. 2494-7,2004.

DE FERRANTI S. D.&OSGANIAN S. K. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Diab Vasc Dis Res** , v. 4(4), p. 285-96,2007.

DE MOARES A.C.F.; FULAZ C.S.; NETTO-OLIVEIRA E.R., *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad.Saude Publica* 25 (6), 185-95. 2009.

DE ROOIJ S. R.; PAINTER R. C.; HOLLEMAN F., *et al.* The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine. **The American Journal of Clinical Nutrition** , v. 86(4), p. 1219-24,2007.

DEFRONZO R. A.; TOBIN J. D.ANDRES R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol** , v. 237(3), p. E214-E223,1979.

DEFRONZO R. A.&FERRANNINI E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care** , v. 14(3), p. 173-94,1991.

DERAM S.; NICOLAU C. Y.; PEREZ-MARTINEZ P., *et al.* Effects of perilipin (PLIN) gene variation on metabolic syndrome risk and weight loss in obese children and adolescents. **J Clin Endocrinol Metab** , v. 93(12), p. 4933-40,2008.

DESPRES J. P.; LEMIEUX I.; BERGERON J., *et al.* Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** , v. 28(6), p. 1039-49,2008.

DHUPER S.; SAKOWITZ S.; DANIELS J.; BUDDHE S.; COHEN H. W. Association of lipid abnormalities with measures and severity of adiposity and insulin resistance among overweight children and adolescents. **Journal of the Cardiometabolic Syndrome**, 2009.

ECKEL R. H.; ALBERTI K. G.; GRUNDY S. M., *et al.* The metabolic syndrome. **Lancet** , v. 375(9710), p. 181-3,2010.

EISENMANN J. C.; HEELAN K. A.WELK G. J. Assessing body composition among 3- to 8-year-old children: anthropometry, BIA, and DXA. **Obes Res** , v. 12(10), p. 1633-40,2004.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** , v. 285(19), p. 2486-97,2001.

FERNANDEZ J. R.; REDDEN D. T.; PIETROBELLI A., *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-



American, and Mexican-American children and adolescents. **J Pediatr** , v. 145(4), p. 439-44,2004.

FERRANNINI, E. Insulin resistance in essential hypertension. **The New England Journal of Medicine**, v. 317, p. 350-357,1987.

FERREIRA A. P.; OLIVEIRA C. E.FRANCA N. M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). **J Pediatr (Rio J)** , v. 83(1), p. 21-6,2007.

FONSECA F. A. H. Síndrome metabólica sem obesidade central: mito ou realidade? **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 15 (3), p.168-169, 2008.

FORD E. S.; AJANI U. A.MOKDAD A. H. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. **Diabetes Care** , v. 28(4), p. 878-81,2005.

FRANCA E.; ALVES J. G. B. Dislipidemia entre Crianças e Adolescentes de Pernambuco. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, p. 722-727, 2006.

FRANCOSO L. A.&COATES V. Anatomicopathological evidence of the beginning of atherosclerosis in infancy and adolescence. **Arq Bras Cardiol** , v. 78(1), p. 131-42,2002.

FREEDMAN D. S.; SERDULA M. K.; SRINIVASAN S. R., *et al.* Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr** , v. 69(2), p. 308-17,1999.

FUCHS S. C.; PETTER J. G.; ACCORDI M. C., *et al.* Establishing the prevalence of hypertension. Influence of sampling criteria. **Arq Bras Cardiol** , v. 76(6), p. 445-52,2001.

GANTENBEIN C.K.; MARGELI A.; PERVANIDOU P., *et al.* Retinol-Binding Protein 4 and Lipocalin-2 in Childhood and adolescent Obesity: When Childre are Not Just "Small Adults"? **Clinical Chemistry** 54, 1176-82. 2008.

GOODMAN E.; DANIELS S. R.; MORRISON J. A., *et al.* Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. **J Pediatr** , v. 145(4), p. 445-51,2004.

GOODMAN E.; DOLAN L. M.; MORRISON J. A., *et al.* Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth. **Circulation** , v. 111(15), p. 1970-7,2005.

GRUNDY S. M. Metabolic syndrome pandemic. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** , v. 28(4), p. 629-36,2008.

GUIMARÃES D. E. D.; SARDINHA F. L. C. D. C.; MIZURINI D. D. M., *et al.* Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr.**, v. 20, p.549-559, 2007.

GUO S.S.; WU W.; CHUMLEA W.C., *et al.* Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. **Am.J.Clin.Nutr.** 76, 653-8. 2002.

GUS I.; HARZHEIM E.; ZASLAVSKY C., *et al.* Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. **Arq Bras Cardiol** , v. 83(5), p. 429-33,2004.

GUTIERREZ D. A.; PUGLISI M. J.HASTY A. H. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. **Curr Diab Rep** , v. 9(1), p. 26-32,2009.

HANNON T. S.; BACHA F.; LEE S. J., *et al.* Use of markers of dyslipidemia to identify overweight youth with insulin resistance. **Pediatr Diabetes** , v. 7(5), p. 260-6,2006.

HAUSMAN D. B.; DIGIROLAMO M.; BARTNESS T. J., *et al.* The biology of white adipocyte proliferation. **Obes Rev** , v. 2(4), p. 239-54,2001.

HIDA K.; WADA J.; EGUCHI J., *et al.* Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. **Proc Natl Acad Sci U S A** , v. 102(30), p. 10610-5,2005.

HIRSCHLER, V. *et al.* Can Waist Circumference Identify Children with the Metabolic Syndrome? **Arch Pediatr Adolesc Med.**, v. 159, p. 740-744, 2005.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY.  
<http://www.iaof.org/>. 2011.

JAMES P. T.; LEACH R.; KALAMARA E., *et al.* The worldwide obesity epidemic. **Obes Res** , v. 9 Suppl 4, p. 228S-33S,2001.

JIE M.; MUNKONDA M.N.; LI M., *et al.* Adiponectin and Leptin Metabolic Biomarkers in Chinese Children and Adolescents. **Journal of Obesity** . 2010.

KADOGLOU N. P. E.; GKONTOPOULOS A.; KAPELOUZOU A., *et al.* Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease Kozani study. **Clinica Chimica Acta** , v. 412(12), p. 48-52,2011.

KATZMARZYK P. T.; SRINIVASAN S. R.; CHEN W., *et al.* Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. **Pediatrics** , v. 114(2), p. e198-e205,2004.

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

KENCHAIH S.; EVANS J. C.; LEVY D., *et al.* Obesity and the Risk of Heart Failure. **N Engl J Med** , v. 347(5), p. 305-13,2002.

KESKIN M.; KURTOGLU S.; KENDIRCI M., *et al.* Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics** , v. 115(4), p. e500-e503,2005.

KIM S.&MOUSTAID-MOUSSA N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. **J Nutr** , v. 130(12), p. 3110S-5S,2000.

KLOTING N.; KOVACS P.; KERN M., *et al.* Central vaspin administration acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects. **Diabetologia** , v. 54(7), p. 1819-23,2011.

KOISTINEN H. A.; BASTARD J. P.; DUSSERRE E., *et al.* Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. **Eur J Clin Invest** , v. 30(4), p. 302-10,2000.

KORNER A.; NEEF M.; FRIEBE D., *et al.* Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. **Int J Obes (Lond)** , v. 35(4), p. 578-86,2011.

KYLE U. G.; SCHUTZ Y.; DUPERTUIS Y. M., *et al.* Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. **Nutrition** , v. 19(7-8), p. 597-604,2003.

KREBS N. F. AND JACOBSON M.S. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Prevention of pediatric overweight and obesity. **Pediatrics**, v. 112, p. 424-430, 2003.

LEE S.; BACHA F. ARSLANIAN S. A. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. **J Pediatr** , v. 149(6), p. 809-16,2006.

LEMIEUX I.; PASCOT A.; COUILLARD C., *et al.* Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation** , v. 102(2), p. 179-84,2000.

LEVITT N. S. & LAMBERT E. V. The foetal origins of the metabolic syndrome--a South African perspective. **Cardiovasc J S Afr** , v. 13(4), p. 179-80,2002.

LEVY-MARCHAL C.; ARSLANIAN S.; CUTFIELD W., *et al.* Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. **J Clin Endocrinol Metab** , v. 95(12), p. 5189-98,2010.

LEW E. A. & GARFINKEL L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. **J Chronic Dis** , v. 32(8), p. 563-76,1979.

LI Q.; CHEN R.; MORIYA J., *et al.* A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. **J Int Med Res** , v. 36(4), p. 625-9,2008.

LOBSTEIN T.; BAUR L. UAUY R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obes Rev** , v. 5 Suppl 1, p. 4-104,2004.

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

LOOS R. J. Recent progress in the genetics of common obesity. **Br J Clin Pharmacol** , v. 68(6), p. 811-29,2009.

LOPES H.F. Hipertensão arterial e síndrome metabólica: além da associação. *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*, v. 13, p. 64-77, 2003.

LOTTENBERG S. A.; GLEZER A. TURATTI L. A. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. **J Pediatr (Rio J)** , v. 83(5 Suppl), p. S204-S208,2007.

MADEIRA I. R.; CARVALHO C. N.; GAZOLLA F. M., *et al.* Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children. **J Pediatr (Rio J)** , v. 85(3), p. 261-8,2009.

MAFFEIS C.; CORCIULO N.; LIVIERI C., *et al.* Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. **Eur J Clin Nutr** , v. 57(4), p. 566-72,2003.

MARCOVECCHIO M. L.; PATRICELLI L.; ZITOB M.; CAPANNA R.; CIAMPANI M.; CHIARELLI F.; MOHNA A. Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. **Journal of Hypertension**, v. 24 (12), p. 2431-2436, 2006.

MARSHALL W. A.&TANNER J. M. Growth and physiological development during adolescence. **Annu Rev Med** , v. 19, p. 283-300,1968.

MATTHEWS D. R.; HOSKER J. P.; RUDENSKI A. S., *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** , v. 28(7), p. 412-9,1985.

MCCARTHY H. D.; ELLIS S. M.COLE T. J. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. **BMJ** , v. 326(7390), p. 624,2003.

MEI Z.; GRUMMER-STRAWN L. M.; PIETROBELLI A., *et al.* Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents. **Am J Clin Nutr** , v. 75(6), p. 978-85,2002.

MERTENS I.&VAN GAAL L. F. New International Diabetes Federation (IDF) and National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III (NCEP-ATPIII) criteria and the involvement of hemostasis and fibrinolysis in the metabolic syndrome. **J Thromb Haemost** , v. 4(5), p. 1164-6,2006.

MORAN A.; JACOBS D. R., Jr.; STEINBERGER J., *et al.* Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. **Diabetes** , v. 48(10), p. 2039-44,1999.

MOREIRA S. R.; FERREIRA A. P.; LIMA R. M., *et al.* Predicting insulin resistance in children: anthropometric and metabolic indicators. **J Pediatr (Rio J)** , v. 84(1), p. 47-52,2008.

MORRISON J. A.; FRIEDMAN L. A.; WANG P., *et al.* Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. **J Pediatr** , v. 152(2), p. 201-6,2008.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute. Obesity Education Initiative Expert Panel. Clinical Guidelines on the

Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. **Obes Res**, v.6, p.51S-209S, 1998.

NANJI A. A.&FREEMAN J. B. Relationship between body weight and total leukocyte count in morbid obesity. **Am J Clin Pathol** , v. 84(3), p. 346-7,1985.

OGDEN C. L.; CARROLL M. D.FLEGAL K. M. High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. **JAMA** , v. 299(20), p. 2401-5,2008.

OLIVERIA S. A.; FELSON D. T.; CIRILLO P. A., *et al.* Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. **Epidemiology** , v. 10(2), p. 161-6,1999.

PAN Y.; PRATT C. A. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108 (2), p. 276-286,2008.

PANKOW J. S.; JACOBS D. R., Jr.; STEINBERGER J., *et al.* Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. **Diabetes Care** , v. 27(3), p. 775-80,2004.

PARSONS T. J.; POWER C.; LOGAN S., *et al.* Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. **Int J Obes Relat Metab Disord** , v. 23 Suppl 8, p. S1-107,1999.

RADEMACHER E. R.; JACOBS D. R., Jr.; MORAN A., *et al.* Relation of blood pressure and body mass index during childhood to cardiovascular risk factor levels in young adults. **J Hypertens** , v. 27(9), p. 1766-74,2009.

RASHID S.&GENEST J. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism. **Obesity (Silver Spring)** , v. 15(12), p. 2875-88,2007.

REAVEN G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** , v. 37(12), p. 1595-607,1988.

REILLY J. J.; ARMSTRONG J.; DOROSTY A. R.; EMMETT P. M.; NESS A., ROGERS I., STEER, C.; SHERRIFF A. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team, v. 330, p.1357, 2005.RITCHIE S. A.&CONNELL J. M. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Nutr Metab Cardiovasc Dis** , v. 17(4), p. 319-26,2007.

RODRIGUES N.A.; PEREZ A.J.; PIRES J.G.; CARLETTI L., ARAÚJO M.T.; MOYSES M.R.; *et al.* Cardiovascular risk factors, their associations and presence of metabolic syndrome in adolescents. **J Pediatr**, v. 85(1), p.55-60, 2009.

RODRIGUEZ-MORAN M.; SALAZAR-VAZQUEZ B.; VIOLANTE R., *et al.* Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. **Diabetes Care** , v. 27(10), p. 2516-7,2004.

ROGOL A. D.; ROEMMICH J. N. CLARK P. A. Growth at puberty. **J Adolesc Health** , v. 31(6 Suppl), p. 192-200,2002.

ROMALDINI C. C.; ISSLER H.; CARDOSO A. L., *et al.* [Risk factors for atherosclerosis in children and adolescents with family history of premature coronary artery disease]. **J Pediatr (Rio J)** , v. 80(2), p. 135-40,2004.

ROMERO C. E. M.; ZANESCO A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev. Nutr.**, v. 19, p.85-91, 2006.

ROUBENOFF R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition** , v. 64(3), p. 459S-62S,1996.

ROUBENOFF R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. **The American Journal of Clinical Nutrition** , v. 64(3), p. 459S-62S,1996.

SBARBATI A.; OSCULATI F.; SILVAGNI D., *et al.* Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. **Pediatrics** , v. 117(1), p. 220-3,2006.

SCHWARZENBERG S. J.&SINAIKO A. R. Obesity and inflammation in children. **Paediatr Respir Rev** , v. 7(4), p. 239-46,2006.

SEKI M.; MATSUO T. CARRILHO A. J. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Brazilian schoolchildren. **Public Health Nutr** , v. 12(7), p. 947-52,2009.

SELLERS E. A. C.; SINGH G. R. SAYERS S. M. Large Waist but Low Body Mass Index: The Metabolic Syndrome in Australian Aboriginal Children. **The Journal of Pediatrics** , v. 153(2), p. 222-7,2008.

SEN Y.; KANDEMIR N.; ALIKASIFOGLU A., *et al.* Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity. **Eur J Pediatr** , v. 167(10), p. 1183-9,2008.

SIERVOGEL R. M.; DEMERATH E. W.; SCHUBERT C., *et al.* Puberty and body composition. **Horm Res** , v. 60(Suppl 1), p. 36-45,2003.

SOUZA M. S. F. *et al.* Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25 (3), p. 214-20, 2007.

SRINIVASAN S. R.; MYERS L. BERENSON G. S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. **Diabetes** , v. 51(1), p. 204-9,2002.

STEINBERGER J.; DANIELS S. R.; ECKEL R. H., *et al.* Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. **Circulation** , v. 119(4), p. 628-47,2009.

STEVENS J.; CAI J.; PAMUK E. R., *et al.* The Effect of Age on the Association between Body-Mass Index and Mortality. **N Engl J Med** , v. 338(1), p. 1-7,1998.

STRUFALDI M.W.L.; SILVA E.M.K.; PUCCINI R.F. Metabolic syndrome among prepubertal brazilian adolescents. **Diab Vasc Dis Res.**, v.5(4), p.291-7. 2008.

SULEYMANOGLU S.; TASCILAR E.; PIRGON O., *et al.* Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. **Diabetes Res Clin Pract** , v. 84(3), p. 325-8,2009.

SUN S. S.; GRAVE G. D.; SIERVOGEL R. M., *et al.* Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. **Pediatrics** , v. 119(2), p. 237-46,2007.

TAVARES L. F.; FONSECA S. C.; GARCIA ROSA M. L., *et al.* Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. **Public Health Nutr** , p. 1-6,2011.

TAYLOR R. W.; JONES I. E.; WILLIAMS S. M., *et al.* Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. **Am J Clin Nutr** , v. 72(2), p. 490-5,2000.



VIZMANOS B.&MARTI-HENNEBERG C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex. **Eur J Clin Nutr** , v. 54(3), p. 203-8,2000.

VON E. A.&ASSMANN G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? **Curr Opin Lipidol** , v. 11(6), p. 627-37,2000.

WALLEY A. J.; ASHER J. E.FROGUEL P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nat Rev Genet** , v. 10(7), p. 431-42,2009.

WANG Y.&LOBSTEIN T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. **Int J Pediatr Obes** , v. 1(1), p. 11-25,2006.

WEISS R.; DZIURA J.; BURGERT T. S., *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med** , v. 350(23), p. 2362-74,2004.

WELLEN K. E.&HOTAMISLIGIL G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **J Clin Invest** , v. 112(12), p. 1785-8,2003.

WEYER C.; BOGARDUS C.; MOTT D. M., *et al.* The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **J Clin Invest** , v. 104(6), p. 787-94,1999.

WILLIAMS P. T.; HASKELL W. L.; VRANIZAN K. M., *et al.* The associations of high-density lipoprotein subclasses with insulin and glucose levels, physical activity, resting heart rate, and regional adiposity in men with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project baseline survey. **Metabolism** , v. 44(1), p. 106-14,1995.

WILSON P. W.; D'AGOSTINO R. B.; SULLIVAN L., *et al.* Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. **Arch Intern Med** , v. 162(16), p. 1867-72,2002.

WILSON P.W.F.; ANDERSON K.M.; CASTELLI W.P. Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: The Framingham Offspring Study. **Am J Med**, v. 90, p. 11-16, 1991.

WINKLER G.; KISS S.; KESZTHELYI L., *et al.* Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. **Eur J Endocrinol** , v. 149(2), p. 129-35,2003.

World Health Organization. Obesity and overweight - Fact sheet N°311. 2004.

World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. 1998.

YOSHINAGA M.; SAMESHIMA K.; TANAKA Y., *et al.* Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. **Circ J** , v. 72(11), p. 1874-8,2008.

YOUN B. S.; KLOTING N.; KRATZSCH J., *et al.* Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. **Diabetes** , v. 57(2), p. 372-7,2008.

ZACHARY T.B. Definitions of the insulin resistance syndrome – The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care**,v.27(3),p.824-30,2004.

ZIMMET P.; ALBERTI G.; KAUFMAN F., *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents. **Lancet** , v. 369(9579), p. 2059-61,2007.







## ANEXO 1. Questionário



*Estudo dos Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares  
em Escolares de Ouro Preto*

| 1- IDENTIFICAÇÃO DA ESCOLA |                       |
|----------------------------|-----------------------|
| 1.1-Escola:                |                       |
| 1.2-Endereço:              | 1.3-Ponto referência: |
| 1.4-Bairro:                | 1.5-Telefone:         |
| 1.6-Diretor(a):            |                       |

| 2- IDENTIFICAÇÃO DO ALUNO                      |   |
|--|---|
| 2.1-Nome:                                      |   |
| 2.2- Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino          | 2.3- Data de nascimento:<br>____/____/____  |
| 2.4- Série que frequenta:                      | 2.5- Turma:                                 |
| 2.6- Período: ( ) Manhã ( ) Tarde<br>( ) Noite | 2.7- Data da entrevista:<br>____/____/____: |
| 2.8-Endereço:                                  |   |
| 2.9-Bairro:                                    | 2.10-Ponto referência:                      |
| 2.11-Telefone (casa):                          | 2.12-Celular do responsável:                |
| 2.13-Telefone (recado para pais/responsáveis): |   |

| 3- AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO CORPORAL   |
|--|
| 3.1-Quanto você acha que está pesando agora?   |
| 3.2-Quanto você acha que tem de altura hoje?   |
| 3.3-O que você acha do seu peso? Com qual das seguintes opções você concorda:<br><ol style="list-style-type: none"><li>1. ( ) Você acha que seu peso está muito alto para sua altura.</li><li>2. ( ) Você acha que seu peso está alto para a sua altura.</li><li>3. ( ) Você acha que seu peso está adequado para a sua altura.</li><li>4. ( ) Você acha que seu peso está baixo para a sua altura.</li><li>5. ( ) Você acha que seu peso está muito baixo para a sua altura</li></ol> |

| 4- ANTROPOMETRIA  |  |
|---|--|
| 4.1-Altura atual: _____ cm  | 4.2-Peso atual: _____ kg   |
| 4.3-Gordura corporal bipolar: _____   | 4.4-Gordura corporal tetrapolar: _____   |
| 4.5-PC<br>Tricipital: 1 <sup>a</sup> _____ 2 <sup>a</sup> _____ 3 <sup>a</sup> _____ mm   | 4.6-PC Bicipital : 1 <sup>a</sup> _____ 2 <sup>a</sup> _____<br>3 <sup>a</sup> _____ mm    |
| 4.7-PC<br>suprailíacal: 1 <sup>a</sup> _____ 2 <sup>a</sup> _____ 3 <sup>a</sup> _____ mm | 4.8-PC Subescapular : 1 <sup>a</sup> _____ 2 <sup>a</sup> _____<br>3 <sup>a</sup> _____ mm |
| 4.9-Circunferência cintura: _____ cm  | 4.10-Circunferência _____ braço<br>cm  |
| Obs.:   |  |

| 5- PRESSÃO ARTERIAL |                             |                              |
|---------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Medida:             | Pressão arterial sistólica: | Pressão arterial diastólica: |
| 1 <sup>a</sup> :    |                             |                              |
| 2 <sup>a</sup> :    |                             |                              |
| 3 <sup>a</sup> :    |                             |                              |
| Obs.:               |                             |                              |

| 6- LAUDO ECG |
|--------------|
|              |

| 7- COR DA PELE                  |                                       |  |                                |  |
|---------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> branca | <input type="checkbox"/> morena-clara | <input type="checkbox"/> morena-<br>escura | <input type="checkbox"/> preta | <input type="checkbox"/> não declarado |

**ANEXO 02. Termo de consentimento livre e esclarecido.**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA E DO RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME DO ALUNO (A): \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°. \_\_\_\_\_ ÓRGÃO EXPEDIDOR: \_\_\_\_\_

SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**RESPONSÁVEL LEGAL:** \_\_\_\_\_

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_ ÓRGÃO EXPEDIDOR \_\_\_\_\_

SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_

TELEFONE: DDD (31) \_\_\_\_\_

**DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

**TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** Estudo dos fatores de risco para doenças cardiovasculares na população do ensino fundamental de Ouro Preto, MG.

| <u>Coordenação do Estudo:</u>                   | <u>Pesquisadores Participantes do Estudo:</u> |
|---|---|
| George Luiz Lins Machado Coelho<br>(DEFAR/UFOP) | Ana Paula Carlos Cândido (NUPEB)              |
|   | Sílvia Nascimento de Freitas (DENCs/UFOP)     |
|   | Renata Nascimento de Freitas (DENCs/UFOP)     |
|   | Aline Cristina de Souza Lopes (UFMG)          |
|   | Waleska Teixeira Caiaffa (UFMG)               |

**AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO [ X ] RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

**DURAÇÃO DA PESQUISA:** Quatro anos



## CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido(a) e ter entendido as informações acima explicitadas, consinto que meu (minha) \_\_\_\_\_ participe do protocolo da pesquisa acima especificado. Autorizo também que as amostras de sangue coletadas sejam armazenadas no Laboratório de Epidemiologia sob responsabilidade do Prof. George Luis Lins Machado Coelho da UFOP para estudos posteriores desde que autorizados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

Ouro Preto,   de   de 2006.

---

Nome do aluno participante

---

Assinatura do pesquisador

---

Assinatura do responsável legal

MOTIVO DA RECUSA:

---

## **REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA**

A pesquisa que a criança ou adolescente está sendo convidado(a) a participar tem como objetivos: (1) determinar a prevalência dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares na faixa etária de 7 a 14 anos na cidade de Ouro Preto, (2) identificar os fatores biológicos, ambientais e sócio-econômico que fazem com que um indivíduo tenha mais ou menos chance de apresentar uma doença do coração na idade adulta, e (3) promover o desenvolvimento de padrões comportamentais adequados (hábitos alimentares, atividade física) que previnam o desenvolvimento da doença cardiovascular na vida adulta. Nesta pesquisa os alunos serão avaliados nas escolas quanto às características antropométricas (peso, altura e percentual de gordura corporal), bioquímicas (proteína C reativa, vitaminas, minerais, colesterol total e frações, glicose, triglicérides e homocisteína), clínicas (avaliação da pressão arterial e eletrocardiograma) e genéticas (polimorfismos dos genes *APOE*, *LDL-R*, *PPAR*, *MTHFR*, *MS*, *TYMS*, *OB*, *OB-R*, *NR3C1* e *DCPI*) em data e horário previamente agendados com a direção do estabelecimento de ensino. Para as análises bioquímicas e genéticas será necessário coletar 10 mL de sangue após jejum de **12 horas**. As medidas antropométricas e a coleta do sangue serão realizadas por profissional qualificado e treinado. O responsável legal por cada participante deverá responder a um questionário aplicado pela equipe. Todas as análises serão realizadas por pessoas treinadas e orientadas, estando sob a supervisão dos orientadores do projeto. Os exames bioquímicos serão realizados por profissionais do LAPAC (Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Ouro Preto) e as análises genéticas serão realizadas no Laboratório de Epidemiologia Molecular da Escola de Nutrição da UFOP. As amostras de sangue receberão um número (código) e apenas o coordenador do projeto terá conhecimento da origem dos dados. Estas amostras ficarão armazenadas sob a responsabilidade do Prof. George Luis Lins Machado Coelho e poderão ser utilizadas futuramente em outros estudos, de caráter semelhante, desde que com sua autorização e se esta não for possível, esta utilização deverá ser justificada e aprovada pelo Comitê de Ética. Em nenhum momento desse estudo, as pessoas que estarão trabalhando com o material das crianças e dos adolescentes saberão a quem pertence, garantindo o sigilo dos dados. Nenhuma outra pessoa ou instituição, que não aquelas envolvidas no presente projeto, terá acesso aos dados gerados por esta pesquisa. Os resultados deste trabalho serão publicados apenas em veículos de divulgação científica (revistas especializadas e congressos) garantindo-se o anonimato dos participantes. Os resultados das análises bioquímicas serão informados ao representante legal e se for do interesse deste, também os resultados das análises genéticas. Se necessário e se for de seu interesse, nossa equipe agendará uma consulta para aconselhamento genético. A participação ou não neste estudo não influenciará de nenhuma forma o tipo e a qualidade do atendimento médico que a criança ou adolescente está ou poderá está recebendo no futuro. O responsável legal poderá solicitar aos pesquisadores o desligamento do estudo a qualquer momento. É através deste tipo de pesquisa que esperamos poder aumentar o nosso conhecimento sobre os riscos de desenvolver doenças do coração (pressão alta, colesterol alto, obesidade etc.), sobre as formas de se prevenir essa doença na fase adulta e os benefícios da prevenção e do tratamento que o participante poderá vir a receber.

A participação dos alunos poderá ajudar a conhecer os fatores de risco presente nessa faixa etária e prevenir as doenças cardiovasculares na idade adulta. Ainda, o participante estará realizando uma série de exames e consulta médica que poderão identificar alterações que, tratadas ou prevenidas, irão diminuir a chance de se desenvolver essas doenças na fase adulta. Caso você queira se informar de mais detalhes sobre a pesquisa agora, ou no futuro, poderá entrar em contato com o Prof. George Luiz Lins Machado Coelho (Escola de Farmácia/Laboratório de Epidemiologia/UFOP- Tel: 35591638), Obrigado!

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

- ✓ Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
- ✓ Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à comunidade da assistência.
- ✓ Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
- ✓ Disponibilidade de assistência no Serviço Municipal de Saúde, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

### ANEXO 3. Parecer do comitê de ética



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Campus Universitário - Morro do Cruzeiro  
35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil  
Fone (31) 3559-1368 Fax: (31) 3559-1370



OFÍCIO CEP Nº 054/2007

Ouro Preto, 4 de junho de 2007

Ilma. Sr.<sup>a</sup>  
Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Nascimento Freitas  
DENCS/ENUT

Prezada Professora,

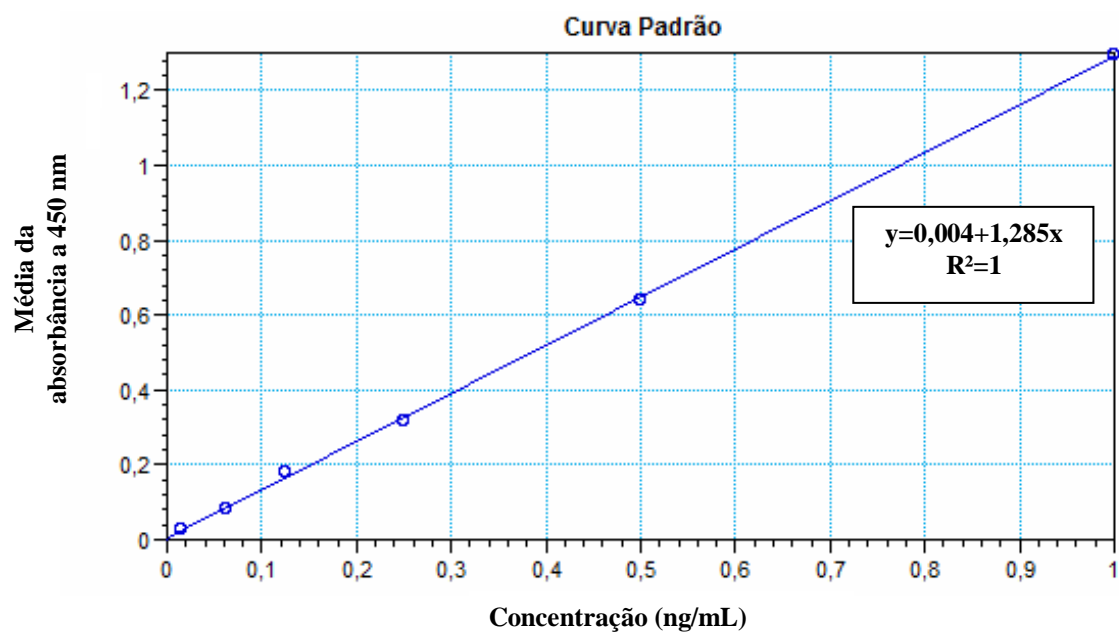
É com prazer que comunico a APROVAÇÃO, por este Comitê, de seu Projeto nº 2005/59 CAAE – 0017.238.000-05 - FR – 81099, intitulado *"Associações entre poliformismos e fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes do município de Ouro Preto, Minas Gerais"*.

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. Luís Carlos Crocco Afonso  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/UFOP

#### ANEXO 4

A figura 6 ilustra a curva de calibração obtida no primeiro dia de dosagem, cujo coeficiente de determinação foi igual a 100%.



**Figura 6.** Curva padrão para a dosagem de vaspina.