

FRANCIANE ROCHA DE FARIA

**ESTATOS HORMONAL ASSOCIADO A MARCADORES
CARDIOMETABÓLICOS: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS TRÊS
FASES DA ADOLESCÊNCIA**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2015

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

F224e
2015 Faria, Franciane Rocha de, 1982-
Estados hormonal associado a marcadores
cardiometabólicos : estudo comparativo entre as três fases da
adolescência / Franciane Rocha de Faria. – Viçosa, MG, 2015.
xix, 188f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Sílvia Eloiza Priore.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Adolescente - Fisiologia. 2. Fatores de risco. 3. Doenças
cardiovasculares. 4. Composição corporal. 5. Somatotropina.

I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e
Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição.

II. Título.

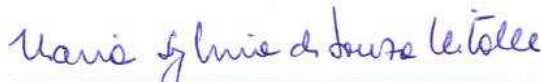
CDD 22. ed. 613.04232

FRANCIANE ROCHA DE FARIA

**ESTADOS HORMONAL ASSOCIADO A MARCADORES
CARDIOMETABÓLICOS: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE AS TRÊS
FASES DA ADOLESCÊNCIA**

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

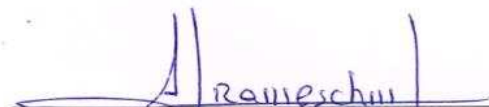
APROVADA: 26 de fevereiro de 2015.




Maria Sylvania de Souza Vitale




Eliane Rodrigues de Faria



Sylvia do Carmo Castro Franceschini
(Coorientadora)



Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Coorientadora)



Silvia Elôza Priore
(Orientadora)

A Deus, meus pais Maria e Francisco, minha irmã Fernanda, meu esposo Djalma e minha professora Silvia Priore dedico esta conquista.

“Ora, àquele que é poderoso para fazer infinitamente mais do que tudo quanto pedimos, ou pensamos, conforme o seu poder que opera em nós, a êle seja a glória, (...) por todas as gerações, para todo o sempre. Amém”
Efésios 4:20-21

“Porque dêle e por meio dêle e para êle são todas as cousas. A êle, pois, a glória eternamente. Amém”.
Romanos 12:36

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu refúgio e fortaleza, pelo cuidado diário e por me capacitar para realização deste trabalho, fazendo infinitamente mais do que eu poderia pedir, pensar ou imaginar.

A minha querida mãe, Maria, meu maior exemplo de amor e dedicação, por sacrificar sua vida para que eu pudesse realizar meus sonhos. Esta conquista também é sua!

Ao meu querido pai, Francisco, meu grande amigo, por me ajudar em todas as etapas deste trabalho e, especialmente, por sempre acreditar que a maior herança que poderia me deixar seria a educação! Esta conquista também é sua!

A minha querida irmã, Fernanda, pelo apoio incondicional e carinho, por acreditar em mim e por não medir esforços para me ajudar a conquistar meus objetivos.

Ao meu querido irmão, Rodrigo, pelos exemplos de luta e perseverança, que me inspiraram a seguir em frente. Eternas saudades!

Ao meu querido esposo, Djalma, pelo amor, carinho e apoio incondicional, por sempre estar disposto a me ajudar nos momentos difíceis e a me encorajar a seguir em frente.

A minha querida sobrinha Emilly, pelas orações e por sempre acreditar na realização deste sonho.

Aos meus queridos familiares de Ubá-MG, pelo apoio, pela torcida e por fazerem parte desta conquista!

Aos queridos adolescentes, por participarem deste estudo e por tornar possível a concretização deste trabalho. Esta conquista é para vocês!

A querida professora Silvia Priore, pela amizade, incentivo e orientação. Obrigada por fazer parte da minha história não só profissional, mas também pessoal, e por me ensinar os caminhos da docência respeitando sempre a ética, o ser humano e a justiça.

A querida professora Sylvia Franceschini, pela amizade, carinho e coorientação. Obrigada por poder aprender ao seu lado como é ser um professor de verdade e uma pessoa melhor no mundo!

A querida professora Maria do Carmo Peluzio, pelo apoio e por acreditar na qualidade deste trabalho, sempre com muito entusiasmo. Obrigada pela amizade e pelos conselhos profissionais e pessoais!

A querida professora Andréia Ribeiro, pelo apoio e amizade, e pelas contribuições sempre inovadoras e pertinentes.

Ao professor Sérgio de Paula, pela parceria, por abrir as portas do Laboratório de Imunovirologia Molecular para realização das análises de biologia molecular e por sempre acreditar neste trabalho.

Ao professor Leandro Licursi, pela disponibilidade em esclarecer minhas dúvidas e pelas contribuições durante a realização deste trabalho.

As amigas e companheiras de trabalho, Eliane, Roberta e Patrícia, pela parceria e competência profissional. Com certeza a caminhada foi muito mais fácil ao lado de vocês!

Aos amigos do Laboratório de Imunovirologia Molecular, em especial, Michele e Roberto, pela parceria, amizade e por me ensinarem gentilmente as técnicas de biologia molecular. Vocês fazem parte desta conquista!

Aos amigos da pós-graduação, em especial, Dayane e Sarah, pelo apoio incondicional, carinho, amizade e por fazerem parte desta história!

Aos meus amigos e irmãos da Igreja Metodista de Viçosa, pela torcida e orações.

A estudante de graduação, bolsista do projeto, Thatianne, pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho e por fazer parte desta conquista!

Aos estudantes de Nutrição Social (NUT 357), de Avaliação Nutricional I (NUT 347) e Avaliação Nutricional II (NUT 348), pela experiência profissional, aprendizado e convivência.

Aos professores do Departamento de Nutrição e Saúde (DNS)/UFV, pela dedicação e compromisso na formação profissional de qualidade. Com certeza vocês me ajudaram a construir as pontes para a realização deste sonho!

Aos funcionários do DNS e da Divisão de Saúde/UFV pelo carinho, amizade e colaboração. Com certeza vocês tornaram muito mais fácil esta caminhada!

Aos professores, funcionários e amigos do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da UFV – campus de Rio Paranaíba, em especial, Márlon, Fernanda, Tatiana, Martha, Monise, Virgínia e Meire, pelo apoio e torcida!

A CAPES, pela concessão da bolsa de estudo e ao CNPq e a FAPEMIG pelo financiamento dos projetos guarda-chuvas no qual este estudo faz parte.

A banca examinadora, por enriquecer o trabalho com suas contribuições. Em especial, aos membros externos, professora Maria Sylvia Vitalle, pela disposição com que aceitou participar da banca e pelas valiosas contribuições, e professora Eliane Faria, pelo privilégio de tê-la como parceira neste trabalho e pelas contribuições.

A Universidade Federal de Viçosa, por me proporcionar uma formação profissional de excelência e pelo privilégio de ter iniciado meus primeiros passos na carreira docente na UFV – campus de Rio Paranaíba! Tenho muito orgulho de fazer parte da história desta Instituição!

A todos que de contriuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho, muito obrigada!

BIOGRAFIA

Franciane Rocha de Faria, filha de Francisco Homem de Faria e Maria das Dores Faria, nasceu em 28 de outubro de 1982, em Santos Dumont – Minas Gerais.

Em janeiro de 2009, graduou-se no curso de Nutrição na Universidade Federal de Viçosa.

Em março deste mesmo ano, iniciou o curso de mestrado em Ciência da Nutrição. Defendeu sua dissertação em fevereiro de 2011.

Em março deste mesmo ano, iniciou o curso de doutorado em Ciência da Nutrição. Defendeu sua tese em fevereiro de 2015.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS, FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiii
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT.....	xviii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Referências.....	2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 Adolescência.....	5
2.2 Puberdade e Estirão de Crescimento.....	6
2.3 Alterações Hormonais na Puberdade.....	9
2.4 Alterações Hormonais e Risco Cardiometabólico.....	11
2.5 Excesso de Peso e Fatores de Risco Cardiometabólico na Adolescência.....	13
2.6 Biomarcadores Inflamatórios e de Risco Cardiometabólico na Adolescência	18
2.7 Referências.....	20
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 Objetivo Geral.....	34
3.2 Objetivos Específicos.....	34
4 METODOLOGIA.....	35
4.1 Delineamento do Estudo.....	35
4.2 Material e Métodos.....	40
4.3 Retorno aos Participantes.....	53
4.4 Aspectos Éticos.....	53
4.5 Tratamento Estatístico.....	54
4.5 Referências.....	58
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	62
5.1 Artigo Original 1: Expressão do Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (PAI-1) e fatores de risco cardiometabólico em diferentes fases da adolescência.....	62
5.2 Artigo Original 2: Marcadores de obesidade central e risco cardiometabólico em adolescentes com diferentes situações nutricionais: um	

estudo brasileiro, nas três fases da adolescência.....	84
5.3 Artigo Original 3: Relação entre testosterona total, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-I) com marcadores de risco cardiometabólico, nas três fases da adolescência.....	107
5.4 Artigo Original 4: Clustering de fatores de risco cardiometabólico associados à testosterona total, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento e ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), em diferentes fases da adolescência.....	136
6 CONCLUSÕES	165
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	167
8 APÊNDICES	169
8.1 APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	169
8.3 APÊNDICE B – Recomendações para a realização do exame de sangue e da avaliação da composição corporal.....	177
8.4 APÊNDICE C – Formulário de Avaliação.....	178
8.5 APÊNDICE D – Formulário de Retorno.....	179
9 ANEXOS	180
9.1 ANEXO 1 – Estágios de maturação sexual para os sexos masculino e feminino, segundo Tanner (1962).....	180
9.2 ANEXO 2 – Curvas antropométricas de IMC/idade para meninas e meninos de 5 a 19 anos – OMS (2007).....	181
9.3 ANEXO 3 – Formulário InBody 230®	183
9.4 ANEXO 4 - Valores da pressão arterial para meninas e meninos de 1 a 17 anos, de acordo com o percentil de estatura.....	184
9.5 ANEXO 5 – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – Projeto Guarda-Chuva – UFV.....	187
9.5 ANEXO 5 – Carta do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – UFV.....	188

LISTA DE QUADROS, FIGURAS, TABELAS E GRÁFICOS

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Figura 1. Estirão de crescimento, maturação sexual e necessidades de micronutrientes, no sexo feminino	8
Figura 2. Estirão de crescimento, maturação sexual e necessidades de micronutrientes, no sexo masculino	9
Figura 3. Representação esquemática do sistema fibrinolítico	20

METODOLOGIA

Tabela 1. Distribuição dos adolescentes avaliados nos projetos guarda-chuvas, de acordo com o sexo e a fase da adolescência	36
Figura 1. Etapas da seleção amostral	39
Figura 2. Etapas da coleta de dados	41
Figura 3. A) Aparelho de bioimpedância elétrica vertical com oito eletrodos táteis InBody 230 [®] . B) Posicionamento correto para realização do teste	44
Figura 4. Posicionamento das mãos e dos pés para realização do teste de bioimpedância elétrica InBody 230 [®]	45
Figura 5. Localização dos perímetros da cintura e do quadril, de acordo com as técnicas da OMS.	47
Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adolescentes, em score-z, segundo a OMS	42
Quadro 2. Protocolo para avaliação da composição corporal utilizando bioimpedância elétrica tetrapolar vertical	45
Quadro 3. Classificação do percentual de gordura corporal de adolescentes, de acordo com sexo, segundo Lohman	46
Quadro 4. Classificação dos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL e	

triglicerídeos	48
Quadro 5. Sequência dos primers humanos PAI-1 e β -actina	52
Quadro 6. Classificação da pressão arterial em adolescentes	52

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo Original 1:

Tabela 1. Características antropométricas, bioquímicas e clínica da amostra, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	69
Tabela 2. Matriz de correlação entre parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínico e de expressão do mRNA do PAI-1, em adolescentes de 10 a 19 anos. Viçosa-MG/Brasil. 2015	72
Tabela 3. Resultados da análise de regressão linear simples entre a expressão do mRNA do PAI-1 e sexo, fases da adolescência, parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico. Viçosa-MG/Brasil. 2015	74
Tabela 4. Resultados finais da análise de regressão linear múltipla entre a expressão do mRNA do PAI-1 e parâmetro clínico e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	74

Artigo Original 2:

Tabela 1. Características antropométricas, bioquímicas e clínica, segundo grupos de estudo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	90
Tabela 2. Áreas abaixo da curva (AUC) ROC das medidas e índices de obesidade central para predição de fatores de risco cardiometabólico, de acordo com as fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	93
Tabela 3. Modelos de regressão de Poisson simples e múltipla elaborados para os quatro indicadores de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	96

Artigo Original 3:

Tabela 1. Características da amostra, segundo sexo, fases da adolescência e	
--	--

estado nutricional. Viçosa-MG/Brasil. 2015	114
Tabela 2. Correlação das variáveis antropométricas, bioquímicas, inflamatórias e clínica com os níveis hormonais, segundo estado nutricional e fases da adolescência, no sexo feminino. Viçosa-MG/Brasil. 2015	118
Tabela 3. Correlação das variáveis antropométricas, bioquímicas, inflamatórias e clínica com os níveis hormonais, segundo estado nutricional e fases da adolescência, no sexo masculino. Viçosa-MG/Brasil. 2015	120
Tabela 4. Análises de regressão linear múltipla para os marcadores de risco cardiometabólico, segundo fases da adolescência, no sexo masculino. Viçosa-MG/Brasil. 2015	123
Tabela 5. Análises de regressão linear múltipla para os marcadores de risco cardiometabólico, segundo fases da adolescência, no sexo feminino. Viçosa-MG/Brasil. 2015	125
Artigo Original 4:	
Tabela 1. Característica da amostra, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	143
Tabela 2. Parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico classificados conforme os quartis dos níveis hormonais (quartis I ao III versus quartil IV), segundo sexo. Viçosa-MG/Brasil. 2015	146
Tabela 3. Análise fatorial dos marcadores de risco cardiometabólico, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	149
Tabela 4. Análises de regressão múltipla dos escores fatoriais com TT, SHBG, GH e IGF-I, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	154
Figura 1. Gráfico de radar com os quatros fatores extraídos na análise fatorial, de acordo com sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015	152

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ANOVA	Análise de variância
ApoA	Apolipoproteína A
AU	Ácido úrico
BTS	Bartlett Test of Sphericity
AUC	Área abaixo da curva
c-DNA	Ácido desoxirribonucleico complementar
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
°C	Graus Celsius
Ct	Cycle threshold
CT	Colesterol total
cm	Centímetros
DCNT	Doença crônica não transmissível
DEXA	Absortometria de Raios-X de Dupla Energia
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dNTP	Desoxirribonucleotídeo trifosfato
DP	Desvio padrão
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ENDEF	Estudo Nacional de Despesa Familiar
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FSH	Hormônio folículo estimulante
g	Gramas
g	Gravidade ou Relative centrifugal force (RFC)
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GC	Gordura corporal
GH	Hormônio do crescimento
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
H	Horas
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HHA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HHG	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance
IAL	Índice de androgênio livre

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICAM	Moléculas de adesão intercelular
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMG-GC	IMC de gordura corporal
IMC-MLG	IMC de massa livre de gordura
kg	Quilos
kg/m ²	Quilos por metros ao quadrado
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LH	Hormônio luteinizante
Log	Logaritmo
m	Metros
Máx	Máximo
MG	Minas Gerais
min	Minutos
Mín	Mínimo
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	mililitro
MLG	Modelos lineares generalizados
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimoles por litro
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
n	Amostra
NPY	Neuropeptídeos Y
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	Odds ratio
p	Probabilidade calculada do erro tipo I
P	Percentil
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio 1
PAD	Pressão arterial diastólica

PAS	Pressão arterial sistólica
PBS	Solução salina tamponada
PC	Perímetro da cintura
PCR	Proteína C reativa
PCR-us	Proteína C reativa ultrasensível
PNSN	Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PQ	Perímetro do quadril
PROASA	Programa de Atenção à Saúde do adolescente
PVC	Pico de velocidade de crescimento
R ²	Coefficiente de determinação da regressão linear múltipla
r ²	Coefficiente de determinação da regressão linear simples
RCE	Relação cintura-estatura
RCQ	Relação cintura-quadril
RJ	Rio de Janeiro
RNA	Ácido ribonucleico
ROC	Receiver Operating Characteristic
RP	Razão de prevalência
rpm	Rotações por minuto
SHBG	Globulina ligadora de hormônios sexuais
SM	Síndrome metabólica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicérides
TGF- α	Fator de crescimento transformador alfa
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
t-PA	Fator ativador do plasminogênio tipo tecidual
TT	Testosterona total
UFV	Universidade Federal de Viçosa
u-PA	Fator ativador do plasminogênio tipo uroquinase
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
μ L	microlitro
μ U/mL	Microunidades por mililitro
%	Percentual

RESUMO

FARIA, Franciane Rocha de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Fevereiro de 2015. **Estados hormonal associado a marcadores cardiometabólicos: estudo comparativo entre as três fases da adolescência.** Orientadora: Silvia Eloiza Priore. Coorientadoras: Sylvania do Carmo Castro Franceschini, Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Andréia Queiroz Ribeiro.

A adolescência é o período de transição da infância para a idade adulta e de acordo com as modificações físicas e psicológicas, pode ser dividida em três fases distintas: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e tardia (17 a 19 anos). O excesso de adiposidade e a resistência insulínica estão associados a alterações endócrinas e ao perfil inflamatório e trombogênico, podendo aumentar o risco cardiometabólico em adolescentes. Diante do exposto, objetivou-se avaliar a relação dos níveis hormonais com os fatores de risco cardiometabólico, considerando as três fases da adolescência. Trata-se de um estudo epidemiológico, de corte transversal, realizado com adolescentes de 10 a 19 anos, de ambos os sexos, estudantes de escolas públicas e privadas, das áreas urbana e rural, do município de Viçosa-Minas Gerais. Os adolescentes foram selecionados por amostragem aleatória simples, considerando o sexo, a fase da adolescência e os critérios de inclusão do estudo. Aferiu-se o peso e a estatura, classificou o estado nutricional utilizando-se o índice de massa corporal (IMC)/idade, conforme proposto pela Organização Mundial da Saúde. O percentual de gordura corporal foi estimado utilizando bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis e classificado segundo Lohman. Aferiu-se os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) e calculou-se as relações cintura-estatura (RCE) e cintura-quadril (RCQ). Realizou-se dosagens do perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina, ácido úrico, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), testosterona total (TT), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I). Calculou-se o Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) e aferiu-se a pressão arterial. Quantificou-se a expressão do ácido ribonucleico-mensageiro (mRNA) do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) pela técnica Real-Time Polymerase Chain Reaction. Utilizou-se os programas estatísticos SPSS for Windows[®], versão 17.0, STATA[®], versão 11.0 e SigmaPlot[®] for Windows, versão 11.0 para realizar análises descritivas, bivariadas e multivariadas dos dados, considerando nível de significância $\alpha = 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição (nº170/2012). Todos os voluntários (n = 800) participaram das avaliações antropométrica, bioquímica e clínica.

Do total, realizou-se a dosagem hormonal de 372 indivíduos e investigou-se a expressão do mRNA do PAI-1 de 397 adolescentes. Considerando o total de participantes (n = 800), 53,2% eram do sexo feminino; 78,7% apresentaram alterações no colesterol total e suas frações e 10,8% resistência insulínica. De acordo com os resultados das curvas ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), o PC, PQ, RCQ e RCE foram capazes de prever alterações, principalmente, nos níveis de triglicérides, insulina e HOMA-IR, nas três fases e na adolescência de modo geral ($p < 0,05$). Nas análises de Poisson com variância robusta, adolescentes com altos valores para as medidas e índices de localização da gordura corporal (\geq percentil 75) apresentaram maiores prevalências de alterações dos componentes da síndrome metabólica, independente do modelo de ajuste. Na análise de regressão linear múltipla em que se investigou as variáveis relacionadas à expressão do mRNA do PAI-1, encontrou-se relação positiva desse biomarcador com as fases da adolescência e relação inversa com a pressão arterial diastólica. De acordo com a análise fatorial, identificou-se quatro fatores, sendo estes relacionados à composição corporal, metabolismo glicídico, pressão arterial e dislipidemia/ eventos aterotrombóticos, os quais explicaram em torno de 70% da variância total dos dados, em cada fase da adolescência. Conforme as análises de regressão linear múltiplas, independente do ajuste, a SHBG se relacionou de forma inversa com três fatores, em ambos os sexos, principalmente, nas duas primeiras fases ($p < 0,05$); a TT se associou positivamente com o fator “pressão arterial”, na fase inicial, no sexo feminino, e negativamente, no masculino, com o fator “composição corporal”, nas fases inicial e intermediária, e com o fator “dislipidemia/ eventos aterotrombóticos”, na fase final ($p < 0,05$); o GH se relacionou de forma negativa com os fatores “composição corporal” e “dislipidemia”, em meninos, nas fases inicial e intermediária, respectivamente ($p < 0,05$); e o IGF-1 positivamente com o fator “metabolismo glicídico”, na fase final ($p < 0,05$). Com base nos resultados, concluiu-se que as concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-I podem influenciar, positiva ou negativamente, no perfil metabólico dos adolescentes, porém ressalta-se que a maioria destas alterações está relacionada ao excesso de peso ou de gordura corporal, notadamente ao aumento da gordura abdominal, sendo esses os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares nesta fase da vida.

ABSTRACT

FARIA, Franciane Rocha de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2015. **Hormonal status related to cardiometabolic markers: comparative study between the three adolescence stages.** Adviser: Silvia Eloiza Priore. Co-Advisers: Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Maria do Carmo Gouveia Peluzio and Andréia Queiroz Ribeiro.

Adolescence is the transition period from childhood to adulthood and regarding psychological and physical changes it can be divided into three distinct phases: early (10 to 13 years old); intermediate (14 to 16 years old) and late (17 to 18 years old). The adiposity excess and the insulin resistance are associated to endocrinal and inflammatory and thrombotic profile alterations, what could lead to a raise in cardiometabolic risk in adolescents. The aim of this study was to evaluate the interaction of hormonal levels with cardiometabolic risk factors, considering the three stages of adolescence. It is an epidemiologic study, cross-sectional, performed with adolescents 10 to 19 years old, both sex, from public and private schools, from urban and rural areas of Viçosa-Minas Gerais. The adolescents were chosen by simple random sampling, considering sex, adolescence stage and the inclusion criteria from the study. It was measured weight and height, and the nutritional status was classified by the BMI/age index, according to World Health Organization. The percentage of body fat was estimated by tetrapolar vertical electrical bioimpedance analysis using eight point tactile electrodes and rated following Lohman. It was measured the waist (WC) and hip circumference (HC) and it was calculated the waist-height (WHtR) and the waist-hip ratio (WHR). It was performed lipid profile dosage, fasting glucose, insulin, uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), total testosterone (TT), sex hormone-binding globulin (SHBG), growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I). It was measured Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) and assessed blood pressure. The expression of the messenger-ribonucleic acid (mRNA) of the type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) was quantified by the Real-Time Polymerase Chain Reaction technique. It was used the statistical software SPSS for Windows[®], version 17.0, STATA[®], version 11.0 e SigmaPlot[®] for Windows, version 11.0 to perform the descriptive, bivariate and multiple data analysis, considering the significance level $\alpha = 0.05$. The study was approved by the institution's Ethics Committee for Research with Human Beings (N^o170/2012). All volunteers (n = 800) took part in the anthropometric, biochemical and clinic evaluations. From the total, it was performed hormonal dosage of 372 and assessed the expression of the mRNA of

PAI-1 from 397 individuals. Considering all participants ($n = 800$), 53.2% were from feminine sex; 78.7% presented changes in total cholesterol and their fraction and 10.8% showed insulin resistance. According to the result from ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), the WC, HC, WHR and WHtR were capable of predicting changes, specially, in the levels of triglycerides, insulin and HOMA-IR, in the three adolescence stages ($p < 0,05$). For the Poisson analysis, adolescents with high values for measures and indexes of abdominal fat (\geq percentile 75) presented highest prevalence of the components of metabolic syndrome, regardless the model specified. In the multiple regression analysis that was studied the variables related to the expression of mRNA of PAI-1, it was found positive relationship of this marker with the adolescence stages and inverse relation with diastolic blood pressure. According to the factor analysis it was identified four factors, being these related to body composition, glicidic methabolism, dyslipidemia/ aterotrombotic events and blood pressure, which explained around 70% of all data variance, in each stage of adolescence. By the multiple linear regression analysis, regardless controls, the SHBG was associated inversely with three factors, for both sex, mainly, in the first two stages ($p < 0.05$); the TT associated positively with the factor “blood pressure”, in the early stage for females, and negatively, with the factor “body composition”, in the early and intermediate stages, and with the “dyslipidemia/ aterotrombotic events” in the late stage for males ($p < 0.05$); the GH presented inverse relation with factors “body composition” and “dyslipidemia/ aterotrombotic events” in boys, in the early and intermediate stages, respectively ($p < 0.05$); and the IGF-I presented direct relation with the factor “glicidic methabolism”, in the late stage ($p < 0.05$). Considering the results, it can be concluded that the concentration of TT, SHBG, GH and IGF-I can influence, positively or negatively, the metabolic profile of adolescents. Nevertheless, it has to be highlighted that the majority of those changes are associated with weight excess or body fat, especially the increase in abdominal fat, being those the main risk factors for cardiovascular disease at this stage of life.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a adolescência é definida como o período de vida compreendido de 10 a 19 anos, considerada como sendo uma fase de transição da infância para a idade adulta, caracterizada pela puberdade e por mudanças psicológicas e sociais. De acordo com estas modificações, a adolescência pode ser dividida em três fases: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e tardia (17 a 19 anos) (1).

Fatores de risco como excesso de peso, dislipidemias, resistência insulínica, diabetes mellitus, hipertensão arterial, perfil inflamatório e trombogênico, como concentrações aumentadas da proteína C reativa e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), quando presentes durante a infância e a adolescência, favorecem a manifestação precoce de comorbidades associadas, aumentando a mortalidade na idade adulta (2,3).

De acordo com estudos epidemiológicos, a crescente prevalência de obesidade nesta fase da vida é uma das principais causas para o aumento do risco de doenças cardiometabólicas e, atualmente, representa um problema de saúde pública mundial (4,5). A obesidade é um estado pró-inflamatório com hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, relacionada a alterações metabólicas, cardiovasculares (6) e endócrinas (7,8). Quando presente na adolescência tende, em 80% dos casos, se manter na idade adulta aumentando a mortalidade por doenças cardiovasculares (9).

As alterações hormonais ocorridas durante a puberdade, como o aumento dos hormônios sexuais e de crescimento (1), influenciam as mudanças na composição corporal e no metabolismo lipídico e da glicose (10,11).

Estudos têm mostrado relação das concentrações de andrógenos, da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-I) com marcadores de risco cardiovasculares (12-14).

Em homens adultos e idosos, baixos níveis de testosterona total (TT) e de SHBG estão associados com perfil lipídico desfavorável, desenvolvimento de resistência insulínica e síndrome metabólica (SM) (15,16). Em mulheres na pré e pós menopausa, a androgenicidade permanece associada a dislipidemias e ao diabetes mellitus (17,18). De modo semelhante, o aumento de TT em adolescentes com síndrome do ovário

policístico aumenta o risco de SM (19). Já altas concentrações de SHBG melhoram o perfil lipídico e reduzem o risco de SM, em ambos os sexos (12-14).

Alterações no eixo GH-IGF-I também estão relacionadas com a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo que níveis elevados ou deficientes de GH estão associados a anormalidades lipídicas, à intolerância à glicose, resistência insulínica e hipertensão arterial (20,21).

A literatura é escassa de estudos que analisam a influência hormonal nos marcadores de risco cardiometabólico em adolescentes, comparando-se as três fases da adolescência.

Diante do exposto, estudos envolvendo a interação entre níveis hormonais, biomarcadores de risco cardiovascular e adiposidade, nas três fases da adolescência, são de fundamental importância para compreender as alterações cardiometabólicas presentes nesta fase da vida, contribuindo, desta forma, com possíveis diagnósticos e com intervenções adequadas à redução destes fatores de risco, a fim de que não persistam na idade adulta.

1.1. Referências

- 1- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization. 2005. p.1-6.
- 2- Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obesity Reviews*. 2012;13:441-55.
- 3- González M, Mar Bibiloni del M, Pons A, Llompart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012:1-5.
- 4- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization. 2009.
- 5- Rivera JA, González de Cossio T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *The Lancet Diabetes-Endocrinology*. 2014;2(4):321-32.

- 6- Skurk T, Albert-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2007;92:1023-33.
- 7- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006;50(2):216-29.
- 8- Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility.* 2006;85(5):1319-40.
- 9- Krebs NF, Jacobson MS, American Academy of Pediatrics Committee. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112(2):424-30.
- 10- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at Puberty. *Journal of Adolescent Health.* 2002;31:192-200.
- 11- Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, et al. Puberty and body composition. *Horm. Res.* 2003;60:36-45.
- 12- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288-99.
- 13- Brand JS, Van der TI, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Van der Schouw YT. Testosterone, SHBG and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Epidemiology.* 2011;40(1):189-207.
- 14- Agirbasli M, Agaoglu NB, Orak N, Caglioz H, Ocek T, Poci N, et al. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2009;58(9):1256-62.
- 15- Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006.91:843-50.
- 16- Lans-Guarner V, Rubio-Ruiz ME, Pérez-Torres I, MacCarthy GB. Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Experimental Gerontology.* 2011;46:517-23.

- 17- Korhonen S, Hippelainen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril.* 2003;79:1327-34.

- 18- Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:540-8.

- 19- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-7.

- 20- Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm. IGF. Res.* 2006;16(Suppl 1):S41-8.

- 21- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, Di Somma C, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(7):3097-104.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta revisão bibliográfica serão abordados temas relacionados à adolescência, puberdade, alterações hormonais e fatores de risco cardiometabólicos neste grupo etário.

2.1 Adolescência

Segundo a OMS, a adolescência é definida como o período de vida compreendido de 10 a 19 anos, fase de transição da infância para a idade adulta, caracterizada pela puberdade e por mudanças cognitivas, comportamentais e sociais. De acordo com estas mudanças, pode ser dividida em três fases: de 10 a 13 anos: inicial; de 14 a 16 anos: intermediária e de 17 a 19 anos: tardia (1).

Embora a adolescência abranja um período etário definido, as características do desenvolvimento biopsicossocial podem variar entre os indivíduos, de acordo com sexo, hereditariedade, desenvolvimento, maturidade, condições e estilo de vida (1-3).

Cabe ressaltar que a adolescência também é um período de vulnerabilidade biológica e social (4,5). A busca pela identidade e pela autonomia leva ao questionamento dos padrões adultos e da autoridade dos pais (6). Por outro lado, a aproximação dos amigos induz muitos jovens a assumirem comportamentos de risco como uso de drogas ilícitas e de bebidas alcoólicas, tabagismo e início de relacionamento sexual desprotegido, que pode resultar em gravidez precoce, aborto, síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e outras doenças sexualmente transmissíveis, comprometendo a qualidade de vida do adolescente (4).

As modificações cognitivas e comportamentais ocorridas nesta fase podem interferir nos hábitos alimentares e no estilo de vida do adolescente. A adesão a hábitos inadequados como omissão de refeições, consumo frequente de alimentos com alta densidade calórica, baixo consumo de frutas e hortaliças, sedentarismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas e tabagismo, são alguns dos fatores de risco associados a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) presentes nesta fase da vida (7-10).

Feijó et al. (10) chamam a atenção para a importância da consolidação de hábitos alimentares e de estilo de vida saudáveis na adolescência. Segundo os autores, é nessa fase que esses hábitos são estabelecidos e muitas vezes mantidos na vida adulta.

As doenças infectoparasitárias, bem como as DCNT, respectivamente, mais comuns na infância e na idade adulta, apresentam baixas prevalências na adolescência, motivo pelo qual a sociedade erroneamente tende a considerá-lo “saudável”, ou seja, “de baixo risco” (1,3).

Entretanto, estudos epidemiológicos mostram a presença de fatores de risco para doenças cardiovasculares como sobrepeso/obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial, resistência insulínica na adolescência (8,11,12), o que torna esse grupo populacional passível de estratégias específicas de promoção da saúde e de prevenção de doenças e agravos (1,8).

A compreensão das mudanças físicas, sociais e emocionais ocorridas nesta fase pelo profissional de saúde, garante uma atenção à saúde do adolescente mais adequada as suas necessidades (3,13).

2.2 Puberdade e Estirão de Crescimento

A puberdade pode ser definida com sendo o processo fisiológico de maturação hormonal e de crescimento somático, que torna o organismo apto a se reproduzir. Esse processo ocorre de forma semelhante na maioria dos indivíduos, porém o tempo e a magnitude de cada estágio de maturação sexual podem ser diferentes, devido a influências genéticas, hormonais e ambientais (1). Nesse sentido, adolescentes com a mesma idade cronológica podem estar em diferentes estágios de maturação sexual, apresentando, inclusive, necessidades nutricionais diferentes (1,3,14,15).

Os fatores genéticos são responsáveis pelo início do desenvolvimento puberal, que segue certa cronologia fisiológica de eventos, devido à ação de hormônios, que são os responsáveis diretamente pelas modificações no crescimento e no desenvolvimento. Os fatores ambientais como aspectos nutricionais, demográficos, climáticos e socioeconômicos se favoráveis possibilitam a expressão máxima do potencial genético do adolescente (16-18).

O início da puberdade geralmente ocorre de 8 a 13 anos, nas meninas, e de 9,5 a 14 anos, nos meninos, sendo classificados como precoces ou tardios aqueles indivíduos que iniciam o processo antes ou depois desses intervalos etários (18).

Dentre as modificações físicas e biológicas, que ocorrem durante a puberdade pode-se destacar: desenvolvimento das gônadas e dos órgãos reprodutores secundários; crescimento de pelos na região pubiana e axilar, em ambos os sexos, e de pelos faciais

no masculino; aceleração da velocidade de crescimento (estirão de crescimento); modificação da massa corporal magra e distribuição da gordura corporal; fusão das epífises ósseas com a parada do crescimento; maturação óssea; aumento das atividades enzimáticas relacionadas ao crescimento; alterações no timbre de voz; aumento das áreas cardíaca e respiratória; aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial (17,19,20).

O estirão de crescimento, período da vida, após o primeiro ano, em que o indivíduo mais cresce, inicia-se próximo dos 9,5/10 anos, no sexo feminino, e dos 12/13 anos, no masculino, com a ocorrência do pico de velocidade de crescimento (PVC) em torno dos 12 e 14 anos, respectivamente (21). Nas meninas, o pico de velocidade de ganho de peso ocorre próximo à menarca, no período de desaceleração do crescimento. Já nos meninos ocorre próximo ao PVC, cronologicamente entre 13 e 14 anos (22,23).

Durante o estirão de crescimento, que possui duração média de 36 meses, o aumento estatural no sexo masculino é de, aproximadamente, 10 cm/ano, e no feminino de 8 a 9 cm/ano podendo ainda haver acréscimo de 5 a 8 cm durante a fase de desaceleração até a estatura adulta, com a fusão das epífises ósseas, que ocorre, geralmente, aos 18 anos nos meninos e aos 15 ou 16 anos nas meninas (1,21,23).

Nesta fase ocorre aumento de, aproximadamente, 50% do peso, 45% da massa óssea e de 15 a 25% da estatura final do adolescente, ou seja, a que corresponde ao início da vida adulta (1).

As modificações na composição corporal, mediadas, principalmente, pelas ações dos hormônios sexuais e de crescimento, são características da maturação puberal e resultam nas diferenças físicas entre os sexos. Tais modificações envolvem alterações nas proporções relativas dos tecidos ósseo, muscular e adiposo e no estado de hidratação (24-27). O estrógeno favorece o armazenamento da gordura corporal, principalmente na região periférica, e a testosterona promove o aumento da massa magra, bem como de tecido adiposo na região torácica (24,26). Ambos os hormônios promovem a mineralização óssea (24,26), cujo pico de ganho de massa esquelética ocorre próximo aos 18 anos na maioria dos adolescentes (24).

A taxa de deposição de gordura corporal no sexo feminino é maior do que no masculino (23,27,28). Já o aumento da massa magra ocorre, principalmente, no masculino, entre 12 e 15 anos. Nas meninas, ocorre próximo aos 15 anos com pico de ganho próximo à menarca (23).

As alterações na composição corporal estão associadas ao estágio de maturação sexual, e sempre que possível, deve ser considerado durante a avaliação do estado nutricional do adolescente (1).

No sexo feminino, o primeiro sinal de puberdade se caracteriza pelo aparecimento do broto mamário (telarca), e no masculino, pelo aumento do volume testicular. O aparecimento de pelos pubianos e axilares geralmente ocorre logo após o início da puberdade (29,30). A menarca é considerada indicador de maturidade sexual, uma vez que ocorre, geralmente, no estágio IV de Tanner, em torno dos 12 e 13 anos de idade (1,23).

A avaliação da maturação sexual pode ser feita por meio do exame clínico, realizado por médico, ou por meio da autoavaliação, realizada pelo próprio adolescente (31), utilizando-se, em ambos os casos, os estágios de maturação sexual propostos por Tanner (32), em que se avalia o desenvolvimento das mamas e dos pelos pubianos no sexo feminino, e da genitália e dos pelos pubianos no masculino (**Anexo 1**).

Nas Figuras 1 e 2 estão apresentados o estirão de crescimento, os estágios de maturação sexual e a demanda de alguns micronutrientes, de acordo com sexo e idade.

Em função dessas modificações físicas há aumento das necessidades de energia e de macro e micronutrientes, o que torna a educação nutricional ferramenta importante na promoção da saúde deste grupo populacional (1,13).

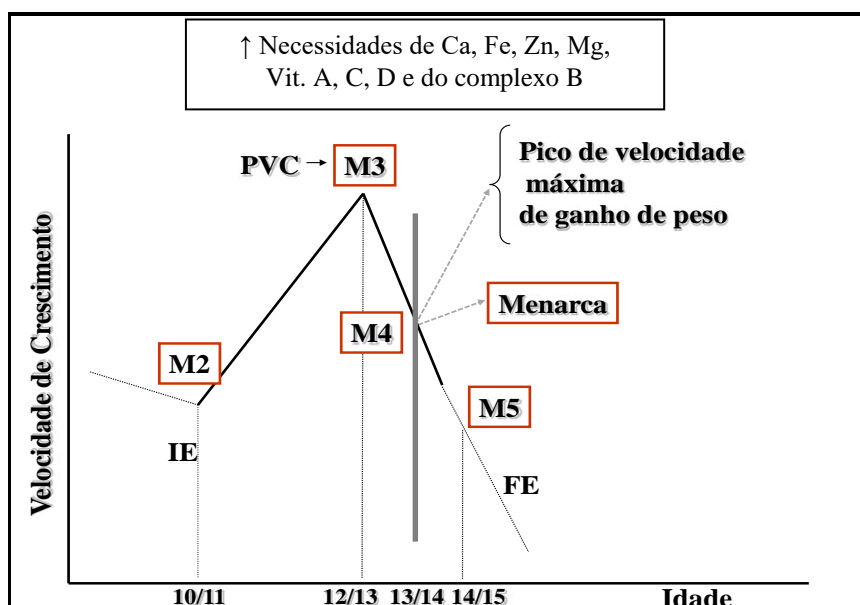


Figura 1. Estirão de crescimento, maturação sexual e necessidades de micronutrientes, no sexo feminino.

IE = início do estirão; PVC = pico de velocidade de crescimento; FE = final do estirão; Ca = cálcio; Fe = ferro; Zn = zinco; Mg = magnésio.

Fonte: Adaptado de Fisberg et al. (33).

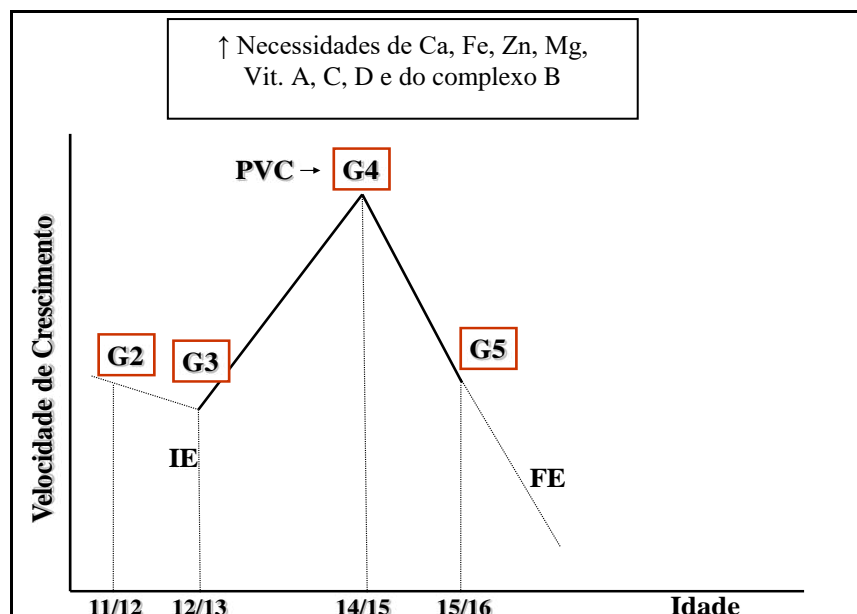


Figura 2. Estirão de crescimento, maturação sexual e necessidades de micronutrientes, no sexo masculino.

IE = início do estirão; PVC = pico de velocidade de crescimento; FE = final do estirão; Ca = cálcio; Fe = ferro; Zn = zinco; Mg = magnésio.

Fonte: Adaptado de Fisberg et al. (33).

2.3 Alterações Hormonais na Puberdade

As modificações hormonais ocorrem antes do aparecimento dos sinais físicos, que caracterizam o início da puberdade (18), e são decorrentes da reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (HHG), responsável pela gonadarca¹, e da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), responsável pela adrenarca² (18,34).

O eixo HHA, se caracteriza pela maturação do córtex adrenal e pela secreção de androgênios suprarrenais como deidroepiandrosterona, sulfato de deidroepiandrosterona e androstenediona, que são os responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias, incluindo pelos pubianos e axilares (34-36).

Já o funcionamento do eixo HHG, que ocorre desde o início da vida, mantém-se estável pelos mecanismos regulatórios como a alta sensibilidade do hipotálamo e da hipófise aos baixos níveis de esteroides sexuais (feedback negativo) e a baixas concentrações dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), os quais limitam a resposta ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (18).

¹ Gonadarca: aumento de mamas, útero e ovários nas meninas e aumento da genitália, do pênis e dos testículos nos meninos, em decorrência do aumento da secreção dos esteroides gonadais (18,34).

² Adrenarca: surgimento de pelos pubianos e axilares, em razão do aumento da secreção de andrógenos produzidos pelas adrenais. Esse evento é conhecido também como pubarca (18,34).

Com a maturação puberal, a reativação do eixo HHG ocorre mediante sinalização do peptídeo Kisspeptina-1, liberado pelo hormônio Kiss-1, que estimula a liberação hipotalâmica da secreção pulsátil do GnRH, principalmente durante o sono (18,37). Outros mecanismos estimulam a secreção de GnRH, como a ação dos neurotransmissores ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, de neuropeptídeos Y (NPY), do fator de crescimento transformador alfa (TGF- α) e de fatores metabólicos como leptina e insulina (18,34-36).

Em resposta a ação do GnRH ocorre o aumento da secreção hipofisária das gonadotrofinas (FSH e LH), que, no sexo feminino, são responsáveis por estimularem os ovários a produzirem estrógenos e progesterona, pela maturação dos folículos, indução da ovulação, suporte da fase lútea e desenvolvimento das características sexuais secundárias. A pulsatividade na secreção do GnRH é importante para manter a síntese e secreção normal das gonadotrofinas e o ciclo menstrual. No masculino, a reativação do eixo HHG ocorre de forma semelhante via kisspeptina-1, GnRH, LH e FSH resultando na maturação sexual e no desenvolvimento das características sexuais secundárias (37).

No sexo feminino, os andrógenos são sintetizados pelos ovários, adrenais, fígado, músculos, pele e tecido adiposo. A aromatização dos andrógenos, ou seja, a IGF-Iconversão da TT e da androstenediona em estrógenos (estrone e estradiol), ocorre nos tecidos muscular e adiposo. Já a conversão da TT em diidrotestosterona ocorre na unidade pilossebácea e pele (38,39).

A função ovariana normal é determinada pela ação do LH/FSH, que controla a produção de estrógenos utilizando como precursores os andrógenos (38,39). A insulina e os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF) aumentam a ação do FSH (39,40), que estimula a síntese dos estrógenos, assim como da inibina, ativina e folistatina nas células da granulosa (39,41). As secreções de SHBG, IGF, inibina, ativina e folistatina pelas células da granulosa modulam a quantidade de andrógenos formados em resposta ao LH (39,40).

Em torno de 80% da TT circulante apresenta-se unida à SHBG, 19% à albumina e 1% livre, fração responsável pelo efeito periférico dos andrógenos (38,39).

A elevação dos níveis de SHBG está relacionada ao aumento da concentração de estrógenos, dos hormônios tireoidianos e do GH, enquanto andrógenos, obesidade, glicocorticoides e insulina inibem sua síntese (37,42).

A pulsatividade do GnRH e, conseqüentemente, da função reprodutiva normal, mediada pelo eixo HHG, depende do balanço energético adequado, ou seja, do equilíbrio entre ingestão alimentar, gasto energético e mecanismos de termorregulação

(37, 43). O desequilíbrio neste balanço pode ocasionar disfunção reprodutiva. Por isso, meninas com baixo peso/desnutridas ou com sobrepeso/obesas podem apresentar retardo ou precocidade na idade da menarca, respectivamente (37,44).

Nos meninos, o excesso de peso está relacionado com a redução das concentrações de TT, SHBG, da amplitude do pulso de LH e a um quadro de hiperestrogenemia, fatores que podem interferir na fertilidade (37,45).

A leptina, hormônio produzido pelos adipócitos, é considerada fator importante no balanço energético, uma vez que sinaliza ao hipotálamo a adequação do estado nutricional, para que ocorra a puberdade. Ao atuar no sistema reprodutor, via eixo HHG, a leptina acelera o pulso de liberação do GnRH, estimulando a síntese do LH e do FSH e regulando a produção de hormônios esteroides (37,46).

Durante a puberdade, a elevação das concentrações dos esteroides sexuais acompanha-se de aumento na frequência e na amplitude dos pulsos do GH, como consequência da estimulação do eixo GH-sistema IGF, principal via hormonal envolvida na regulação do crescimento. Após a puberdade, apesar das concentrações dos hormônios sexuais se manterem elevadas, mecanismos regulatórios reduzem a secreção de GH (33,47).

A ação do GH sobre o crescimento longitudinal faz-se predominantemente por meio do estímulo à síntese hepática de IGF-I, cujas concentrações aumentam durante a puberdade. O GH estimula a síntese proteica, principalmente no tecido muscular, bem como influencia na distribuição da gordura corporal. O IGF-I atua na proliferação de condrócitos e na síntese de matriz cartilaginosa nos tecidos esqueléticos. As meninas atingem o pico de secreção do IGF-I mais precocemente do que os meninos, fato associado à fase do estirão puberal. Após esse período, os níveis de secreção diminuem até atingirem os valores de adultos (33,47).

2.4 Alterações Hormonais e Risco Cardiometabólico

Estudos epidemiológicos e clínicos têm mostrado associação das concentrações de andrógenos, de SHBG, do GH e do IGF-I com marcadores de risco cardiometabólico, em ambos os sexos (48-53). O aumento de TT e do índice de androgênio livre (IAL) e a redução de SHBG estão associadas à intolerância à glicose, resistência insulínica e SM em indivíduos do sexo feminino (48,51).

A androgenicidade está associada a dislipidemias e ao diabetes mellitus em mulheres na pré e pós-menopausa (54,55) e, em adolescentes com síndrome do ovário policístico, aumenta o risco de SM (56,57).

Por outro lado, menores níveis de TT e de SHBG estão associados à resistência insulínica, adiposidade, elevados níveis de proteína C reativa e SM em homens com diferentes faixas etárias (51,53,58-60). Já altas concentrações de SHBG melhoram o perfil lipídico e reduzem o risco de SM, em ambos os sexos (51).

Alterações no eixo GH-IGF-I estão relacionados com a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo que estudos epidemiológicos demonstram que níveis baixos ou elevados de GH podem estar associados a anormalidades lipídicas, à intolerância à glicose, resistência insulínica, hipertensão arterial, anormalidades cardíacas e ao aumento da espessura íntima média de artérias principais. No entanto, cabe ressaltar que níveis adequados de IGF-I foram relacionados à redução da pressão sanguínea e menor prevalência de diabetes mellitus (61,62).

As alterações endócrinas que acompanham a SM parecem estar, em geral, associadas ao excesso de peso, principalmente, com a gordura visceral, devido a relação desta com o aumento das concentrações de insulina, a qual induz a supressão da síntese hepática de SHBG e aumenta a produção ovariana de andrógenos, no sexo feminino (37,63,64). A hiperandrogenemia resulta na apoptose das células da granulosa e na conversão dos andrógenos em estrógenos no tecido adiposo, aumentando as concentrações de estrógenos circulantes na corrente sanguínea e inibindo a secreção das gonadotrofinas (37,65).

No sexo masculino, a obesidade está associada a menores concentrações de SHBG, devido à ação inibitória da insulina no fígado, o que por sua vez resulta em maior quantidade de testosterona livre disponível para ser transformada em estrógenos no tecido adiposo, refletindo em menores concentrações de TT (66-68), o que pode estar relacionado à infertilidade (69).

Embora as mudanças nos níveis dos hormônios sexuais, na composição corporal e no índice de massa corporal (IMC), que ocorrem durante a puberdade, possam contribuir com a resistência insulínica, evidências sugerem que as alterações nos níveis do GH seja o elo entre puberdade e resistência insulínica (70-73), e que o aumento da secreção de insulina ocorre como forma de compensar a diminuição transitória da sensibilidade à insulina (74).

Amiel et al. (71) mostraram que a sensibilidade à insulina é inferior em adolescentes nos estágios II-IV de Tanner em comparação com aqueles no estágio I ou

com indivíduos adultos. De modo semelhante, Moran et al. (75) encontraram que a sensibilidade à insulina é maior no Estágio I de Tanner, atinge seu nível mais baixo no estágio III de Tanner e retorna a níveis semelhantes aos estágios pré-puberais no final da maturação sexual (Estágio V de Tanner).

Os hormônios sexuais também estão associados com variações no perfil lipídico. Ao contrário do que se observa na infância, durante a puberdade ocorrem diferenças entre os sexos com relação aos níveis lipídicos (76-83). Estudos epidemiológicos observam redução do colesterol total e da lipoproteína de alta densidade (HDL) (76,77,80-83); aumento dos triglicerídeos (77); redução e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) no início e no final da puberdade, respectivamente; aumento da razão LDL/HDL (79), no sexo masculino. Por outro lado, no feminino os níveis de HDL sofrem pequenas alterações, ou permanecem inalterados, enquanto que os níveis de LDL podem diminuir durante a puberdade (76,77).

Entre outros fatores, essas diferenças entre os sexos podem ser explicadas pelo aumento da TT e redução da SHBG durante a puberdade no sexo masculino, contribuindo com a redução nas concentrações de HDL e das apolipoproteínas (apo) AI e AII, devido o aumento da fração biodisponível e ativa da testosterona livre, que por sua vez aumenta o catabolismo da HDL, responsável pela redução desta lipoproteína na corrente sanguínea (76,84).

2.5 Excesso de Peso e Fatores de Risco Cardiometabólico na Adolescência

A obesidade, definida como excesso de gordura corporal, é um estado pró-inflamatório, com hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, relacionada a alterações cardiometabólicas (85). Trata-se de uma doença crônica, complexa, de etiologia multifatorial, decorrente da interação genética, ambiental e do estilo de vida (86).

Os panoramas mundial (87-89) e brasileiro (90,91) da obesidade mostram esta doença como um dos grandes desafios para saúde pública na atualidade, com prevalência crescente nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (92).

No continente europeu, a obesidade triplicou nas últimas décadas. Conforme compilação de dados realizada pela OMS (87), em 2009, as prevalências de sobrepeso, entre escolares variam de 13% na Alemanha a 32% em Portugal (87).

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention (88), aproximadamente, 17% da população norte-americana, na faixa etária de 2 a 19 anos,

são classificados como obesos, sendo esta prevalência de 17,7% entre 6 e 11 anos e de 20,5% entre 12 e 19 anos. Maiores prevalências são encontradas entre jovens hispânicos (22,4%) e negros não hispânicos (20,2%) quando comparado com jovens brancos (14,1%) e asiáticos não hispânicos (8,6%) (88).

Na América Latina, a prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes menores de 19 anos está em torno de 20 a 25% (89). Entre crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 11 anos, as taxas variam de 15%, no Peru, a 34,4%, no México e, entre os adolescentes de 12 a 19 anos, de 17% na Colômbia a 36% no México (93).

No Brasil, o cenário epidemiológico se assemelha ao dos países em desenvolvimento, devido à transição nutricional. Ao mesmo tempo em que se assiste o aumento das prevalências de excesso de peso, o que contribui com o aumento da morbimortalidade por DCNT, convive-se também com desvios nutricionais decorrentes da ingestão insuficiente de alimentos e de nutrientes, principalmente em grupos mais vulneráveis como indígenas e quilombolas, e nos bolsões de pobreza, configurando-se em uma situação de insegurança alimentar e nutricional no país (94,95).

A análise comparativa entre estudos populacionais no Brasil evidencia o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade e redução do déficit de peso, em todas as regiões do país, áreas urbana e rural, estratos econômicos, sexo e faixas etárias (90).

No Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) realizado em 1974/75, 3,7% dos adolescentes do sexo masculino e 7,6% do feminino, na faixa etária de 10 a 19 anos, apresentavam excesso de peso, aumentando para 7,7 e 13,9%, respectivamente, na Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (PNSN), conduzida em 1989. Essa tendência se manteve nas Pesquisas de Orçamentos Familiares (POF) de 2002/03 e de 2008/09, com aumento das prevalências de 16,7 para 21,7%, nos meninos, e de 15,1 para 19,4%, nas meninas, respectivamente (90).

A importância epidemiológica da obesidade é sinalizada não somente por se tratar de uma morbidade, mas também por ser fator de risco para outras DCNT como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e neoplasias (86,96).

No Brasil, as doenças cardiovasculares correspondem à primeira causa de morte há pelo menos quatro décadas, acompanhada de aumento expressivo da mortalidade por diabetes mellitus e ascensão de neoplasias malignas (96), sendo responsáveis pela maior parcela de despesas hospitalares do Sistema Único de Saúde (97).

As mudanças sociais, culturais, ambientais e comportamentais, expressas principalmente no padrão alimentar e no estilo de vida da população, como a crescente tendência de substituição de alimentos tradicionais da dieta brasileira (arroz, feijão) por

alimentos industrializados de alta densidade energética; aumento do consumo de refeições realizadas fora do domicílio; redução da atividade física; prática do tabagismo; consumo excessivo de bebidas alcoólicas; redução do tamanho das famílias, o que aumenta a disponibilidade de alimento no domicílio; aumento da taxa de urbanização entre outros, são fatores que pode ser levantados como determinantes do excesso de peso na população (90,95,98).

Além disso, estudos têm evidenciado que fatores intrauterinos e o estado nutricional ao nascer, também estão associados à obesidade e ao risco de doenças crônicas na adolescência e na vida adulta (99-101).

Não há consenso entre os estudos sobre quais fatores ao nascer realmente influenciam o estado nutricional na vida adulta, bem como quais mecanismos biológicos explicam esta associação. No entanto, tem sido sugerido que o baixo peso e o ganho de peso excessivo durante o período intrauterino podem afetar de forma permanente os centros hipotalâmicos, envolvidos na regulação da ingestão alimentar e, conseqüentemente, promover o acúmulo da gordura corporal na vida adulta (99,102,103).

A composição corporal também é outro fator que tem sido investigado. Recém-nascidos com baixo peso ao nascer possuem menor proporção de massa magra, o que pode estar relacionado à menor atividade metabólica, que, na presença de uma dieta inadequada, pode predispor o indivíduo a maior risco de adiposidade (104).

Por outro lado, crianças grandes para a idade gestacional, por apresentarem percentual de gordura corporal mais elevado e menor percentual de massa magra comparada às crianças de tamanho adequado para a idade gestacional (105), possuem maior tamanho ou número de adipócitos na vida precoce, o que pode influenciar na composição corporal em fases posteriores da vida (99).

A adolescência é um dos períodos mais críticos para o aparecimento da obesidade, que quando presente nesta fase da vida, tende em 80% dos casos, manter-se na vida adulta (106). Grande parte dos fatores de risco têm início ou são adquiridos na infância e adolescência e tendem a persistir ao longo da vida (101, 107-109), podendo levar ao desenvolvimento precoce de fatores de risco cardiometabólico (101) e aumentar os indicadores de morbimortalidade (106).

Segundo Guo e Chumlea (109), a probabilidade de adolescentes que apresentam obesidade aos 18 anos desenvolverem esse distúrbio na vida adulta é de 34% para os homens e 37% para as mulheres (109).

De acordo com Chu et al. (107), crianças e adolescentes obesos com alterações no metabolismo de lipídeos e de glicose apresentam maiores chances de terem dislipidemia e diabetes mellitus na vida adulta. No estudo de Must et al. (108), 52% dos adolescentes com excesso de peso permaneceram nesta situação quando adultos, com risco duas vezes maior para todas as causas de doenças coronarianas.

Oliveira et al. (101) em seu estudo realizado com 100 jovens adultos do sexo masculino, no município de Viçosa – Minas Gerais, mostram que adultos com SM apresentaram na adolescência maiores valores de peso, perímetro da cintura e IMC. Além disso, o IMC na adolescência se correlaciona positivamente com o peso e o IMC na vida adulta ($r = 0,634$, $p < 0,001$; $r = 0,678$, $p < 0,001$, respectivamente).

Estes resultados reforçam a hipótese da manutenção, na vida adulta, do excesso de peso e acúmulo de gordura corporal adquiridos na adolescência, bem como associa às crescentes prevalências de sobrepeso/obesidade e resistência insulínica, na adolescência, com o aumento da prevalência de SM em adultos (101).

Os efeitos adversos da obesidade provavelmente iniciam-se na infância e adolescência, e tendem a persistir na idade adulta. As consequências incluem distúrbios psicossociais e emocionais; diminuição da autoestima; dificuldades com a imagem corporal, nos relacionamentos sociais e no exercício da sexualidade; e transtornos alimentares, fatores que prejudicam a qualidade de vida do adolescente (86).

Além disso, a obesidade está envolvida no desenvolvimento de alterações metabólicas e endócrinas, em processos inflamatórios crônicos, na aterosclerose, na resistência insulínica, no diabetes mellitus, nas dislipidemias, na hipertensão arterial, na SM, entre outros (86).

Desta forma, adolescentes com excesso de peso possuem perfil metabólico desfavorável, com maiores concentrações séricas de triglicerídeos, insulina, HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), menores níveis de HDL e maiores valores de pressão arterial (11,12,110-113).

Caballero et al. (111), verificaram que adolescentes obesos possuem maiores níveis plasmáticos de moléculas de adesão intercelular (ICAM), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), PCR-us (proteína C reativa ultrasensível), PAI-1, contagem de células brancas do sangue e menores concentrações de adiponectina, além de apresentarem maiores níveis de pressão arterial sistólica, triglicerídeos e resistência insulínica, comparado com os adolescentes eutróficos.

Oliveira et al. (112), ao avaliarem adolescentes de 15 a 19 anos, do município de Viçosa-MG, verificaram que aqueles com excesso de peso ou com elevado percentual

de gordura corporal estão em maior risco cardiometabólico, visto apresentarem maiores níveis lipídicos (colesterol total, LDL, VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade), triglicerídeos), insulina, HOMA-IR, ácido úrico, contagem de células brancas do sangue, pressão arterial sistólica e diastólica e perímetros da cintura e do quadril.

De acordo com o inquérito epidemiológico realizado com 1.450 crianças e adolescentes, de seis a 18 anos, em Belo Horizonte-MG, estudantes com excesso de peso possuem 3,6 vezes mais risco de apresentar pressão arterial sistólica aumentada, e 2,7 vezes para pressão arterial diastólica aumentada, em relação aos estudantes eutróficos (113).

Adolescentes eutróficos pelo IMC/idade, mas com excesso de gordura corporal, denominados “metabolically obese normal weight”, apresentam alterações metabólicas semelhantes às encontradas em indivíduos com excesso de peso (114,115).

De acordo com Serrano et al. (115), adolescentes eutróficas com elevada adiposidade são semelhantes às com excesso de peso, ao se comparar as variáveis pressão arterial, fração HDL e glicemia de jejum ($p > 0,05$). Os autores também encontraram correlação positiva entre índice HOMA-IR, insulina e leptina com o aumento da gordura corporal.

Independente da adiposidade total, estudos têm demonstrado que a gordura corporal localizada na região central se relaciona com alterações nos níveis lipídicos, na glicemia e na insulina de jejum (116-119).

Faria et al. (12) ao avaliarem adolescentes, na faixa etária de 10 a 19 anos, em Viçosa-MG, encontraram que, independente do sexo, os adolescentes das fases inicial e final, com perímetro do quadril \geq percentil 90, apresentam 8,3 e 10,3 vezes mais chances de apresentarem resistência insulínica, respectivamente.

A obesidade central ou abdominal também está associada a alterações no perfil lipídico, devido ao maior tamanho das células adiposas, a maior resposta aos agentes lipolíticos, menor efeito dos hormônios antilipolíticos e maior atividade lipogênica que, provavelmente, ocorre devido à hiperinsulinemia crônica (120). A gordura abdominal, localizada próximo ao sistema portal, libera ácidos graxos livres, que são conduzidos diretamente ao fígado favorecendo maior gliconeogênese e formação de VLDL (86).

A hiperuricemia, outro fator de risco para doenças cardiovasculares, está relacionada à obesidade central, intolerância à glicose, resistência insulínica e hipertensão arterial, podendo esta alteração metabólica estar presente na infância e na adolescência, principalmente em indivíduos obesos (121).

O aumento do ácido úrico parece estar relacionado à hiperinsulinemia, uma vez que essa aumenta a produção de NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate), bem como ativa o sistema renina-angiotensina, aumentando a angiotensina II, que eleva o ácido úrico tanto pela reabsorção de urato como pelo aumento de sua síntese a partir do metabolismo das purinas. O ácido úrico induz células mononucleares a sintetizarem citocinas pró-inflamatórias contribuindo com o processo inflamatório, presente na resistência insulínica e na aterosclerose (122).

Embora os sintomas clínicos causados pelas doenças cardiovasculares ocorram na vida adulta, o processo aterosclerótico tem início na infância, tendo o excesso de peso como um dos principais determinantes (1,115).

Desta forma, a avaliação do estado nutricional é essencial na rotina clínica visando à detecção e a prevenção do excesso de peso e dos fatores de risco cardiovascular associados. Neste sentido, intervenções nos hábitos de vida devem ser iniciadas o mais precocemente possível, já que na adolescência ocorrem mudanças importantes na identidade do indivíduo e por isso é considerada uma fase favorável para a consolidação de hábitos que poderão trazer implicações diretas para a saúde na vida adulta (1,9).

2.6 Biomarcadores Inflamatórios e de Risco Cardiometabólico na Adolescência

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, em que se inicia com a modificação progressiva da vasculatura e de depósitos de colesterol na íntima das artérias, sendo o excesso de peso o principal fator de risco para o desenvolvimento desse processo aterogênico na infância e adolescência (123).

O acúmulo da gordura corporal na região abdominal e a hiperinsulinemia estão associados ao perfil trombogênico e inflamatório. Concentrações aumentadas de PAI-1, TNF- α , interleucina-6 (IL-6) têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de eventos aterotrombóticos (116,118, 124,125).

Entre as doenças cardiovasculares, a aterosclerose é uma das mais prevalentes, sendo uma doença originada pela disfunção endotelial e pela inflamação (126,127). O endotélio regula a homeostase vascular e provoca alterações funcionais adaptativas causadas pela liberação de substâncias com atividades pró e anticoagulantes, capazes de promover a adesão de moléculas, e com ações vasoativas. A homeostase vascular é o

resultado da regulação dinâmica dessas funções, sendo o óxido nítrico a principal substância antiaterogênica, ou seja, com ação protetora do endotélio (126-128).

A perda da ação protetora do endotélio pode ocorrer na presença de fatores inflamatórios e de risco cardiovascular, com aumento da propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso. Nos últimos anos tem sido evidenciado o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose e ocorrência de eventos aterotrombóticos como determinantes nas doenças cardiovasculares, podendo aparecer no início da vida, uma vez que as estrias gordurosas na aorta podem se desenvolver na infância, e as placas fibrosas podem ser observadas antes dos 20 anos de idade. Com isso, a aterosclerose passou, gradualmente, de um modelo de DCNT e exclusivamente de indivíduos com idade avançada, para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância e adolescência (126-128).

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose são a hiperlipoproteinemia, o aumento da agregação plaquetária, a diminuição das células endoteliais vasculares e o aumento da proliferação de células lisas. Os leucócitos, monócitos e macrófagos estão presentes na lesão aterosclerótica, sugerindo reação inflamatória no seu desenvolvimento (128,129).

O PAI-1 é uma proteína relacionada com a coagulação do sangue, que inibe a degradação do coágulo de fibrina sobre as placas ateroscleróticas, proporcionando a formação de trombos (130,131). Em adultos, o PAI-1 se correlaciona positivamente com o perfil lipídico aterogênico, com os componentes da SM, resistência insulínica e excesso de gordura corporal, principalmente na região abdominal (116,130).

A secreção de PAI-1 pelos monócitos e adipócitos é influenciada por citocinas, hormônios e fatores de crescimento, como TNF- α , interleucina-1b (IL-1b), glicocorticoides, insulina, leptina e fator de crescimento transformador beta (TGF- β) (132-135).

A fase aguda da doença cardiovascular relaciona-se à ruptura de placas ateroscleróticas, com a formação de trombos, eventos relacionados aos estados de hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. O sistema fibrinolítico é responsável pela degradação da fibrina nos vasos sanguíneos, processo mediado pela enzima plasmina, que se encontra na circulação sanguínea sob a forma de proenzima, o plasminogênio (**Figura 3**). Dois ativadores do plasminogênio atuam nesse processo, o ativador do plasminogênio tipo tecidual (t-PA) e o tipo uroquinase (u-PA). A inibição do sistema fibrinolítico pode ocorrer por meio da inibição do t-PA e do u-PA, principalmente pelo PAI-1, ou por meio da inibição da plasmina, pela α -2 antiplasmina (**Figura 3**) (135).

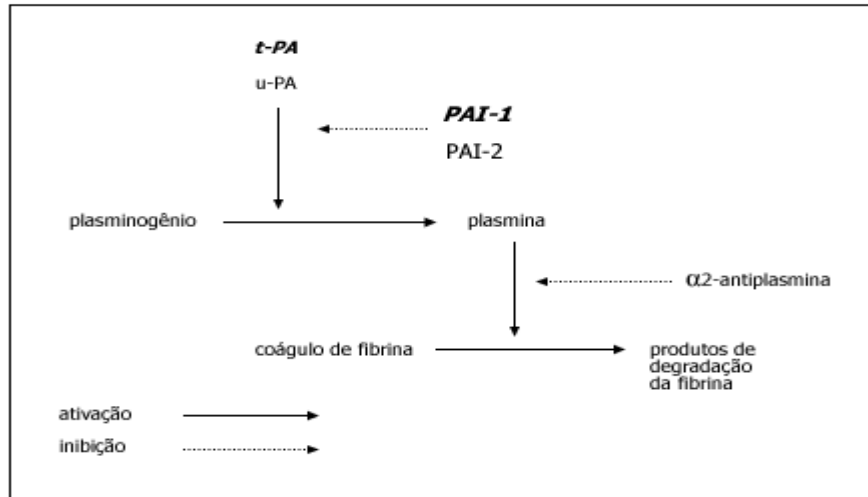


Figura 3. Representação esquemática do sistema fibrinolítico.

t-PA = fator ativador do plasminogênio tipo tecidual; u-PA = fator ativador do plasminogênio tipo uroquinase; PAI = inibidor do ativador do plasminogênio.

Fonte: Mertens, Van Gaal (135).

Estudos em adolescentes envolvendo a avaliação dos níveis de PAI-1 e sua associação com fatores de risco cardiometabólico e com ações hormonais são escassos. Além disso, as interações do PAI-1 com marcadores inflamatórios, insulina e adiposidade visceral, presentes nos adultos, ainda não foram bem estabelecidas na infância e adolescência (136).

Portanto, a avaliação da associação do estatus hormonal com alterações metabólicas e aterotrombóticas, nas três fases da adolescência, pode contribuir na prevenção das DCNT em idades futuras e fornecer informações valiosas sobre o processo da lesão aterosclerótica e da obesidade na adolescência.

2.7 Referências

- 1- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization. 2005. p.1-6.
- 2- Saito MI. Padrões do desenvolvimento pubertário e suas variações. In: Setian N. Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. 2 ed. São Paulo: Savier; 2002. p.45-7.

- 3- Priore SE, Faria FR, Franceschini SCC. Adolescência. In: Priore SE; Oliveira RMS; Faria ER; Franceschini SCC; Pereira PF. Nutrição e saúde na adolescência. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.1-4.
- 4- Ministério da Saúde. Marco legal: saúde, um direito de adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde. 2005.
- 5- Ministério da Saúde. Diretrizes nacionais para a atenção integral à saúde de adolescentes e jovens na promoção, proteção e recuperação da saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2010.
- 6- Saito, MI. Adolescência, cultura, vulnerabilidade e risco. *Pediatria*. 2000. Disponível em:<
<http://www.pediatrasiapaulo.usp.br/upload/html/473/body/01.htm>> Acesso em: 20/12/2014.
- 7- Vieira VCR, Priore SE, Ribeiro SMR, Franceschini SCC, Almeida LP. Perfil socioeconômico, nutricional e de saúde de adolescentes recém-ingressos em uma universidade pública brasileira. *Rev. Nutr.* 2002;15(3):273-82.
- 8- World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization. 2003. p.34-8 (Technical Report Series, 916).
- 9- Enes CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(1):163-71
- 10- Feijó RB, Sukster EB, Friedrich L, Fialho L, Dziekaniak KS, Christini DW, et al. Estudos de hábitos alimentares em uma amostra de estudantes secundaristas de Porto Alegre. *Pediatria*. 1997;19(4):257-62.
- 11- Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Júnior DA, Franceschini SCC, Peluzio MCG, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. *International Journal of Endocrinology*. 2013. DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/501638>.
- 12- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2014;58(6):610-18.

- 13- Priore SE, Faria FR, Faria ER, Silva DA, Gontijo CA, Franceschini SCC. Aconselhamento ao Adolescente. In: Galisa M; Nunes AP; Garcia L; Chemin S. Educação alimentar e nutricional: da teoria à prática. 1 ed. São Paulo: Roca; 2014. p.85-123.
- 14- Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med.* 1968;19:283-300.
- 15- Colli AS. Maduración sexual de los adolescentes de São Paulo. In: Madaleno M; Munist MM; Serrano CV; Silber TJ; Ojeda ENS; Yunes J. La salud del adolescente e de joven. Washington: OPAS; 1995. p.499-511. (Organización Panamericana de La Salud, Publicación científica nº552).
- 16- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization. 1995. (Technical Report Series, 854).
- 17- Barbosa KBF, Franceschini SCC, Priore SE. Influência dos estágios de maturação sexual no estado nutricional, antropometria e composição corporal de adolescentes. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2006;6(4):375-82.
- 18- Verreschi ITN. Fisiologia da puberdade. In: Monte O; Longui CA; Calliari LE; Kochi C. *Endocrinologia para o pediatra.* 3ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p.145-49.
- 19- Ministério da Saúde. Saúde do adolescente: competências e habilidades. Brasília: Ministério da Saúde. 2008.
- 20- Priore FR, Faria FR, Faria ER, Sperandio N. Nutrição nos ciclos da vida: adolescente. *Programa de Atualização em Nutrição (PRONUTRI).* 2013;1(4):9-90.
- 21- Saito MI. Padrões do desenvolvimento pubertário e suas variações. In: Setian, N. *Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente.* 2 ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.45-7.
- 22- Duarte MFS. Maturação física: uma revisão da literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad. Saúde Publ.* 1993;9(Supl 1):S71-84.
- 23- Priore SE, Faria FR, Franceschini SCC. Crescimento e desenvolvimento na adolescência. In: Priore SE; Oliveira RMS; Faria ER; Franceschini SCC; Pereira

- PF. Nutrição e saúde na adolescência. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.173-80.
- 24-Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *Journal of Adolescent Health*. 2002;31:192-200.
- 25-Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, Czerwinski SA, Towne B. Puberty and body composition. *Horm. Res*. 2003;60:36-45.
- 26-Garnett SP, Hogler W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(4):966-72.
- 27-Cintra IP, Ferrari GLM, Soares ACSV, Passos MAS, Fisberg M, Vitalle MSS. Body fat percentiles of Brazilian adolescents according to age and sexual maturation: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2013,13(96):1-8.
- 28-Priore SE. Composição corporal e hábitos alimentares de adolescentes: uma contribuição à interpretação de indicadores do estado nutricional. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] – Universidade Federal de São Paulo – Escola de Medicina; 1998.
- 29-Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- 30-Duarte MFS. Physical maturation: a review with special reference to Brazilian children. *Cad Saúde Publ*. 1993;9:71-84.
- 31-Silva DA, Gontijo CA, Crizel MM, Priore SE. Avaliação da maturação sexual de adolescentes: autoavaliação versus exame clínico. In: Priore SE, Oliveira RMS, Faria ER, Franceschini SCC, Pereira PF. Nutrição e saúde na adolescência. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.167-72.
- 32-Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell. 1962.
- 33-Fisberg M, Faria ER, Faria FR, Peluzio MCG, Priore SE, Franceschini SCC. Alimentação na adolescência: necessidades nutricionais associadas ao crescimento e ao desenvolvimento. In: Cozzolino SMF, Cominetti C. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. 1 ed. São Paulo: Manole; 2013. p.680-717.

- 34- Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reproduction Update*. 2004;10(1):67-77.
- 35- Hughes IA, Kumanan M. A wider perspective on puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;254-5:1-7.
- 36- Buck Louis GMB, Gray Jr E, Marcus M, Ojeda SR, Pescovitz OH, Witchel SF, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics*. 2008;121(Suppl 3):S192-207.
- 37- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2013;62:457-78.
- 38- Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5925-33.
- 39- Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Filho ST. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica a insulina. *An Bras Dermatol*. 2005;80(4):395-410.
- 40- Welt C, Sidis YI, Keutmann H, Schneyer A. Activins, inhibins, and follistatins: endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Biol Med*. 2002;227:724-52.
- 41- Vale W, Wiater E, Gray P, Harrison C, Bilezikjian L, Choe S. Activins and inhibins and their signaling. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1038:142-7.
- 42- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*. 1993;59(2):323-31.
- 43- Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(5):827-32.
- 44- Vitalle MSS, Tomioka CY, Juliano Y, Amancio OMS. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2003;49(4):429-33.

- 45- Chughtai B, Lee RK, Te AE, Kaplan SA. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol.* 2011;21(6):514-8.
- 46- Janecková R. The role of leptin in human physiology and pathophysiology. *Physiol Res.* 2001;50:443-59.
- 47- Martinelli Júnior CE, Aguiar-Oliveira MH, Custódio RJ. Fisiologia do Crescimento. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C. *Endocrinologia para o pediatra.* 3 ed. São Paulo: Atheneu. 2006; p.3-20.
- 48- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288-99.
- 49- Colao A, Di Somma C, Spiezia S, Savastano S, Rota F, Savanalli MC, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(9):3416-24.
- 50- Agirbasli M, Agaoglu NB, Orak N, Caglioz H, Ocek T, Poci N, et al. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2009;58(9):1256-62.
- 51- Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, SHBG and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inter J Epidemiol.* 2011;40(1):189-207.
- 52- Coalo A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol.* 2001;54(2):137-54.
- 53- Firtser S, Juonala M, Magnussena CG, Jula A, Loog BM, Marniemig J, et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24-45 years. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Atherosclerosis.* 2012;222:257-62.
- 54- Korhonen S, Hippelainen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril.* 2003;79:1327-34.
- 55- Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with

hyperandrogenism in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 2004;160:540-8.

- 56- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:492-7.
- 57- Stuckey BGA, Opie N, Cussons AJ, Watts GF, Burke V. Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2014;63:1071-77.
- 58- Yeap B, Flicker L. Hormones and cardiovascular disease in older men. *JAMA.* 2014;15:326-33.
- 59- Mohasseb M, Nour H, Elsayaf A, Khalil GI. Relationship between testosterone, sex hormone binding globulin, angiotensin related growth factor and insulin resistance in normal weight and obese men. *Alexandria Journal of Medicine.* 2014;50:37-44.
- 60- Brand JS, Van der Schouw YT, Dowsett M, Folkard E, Luben RN, Wareham NJ, et al. Testosterone, SHBG and differential white blood cell count in middle-aged and older men. *Maturitas.* 2012;71:274-78.
- 61- Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm. IGF. Res.* 2006;16(Suppl 1):S41-8.
- 62- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, Di Somma C, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(7):3097-104.
- 63- Sørensen K, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Serum sex hormone-binding globulin levels in healthy children and girls with precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3189-96.
- 64- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril.* 1993;59(2):323-31.

- 65- Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007;8(6):515-23.
- 66- Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):667-83.
- 67- Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod.* 1997;12(Suppl 1):S26-32.
- 68- Foresta C, Di Mambro A, Pagano C, Garolla A, Vettor R, Ferlin A. Insulin-like factor 3 as a marker of testicular function in obese men. *Clin Endocrinol.* 2009;71(5):722-6.
- 69- Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol.* 2001;165(3):837-41.
- 70- Goran MI; Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:2444-50.
- 71- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV: Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315:215-19.
- 72- Merimee TJ, Burgess JA, Rabinowitz D: Influence of growth hormone on insulin secretion. *Diabetes.* 1967;16:478-82.
- 73- Nielsen JH. Effects of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on insulin content and release, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology.* 1981;110(2):600-6.
- 74- Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and β -Cell function in overweight latino youth. *J Pediatr.* 2010:1-5.
- 75- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48(10):2039-44.
- 76- Garcés C, Oya I, Lasunción MA, López-Simón L, Cano B, Oya M. Sex hormone-binding globulin and lipid profile in pubertal children. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2010;59:166-71.

- 77-Morrison JA, de Groot I, Edwards BK, Kelly KA, Mellies MJ, Khoury P, et al. Lipids and lipoproteins in 927 school children, ages 6-17 years. *Pediatrics*. 1978;78:990-5.
- 78-Srinivasan SR, Frerichs RR, Webber LS, Berenson GS. Serum lipoprotein profile in children from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1976;54:309-18.
- 79-Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Dipaola LM. Estradiol and testosterone effects on lipids in black and white boys, ages 10-15 years. *Metabolism*. 2000;49:1124-29.
- 80-Berenson GS, Srinivasan SR, Cresanta JL, Foster TA, Webber LS. Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *Am J Epidemiol*. 1981;113:157-70.
- 81-López MD, Gil A, Porres A, Blázquez E, Montoya T, Vivanco F, et al. Lipoprotein profile in children and adolescents of the Autonomous Community of Madrid. *Med Clin*. 1996;107:366-70.
- 82-Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL, Patsch W, Lin TL, Clayton GW, et al. Decrease in plasma high-density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence. Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA*. 1987;257:502-7.
- 83-Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr*. 2003;142:637-42.
- 84-Rosner W. Plasma steroid-binding proteins. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991;20:697-720.
- 85-González-Juanatey JR, Paz FL, Eiras S, Teijeira-Fernandez E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev. Esp. Cardiol*. 2009;62(Suppl 2):S9-16.
- 86-Lamounier JÁ, Weffort VRS, Parizzi MR, Lamounier FB. Obesidade na adolescência. In: Priore SE; Oliveira RMS; Faria ER; Franceschini SCC; Pereira PF. *Nutrição e saúde na adolescência*. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p.167-72.

- 87- World Health Organization. The challenge of obesity in the Who European region and the strategies for response: summary. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe. 2007.
- 88- Center for Disease Control and Prevention. Childhood Obesity Facts. Prevalence of childhood obesity in the United States, 2011-2012. Disponível em: <http://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>. Acesso em: 20 de janeiro de 2015.
- 89- Rivera JA, González de Cossio T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *The Lancet Diabetes-Endocrinology*. 2014;2(4):321-32.
- 90- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisas de orçamentos familiares: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE. 2010.
- 91- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2009: avaliação do estado nutricional dos escolares do 9º ano do ensino fundamental. Rio de Janeiro: IBGE. 2010.
- 92- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
- 93- Organização Pan-Americana da Saúde. Plano de ação para prevenção da obesidade em crianças e adolescentes. Washington: OPAS. 2014.
- 94- Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad. Saúde Públ.* 2003;19(Supl 1):S181-91.
- 95- Ministério da Saúde. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Brasília: Ministério da Saúde. 2012.
- 96- Lessa I. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9:931-43.
- 97- Barreto SM, Pinheiro ARO, Monteiro CA, Sichieri R, Batista FM, Lotufo P, et al. Análise da estratégia global para alimentação, atividade física e saúde, da Organização Mundial da Saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2005;14(1):41-68.

- 98- Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. *Cad Saúde Publ.* 2004;20(3):698-709.
- 99- Oken E, Gilman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003;11(4):496-506.
- 100- Reynolds RM, Walker BR, Phillips DI, Dennison EM, Fraser R, Mackenzie SM, et al. Programming hypertension: associations of plasma aldosterone in adult men and women with birthweight, cortisol, and blood pressure. *Hypertension.* 2009;53(6):932-36.
- 101- Oliveira RMS, Franceschini SCC, Rosado GP, Priore SE. Influência do estado nutricional pregresso sobre o desenvolvimento da síndrome metabólica em adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):107-12.
- 102- Euser AM, Finken JJ, Keijer-Veen MG, Hille ETM, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):480-87.
- 103- Silveira VMF, Horta BL. Peso ao nascer e síndrome metabólica em adultos: meta-análise. *Rev. Saúde Publ.* 2008;42(1):10-8.
- 104- Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:726-30.
- 105- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl 1):S1344-52.
- 106- Krebs NF, Jacobson MS, American Academy of Pediatrics Committee. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics.* 2003;112(2):424-30.
- 107- Chu NF, Rimm EB, Wang DJ, Liou HS, Shieh SM. Clustering of cardiovascular disease risk factors among obese schoolchildren: The Taipei Children Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998;67(6):1141-46.
- 108- Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study 1922 to 1935. *N. Engl. J. Med.* 1992;327(19):1350-55.

- 109- Guo SS, Chumlea WC. Tracking of body mass index in children in relation to overweight in adulthood. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(Suppl 1):S145-8.
- 110- Gontijo CA, Oliveira RMS, Faria FR, Priore SE. Síndrome metabólica em adolescentes atendidos em Programa de Saúde de Viçosa-MG. *Rev. Bras. Cardiol.* 2010;23(6):324-33.
- 111- Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porramatikul S, et al. Overweight latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2008;31:576-82.
- 112- Oliveira TMS, Faria FR, Faria ER, Pereira PF, Franceschini SC, Priore SE. Estado nutricional, alterações metabólicas e células brancas na adolescência. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(4):351-59.
- 113- Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG, Soares JF, Botter DA. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes: o estudo do coração de Belo Horizonte. *Arq. Bras. Cardiol.* 2006;86(6):408-18.
- 114- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes.* 1998;47(5):699-713.
- 115- Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição Corpórea, alterações Bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(4):464-72.
- 116- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738.
- 117- Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjostrom M. Associations between physical activity, body fat, and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents: The European Youth Heart Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;87(3):586-92.
- 118- Cao YI, Wang YX, Wang DF, Meng X, Zhang J. Correlation between omental TNF- α protein and plasma PAI-1 in obesity subjects. *Inter. J. Cardiol.* 2008;128(3):399-405.

- 119- Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCC, Franceschini SCC, et al. Circunferência da cintura e relação cintura/estatura: úteis para identificar risco metabólico em adolescentes do sexo feminino? *Rev Paul Pediatr.* 2011;29(3):372-7.
- 120- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J. Clin. Invest.* 1995;95(5):2111-29.
- 121- Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2000;44(5):390-96.
- 122- Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Influência da adiposidade sobre o risco inflamatório em pacientes com glicemia de jejum alterada. *Rev Nutr.* 2009;22(3):351-57.
- 123- Libby, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:365-72.
- 124- Sudi KM, Gallistl S, Weinhandl G, Muntean W, Borkenstein MH. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. *Metabolism.* 2000;49(7):890-95.
- 125- Montovani RM, Rios DRA, Moura LCR, Oliveira JM, Carvalho FF, Cunha SB, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24(5-6):361-67.
- 126- Ganz P, Vita JA. Testing vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 2003;108:2049-53.
- 127- Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de Risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(4):301-8.
- 128- Kimlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidiol.* 2001;12:383-9.
- 129- Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):304-12.

- 130- Balagopal P, Ferratini SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation*. 2011;123:1-22.
- 131- Birgel M, Gottschling-Zeller H, Röhrig K, Hauner H. Role of cytokines in the regulation of plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in newly differentiated subcutaneous human adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1682-87.
- 132- Alessi MC, Poggi M, V Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:240-45.
- 133- Halleux CM, Declerck PJ, Tran SL, Detry R, Brichard SM. Hormonal control of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and production in human adipose tissue: stimulation by glucocorticoids and inhibition by catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(11):4097-105.
- 134- Kruithof EK, Declerck PJ, Tran SL, Detry R; Brichard SM. Regulation of plasminogen activator inhibitor I gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost*. 2008;100:969-75.
- 135- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002;3:85-101.
- 136- Mantovani RM. Obesidade na infância e adolescência: evidencia da associação entre o fator de inibição da ativação do plasminogênio 1 e adiposidade visceral. Belo Horizonte. [Dissertação de Mestrado] – Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação dos níveis hormonais com os fatores de risco cardiometabólico, considerando as três fases da adolescência.

3.2 Objetivos Específicos

Relacionar a expressão do mRNA do PAI-1 com os fatores de risco cardiometabólico, considerando as três fases da adolescência.

Determinar a capacidade preditiva de medidas de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência, e associá-los ao risco cardiometabólico, em adolescentes eutróficos com adequado e elevado percentual de gordura corporal e com excesso de peso e de gordura corporal.

Avaliar a relação entre TT, SHBG, GH e IGF-I com marcadores de risco cardiometabólico em adolescentes, segundo sexo, fase da adolescência e estado nutricional.

Relacionar o clustering de fatores de risco cardiometabólico com concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-I, de acordo com sexo e fase da adolescência.

4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento do Estudo

Estudo epidemiológico do tipo transversal, observacional, descritivo e analítico, cuja unidade de estudo é o indivíduo (1).

4.1.1 Casuística

➤ Sujeitos dos Projetos Guarda-Chuvas

O estudo é parte integrante de dois projetos guarda-chuvas intitulados “*Estudo comparativo entre as três fases da adolescência, em relação ao excesso de gordura corporal e aos fatores de risco cardiovascular para síndrome metabólica*”, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), processo N° APQ-01618-10, e “*Influência do estato hormonal e da situação nutricional ao nascer nos fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, nas três fases da adolescência*”, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo N° 485986/2011-6, e pela FAPEMIG, processo N° APQ-00872-12.

Participaram dos projetos 828 adolescentes, de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos, 11 meses e 29 dias, estudantes de escolas públicas e privadas, das áreas urbana e rural do município de Viçosa – Minas Gerais (2).

Desse total, foram excluídos 28 voluntários em função de: uso de medicamento anticonvulsivante (1); história de hipotireoidismo (1); jejum inadequado (2); impossibilidade técnica na coleta de sangue (1); uso de antidepressivo (fluoxetina) (9); história de mielomeningocele (1); presença de câncer no nariz (1); uso de hormônio do crescimento (1); alterações hormonais (3); uso de suplementos e/ou vitaminas (5); gravidez anterior (2); pé imobilizado com gesso (1). Ressalta-se que todos estes adolescentes fizeram a avaliação antropométrica e da composição corporal, e sempre que possível, os exames bioquímicos, recebendo seus resultados e acompanhamento nutricional (2).

A distribuição, por sexo e faixa etária da amostra total está apresentada na **Tabela 1**.

Tabela 1. Distribuição dos adolescentes avaliados nos projetos guarda-chuvas, de acordo com o sexo e fase da adolescência.

Fase	Idade	Sexo Feminino		Sexo Masculino
	(anos)	n (%)	n (%)	n (%)
Fase Inicial	10-13	336 (42)	157 (19,6)	179 (22,3)
Fase Intermediária	14 –16	229 (28,6)	134 (16,8)	95 (11,9)
Fase Final	17-19	235 (29,4)	123 (15,4)	112 (14,0)
Amostra Total	10-19	800 (100)	414 (51,8)	386 (48,2)

Fonte: Faria (2).

4.1.2 Critérios de inclusão

Os critérios gerais de inclusão considerados foram:

1) Não relatar infecções e/ou inflamações agudas e doenças crônicas não transmissíveis; 2) não fazer uso de medicamentos ou suplementos, que alterassem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e da pressão arterial; 3) não fazer uso regular de diuréticos/laxantes; 4) não fazer uso de anticoncepcional há menos de 2 meses, no caso do sexo feminino; 5) não fazer uso de marcapasso ou prótese; 6) não ter participado de pesquisas/consultas relacionadas à nutrição nos últimos seis meses e não relatar gravidez (2,3).

Outros critérios de inclusão utilizados para elaboração dos artigos originais foram: não ser tabagista (**artigos originais 1, 3 e 4**); não apresentar baixo peso, de acordo com a OMS (4) (**artigo original 2**); não fazer uso de anticoncepcionais e não apresentar baixa estatura, de acordo com a OMS (4) (**artigos originais 3 e 4**); não apresentar processos inflamatórios caracterizados por valores da proteína C reativa ultrasensível > 10 mg/mL (5) (**artigo original 3**).

4.1.3 Cálculo e Seleção da Amostra e Sub-amostra

O tamanho amostral dos projetos guarda-chuvas foi calculado utilizando o programa Epi Info[®], versão 3.5.4, a partir de fórmula específica para estudos transversais. Para o cálculo da amostra considerou-se população infinita (999.999.999), prevalência de 50% (6), uma vez que o estudo considera como desfecho múltiplos fatores de risco cardiometabólico, erro tolerado de 5% e nível de confiança de 99%, totalizando amostra de 663 adolescentes. A este cálculo acrescentou-se 10% para

recuperar possíveis perdas e 10% para controle de fatores de confusão, totalizando 796 adolescentes (2).

Para o atendimento do objetivo de avaliar o estatus hormonal e a expressão do mRNA do PAI-1, calculou-se uma sub-amostra considerando população de 11.898 adolescentes, na faixa etária de estudo, residentes nas áreas urbana e rural de Viçosa-Minas Gerais, segundo último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (7), prevalência de 50%, (6), erro tolerado de 5% e nível de confiança de 95%, totalizando amostra de 372 adolescentes.

Especificamente para análise da expressão do mRNA do PAI-1, acrescentou-se 7% a amostra de 372 adolescentes, para recuperar possíveis perdas referente à qualidade das amostras biológicas, totalizando 398 adolescentes.

De acordo com o Censo Escolar (8), o município de Viçosa – Minas Gerais possui 28 instituições de ensino fundamental e médio³, com estudantes matriculados na faixa etária de interesse, sendo: seis privadas, uma pública federal, dez públicas estaduais e 11 públicas municipais, das quais oito são rurais. A instituição de ensino federal foi excluída de participar do projeto, uma vez que eram desenvolvidas nas suas dependências, atividades de educação alimentar e nutricional e acompanhamento individualizado dos estudantes, o que poderia interferir nos resultados (2).

Desta forma, participaram da seleção da amostra os estudantes das 27 instituições de ensino. Primeiramente, a equipe esclareceu os objetivos e a metodologia do estudo aos diretores e solicitou permissão para divulgação do projeto e entrega do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Apêndice A**) nas salas de aula do ensino fundamental (quarto/quinto ano até o oitavo/nono ano) e do ensino médio (primeiro até o terceiro ano) (2).

Os interessados em participar do estudo entregaram o TCLE assinado pelo próprio adolescente, e no caso de menores de 18 anos, também pelo seu responsável, aos membros da equipe, nos dias previamente agendados (2).

Os adolescentes foram selecionados por amostragem aleatória simples (9). Para tanto, elaborou-se uma planilha eletrônica no Microsoft Office Excel[®] 2007, atribui-se um número de ordem para cada voluntário e, utilizando-se a função “aleatória”, procedeu-se ao sorteio, por escola, entre aqueles que entregaram o TCLE assinado, respeitando-se a proporcionalidade de sexo e faixa etária estabelecida no estudo. Embora buscou-se manter a proporcionalidade do número de alunos por escola, sexo e

³ Escolas públicas e privadas de ensino fundamental, com 5ª a 8ª série para sistemas com oito anos de duração, ou, do 6º ao 9º ano para sistemas com nove anos de duração, e de ensino médio, localizadas nas áreas urbana e rural do município de Viçosa-MG.

faixa etária, nem sempre foi possível, devido a não participação dos alunos ou a não autorização dos menores por parte dos pais ou responsáveis (2). Nos casos em que o voluntário tenha sido sorteado mais de uma vez, desconsiderou-se o resultado e selecionou-se o sorteado subsequente (3).

A tentativa de contato com o indivíduo sorteado foi de até três vezes, por telefone ou na própria escola. Nos casos de desistência em participar do estudo ou quando não se obteve sucesso no contato, realizou-se novo sorteio (2,3).

Para os sorteados interessados em participar do estudo, agendou-se avaliação nutricional e coleta de sangue na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV) e explicou-se as recomendações para realização da composição corporal e dos exames bioquímicos (**Apêndice B**) (2,3).

A **Figura 1** apresenta as etapas da seleção amostral.

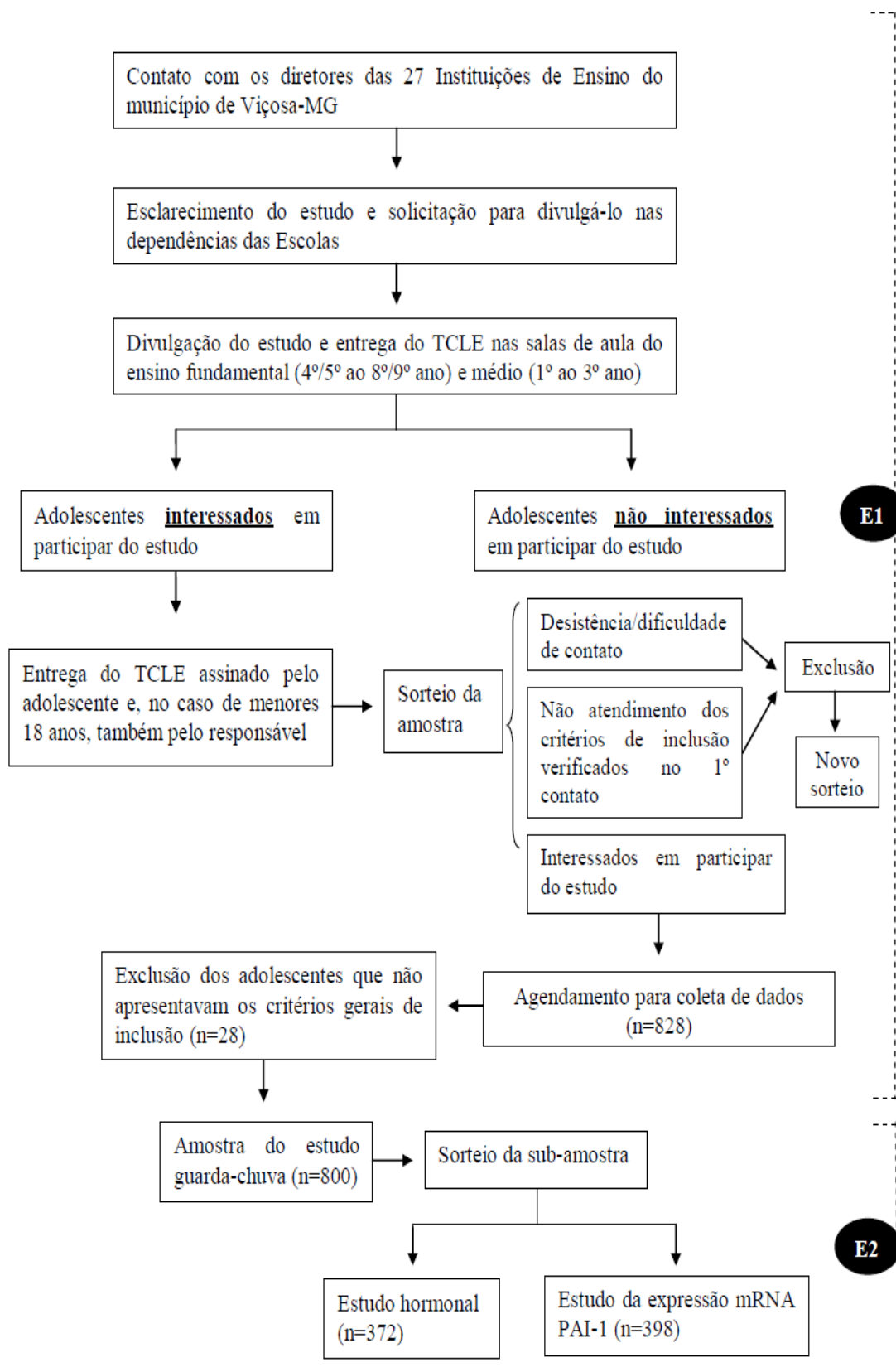


Figura 1. Etapas da seleção amostral.

TCLE = termo de consentimento livre e esclarecido; **E1 = Etapa 1:** etapa de seleção da amostra comum aos estudos integrantes dos projetos guarda-chuvas; **E2 = Etapa 2:** etapa de seleção da sub-amostra específica para o estudo que analisou os hormônios e a expressão de mRNA PAI-1.

4.2 Material e Métodos

4.2.1 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada entre março de 2010 e abril de 2012, na Divisão de Saúde/UFV. No período entre 07 horas e 09 horas e 30 min da manhã foram realizadas as medidas antropométricas e de composição corporal no setor de Nutrição, por quatro nutricionistas e por graduandas do curso de Nutrição/UFV, e coletado o sangue para análises bioquímica, hormonal e da expressão do mRNA do PAI-1 no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde/UFV. Os resultados da avaliação antropométrica e nutricional foram anotados em formulário específico do projeto (**Apêndice C**) (2,3).

Ao final da avaliação, agendou-se consulta nutricional, realizada no período da tarde pelas nutricionistas da equipe, para entrega dos resultados das avaliações bioquímicas, antropométricas e de composição corporal; aferição da pressão arterial; preenchimento de questionários socioeconômico e de frequência de consumo alimentar⁴ e realização de orientações sobre alimentação saudável (2,3).

Todos os adolescentes tiveram atendimento nutricional individualizado, conforme suas necessidades. Aqueles que ainda necessitavam de acompanhamento nutricional ao final do estudo foram encaminhados para o Programa de Atenção à Saúde do Adolescente (PROASA), que funciona na Divisão de Saúde/UFV (2,3).

A **Figura 2** apresenta as etapas da coleta de dados.

⁴ Questionários utilizados nos projetos guarda-chuvas.

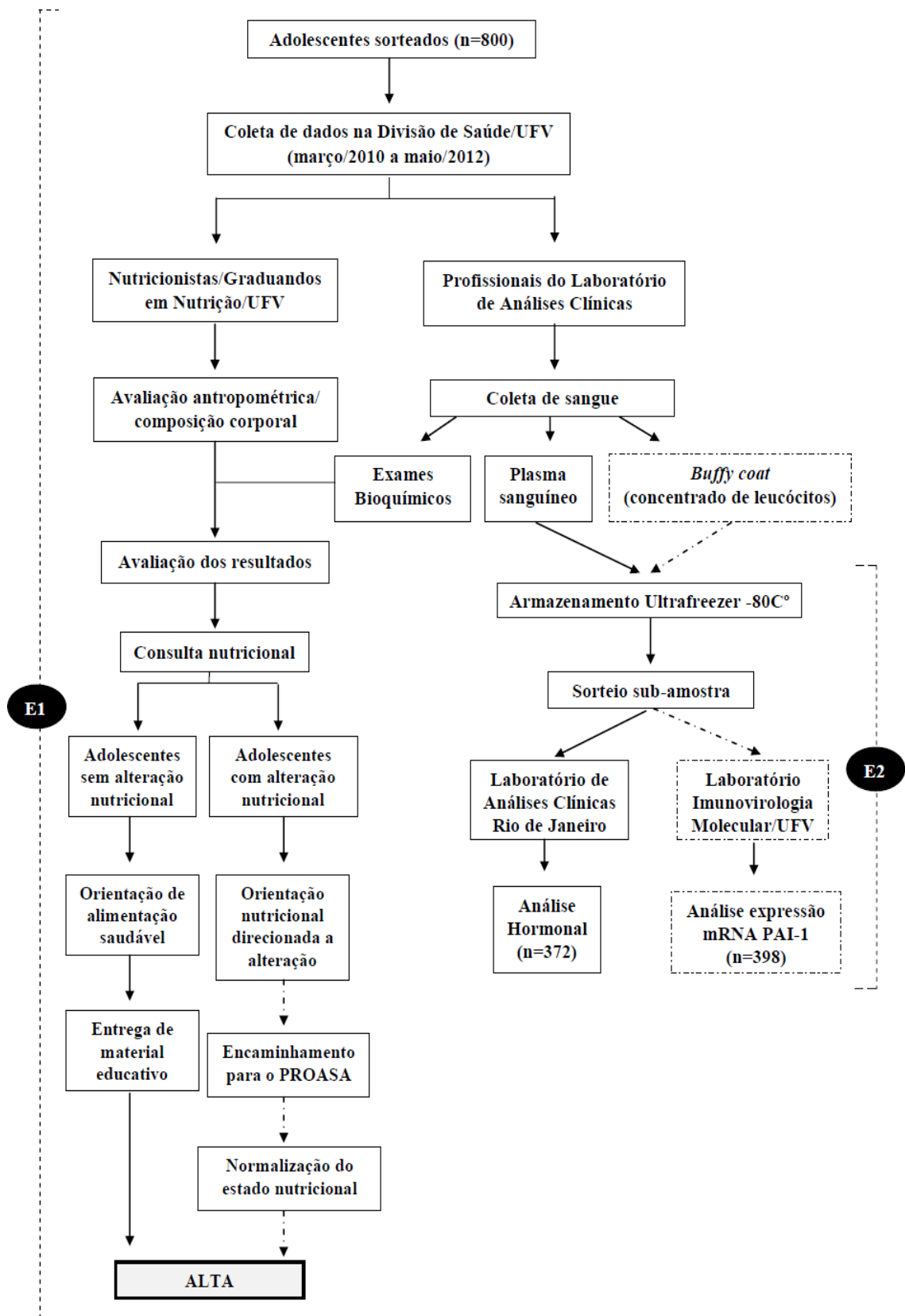


Figura 2. Etapas da coleta de dados.

E1 = Etapa 1: etapa comum aos estudos integrantes dos projetos guarda-chuvas. **E2 = Etapa 2:** etapa específica do estudo que analisou os hormônios e a expressão de mRNA PAI-1.

4.2.2 Variáveis do Estudo

4.2.2.1 Antropometria

➤ **Peso**

O peso foi aferido segundo as técnicas propostas pela OMS (10), utilizando balança digital eletrônica portátil, com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50 g, sendo verificada, semanalmente, a calibragem com peso padrão. No momento da avaliação os adolescentes estavam com roupas leves e solicitou-se retirar relógios, adornos, carteiras, chaves, celular e outros objetos que pudessem interferir no peso.

➤ **Estatura**

A estatura foi aferida em duplicata, segundo as técnicas propostas pela OMS (10), utilizando estadiômetro portátil, com extensão de 2,13 m e resolução de 0,1 cm. A leitura foi realizada, no centímetro mais próximo, ao se encostar o cursor com o indicador de leitura no ponto mais alto da cabeça. Admitiu-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas, sendo utilizada a média como resultado final.

➤ **Índice de Massa Corporal (IMC)**

O IMC foi calculado por meio da fórmula: [peso corporal (kg) / estatura (m)²] (10). Classificou-se o estado nutricional dos adolescentes utilizando o índice IMC/idade, em escore-z, de acordo com sexo e idade, conforme referência antropométrica da OMS (4) (**Anexo 2**), cujos valores críticos estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adolescentes, em escore-z, segundo a OMS (4).

Classificação do Estado Nutricional	Valores Críticos IMC/idade
Baixo Peso	< Escore-z -2
Eutrófico	≥ Escore-z -2 e < Escore-z +1
Sobrepeso	≥ Escore-z +1 e < Escore-z +2
Obesidade	≥ Escore-z +2

Fonte: OMS (4).

Os adolescentes que apresentaram sobrepeso ou obesidade foram agrupados e denominados “excesso de peso”.

Com base nos valores de peso (kg) e gordura corporal (kg) calculou-se os índices derivados: IMC de gordura corporal (IMC-GC) = [gordura corporal (kg) / estatura (m)²] e IMC de massa livre de gordura (IMC-MLG) = [(Peso (kg) – gordura corporal (kg)) / estatura (m)²] (11).

4.2.2.2 Composição Corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada no período entre 7 horas e 9 horas e 30 min da manhã, na Divisão de Saúde/UFV, utilizando-se o equipamento de bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), com capacidade de 250 Kg e precisão de 100 g (**Figura 3A**), validado para esta população com base no padrão de referência DEXA (Absortometria de Raios-X de Dupla Energia) (Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Diegem, Belgium) (2,12). Todos os participantes encontravam-se em jejum de pelo menos 12 horas e seguindo o protocolo de avaliação (**Quadro 2**), conforme recomendações realizadas no momento do agendamento e confirmadas no dia do exame (**Apêndice B**) (2,3).

➤ Bioimpedância Elétrica Vertical com Oito Eletrodos Táteis

A avaliação da composição corporal utilizando-se a bioimpedância elétrica vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), foi realizada com o indivíduo descalço, vestindo roupas leves e sem adornos metálicos (2,3,13) (**Figura 3**).

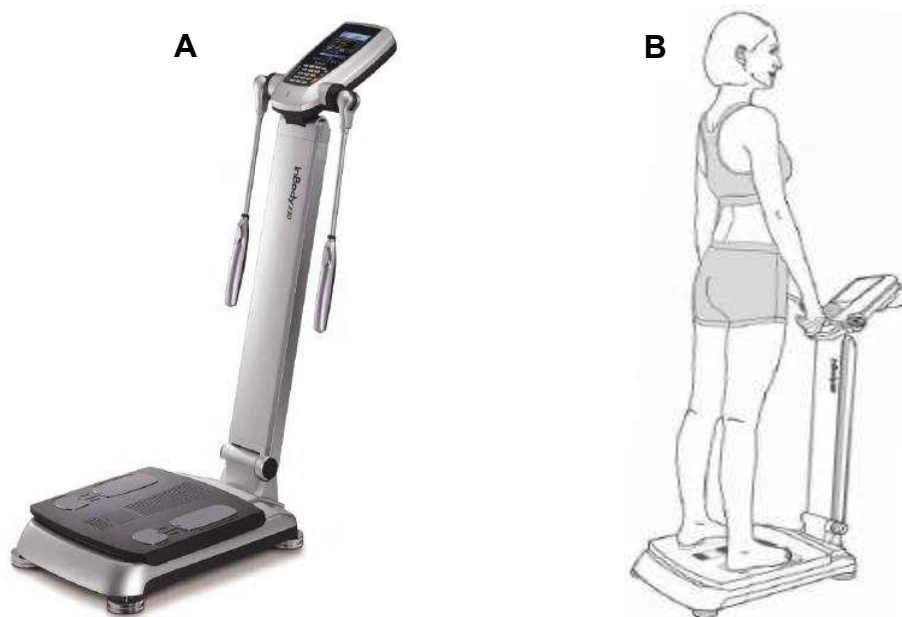


Figura 3. A) Aparelho de bioimpedância elétrica vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®]. **B)** Posicionamento correto para realização do teste.

Fonte: <http://www.inbody.pt/files/InBody230.pdf>; Manual de Utilização (13).

Inicialmente, o adolescente subiu na plataforma da bioimpedância elétrica, adequando-se os pés sobre os dois conjuntos de eletrodos da base, e permaneceu imóvel para que seu peso fosse estabilizado e fixado pelo equipamento. Em seguida, o avaliador digitou os dados referentes a idade, estatura e sexo na tela do equipamento. Posteriormente, o adolescente segurou com os cinco dedos da mão a haste com a superfície do eletrodo e abduziu os braços em torno de 15° a partir do corpo (3,13) (**Figuras 3b, 4**).

Durante a avaliação, o adolescente foi orientado a permanecer imóvel, relaxado e sem soltar os dedos da haste com a superfície de eletrodos. Após concluída a avaliação, o equipamento emitiu um sinal sonoro e na tela a mensagem de conclusão. O adolescente foi orientado a descer do equipamento e retornar com os eletrodos na posição inicial (3,13). Os resultados foram impressos em formulário específico para cada adolescente (**Anexo 3**).

A avaliação da composição corporal pelo InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), foi realizada utilizando-se a etnia “hispanico”, uma vez que não houve diferença estatística entre os valores de percentual de gordura corporal obtida pelas etnias caucasiano, hispanico e outros neste grupo populacional (3).

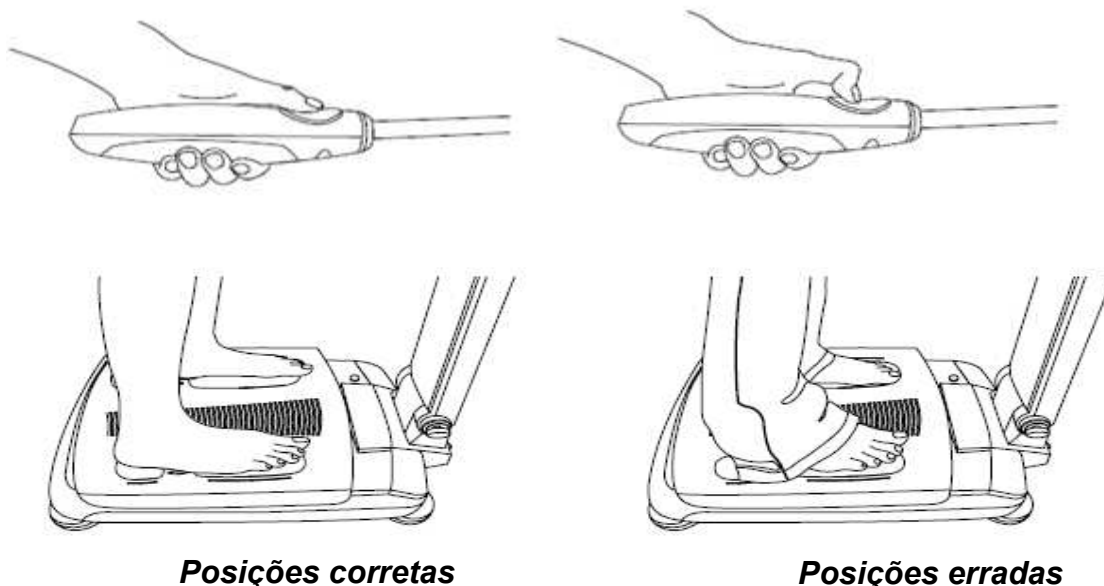


Figura 4. Posicionamento das mãos e dos pés para realização do teste de bioimpedância elétrica InBody 230®.

Fonte: Manual de Utilização (13).

Quadro 2. Protocolo para avaliação da composição corporal utilizando bioimpedância elétrica tetrapolar vertical.

Recomendações	Referências
Não estar no período menstrual (no mínimo 7 dias antes ou após a menstruação).	Gleichauf & Roe (1989)
Jejum absoluto de 12 horas anteriores à realização do exame.	Slinder & Hulthen (2001)
Não realizar exercício físico extenuante nas 12 horas anteriores ao exame.	Manual de Utilização (2005)
Não consumir bebida alcoólica 48 horas antes ao exame.	Manual de Utilização (2005)
Não fazer uso de diuréticos pelo menos 7 dias antes ao exame.	NIH Technol Assess Statement (1994)
Urinar 30 minutos antes do exame.	NIH Technol Assess Statement (1994)
Não utilizar acessórios metálicos durante o exame.	Manual de Utilização (2005)

Fonte: Barbosa (14).

O percentual de gordura corporal foi classificado, segundo Lohman (15) (**Quadro 3**). Os adolescentes do sexo feminino e masculino com percentual de gordura

corporal $\geq 25\%$ e $\geq 20\%$, respectivamente, foram classificados com excesso de gordura corporal (15).

Quadro 3. Classificação do percentual de gordura corporal de adolescentes, de acordo com sexo, segundo Lohman (15).

Classificação	% Gordura Corporal-Sexo	
	Feminino	Masculino
Baixo peso	< 15%	< 10%
Eutrofia	$\geq 15\%$ e < 25%	$\geq 10\%$ e < 20%
Risco de sobrepeso	$\geq 25\%$ e < 30%	$\geq 20\%$ e < 25%
Sobrepeso	$\geq 30\%$	$\geq 25\%$

Fonte: Lohman (15).

4.2.2.3 Perímetros Corporais e Índices de Localização de Gordura Corporal

➤ Perímetros Corporais

Os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) foram aferidos utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2 metros, dividida em centímetros e subdivida em milímetros, tomando-se cuidado para não comprimir as partes moles.

O PC foi obtido durante a expiração normal, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca (**Figuras 3**) e o PQ foi aferido na região glútea, circundando a maior circunferência horizontal entre a cintura e os joelhos, segundo as técnicas propostas pela OMS (16) (**Figura 3**).

A leitura foi realizada em duplicata, no centímetro mais próximo, por um único avaliador previamente treinado. Admitiu-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas, sendo utilizada a média como resultado final.

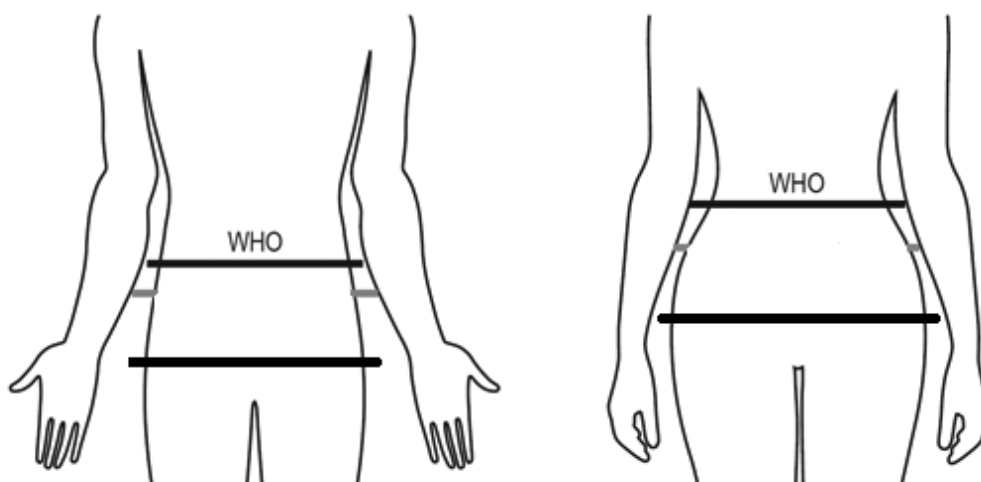


Figura 5. Localização dos perímetros da cintura e do quadril, de acordo com as técnicas da OMS (16).

Fonte: Adaptado de Patry-Parisien, Shields, Bryan (17).

➤ **Relação Cintura-Quadril e Relação Cintura-Estatura**

Com base nos valores médios das medidas do PC, do PQ e da estatura, calculou-se os índices: relação cintura-quadril (RCQ) = [valor médio do PC (cm) / valor médio do PQ] e a relação cintura-estatura (RCE) = [valor médio do PC (cm) / valor médio da estatura (cm)].

Considerou-se $RCE \geq 0,5$ como indicativo de aumento do risco cardiovascular (18).

4.2.2.4 Parâmetros Bioquímicos

As análises bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde/UFV, entre 07 horas e 30 min e 09 horas da manhã. Após jejum de 12 horas, coletou-se 12 mL de amostra de sangue, por punção venosa, com seringas descartáveis.

As análises do perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicerídeos), glicemia de jejum e ácido úrico foram feitas no referido laboratório. As concentrações de insulina foram dosadas em laboratório de referência na cidade de Cascavel – Paraná e as concentrações de PCR-us, TT, SHBG, GH e IGF-I em laboratório na cidade do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro.

4.2.2.5 Perfil Lipídico

As análises do perfil lipídico foram realizadas no soro sanguíneo, após o material ter sido centrifugado em centrífuga Excelsa® II modelo 206 BL (FANEM®, São Paulo, SP, Brasil), por 10 minutos, a 3.500 rpm. O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus® (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) e o LDL calculado pela fórmula de Friedwald (19). Classificou-se o perfil lipídico de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (20) (**Quadro 4**) e considerou-se como inadequado, os valores limítrofes e elevados (2,3).

Quadro 4. Classificação dos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos.

Parâmetros	Desejável	Limítrofe	Elevado
Colesterol Total (mg/dL)	<150	150 – 169	≥170
LDL (mg/dL)	<100	100 – 129	≥130
HDL (mg/dL)	≥45	-	-
Triglicerídeos (mg/dL)	<100	100 – 129	≥130

Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (20).

4.2.2.6 Glicemia de Jejum

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da glicose-oxidase utilizando-se o equipamento automático Cobas Mira Plus® (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland). Considerou-se glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL como alterada, conforme critério proposto pela Associação Americana de Diabetes (21).

4.2.2.7 Insulina de Jejum

A insulina de jejum foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência. Considerou-se insulina plasmática de jejum $\geq 15\mu\text{U/mL}$ como alterada, conforme a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência (22).

4.2.2.8 Resistência Insulínica

A resistência insulínica foi calculada por meio da fórmula: HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) = [(insulina de jejum ($\mu\text{U/mL}$) x

glicemia de jejum⁵ (mmol/L)]/22,5]. Considerou-se HOMA-IR $\geq 3,16$ como presença de resistência insulínica, conforme a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência (22).

4.2.2.9 Ácido úrico

O ácido úrico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico utilizando-se o equipamento automático BS 2200 E[®] (Quibasa/Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil). Considerou-se níveis séricos elevados de ácido úrico valores \geq percentil 90, para cada fase da adolescência e sexo (2,23).

4.2.2.10 Leucograma

A contagem do número de leucócitos foi feita pelo método de impedância elétrica utilizando-se o equipamento automático Coulter T890[®] (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA).

4.2.2.11 Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-us)

A PCR-us foi dosada por nefelometria utilizando-se o analisador automático DiaSorin-Liaison[®] (DiaSorin, Inc., Stillwater, MN, USA). Considerou-se risco cardiovascular elevado valores $> 0,3$ mg/dL e processos inflamatórios agudos valores > 10 mg/mL (4).

4.2.2.12 Hormônios

As análises hormonais foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas de referência no Rio de Janeiro-RJ, que possui convênio com o Laboratório da Divisão de Saúde/UFV.

No momento das análises, as amostras de plasma, que se encontravam conservadas no ultrafreezer a -80°C , foram transportadas sob refrigeração até o referido Laboratório para análise.

As dosagens de TT, SHBG, GH e IGF-I foram realizadas em duplicata, pela técnica de imunoenensaio de quimioluminescência, utilizando-se o analisador automático UniCel[®] DxI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA).

⁵ Glicemia de jejum (mmol/L) = glicemia (mg/dL) x 0,05551

No caso do sexo feminino, a TT e a SHBG foram determinadas independente do ciclo menstrual, uma vez que variam pouco ao longo do ciclo (24).

4.2.2.13 Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (PAI-1)

A quantificação do mRNA do PAI-1 foi feita utilizando-se a técnica quantitativa Real-Time Polymerase Chain Reaction. Após análise do hemograma completo⁶, o sangue venoso foi centrifugado a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com Ácido Etilenodiamino Tetra-acético – EDTA) e coletado o buffy coat (concentrado de leucócitos), que foi armazenado a -80 °C, até o momento das análises, realizadas no Laboratório de Imunovirologia Molecular, do Departamento de Biologia Geral/UFV.

➤ Extração do RNA total

O RNA total da amostra de buffy coat foi extraído utilizando o reagente Trizol[®] (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), de acordo com o protocolo da bula do fabricante adaptado:

- 1) Em um eppendorf de 1,5 mL, adicionar o buffy coat, 350 µL de tampão de Solução Salina Tamponada (PBS) e 750 µL de Trizol[®]. Incubar a temperatura ambiente por 5 minutos.
- 2) Adicionar 150 µL de clorofórmio, agitando manualmente por 15 segundos e em seguida incubar à temperatura ambiente por 2 minutos.
- 3) Centrifugar a amostra (12.000 g por 15 minutos à 4 °C), transferir a fase aquosa para outro eppendorf de 1,5 mL e adicionar 380 µL de isopropanol.
- 4) Incubar a amostra por 10 minutos à temperatura ambiente e centrifugar (12.000 g por 10 minutos à 4 °C).
- 5) Desprezar o sobrenadante e lavar o precipitado com 750 µL de etanol gelado (75%) e manter a solução armazenada a -70 °C overnight.
- 6) Centrifugar a amostra (7.500 g por 10 minutos à 4 °C), desprezar cuidadosamente o sobrenadante e secar o precipitado à temperatura ambiente, por aproximadamente 30 minutos.
- 7) Suspender o precipitado com 20 µL de água ultrapura e incubar por 15 minutos à 37 °C, para facilitar a solubilização do RNA extraído.

⁶ Exame utilizado nos projetos guarda-chuvas.

A concentração e a pureza do RNA foi determinada por densidade óptica em espectrofotômetro Thermo Scientific NanoDrop 2000 UV-Vis[®] (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE, USA).

➤ **Confeção do DNA complementar (cDNA)**

O cDNA foi confeccionado utilizando-se 2 µg de mRNA extraído, por meio da reação da enzima transcriptase reversa (Promega Corporation, Madison, WI, USA), conforme protocolo descrito pelo fabricante:

- 1) Em um eppendorf de 1,5 mL, adicionar 2 µg de RNA total;
- 2) Acrescentar 1µL do primer randômico;
- 3) Completar com água ultrapura (se volume total < 15mL);
- 4) Incubar em banho seco a 70 °C por 5 minutos;
- 5) Imediatamente colocar no gelo por 2 minutos;
- 6) Realizar spin rápido;
- 7) Adicionar 5 µL de buffer, 0,5 µL de desoxirribonucleotídeo trifosfato (dNTP) e 1 µL da enzima transcriptase reversa;
- 8) Realizar spin mais demorado;
- 9) Incubar a 37 °C em banho seco por 60 minutos;
- 10) Armazenar a -20 °C.

A concentração e a pureza do DNA foi determinada por densidade óptica em espectrofotômetro Thermo Scientific NanoDrop 2000 UV-Vis[®] (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE, USA).

A quantificação do mRNA de PAI-1 foi realizada por meio da técnica quantitativa Real-Time Polymerase Chain Reaction, utilizando-se o sistema de quantificação por fluorescência Fast Eva Green Master Mix[®] (Biotium Inc., Hayward, CA, USA).

As sequências dos primers utilizados (sense e antisense) estão descritas no **Quadro 5** (25).

As médias dos valores das duplicatas do Ct (cycle threshold) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão do gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β-actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (26).

Quadro 5. Sequência dos primers humanos PAI-1 e β -actina.

Gene	Sequências sense e antisense	Tamanho do fragmento, pb
PAI-1	TGC TGG TGA ATG CCC TCT ACT CGG TCA TTC CCA GGT TCT CTA	399
β -actina	CGT ACC ACT GGC ATC GTG AT GTG TTG GCG TAC AGG TCT TTG	452

Fonte: Castelló et al. (25).

4.2.2.14 Avaliação Clínica

➤ Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida de acordo com o protocolo da VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (27), utilizando-se monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron® Model HEM-741 CINT, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).

As medidas de pressão arterial foram obtidas em ambos os braços, sendo repetida duas vezes no braço com maior valor de pressão arterial, com intervalo de 1 minuto entre elas, estando o indivíduo na posição sentada. Considerou-se como pressão arterial real a média das duas últimas medidas. Nos casos em que as pressões sistólica e/ou diastólica apresentaram diferenças superior a 4 mmHg, foram realizadas novas aferições até que se obtivessem medidas com diferença inferior (27).

Classificou-se a pressão arterial sistólica e diastólica, de acordo com idade, sexo e percentis de estatura (**Anexo 4**), conforme estabelecido pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (27) e descrito no **Quadro 6**. Considerou-se como inadequado, os valores limítrofes e alterados (2,3).

Quadro 6. Classificação da pressão arterial em adolescentes.

Classificação	Critérios*
Normotenso	PAS e PAD < percentil 90
Limítrofe	PAS ou PAD entre percentis 90 e 95 ou se PA exceder 120/80 mmHg sempre < percentil 90 até < percentil 95
Hipertensão Estágio 1	Percentil 95 a 99 mais 5 mmHg
Hipertensão Estágio 2	PA > percentil 99 mais 5 mmHg

*Para idade, sexo e percentil de estatura

Nota: Qualquer valor igual ou superior a 120/80 mmHg, mesmo que inferior ao percentil 95, foi avaliado como limítrofe (27).

PA = pressão arterial; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (27).

Os adolescentes que apresentaram medidas de pressão arterial alteradas foram encaminhados ao serviço de enfermagem da Divisão de Saúde/UFV, para confirmação do resultado, por meio da técnica auscultatória, com uso de esfigmomanômetro aneróide. Agendou-se nova consulta nutricional para repetir a medida e, conforme a necessidade, encaminhou o adolescente para avaliação médica (3).

Manteve-se a média da pressão arterial obtida na primeira consulta, para as novas medidas de pressão arterial que apresentaram valores iguais ou superiores a média inicial, caso contrário, considerou-se a média obtida na segunda consulta (3).

4.3 Retorno aos Participantes

O retorno aos participantes do estudo foi realizado no momento da consulta com os nutricionistas da equipe, quando se informou sobre os resultados referentes ao seu estado nutricional e clínico, orientou-se sobre alimentação saudável, entregou-se formulário de retorno (**Apêndice E**) e material educativo.

Todos os adolescentes tiveram atendimento nutricional individualizado, conforme sua necessidade. Aqueles que, ao final do estudo, ainda necessitavam de acompanhamento nutricional, foram encaminhados para o PROASA, que funciona na Divisão de Saúde/UFV.

Além das orientações nutricionais individualizadas, realizou-se nas escolas palestras educativas na área de nutrição e saúde para estudantes e entregou-se relatórios sobre o estado nutricional dos adolescentes para cada instituição de ensino participante do estudo e para as Secretarias de Educação e Saúde do município de Viçosa – Minas Gerais, como forma de direcionar ações de promoção da saúde e prevenção de doenças específicas para adolescentes.

4.4 Aspectos Éticos

Conforme as normas da Resolução N° 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre as diretrizes das pesquisas com seres humanos, o projeto foi aprovado em 11 de dezembro de 2012, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (N° 170/2012) (**Anexo 5**).

Todos os adolescentes participaram do estudo mediante a assinatura do TCLE, e no caso de menores de 18 anos, também mediante a assinatura do seu responsável. Ressalta-se que todos os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos e métodos do estudo, seus benefícios e possíveis riscos e/ou incômodos (desconfortos) antes do início do estudo e respeitou-se o direito do adolescente ou da família de recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

4.5 Tratamento Estatístico

O banco de dados foi duplamente digitado no Microsoft Office Excel[®] 2007 e a verificação da consistência dos dados foi realizada utilizando-se o comando “*data compare*” do programa Epi Info[®], versão 3.5.4. Para análise dos dados utilizou-se os programas estatísticos SigmaPlot[®] for Windows, versão 3.5; Statistical Package for the Social Sciences[®] for Windows, versão 12.0 e STATA[®], versão 11.0.

Os dados foram submetidos à análise univariada, bivariada e multivariada. Aplicou-se testes paramétricos e não paramétricos conforme a distribuição das variáveis na curva de Gauss. O nível de significância adotado para a hipótese de nulidade foi de $\alpha = 0,05$.

- **Estatística descritiva (univariada):** analisa cada variável separadamente, por meio da distribuição de frequências (absoluta e relativa), medidas de tendência central (estimativas de média e mediana) e de dispersão (desvio padrão, mínimo e máximo) (28). Utilizou-se desta análise para descrever a idade e as variáveis antropométricas, bioquímicas, hormonais, clínica e de expressão do mRNA do PAI-1.
- **Teste de Kolmogorov-Smirnov:** teste de normalidade (28) utilizado para verificar a distribuição gaussiana da idade e das variáveis antropométricas, bioquímicas, hormonais, clínica e de expressão do mRNA do PAI-1, para posterior aplicação dos testes paramétricos (distribuição normal) ou não paramétricos (distribuição não normal).

- **Teste t de Student ou Mann-Whitney:** para comparar duas amostras independentes, cujas variáveis apresentaram distribuição normal ou não normal, respectivamente (28). Utilizou-se para comparar:
 - Variáveis antropométricas, hormonais, clínica e de expressão do mRNA do PAI-1 entre os sexos feminino e masculino, para cada fase da adolescência (**artigo original 1**);
 - Variáveis antropométricas, hormonais e clínica entre adolescentes com e sem excesso de peso, para cada fase da adolescência (**artigo original 3**).

- **Análise de variância (ANOVA) one-way ou Teste de Kruskal-Wallis:** para comparar três ou mais amostras independentes, cujas variáveis apresentaram ou não distribuição normal, respectivamente. Os resultados significantes foram complementados pelo teste de Tukey, no caso da ANOVA one-way, e pelo teste de comparações múltiplas de Dunn's, no caso do teste de Kruskal-Wallis, a fim de identificar os grupos que diferiram entre si (28). Utilizou-se para comparar:
 - Variáveis antropométricas, hormonais, clínica e de expressão do mRNA do PAI-1 entre as três fases da adolescência (**artigos originais 1, 2 e 4**).

- **Correlação linear de Pearson ou de Spearman:** avalia a intensidade da associação existente entre duas variáveis numéricas. Utilizou-se correlação linear de Pearson quando as duas variáveis foram paramétricas e correlação de Spearman, no caso em que pelo menos uma variável foi não paramétrica (28).
 - Avaliou a correlação parcial entre parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínico e de expressão do mRNA de PAI-1 (**artigo original 1**);
 - Estimou a correlação entre as variáveis antropométricas, bioquímicas, inflamatórias e clínica com os níveis hormonais, para cada fase da adolescência e segundo o estado nutricional (com ou sem excesso de peso) (**artigo original 3**).

- **Sensibilidade:** capacidade que o teste possui de identificar corretamente os indivíduos doentes. Corresponde à probabilidade de um indivíduo doente ser classificado como tal pelo teste (29,30).

- **Especificidade:** capacidade que o teste possui de identificar corretamente os indivíduos saudáveis. Corresponde à probabilidade de um indivíduo sadio ser classificado como tal pelo teste (29,30).
- **Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve):** determinou-se a área abaixo da curva ROC (area under curve, AUC) para verificar o poder preditivo e de discriminação das medidas e índices de localização da gordura corporal (PC, PQ, RCQ, RCE) nos diagnósticos dos parâmetros bioquímicos e clínico, em cada fase da adolescência. A hipótese de nulidade foi aceita, caso o valor da AUC fosse igual a 0,50 (29). Adotou-se intervalo de confiança de 95% (**artigo original 2**).
- **Razão de Chances (Odds Ratio):** medida de associação entre duas variáveis categóricas, que avalia se a chance de desenvolver a doença no grupo de expostos é maior ou menor do que no grupo de não-expostos (31). Utilizou-se para associar:
 - Excesso de gordura corporal e fases da adolescência, de acordo com o sexo (**artigo original 1**).
- **Regressão linear simples e múltipla:** técnica utilizada para explorar a relação linear entre duas ou mais variáveis, respectivamente. Avaliou-se a distribuição dos resíduos utilizando o teste Shapiro-Wilk e o gráfico de histograma, para assegurar uma boa especificação do modelo, bem como permitir a utilização das estatísticas t e F. Verificou-se a presença de heterocedasticidade utilizando o teste de White e o gráfico de dispersão, sendo utilizada a matriz de variância consistente modificada para pequenas amostras para a correção das estimativas dos erros padrões. Utilizou-se o fator de inflação da variância como indicador de multicolinearidade. A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald, retirando-se do modelo múltiplo as variáveis não significantes (3,32).
 - As relações que apresentaram coeficiente β com valores de $p \leq 0,20$, na regressão linear simples, foram selecionadas para o modelo múltiplo, elaborado a partir do critério forward (**artigos originais 1 e 3**).
 - A regressão linear múltipla foi utilizada para avaliar a relação entre a expressão do mRNA de PAI-1 (variável dependente) e fatores de risco cardiovascular (variáveis independentes) (**artigo original 1**) e para avaliar

a relação dos parâmetros bioquímicos (variáveis dependentes) com as variáveis antropométricas, hormonais, inflamatórias e clínica, para cada fase da adolescência e sexo (variáveis independentes) (**artigo original 3**).

- **Regressão de Poisson com variância robusta:** tipo específico de modelos lineares generalizados (MLG), que tem por característica a análise de dados contados na forma de proporções ou razões de contagem podendo seus coeficientes serem expressos por razão de prevalência. Utilizou-se regressão de Poisson com variância robusta, uma vez que esta técnica foi aplicada a dados binomiais (33,34).
 - A regressão de Poisson foi utilizada para avaliar a associação entre os fatores de risco cardiovasculares (variáveis dependentes) e medidas de localização de adiposidade central (variáveis independentes) (**artigo original 2**).

- **Análise fatorial por componentes principais:** análise multivariada exploratória, a qual permite que um conjunto de variáveis correlacionadas seja reduzida em fatores não correlacionados constituído por subconjuntos destas variáveis. A adequação dos dados para a análise fatorial foi confirmada pelos testes Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO) e Bartlett Test of Sphericity (BTS), sendo aceito valores do KMO $> 0,6$. A rotação ortogonal varimax foi utilizada para obtenção de fatores interpretáveis. Reteve-se no modelo os fatores que apresentaram autovalores > 1 , de acordo com o gráfico screeplot. As variáveis com um valor absoluto do coeficiente $\geq 0,5$ foram consideradas como influentes dentro de cada fator (35,36).
 - Utilizou-se a análise fatorial para investigação do agrupamento dos fatores de risco cardiovascular (IMC, GC, PC, RCQ, RCE, HDL, TG, PAI-1, ácido úrico, PAS, PAD, HOMA-IR, insulina e glicose). Os fatores identificados na análise multivariada foram utilizados nos modelos de regressão múltiplos como variáveis dependentes e as concentrações hormonais como variáveis independentes (**artigo original 4**).

4.6 Referências

- 1- Klein CR, Bloch KV. Estudos seccionais. In: Medronho et al. Epidemiologia. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009; p.193-219.
- 2- Faria EF. Comparação de diferentes componentes para o diagnóstico da síndrome metabólica na adolescência. Viçosa. Tese [Doutorado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2013.
- 3- Faria FR. Capacidade preditiva de equações de gordura corporal em relação aos marcadores bioquímicos e clínico de risco cardiovascular, em adolescentes de Viçosa-MG. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2011.
- 4- World Health Organization. De Onis M; Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007; 85:660-67.
- 5- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003; 107:499-511.
- 6- Martínez-González MA, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. In: Martínez-González MA; Sánchez-Villegas A; Fajardo J.F. Bioestadística amigable. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p.373-417.
- 7- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em:
<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=317130&idtema=67&search=minas-gerais|vicosa|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acessado em: 02 de outubro de 2011.
- 8- Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira. Censo escolar 2014. Disponível em:
<<http://www.dataescolabrasil.inep.gov.br/dataEscolaBrasil/home.seam;jsessionid=AA9EC6B524B467F7B2C1CE94316DA530>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2015.
- 9- Pagano M, Gauvreau K. Teoria da amostragem. In: Pagano M, Gauvreau K. Princípios de bioestatística. 2 ed. São Paulo: Cengage Learning; 2008. p.454-64.

- 10- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995; p.424-38. (Who technical report series, 854).
- 11- Vanitallie TB, Yang M, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Amer. J. clin. Nutr.* 1990; 52:953-9.
- 12- Faria ER, Faria FR, Gonçalves VSS, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, et al. Predicción de la grasa corporal en adolescentes: comparación de dos dispositivos de bioimpedancia eléctrica con absorciometría dual de rayos X. *Nutrición Hospitalaria.* 2014; 30:1-10.
- 13- Manual de utilização InBody 230. 2006. Disponível em: <http://www.inbody.fi/resources/userfiles/File/230manual.pdf>> Acesso em: 15 de janeiro de 2010.
- 14- Barbosa KBF. Consumo Alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: Comparação entre instrumentos de inquérito dietético. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2006.
- 15- Lohman TG. Assessing fat distribution. *Advances in body composition assessment: current issues in exercise science.* Illinois: Human Kinetics. 1992, p.57-63.
- 16- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 17- Patry-Parisien J, Shields M, Bryan S. Comparison of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols. *Health Reports,* 2012; 23(3):53-60.
- 18- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005; 56 (5):303-7.
- 19- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972; 18(6):499-502.

- 20- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2013; 101:(4 Supl 1):S1-22.
- 21- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. position statement. Diabetes Care. 2006;29(Suppl 1):S43-8.
- 22- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção de aterosclerose na infância e na adolescência. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 85(Supl 6):S1-36.
- 23- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2014; 58(6): 610-18.
- 24- Danielson KK, Drum ML, Lipton RB. Sex hormone-binding globulin and testosterone in individuals with childhood diabetes. Diabetes Care. 2008 31(6):1207-13.
- 25- Castelló R, Estellés A, Vásquez C, Falcó C, Espana F, Almenar SM et al. Quantitative real-time reverse transcription-PCR assay for urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type I, and tissue metalloproteinase inhibitor type I gene expressions in primary breast cancer. Clinical Chemistry. 2002; 48(8):1288-95.
- 26- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. Methods. 2001; 25:402-08.
- 27- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2010; 95(1 Supl 1):S1-51.
- 28- Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003.
- 29- Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA. Aspectos avanzados de regresión logística. In: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Fajardo JF. Bioestadística amigable. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p.777-810.
- 30- Massad E. A teoria bayesiana no diagnóstico médico. In: Massad. et al. Métodos quantitativos em medicina. São Paulo: Manole; 2004. p.189-223.

- 31- Kale PL, Costa AJL, Luiz RR. Medidas de associação e medidas de impacto. In: Medronho RA. *Epidemiologia*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p.181-192.
- 32-Long JS, Ervin LH. Correcting for heteroscedasticity with heteroscedasticity consistent standard errors in the linear regression model: small sample considerations. 1998. Disponível em:
<http://www.indiana.edu/~jslsoc/files_research/testing_tests/hccm/98TAS.pdf>
Acesso em: 18 de dezembro de 2010.
- 33-Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003; 3(21):1-13.
- 34-Coutinho LM, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saúde Publ*. 2008; 42(6):992-8.
- 35-Mingoti AS. *Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada*. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2005.
- 36-Stuckey BGA, Opie N, Cussons AJ, Watts GF, Burke V. Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2014; 63(8):1071-7.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ARTIGO ORIGINAL 1. Expressão do Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1 (PAI-1) e fatores de risco cardiometabólico em diferentes fases da adolescência.

Resumo

Objetivo: relacionar a expressão do mRNA do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) com os fatores de risco cardiometabólico, considerando as três fases da adolescência. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 397 adolescentes, de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos. Classificou-se o estado nutricional utilizando-se o índice de massa corporal (IMC)/idade. O percentual de gordura corporal foi estimado por bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis e classificado segundo Lohman. Aferiu-se os perímetros da cintura e do quadril e calculou-se as relações cintura-estatura e cintura-quadril. Realizou-se dosagens do perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina e ácido úrico, calculou-se o Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) e aferiu-se a pressão arterial. Quantificou-se a expressão do mRNA de PAI-1 pela técnica Real Time Polymerase Chain Reaction. Utilizou-se os testes Kolmogorov-Smirnov, t de Student, Mann-Whitney, análise de variância one-way com post-hoc de Tukey e Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's; correlações de Pearson e Spearman, odds ratio e regressão linear, com nível de significância $\alpha = 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição. **Resultados:** Dos participantes, 51,9% eram do sexo masculino, 20,4% apresentavam excesso de peso, 41,3% elevado percentual de gordura corporal e cerca de 80% pelo menos um fator de risco cardiometabólico. A maioria dos parâmetros bioquímicos e clínico se correlacionou positivamente com as medidas antropométricas e de composição corporal. Na análise de regressão múltipla a expressão do mRNA do PAI-1 se relacionou positivamente com as fases da adolescência e inversamente com a pressão arterial diastólica (PAD). **Conclusões:** A presença de fatores de risco cardiometabólico na adolescência torna esse grupo populacional vulnerável a processos inflamatórios subclínicos associados ao desenvolvimento de eventos aterotrombóticos, sendo a PAD e as fases da adolescência os fatores relacionados diretamente na expressão do mRNA do PAI-1.

Descritores: adolescente; inibidor 1 de ativador de plasminogênio; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

Introdução

A adolescência é o período de transição da infância para a idade adulta, e de acordo com as modificações físicas e psicológicas, pode ser dividida em três fases distintas: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e tardia (17 a 19 anos) (1).

Fatores de risco como o excesso de peso, dislipidemias, resistência insulínica, hipertensão arterial, perfil inflamatório e trombogênico como concentrações aumentadas de fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), quando presentes durante a infância e a adolescência, favorecem a manifestação precoce de comorbidades associadas, sendo que as primeiras lesões vasculares podem ocorrer nestes períodos (2,3).

Entre as doenças cardiovasculares, a aterosclerose é uma das mais prevalentes, sendo originada pela disfunção endotelial e pela inflamação crônica subclínica. A perda da ação protetora do endotélio pode ocorrer na presença de fatores de risco cardiometabólico, aumentando a propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso. Há evidências de que esse processo pode se iniciar na infância, com a formação de estrias gordurosas na camada íntima da aorta e se desenvolver durante a adolescência com a formação de placas fibrosas (4,5).

O PAI-1 é uma proteína relacionada à coagulação sanguínea, sendo sintetizado por hepatócitos, células da musculatura lisa, adipócitos, monócitos, macrófagos e plaquetas. É um dos biomarcadores envolvidos na aterogênese, visto que sua atividade inibe a degradação do coágulo de fibrina sobre as placas ateroscleróticas, o que pode proporcionar a formação de trombos, sendo apontado como um dos primeiros indicadores ou parâmetros no processo trombolítico (6,7).

Em adultos, o PAI-1 está associado a dislipidemias, aos componentes da síndrome metabólica (SM), a resistência insulínica e ao excesso de tecido adiposo, principalmente o visceral (8,9).

Estudos com adolescentes que envolvam a avaliação da expressão do mRNA de PAI-1 e sua relação com fatores de risco cardiometabólico são escassos, embora relevantes, visto que os fatores de risco presentes na adolescência tendem a persistir na vida adulta, sendo que a prevenção deve ter início em fases precoces da vida, com a identificação dos fatores de risco e das condições que propiciam a sua instalação (6,10).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou relacionar a expressão do mRNA do PAI-1 com fatores de risco cardiometabólico, considerando as três fases da adolescência.

Sujeitos e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado com adolescentes de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses, do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

O tamanho amostral foi calculado por meio do programa Epi Info[®], versão 3.5.4, utilizando-se fórmula específica para estudos transversais. Para este cálculo considerou-se população infinita, prevalência de 50%, visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiometabólico (11), erro tolerado de 5% e nível de confiança de 95%, totalizando uma amostra de 384 adolescentes.

Os adolescentes foram selecionados por amostragem aleatória, considerando o sexo e a fase da adolescência, conforme os critérios de inclusão: não relatar infecções e/ou inflamações agudas e doenças crônicas não transmissíveis; não fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterassem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial; não ser tabagista; não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e de marcapasso ou prótese; não ter participado de estudos/ consultas de nutrição nos últimos seis meses e não relatar gravidez.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Nº 170/2012) e todos os voluntários e, no caso dos menores de 18 anos, também seu responsável, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Avaliação antropométrica e da composição corporal

Aferiu-se o peso e a estatura utilizando as técnicas propostas pela OMS (12). O peso foi obtido em balança digital eletrônica com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50 g e a estatura utilizando estadiômetro portátil com extensão de 2,13 m e resolução de 0,1 cm, sendo a medida realizada em duplicata. Admitiu-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas, sendo utilizada a média como resultado final. Caso a diferença entre as medidas superassem a 0,5 cm, realizou-se novas avaliações. O estado nutricional foi classificado de acordo com o índice de massa corporal (IMC)/idade, em escore-z, conforme as recomendações da OMS (13).

O percentual de gordura corporal (%GC) foi estimado pela bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), equipamento validado para esta população com base no padrão ouro DEXA (Absortometria de Raios-X de Dupla Energia) (Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Diegem, Belgium) (14), estando todos

os participantes em jejum de pelo menos 12 horas e tendo realizado o protocolo proposto para avaliação (15), sendo o %GC classificado segundo Lohman (16).

Os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) foram aferidos, em duplicata, utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2 metros, dividida em centímetros e subdivida em milímetros. O primeiro foi obtido, durante a expiração normal, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca e o segundo foi aferido na região glútea, circundando a maior circunferência horizontal entre a cintura e os joelhos (17). Calculou-se a relação cintura-quadril (RCQ) e a relação cintura-estatura (RCE).

Avaliação bioquímica e clínica

Realizou-se dosagens de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) pelo método colorimétrico enzimático utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela fórmula de Friedwald (18). A classificação do perfil lipídico foi feita de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (19).

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da glicose-oxidase utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) e considerou-se alterada valores $\geq 100\text{mg/dL}$ (20). A insulina de jejum foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência e considerou-se alterada valores $\geq 15\mu\text{U/mL}$ (21).

A resistência insulínica foi calculada por meio da fórmula matemática HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), sendo considerada presença de resistência insulínica valores de HOMA-IR $\geq 3,16$ (21).

O ácido úrico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico utilizando o equipamento automático BS 2200 E[®] (Quibasa/Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil).

A pressão arterial foi aferida e classificada conforme as recomendações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (22) utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron[®] Model HEM-741 CINT, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).

Extração do RNA total e Real Time Polymerase Chain Reaction

Após a coleta, o sangue venoso foi centrifugado a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA) e coletado o buffy coat (concentrado de leucócitos), que foi conservado a -80°C até o momento das análises.

O RNA total da amostra de buffy coat foi extraído utilizando o reagente Trizol[®] (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), de acordo com o protocolo descrito na bula do fabricante.

O DNA complementar (cDNA) foi confeccionado utilizando-se 2 µg de mRNA extraído por meio da reação da enzima transcriptase reversa (Promega Corporation, Madison, WI, USA), conforme protocolo descrito pelo fabricante.

A quantificação do mRNA de PAI-1 foi realizada pela técnica quantitativa Real Time Polymerase Chain Reaction, utilizando-se o sistema de quantificação por fluorescência Fast Eva Green Master Mix[®] (Biotium Inc., Hayward, CA, USA).

As sequências dos primers utilizados (sense e antisense) na técnica de Real Time Polymerase Chain Reaction foram para o PAI-1: 5'-TGC TGG TGA ATG CCC TCT ACT-3' (sense) e 5'-CGG TCA TTC CCA GGT TCT CTA-3' (antisense) e para a β-actina: 5'-CGT ACC ACT GGC ATC GTG AT-3' (sense) e 5'-GTG TTG GCG TAC AGG TCT TTG-3' (antisense) (23).

As médias dos valores das duplicatas do Ct (cycle threshold) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão do gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β-actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (24).

Análise estatística

O banco de dados foi duplamente digitado no Microsoft Office Excel[®] 2007 e verificou-se a consistência dos dados utilizando-se o comando “data compare” do programa estatístico Epi Info[®], versão 3.5.4. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares SPSS for Windows[®], versão 17.0 e STATA[®], versão 11.0.

Utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição gaussiana das variáveis e realizou-se análises descritivas (distribuição de frequências, estimativas de média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo). Aplicou-se os testes t de Student e Mann-Whitney; análise de variância (ANOVA) com post-hoc de Tukey, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's e realizou-se análises de correlação de Pearson e de Spearman, odds ratio (OR) e de regressão linear simples e múltipla.

A regressão linear simples foi utilizada para avaliar a relação entre a expressão do mRNA do PAI-1 (variável dependente) e fatores de risco cardiometabólico (variáveis independentes). Para construção dos modelos as variáveis PAI-1 e PAD foram transformadas em logaritmo. As relações que apresentaram coeficiente β com valores de $p \leq 0,20$, na análise bivariada, foram selecionadas para o modelo múltiplo, elaborado a

partir do critério forward. A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald, retirando-se do modelo as variáveis não significativas.

Avaliou-se a distribuição dos resíduos utilizando o teste Shapiro-Wilk e o gráfico de histograma. A presença de heterocedasticidade foi verificada pelo teste de White, sendo utilizada a matriz de variância consistente modificada para pequenas amostras para corrigir as estimativas dos erros padrão. Para as regressões múltiplas utilizou-se o fator de inflação da variância, como indicador de multicolinearidade.

Para todos os testes realizados, o nível de significância adotado foi $\alpha = 0,05$.

Resultados

Participaram do estudo 397 adolescentes, com idade mediana de 15,0 anos, mínimo de 10,1 e máximo de 19,9 anos, sendo 51,9% (n = 206) do sexo masculino. Do total de adolescentes, 3,5% (n = 14) foram classificados com baixo peso, 20,4% (n = 81) com excesso de peso, sendo 29,6% (n = 24) obesos e 41,3% (n = 164) apresentaram excesso de gordura corporal, dos quais 51,8% (n = 85) eram eutróficos pelo IMC/idade.

Encontrou-se associação entre excesso de gordura corporal (percentual de gordura corporal igual ou superior a 25%) e as fases da adolescência, apenas no sexo feminino (Fase inicial: OR = 1,0; Fase intermediária: OR = 3,54, IC 95% 1,71-7,30; p = 0,001; Fase final: OR = 2,05, IC 95% = 1,02-4,12; p = 0,046).

Em relação à inadequação dos parâmetros bioquímicos e clínico encontrou-se 57,2% dos adolescentes (n = 227) com colesterol total ≥ 150 mg/dL; 34,0% (n = 135) com LDL ≥ 100 mg/dL; 31,2% (n = 124) com HDL < 45 mg/dL; 16,9% (n = 67) com TG ≥ 100 mg/dL; 9,8% (n = 39) com HOMA-IR $\geq 3,16$; 9,1% (n = 36) com insulina $\geq 15\mu$ U/dL; 3,3% (n = 13) com pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD) \geq ao percentil 90 ou $\geq 120/80$ mmHg e 1,3% (n = 5) com glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. Aproximadamente 80% (n = 316) dos adolescentes apresentaram inadequação de pelo menos um parâmetro bioquímico ou clínico de risco cardiometabólico.

As características relacionadas à antropometria, composição corporal, perfil bioquímico e clínico, de acordo com sexo e fases da adolescência, estão apresentadas na

Tabela 1.

Ao se comparar as três fases da adolescência, observou-se que a maioria das variáveis que apresentaram diferença entre as fases tiveram comportamento semelhante entre os sexos, com exceção da glicemia, insulina, HOMA-IR e ácido úrico. Desta forma, encontrou-se, para ambos os sexos, maiores valores de peso, altura, IMC, PC e PQ nas fases 2 e 3 em relação a fase 1 (p < 0,05) e diferença entre as três fases (p <

0,05) na expressão do mRNA de PAI-1, realçando a fase intermediária com maior expressão desse marcador (**Tabela 1**).

Ao se comparar a glicemia de jejum verificou-se diferença apenas no sexo feminino, com maiores valores de glicose na fase inicial quando comparadas às da segunda e terceira fases. Com relação à insulina e ao HOMA-IR, verificou-se maiores valores entre as meninas da primeira fase, quando comparadas com as da terceira ($p < 0,05$). Por outro lado, observou-se que, nos meninos a diferença ocorreu entre os da fase inicial com os da intermediária, com maiores níveis de insulina e HOMA-IR entre os da primeira fase. Ao contrário do sexo feminino, no qual não se observou diferença nos níveis de ácido úrico entre as fases, no masculino verificou-se maiores valores desse parâmetro entre adolescentes das fases 2 e 3 quando comparados aos da fase 1 (**Tabela 1**).

Ao se comparar os parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico entre os sexos, para cada fase da adolescência, encontrou-se para o sexo masculino maiores valores de peso, estatura, PAS e ácido úrico nos das fases 2 e 3. Por outro lado, verificou-se maior percentual de gordura corporal, RCE e PAD entre as meninas, nas três fases da adolescência. Em relação ao perfil lipídico, as meninas das fases 1 e 2 apresentaram maiores valores de colesterol total e de LDL, assim como as das fases inicial e final maiores níveis de HDL comparados aos meninos. Encontrou-se maiores níveis de glicemia e ácido úrico entre indivíduos do sexo masculino das fases 2 e 3 e maiores níveis de insulina e HOMA-IR entre adolescentes do sexo feminino da fase inicial (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características antropométricas, bioquímicas e clínica da amostra, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Parâmetros	Feminino (n = 191)				Masculino (n=206)				Comparação fase/sexo*
	Fase 1 (n=71)	Fase 2 (n=62)	Fase 3 (n=58)	Valor p	Fase 1 (n=79)	Fase 2 (n=61)	Fase 3 (n=66)	Valor p	
Peso (kg)	43,7±9,9 ^{a,b}	56,2±9,0	55,0±10,8	<0,0001	42,8±12,3 ^{a,b}	61,7±13,2	66,0±10,8	<0,0001	F1=M1; F2<M2; F3<M3
Estatura (cm)	151,0±8,6 ^{a,b}	161,7±5,8	159,8±6,5	<0,0001	150,2 ^{a,b} (135,9-172,9)	172,7 (145,0-185,0)	174,1 (161,1-189,9)	<0,0001	F1=M1; F2<M2; F3<M3
IMC (kg/m²)	18,4 ^{a,b} (12,5-31,65)	21,2 (15,5-33,1)	21,4 (15,3-31,7)	<0,0001	17,6 ^{a,b} (13,8-31,8)	20,7 (14,3-30,7)	20,9 (15,5-31,5)	<0,0001	F1=M1; F2=M2; F3=M3
GC (%)	25,0±8,3	28,0±6,7	28,0±8,1	0,053	16,8 ^b (5,6-43,9)	13,6 (6,8-42,2)	13,0 (3,9-38,4)	0,017	F1>M1; F2>M2; F3>M3
PC (cm)	69,4±9,7 ^{a,b}	76,9±8,5	76,2±10,6	<0,0001	63,5 ^{a,b} (54,0-109,0)	73,0 (58,0-102,5)	73,0 (62,0-101,5)	<0,0001	F1=M1; F2=M2; F3=M3
PQ (cm)	81,2±8,8 ^{a,b}	92,6±7,6	92,8±8,8	<0,0001	76,5±9,5 ^{a,b}	89,6±9,6	91,6±7,7	<0,0001	F1>M1; F2=M2; F3=M3
RCE	0,45 (0,37-0,71)	0,47 (0,39-0,64)	0,46 (0,37-0,71)	0,075	0,43 (0,38-0,66)	0,4 (0,36-0,61)	0,42 (0,35-0,61)	0,520	F1>M1; F2>M2; F3>M3
RCQ	0,85 ^b (0,74-0,99)	0,83 (0,72-0,93)	0,8 (0,73-1,1)	<0,0001	0,87 ^{a,b} (0,79-1,03)	0,83 (0,75-0,96)	0,83 (0,73-0,94)	<0,0001	F1<M1; F2=M2; F3<M3
Glicemia (mg/dL)	87,1±6,8 ^{a,b}	82,4±7,1	81,5±6,1	<0,0001	85,7±6,9	86,2±6,2	84,5±7,0	0,342	F1=M1; F2<M2; F3<M3
CT (mg/dL)	169,7±26,0	160,1±29,3	158,4±37,7	0,081	156,1±27,4	148,1±28,7	149,0±25,6	0,157	F1>M1; F2>M2; F3=M3
HDL (mg/dL)	54,1±11,1	50,5±11,5	51,6±10,2	0,142	49,0 (29,0-117,0)	47,0 (21,0-72,0)	46,5 (30,0-87,0)	0,385	F1>M1; F2=M2; F3>M3
LDL (mg/dL)	99,6±25,4	95,5±26,6	93,1±32,8	0,413	91,1±21,6	86,2±22,2	88,3±23,3	0,422	F1>M1; F2>M2; F3=M3
CT/HDL	3,1 (1,8-7,1)	3,1 (1,8-5,7)	3,1 (1,9-4,9)	0,651	3,1 (1,7-5,5)	3,0 (2,0-6,6)	3,2 (2,0-5,5)	0,728	F1=M1; F2=M2; F3=M3
LDL/HDL	1,9 (0,7-4,4)	1,9 (0,7-4,0)	1,8 (0,8-3,6)	0,690	1,8 (0,7-3,9)	1,7 (0,9-4,4)	2,0 (0,7-3,8)	0,728	F1=M1; F2=M2; F3=M3
TG (mg/dL)	71,0 (30,0-206,0)	61,5 (34,0-209,0)	62,0 (24,0-189,0)	0,074	62,0 (25,0-210,0)	61,0 (21,0-320,0)	59,0 (20,0-215,0)	0,828	F1=M1; F2=M2; F3=M3

(continua)

Tabela 1. Continuação.

Parâmetros	Feminino (n=191)				Masculino (n=206)				Comparação sexo/fase*
	Fase 1 (n=71)	Fase 2 (n=62)	Fase 3 (n=58)	Valor p	Fase 1 (n=79)	Fase 2 (n=61)	Fase 3 (n=66)	Valor p	
Ácido Úrico (mg/dL)	2,9±0,7	3,1±0,8	3,0±0,9	0,295	3,0±0,9 ^{a,b}	4,3±1,1	4,2±0,9	<0,0001	F1=M1;F2<M2; F3<M3
Insulina (µU/dL)	9,5 ^b (1,0-25,9)	9,2 (2,8-21,8)	7,6 (2,1-22,3)	0,017	5,7 ^a (1,3-39,4)	8,4 (2,1-23,0)	7,1 (1,8-16,1)	0,001	F1>M1;F2=M2; F3=M3
HOMA-IR	2,1 ^b (0,2-7,2)	1,9 (0,5-4,7)	1,5 (0,4-4,9)	0,002	1,1 ^a (0,3-10,8)	1,7 (0,5-5,2)	1,5 (0,4-3,4)	0,001	F1>M1;F2=M2; F3=M3
PAS (mmHg)	96,6±10,7 ^b	100,0±7,6	100,9±8,2	0,018	97,2±10,3 ^{a,b}	104,1±9,8 ^c	110,5±9,2	<0,0001	F1=M1;F2<M2; F3<M3
PAD (mmHg)	61,4±8,4	61,3±6,0	63,2±6,1	0,233	57,9±7,3	58,3±7,4	60,4±8,3	0,131	F1>M1;F2>M2; F3>M3
PAI-1	0,4 ^{a,b} (0,1-3,5)	1,2 ^c (0,2-9,3)	1,1 (0,1-10,4)	<0,0001	0,4 ^{a,b} (0,1-15,7)	1,3 ^c (0,2-9,0)	1,1 (0,2-12,3)	<0,0001	F1=M1;F2=M2; F3=M3

ANOVA one-way: variáveis apresentadas em média ± desvio padrão; Teste de Kruskal-Wallis: variáveis apresentadas em mediana (mínimo e máximo); *Comparação entre cada fase da adolescência por sexo, utilizando-se teste t de Student ou teste de Mann-Whitney.

Fase 1 = fase inicial; Fase 2 = fase intermediária; Fase 3 = fase final; IMC = índice de massa corporal; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; F1 = feminino – fase inicial; F2 = feminino – fase intermediária; F3 = feminino – fase final; M1 = masculino – fase inicial; M2 = masculino – fase intermediária; M3 = masculino – fase final.

a: diferença entre as fases 1 e 2, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

b: diferença entre fases 1 e 3, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

c: diferença entre as fases 2 e 3, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

Conforme apresentado na **Tabela 2**, as variáveis IMC, %GC, PC e RCE se correlacionaram diretamente com todas as medidas e índices antropométricos e com a maioria dos parâmetros bioquímicos e clínico avaliados no presente estudo ($p < 0,05$), com exceção da glicemia de jejum. Os parâmetros lipídicos colesterol total, LDL, TG, CT/HDL e LDL/HDL se correlacionaram positivamente entre si e com as variáveis relacionadas ao metabolismo glicídico (insulina e HOMA-IR), e inversamente com os níveis de HDL ($p < 0,05$).

Além disso, observou-se correlações positivas entre glicemia de jejum, colesterol total, LDL, insulina, HOMA-IR e negativa com idade. A expressão do mRNA do PAI-1 se correlacionou positivamente com IMC, PC, PQ e idade e negativamente com HDL, glicemia de jejum e PAD (**Tabela 2**).

Nas análises de regressão linear simples, a expressão do mRNA do PAI-1 se relacionou significativamente com a fase intermediária da adolescência; glicemia de jejum, PQ e PAD ($p < 0,05$) (**Tabela 3**).

No modelo final de predição para fatores cardiometabólico relacionados à expressão do mRNA do PAI-1, cujo coeficiente de determinação (R^2) foi de 14,25%, permaneceram significantes as variáveis fases da adolescência (intermediária: $\beta = 0,972$; $p < 0,0001$; Final: $\beta = 0,512$; $p < 0,0001$) e logPAD ($\beta = -1,133$; $p = 0,007$). A glicemia de jejum e PQ perderam significância ao serem ajustadas pelas outras covariáveis no modelo múltiplo ($p > 0,05$) (**Tabela 4**).

Tabela 2. Matriz de correlação entre parâmetros antropométricos, bioquímicos, clínico e de expressão do mRNA do PAI-1, em adolescentes de 10 a 19 anos. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Parâmetros	IMC (kg/m ²)	GC (%)	PC (cm)	PQ (cm)	RCE	RCQ	Glicose (mg/dL)	CT (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	CT/HDL
IMC (kg/m ²)	1,000										
GC (%)	0,576 [†]	1,000									
PC (cm)	0,921 [†]	0,573 [†]	1,000								
PQ (cm)	0,903 [†]	0,510 [†]	0,897 [†]	1,000 ^a							
RCE	0,762 [†]	0,816 [†]	0,787 [†]	0,600 [†]	1,000						
RCQ	0,149 [*]	0,249 [†]	0,298 [†]	-0,091	0,524 [†]	1,000					
Glicose (mg/dL)	0,000	0,021	-0,034	-0,037 ^a	0,010	0,074	1,000				
CT (mg/dL)	0,018	0,271 [†]	0,028	0,013 ^a	0,170 ^{**}	0,089	0,142 ^{at}	1,000			
HDL (mg/dL)	-0,215 [†]	0,009	-0,241 [†]	-0,192	-0,146 ^{**}	-0,183 [†]	0,052	0,334 [†]	1,000		
LDL (mg/dL)	0,089	0,237 [†]	0,111 [*]	0,075 ^a	0,193 [†]	0,129 [*]	0,127 ^{a*}	0,916 ^{at}	-0,013	1,000	
CT/HDL	0,210 [†]	0,193 [†]	-0,245 [†]	0,178 [†]	0,258 [†]	0,229 [†]	0,042	0,447 [†]	-0,643 [†]	0,722 [†]	1,000
LDL/HDL	0,202 [†]	0,177 [†]	0,236 [†]	0,176 [†]	0,242 [†]	0,212 [†]	0,042	0,477 [†]	-0,603 [†]	0,775 [†]	0,983 [†]
TG (mg/dL)	0,107 [*]	0,197 [†]	0,127 [*]	0,075	0,204 [†]	0,191 [†]	0,049	0,327 [†]	-0,260 [†]	0,298 [†]	0,525 [†]
AU (mg/dL)	0,393 [†]	-0,100 [*]	0,395 [†]	0,400 [†]	0,102 [*]	0,023	0,020	-0,074	-0,222 [†]	0,005	0,138 [*]
Insulina (μU/dL)	0,467 [†]	0,469 [†]	0,461 [†]	0,436 [†]	0,439 [†]	0,093	0,179 [†]	0,148 [*]	-0,095	0,113 [*]	0,172 ^{**}
HOMA-IR	0,448 [†]	0,456 [†]	0,438 [†]	0,408 [†]	0,425 [†]	0,101 [*]	0,321 [†]	0,167 ^{**}	-0,081	0,127 [*]	0,171 ^{**}
PAS (mmHg)	0,426 [†]	-0,036	0,440 [†]	0,413 ^{at}	0,133 [*]	-0,022	0,040 ^a	-0,004 ^a	-0,135 [*]	0,037 ^a	0,071
PAD (mmHg)	0,189 [†]	0,227 [†]	0,210 [†]	0,197 ^{at}	0,165 ^{**}	-0,069	0,000 ^a	0,143 ^{a**}	0,055	0,135 ^{a**}	0,011
PAI-1	0,145 [*]	0,032	0,116 [*]	0,166 ^{**}	0,048	-0,091	-0,133 [*]	-0,052	-0,099 [*]	-0,014	0,057
Idade (anos)	0,393 [†]	-0,037	0,418 [†]	0,562 [†]	0,044	-0,338 [†]	-0,178 [†]	-0,133 [*]	-0,113 [*]	-0,064	0,022

(continua)

Tabela 2. Continuação.

Parâmetros	LDL/HDL	TG (mg/dL)	AU (mg/dL)	Insulina (μ U/dL)	HOMA- IR	PAS (mmHg)	PAD (mmHG)	PAI-1	Idade (meses)
LDL/HDL	1,000								
TG (mg/dL)	0,403 [†]	1,000							
AU (mg/dL)	0,130*	0,083	1,000						
Insulina (μU/dL)	0,135*	0,293 [†]	0,107*	1,000					
HOMA-IR	0,135*	0,287 [†]	0,106*	0,986 [†]	1,000				
PAS (mmHg)	0,074	-0,027	0,391 [†]	0,188 [†]	0,179 [†]	1,000			
PAD (mmHg)	0,026	-0,019	0,035	0,162**	0,144*	0,499 ^{at}	1,000		
PAI-1	0,056	0,024	0,065	0,044	0,025	-0,037	-0,121*	1,000	
Idade (anos)	0,030	-0,076	0,345 [†]	0,038	0,007	0,421 [†]	0,166**	0,147**	1,000

^a Correlação de Pearson. Outros resultados: correlação de Spearman; * p < 0,05; ** p < 0,001; [†] p < 0,0001.

IMC: índice de massa corporal; GC: gordura corporal; PC: perímetro da cintura; PQ: perímetro do quadril; RCE: relação cintura-estatura; RCQ: relação cintura-quadril; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; AU: ácido úrico; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio 1.

Tabela 3. Resultados da análise de regressão linear simples entre a expressão do mRNA do PAI-1 e sexo, fases da adolescência, parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Coefficiente β	Erro Padrão	IC 95%	Valor p
Sexo	0,029	0,113	-0,192 – 0,250	0,797
Fase				
Inicial	1,0			
Intermediária	0,966	0,128	0,715 – 1,217	<0,0001
Final	0,471	0,127	0,221 – 0,721	<0,0001
IMC (kg/m²)	0,027	0,015	-0,002 – 0,057	0,069
GC (%)	0,004	0,006	-0,008 – 0,016	0,510
PC	0,008	0,005	-0,002 – 0,019	0,115
PQ	0,014	0,005	0,004 – 0,024	0,006
RCE	0,430	0,945	-1,428 – 2,288	0,649
RCQ	-1,661	1,026	-3,678 – 0,355	0,106
Glicemia (mg/dL)	-0,021	0,008	-0,037 – -0,006	0,008
CT (mg/dL)	-0,001	0,002	-0,004 – 0,003	0,751
HDL (mg/dL)	-0,008	0,005	-0,017 – 0,001	0,093
LDL (mg/dL)	0,001	0,002	-0,003 – 0,005	0,666
TG (mg/dL)	-0,0001	0,002	-0,003 – 0,003	0,956
AU (mg/dL)	0,052	0,053	-0,052 – 0,157	0,326
Insulina (μU/dL)	0,003	0,012	-0,022 – 0,027	0,821
HOMA-IR	-0,012	0,053	-0,116 – 0,093	0,828
PAS (mmHg)	-0,003	0,005	-0,014 – 0,007	0,519
Log PAD (mmHg)	-1,040	0,456	-1,936 – -0,144	0,023

Sexo: Feminino = 0; Masculino = 1; variável dependente: logPAI-1.

IMC: índice de massa corporal; GC: gordura corporal; PC: perímetro da cintura; PQ: perímetro do quadril; RCE: relação cintura-estatura; RCQ: relação cintura-quadril; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; AU: ácido úrico; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Log.: logaritmo.

Tabela 4. Resultados finais da análise de regressão linear múltipla entre a expressão do mRNA do PAI-1 e parâmetro clínico e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Coefficiente β	Erro Padrão	IC 95%	Valor p
LogPAD (mmHg)	-1,133	0,420	-1,960 – -0,306	0,007
Fase				
Inicial	1,0			
Intermediária	0,972	0,123	0,729 – 1,215	<0,0001
Final	0,512	0,130	0,256 – 0,769	<0,0001
Constante	4,051	1,733	0,644 – 7,459	0,020

R²: 0,1425. Variável dependente: logPAI-1.

R²: coeficiente de determinação do modelo de regressão linear múltipla; IC: intervalo de confiança; Log: logaritmo; PAD: pressão arterial diastólica.

Discussão

Os resultados do presente estudo confirmam os achados encontrados na literatura (25-27), que mostram a presença de fatores de risco cardiometabólico na adolescência, principalmente no que se refere ao excesso de peso e de gordura corporal e ao perfil lipídico inadequado (25-27).

Segundo dados da última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada em 2008/09 no Brasil, 3,4% e 20,5% da população de 10 a 19 anos apresentam baixo peso e excesso de peso, respectivamente (28), valores estes semelhantes ao do presente estudo, o que reflete o processo de transição nutricional vivenciado no país, demonstrando a necessidade de políticas públicas específicas para adolescentes, com ações voltadas para a promoção da saúde, prevenção de doenças e controle de agravos, com intuito de prevenir os fatores de risco para doenças crônicas na idade adulta e diminuir as taxas de morbimortalidade.

Assim como em outros estudos (25,27,29), encontrou-se correlações positivas entre indicadores antropométricos de adiposidade global e regional com fatores metabólicos, principalmente insulina, HOMA-IR, TG e ácido úrico, fatores indicados como componentes da SM (30,31). O aumento do IMC e da gordura corporal na região abdominal (aumento dos valores de PC e PQ) também se correlacionaram positivamente com o mRNA do PAI-1, corroborando com outros estudos (6,9,32-35), que mostram o aumento da gordura corporal como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo alterações no sistema fibrinolítico e na aterosclerose, devido a síntese de adipocinas pró-inflamatórias (6,9,32-35).

A localização da gordura corporal na região central, independente da adiposidade global, parece exercer influência nas alterações metabólicas de risco cardiovascular e no desenvolvimento da aterosclerose, devido sua alta capacidade lipolítica, menor sensibilidade ao estímulo anti-lipolítico da insulina, menor secreção de adiponectina e maior do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e PAI-1 (35).

Por outro lado, o mRNA do PAI-1 se relacionou inversamente com o HDL, o que já era esperado, uma vez que esta lipoproteína atua no transporte reverso de colesterol reduzindo a progressão da placa aterosclerótica e a ocorrência de eventos trombolíticos, processos nos quais o PAI-1 está diretamente envolvido (19,36). De acordo com Milwidsky et al. (36), adolescentes com baixas concentrações de HDL são mais propensos a

apresentarem alterações vasculares, as quais podem contribuir com o desenvolvimento da lesão ateromatosa (36).

As diferenças encontradas nos parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico entre os sexos e as fases da adolescência, estão de acordo com a literatura (1,37,38), e demonstram que as mudanças físicas ocorridas durante a puberdade, incluindo crescimento acelerado, desenvolvimento sexual e alterações na composição corporal, são mediadas principalmente pelos hormônios sexuais e de crescimento, responsáveis pelas diferenças fenotípicas entre os sexos, bem como na cronologia dos acontecimentos referentes aos picos de velocidade de crescimento e de ganho ponderal (1,37,38).

Diferenças entre os sexos também foram encontradas para insulina e HOMA-IR sendo verificados maiores níveis desses parâmetros entre meninas da fase inicial comparadas com as da final. Por outro lado, meninos da fase inicial apresentaram menores níveis de insulina e HOMA-IR comparados com os da fase intermediária. Este aumento transitório da insulinemia e da resistência insulínica durante a puberdade é esperado e faz parte do desenvolvimento puberal normal, sendo descrito como fisiológico por alguns autores (39-41), uma vez que a sensibilidade à insulina tende a retornar aos valores pré-puberis ao final da puberdade (39-41).

A primeira observação sobre a resistência insulínica na puberdade foi relatada em 1986, quando Amiel et al. (41) mostraram que a sensibilidade à insulina foi 30% inferior em adolescentes nos estágios II-IV de Tanner em comparação com aqueles no estágio I ou com adultos. De modo semelhante, Moran et al. (39) ao avaliarem 357 adolescentes caucasianos e afrodescendentes, na faixa etária de 10 a 14 anos, mostraram que a sensibilidade à insulina (parâmetro inverso à resistência insulínica) é maior no início da puberdade (Estágio I de Tanner), atinge seu nível mais baixo no estágio III de Tanner e retorna a níveis semelhantes aos estágios pré-puberis no final da maturação sexual (Estágio V de Tanner).

Embora as mudanças nos níveis dos hormônios sexuais, na composição corporal e no IMC, que ocorrem durante a puberdade, possam contribuir com a resistência insulínica, evidências sugerem que as alterações nos níveis do hormônio do crescimento seja o elo entre puberdade e resistência insulínica (40-43) e que o aumento da secreção de insulina ocorre como forma de compensar a diminuição transitória da sensibilidade à insulina (44).

O presente estudo também demonstrou que adolescentes do sexo feminino das fases inicial e intermediária apresentaram maiores níveis de colesterol total e LDL e maiores níveis de HDL nas fases inicial e final quando comparados com os do sexo masculino, corroborando com estudos (21,45-48), que mostram a influência dos hormônios sexuais no perfil lipídico, por meio de alterações no catabolismo das lipoproteínas e na expressão de apolipoproteínas, principalmente apo AI, apo AII, apo B (46-48).

Estudos de base populacional, que avaliam fatores de risco cardiometabólico relacionados à expressão do mRNA do PAI-1 em adolescentes brasileiros, considerando as três fases da adolescência, não foram identificados, o que torna o presente estudo pioneiro no país. De acordo com os resultados da análise de regressão múltipla, o aumento do mRNA de PAI-1 esteve relacionado com a PAD e com as fases da adolescência.

No presente estudo, encontrou-se relação inversa da expressão do mRNA de PAI-1 com PAD tanto na análise de correlação ($r = -0,121$, $p < 0,05$), quanto na regressão linear simples e múltipla ($\beta = -1,040$, $p = 0,023$; $\beta = -1,133$, $p = 0,007$, respectivamente). O aumento de 1% nos níveis de PAD esteve relacionado à redução de, aproximadamente, 1,1% na expressão do mRNA de PAI-1 ($p = 0,007$), quando ajustado pelas fases da adolescência. Ainda considerando nossos resultados, somente 15,4% ($n = 2$) dos adolescentes classificados com pressão arterial inadequada ($n = 13$, 3,3% do total) foram devido a valores isolados de PAD.

Desta forma, o aumento da PAD não conferiu risco cardiovascular. Assim como outros autores, que ao avaliarem adolescentes do mesmo município com metodologia semelhante, encontraram prevalência de inadequação da pressão arterial em torno de 3% (25,49,50), nossos achados sugerem que na adolescência, a PAS é o parâmetro clínico mais relacionado com a inadequação dos níveis pressóricos, uma vez que a presença de fatores de risco em adolescentes, como o aumento do IMC e da gordura corporal, está mais fortemente relacionado com o aumento da PAS do que com a PAD (51).

Adolescentes das fases intermediária e final tiveram aumento de 0,97% e 0,51%, respectivamente, na expressão do mRNA do PAI-1 em relação aos da fase inicial ($p < 0,05$), independente do ajuste pela PAD. Nossos resultados indicam que o risco de eventos vasculares relacionados à diminuição da capacidade fibrinolítica aumenta à medida que o indivíduo muda de fase.

Há evidências de que a testosterona induz a atividade do sistema fibrinolítico e da antitrombina III reduzindo os níveis de PAI-1 (52), e que o estradiol induz a sua síntese (53). Porém, o aumento fisiológico dos níveis de insulina e da resistência insulínica, que ocorrem durante a puberdade, parece exercer maior influência na regulação do PAI-1, sendo alguns dos fatores que podem explicar a elevação desse biomarcador (10,53,54), principalmente na fase intermediária da adolescência, período em que ocorre o pico de velocidade de crescimento e a menarca (53). Entretanto, ressalta-se que além de fatores hormonais que podem ser fisiológicos, a própria progressão do processo aterosclerótico, que ocorre ao longo da vida, mediado também por fatores ambientais e genéticos, pode aumentar a ocorrência de eventos trombolíticos em idades futuras (2-5,10).

O presente estudo traz como contribuição a avaliação ampla, nas três fases da adolescência, de um conjunto de parâmetros bioquímicos incluindo, perfil lipídico, glicemia e insulina de jejum, bem como a expressão de um importante biomarcador de eventos cardiovasculares futuros, ainda não amplamente explorado em adolescentes de diferentes grupos etários ou em diferentes fases do desenvolvimento da adolescência, que é o PAI-1. Como limitação aponta-se a impossibilidade de se estabelecer relação causa-efeito entre a expressão do mRNA do PAI-1 e os fatores de risco cardiometabólico, visto ser um estudo de corte trasnversal.

Conclusões

Como esperado, o estudo confirmou as diferenças fenotípicas que ocorrem durante a puberdade, entre os sexos e, no geral, entre adolescentes da fase inicial com os da intermediária e final, bem como a correlação do mRNA do PAI-1, perfil lipídico, ácido úrico, insulina, HOMA-IR com parâmetros antropométricos de adiposidade total e central.

O estudo mostrou que a atividade fibrinolítica em adolescentes está relacionada com os níveis de PAD e com as fases da adolescência, sendo esses os fatores preditores para a expressão do mRNA do PAI-1 neste estudo.

Logo, torna-se evidente a importância da adoção de medidas que permitam o diagnóstico precoce das alterações cardiometabólicas avaliadas, assim como de estratégias que visem o controle e a prevenção dos fatores de risco, a fim de que tenham impacto positivo sobre as doenças cardiovasculares na adolescência.

Referências

- 1- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization, 2005. p.1-6.
- 2- Montero D, Walther G, Perez-Martin A, Roche E, Vinet A. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention. *Obesity Reviews*. 2012;13:441-55.
- 3- González M, Mar Bibiloni del M, Pons A, Llopart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2012:1-5.
- 4- Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):301-08.
- 5- Kimlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12:383-9.
- 6- Balagopal P, Ferratini SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation*. 2011;123:1-22.
- 7- Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005;5:149-54.
- 8- Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002;3:85-101.
- 9- Alessi MC, Poggi M, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1, adipose tissue and insulin resistance. *Curr Opin Lipidol*. 2007;18:240-5.
- 10- Montovani RM; Rios DRA, Moura LCR, Oliveira MR, Carvalho FF, Cunha SB, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocr Met*. 2011;24(5-6):261-67.
- 11- Martínez-González MA, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. In: Martínez-González MA; Sánchez-Villegas A; Fajardo JF. *Bioestadística Amigable*. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p. 373-417.

- 12- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995. p. 424-38. (Who technical report series, 854).
- 13- World Health Organization. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85:660-67.
- 14- Faria ER, Faria FR, Gonçalves VSS, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, et al. Predicción de la grasa corporal en adolescentes: comparación de dos dispositivos de bioimpedancia eléctrica con absorciometría dual de rayos X. Nutrición Hospitalaria. 2014; 30:1-10.
- 15- Barbosa KBF. Consumo Alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: Comparação entre instrumentos de inquérito dietético. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2006.
- 16- Lohman TG. Assessing fat distribution. Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. Illinois: Human Kinetics. 1992. p.57-63.
- 17- World Health Organization. Waist Circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization. 2008.
- 18- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972;18:499-502.
- 19- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2013;101:(4 Supl 1):S1-22.
- 20- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. position statement. Diabetes Care. 2006;29(Suppl 1):S43-8.
- 21- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da Aterosclerose na infância e na adolescência. Arq. Bras. Cardiol. 2005;85(Suppl 6):S1-36.
- 22- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2010;95(1 Supl 1):S1-51.
- 23- Castelló R, Estellés A, Vázquez C, Falcó C, Espana F, Almenar S, et al. Quantitative real-time reverse transcription-PCR assay for urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type I, and tissue metalloproteinase

inhibitor type I gene expressions in primary breast câncer. *Clinical Chemistry*. 2002;48(8): 1288-95.

- 24- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. *Methods*. 2001;25:402-08.
- 25- Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Júnior DA, Franceschini SCC, Peluzio MCG, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. *International Journal of Endocrinology*. 2013. DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/501638>.
- 26- Carvalho GQ, Pereira PF, Serrano HMS, Franceschini SCC, Oliveira PS, Priore SE, et al. Peripheral expression of inflammatory markers in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism [Online]*. 2010;35:464-70.
- 27- Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic risk factors and fat distribution in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164:560-65.
- 28- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisas de Orçamentos Familiares: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE. 2010. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf> Acesso em: 02 de dezembro de 2010.
- 29- Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, et al. Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Cardiology in the Young*. 2011;1-8.
- 30- DeFronzo RA, Ferraninni E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
- 31- Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: A review. *Can J Cardiol*. 2000;16:779-89.
- 32- Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47-60.
- 33- Sanches PL, Mello MT, Fonseca FAH, Elias N, Piano A, Carnier J, et al. Resistência insulínica pode prejudicar a redução da espessura mediointimal em adolescentes obesos. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(4):892-98.

- 34- Ferguson MA, Gutin B, Owens S, Litaker M, Tracy RP, et al. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1136-40.
- 35- Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000;21(6):697-738.
- 36- Milwidsky A, Kivity S, Kopel E, Klempfner R, Berkovitch A, Segev S, et al. Time dependent changes in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *International Journal of Cardiology.* 2014;13: 295-99.
- 37- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *Journal of Adolescent Health.* 2002;31(Supl 6):S192-200.
- 38- Priore SE. Composição corporal e hábitos alimentares de adolescentes: uma contribuição à interpretação de indicadores do estado nutricional. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] – Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM); 1998.
- 39- Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Hong CP, Prineas R, Luepker R, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48(10):2039-44.
- 40- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:2444-50.
- 41- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV: Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315:215-19.
- 42- Merimee TJ, Burgess JA, Rabinowitz D: Influence of growth hormone on insulin secretion. *Diabetes.* 1967;16:478-82.
- 43- Nielsen JH. Effects of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on insulin content and release, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured pancreatic islets. *Endocrinology.* 1982;110:60-6.
- 44- Kelly LA, Lane CJ, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Pubertal changes of insulin sensitivity, acute insulin response, and β -Cell function in overweight latino youth. *J Pediatr.* 2010:1-5.
- 45- Brotons C, Ribera A, Perich RM, Abrodos D, Magana P, Pablo S, et al. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis.* 1998;139(1):1-9.

- 46- Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Dipaola LM. Estradiol and testosterone effects on lipids in black and white boys, ages 10-15 years. *Metabolism*. 2000;49:1124-29.
- 47- Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Dipaola LM. Serum testosterone associates with lower high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations. *Metabolism*. 2002;51(4):432-37.
- 48- Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr*. 2003;142:637-42.
- 49- Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;95(4):464-72.
- 50- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*. 2014;58(6):610-18.
- 51- Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, Lavallée C, Aubin J, Delvin E, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation*. 2004;110:1832-38.
- 52- Caron P, Bennet A, Camare R, Louvet JP, Boneu B, et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men. *Metabolism*. 1989;38:1010-5.
- 53- Gopal S, Garibaldi S, Goglia L, Polak K, Palla G, Spina S, et al. Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Molecular Human Reproduction*. 2012;18(8):410-16.
- 54- Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*. 1995; 91:764-770.

5.2 ARTIGO ORIGINAL 2: Marcadores de obesidade central e risco cardiometabólico em adolescentes com diferentes situações nutricionais: um estudo brasileiro nas três fases da adolescência.

Resumo

Objetivo: determinar a capacidade preditiva de medidas de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência, e associá-las ao risco cardiometabólico, em adolescentes eutróficos com adequado e elevado percentual de gordura corporal (%GC) e com excesso de peso e elevado %GC. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 761 adolescentes, de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos, agrupados em: Grupo 1 (G1): eutróficos com %GC adequado; Grupo 2 (G2): eutróficos com %GC elevado; e Grupo 3 (G3): excesso de peso e %GC elevado. O %GC foi estimado por bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis e classificado segundo Lohman. Aferiu-se os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) e calculou-se as relações cintura-estatura (RCE) e cintura-quadril (RCQ). Realizou-se dosagens do perfil lipídico, glicemia de jejum, insulina e ácido úrico, calculou-se o Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) e aferiu-se a pressão arterial. Utilizou-se os testes Kolmogorov-Smirnov, análise de variância com post-hoc de Tukey, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's, regressão de Poisson com variância robusta e construiu-se curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). Adotou-se nível de significância de $\alpha = 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição. **Resultados:** Dos participantes, 53,2% eram do sexo feminino; 78,7% apresentaram alterações no colesterol total e suas frações e 10,8% resistência insulínica. Adolescentes do G3 apresentaram maiores valores de PC, PQ, RCQ, RCE, independente da fase ($p < 0,0001$). Os quatro indicadores antropométricos foram capazes de prever alterações nos níveis de triglicérides, insulina e HOMA-IR, nas três fases e na adolescência de modo geral ($p < 0,05$), sendo o PC e a RCE os preditores que apresentaram as maiores áreas abaixo da curva ROC. Nas análises múltiplas, adolescentes com os indicadores localizados no 4º quartil, apresentaram maiores prevalências de alterações dos componentes da síndrome metabólica (SM), independente do modelo de ajuste. **Conclusões:** Adolescentes com maiores valores de PC, PQ, RCE e RCQ possuem maiores prevalências de alterações cardiometabólicas, independente do grupo de estudo e fase da adolescência. Dentre as medidas de localização da gordura corporal, destacam-se o PC e a RCE, como as melhores preditoras de fatores de risco, nas três fases da adolescência.

Descritores: adolescente; obesidade abdominal; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1), a adolescência pode ser dividida em três fases distintas: inicial (10 a 13 anos), intermediária (14 a 16 anos) e final (17 a 19 anos), considerando as modificações físicas, psicológicas e sociais (1).

A crescente prevalência da obesidade nesta fase da vida é uma das principais causas para o aumento do risco de doenças cardiometabólicas e, atualmente, representa um problema de saúde pública mundial (2). Quando presente na adolescência tende, em 80% dos casos, se manter na idade adulta aumentando a mortalidade por doenças cardiovasculares (3).

O excesso de adiposidade também tem sido identificado em indivíduos eutróficos pelo Índice de Massa Corporal (IMC), o que os predispõe a maior intolerância à glicose, resistência insulínica, redução do metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL), alterações da pressão arterial e síndrome metabólica (SM) (4-7).

Desta forma, as mudanças na composição corporal ocorridas na adolescência devem ser monitoradas, uma vez que podem não estar adequadas às mudanças físicas e biológicas e se associarem a fatores de risco para doenças cardiovasculares na fase adulta (6).

O excesso de gordura corporal, principalmente localizado na região central do corpo, tem sido apresentado na literatura como um dos principais preditores de alterações inflamatórias associadas à disfunção endotelial, resistência insulínica, dislipidemias, hipertensão arterial e SM (7-10).

A avaliação do desempenho dos perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ), relação cintura-quadril (RCQ) e relação cintura-estatura (RCE) como indicadores de distribuição da gordura corporal é cada vez mais utilizada na investigação da associação com fatores de risco em adolescentes obesos, principalmente em relação ao metabolismo da glicose (11,12). Ressalta-se, inclusive, que a Federação Internacional de Diabetes recomenda a utilização do PC como um dos critérios para o diagnóstico de SM na adolescência (13). Entretanto, são escassos os estudos que avaliam o desempenho desses indicadores considerando as três fases da adolescência.

Diante do exposto, o presente estudo objetivou determinar a capacidade preditiva de medidas de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência, e associá-los ao risco cardiometabólico, em adolescentes eutróficos com adequado e elevado percentual de gordura corporal (%GC) e com excesso de peso e elevado %GC.

Sujeitos e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado com adolescentes de ambos os sexos, de escolas públicas e privadas, na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses, representativo do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

O tamanho amostral foi calculado utilizando o programa Epi Info[®], versão 3.5.4, a partir de fórmula específica para estudos transversais. Para este cálculo considerou-se a população de 11.898 adolescentes na faixa etária de estudo (14), prevalência de 50%, visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovascular (15), erro tolerado de 5% e nível de confiança de 99%, totalizando uma amostra de 628 adolescentes. A este cálculo acrescentou-se 10% para recuperar possíveis perdas e 10% para controle de fatores de confusão, totalizando 754 adolescentes.

Os adolescentes foram selecionados por meio de amostragem aleatória, considerando o sexo e a fase da adolescência, conforme os critérios de inclusão: não relatar infecções e/ou inflamações agudas e doenças crônicas não transmissíveis; não fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterassem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial; não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e de marcapasso ou prótese; não ter participado de estudos/consultas de nutrição nos últimos seis meses, não relatar gravidez e ser classificado como eutrófico ou com sobrepeso/obesidade, de acordo com a OMS (16).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Nº0140/2010) e todos os voluntários e, no caso de menores de 18 anos, também seu responsável, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

Avaliação antropométrica e da composição corporal

Aferiu-se peso e estatura, utilizando as técnicas propostas pela OMS (17). O peso foi obtido em balança digital eletrônica com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50 g e a estatura utilizando estadiômetro portátil com extensão de 2,13 m e resolução de 0,1 cm, sendo esta última medida feita em duplicata. Admitiu-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas, sendo utilizada a média como resultado final. Caso a diferença entre as medidas superassem a 0,5 cm, realizou-se novas avaliações. Caso a diferença entre as medidas superassem a 0,5 cm, realizou-se novas avaliações. O estado nutricional foi

classificado de acordo com o índice de massa corporal (IMC)/idade, em escore-z, conforme as recomendações da OMS (16).

O %GC foi estimado pela bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), equipamento validado para esta população com base no padrão ouro DEXA (Absortometria de Raios-X de Dupla Energia) (Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Diegem, Belgium) (18), estando todos os participantes em jejum de pelo menos 12 horas e tendo realizado o protocolo proposto para avaliação (19), sendo o %GC classificado segundo Lohman (20).

De acordo com a classificação do estado nutricional e do %GC agrupou-se os adolescentes em: 1) Grupo 1 (G1): eutróficos com %GC adequado; 2) Grupo 2 (G2): eutróficos com %GC elevado; 3) Grupo 3 (G3): excesso de peso e %GC elevado.

Os PC e do PQ foram aferidos, em duplicata, utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2 metros, dividida em centímetros e subdivida em milímetros. O primeiro foi obtido, durante a expiração normal, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca e o segundo aferido na região glútea, circundando o maior perímetro horizontal entre a cintura e os joelhos (21). Calculou-se a RCQ e a RCE.

Avaliação bioquímica e clínica

Realizou-se dosagens de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) pelo método colorimétrico enzimático utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela fórmula de Friedwald (22), uma vez que não se encontrou valor de TG superior a 400 mg/dL. A classificação do perfil lipídico foi feita de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (23).

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da glicose-oxidase utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) e considerou-se alterada valores $\geq 100\text{mg/dL}$ (24). A insulina de jejum foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência e considerou-se alterada $\geq 15\mu\text{U/mL}$ (25).

A resistência insulínica foi calculada utilizando-se a fórmula HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), sendo considerada presença de resistência insulínica valores $\geq 3,16$ (25).

O ácido úrico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico utilizando o equipamento automático BS 2200 E[®] (Quibasa/Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil) e considerou-se como níveis inadequados de ácido úrico valores \geq percentil 90, classificados de acordo com sexo e fase da adolescência (5).

A pressão arterial (PA) foi aferida e classificada de acordo com as recomendações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (26) utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron[®] Model HEM-741 CINT, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).

Análise estatística

O banco de dados foi duplamente digitado no Microsoft Office Excel[®] 2007 e verificou-se a consistência dos dados utilizando o comando “data compare” do programa estatístico Epi Info[®], versão 3.5.4. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares SPSS for windows[®], versão 17.0 e STATA[®], versão 11.0, com nível de significância $\alpha = 0,05$.

Utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição gaussiana das variáveis e realizou-se análises descritivas (distribuição de frequências, estimativas de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo). Aplicou-se os testes análise de variância (ANOVA) one-way com post-hoc de Tukey, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's, construiu-se curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) dos indicadores de obesidade central para os parâmetros bioquímicos e clínico e calculou-se a razão de prevalência bruta e ajustada utilizando-se a regressão de Poisson simples e múltipla com variância robusta, respectivamente.

A regressão de Poisson múltipla com variância robusta foi utilizada para avaliar a associação entre os fatores de risco cardiometabólico (variáveis dependentes) e medidas e índices de localização da adiposidade central (variáveis independentes). Para construção dos modelos múltiplos, os fatores de risco foram categorizados em variáveis binomiais (adequado versus inadequado), de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela literatura utilizada no presente estudo. As variáveis independentes (PC, PQ, RCE, RCQ) foram categorizadas em valores $<$ percentil 75 (1^o ao 3^o quartil) e \geq percentil 75 (4^o

quartil), para cada fase da adolescência. Os modelos múltiplos para as fases inicial, intermediária e final foram ajustados por sexo e grupo de estudo (modelo 1); sexo e IMC (modelo 2); sexo e %GC (modelo 3). Ao se avaliar a adolescência, ajustou-se por sexo, idade e grupo de estudo (modelo 4); sexo, idade e IMC (modelo 5) e sexo, idade e %GC (modelo 6). A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald.

Resultados

Participaram do estudo 761 adolescentes eutróficos e com excesso de peso, com mediana de idade de 14,9 anos, mínimo de 10,0 e máximo de 19,9 anos; sendo 53,2% (n = 405) do sexo feminino. Do total, 54,9% (n = 418) foram classificados como eutróficos com adequado %GC (G1); 23,9% (n = 182) eutróficos com elevado %GC (G2) e 21,2% (n = 161) com excesso de peso e elevado %GC (G3). A prevalência de excesso de gordura corporal foi 1,79 vezes maior em adolescentes do sexo feminino comparado com o masculino, independente da fase da adolescência (RP = 1,79; IC 95% = 1,51-2,14; p < 0,0001).

Do total de participantes, 78,7% (n = 599) apresentaram alterações no colesterol total e suas frações; 15,1% (n = 115) hipertrigliceridemia; 11,8% (n = 90) ácido úrico \geq percentil 90; 10,8% (n = 82) resistência insulínica; 10,4% (n = 79) hiperinsulinemia; 3,0% (n = 23) pressão arterial inadequada e 0,8% (n = 6) hiperglicemia.

As características antropométricas, bioquímicas e clínica de acordo com os grupos de estudo e fases da adolescência estão apresentadas na **Tabela 1**.

As medidas e índices de obesidade central se diferiram entre os três grupos de estudo (G3 > G2 > G1), de modo semelhante nas três fases da adolescência (p < 0,0001). Desta forma, adolescentes com excesso de peso e elevado %GC (G3) apresentaram maiores valores de PC, PQ, RCQ, RCE, independente da fase da adolescência (**Tabela 1**).

Nas análises por fase da adolescência, verificou-se que na inicial o perfil metabólico dos adolescentes do G1 e G2 foi semelhante entre si, diferindo-se do G3, que apresentou os maiores valores de perfil lipídico, insulinemia, HOMA-IR e PAS (p < 0,05) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características antropométricas, bioquímicas e clínica, segundo grupos de estudo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Fase Inicial (n=320)				Fase Intermediária (n=220)				Fase Final (n=221)			
	Grupo 1 (n=188)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=82)	Valor p	Grupo 1 (n=107)	Grupo 2 (n=71)	Grupo 3 (n=42)	Valor p	Grupo 1 (n=123)	Grupo 2 (n=61)	Grupo 3 (n=37)	Valor p
Peso (kg)	37,6 ± 7,6 ^{a,b}	41,7 ± 7,1 ^c	53,6 ± 12,8	<0,0001	55,6 ± 9,0 ^b	55,7 ± 5,9 ^c	73,5 ± 14,1	<0,0001	57,7 ± 9,5 ^b	56,5 ± 6,8 ^c	79,6 ± 14,5	<0,0001
Estatura (cm)	148,7 ± 9,8	149,3 ± 9,1	150,7 ± 9,3	0,269	168,3 ± 7,8 ^{a,b}	161,7 ± 6,7	164,7 ± 8,8	<0,0001	168,8 ± 8,7 ^a	161,8 ± 7,4 ^c	168,9 ± 9,6	<0,0001
IMC (kg/m²)	16,7 ^{a,b} (14,0 – 21,7)	18,6 ^c (15,8 – 21,4)	22,7 (19,1 – 33,8)	<0,0001	19,4 ^{a,b} (15,5 – 23,9)	21,5 ^c (18,5 – 23,9)	25,7 (23,0 – 45,8)	<0,0001	20,1 ^{a,b} (16,5 – 25,3)	21,7 ^c (17,8 – 24,9)	26,8 (24,9 – 40,1)	<0,0001
GC (%)	16,6 ± 4,2 ^{a,b}	26,0 ^c (20,2 – 35,6)	33,2 (20,7 – 48,7)	<0,0001	15,3 ^{a,b} (6,8 – 24,9)	28,0 (21,1 – 38,3)	35,5 (20,4 – 52,5)	<0,0001	15,1 ^{a,b} (3,9 – 24,9)	29,3 (20,3 – 28,0)	32,5 (20,0 – 45,8)	<0,0001
PC(cm)	62,8 ± 4,9 ^{a,b}	68,4 ± 4,8 ^c	81,3 ± 9,6	<0,0001	70,7 ± 4,6 ^{a,b}	76,2 ± 5,4 ^c	88,7 ± 10,1	<0,0001	72,1 ± 5,3 ^{a,b}	77,2 ± 5,6 ^c	91,8 ± 9,1	<0,0001
PQ (cm)	73,5 ± 6,4 ^{a,b}	78,8 ± 6,4 ^c	88,2 ± 8,9	<0,0001	87,0 ± 6,0 ^{a,b}	92,8 ± 5,4 ^c	103,1 ± 9,1	<0,0001	88,7 ± 5,1 ^{a,b}	94,2 ± 4,8 ^c	106,0 ± 8,3	<0,0001
RCE	0,42 ^{a,b} (0,37 – 0,50)	0,46 ^c (0,40 – 0,54)	0,52 (0,46 – 0,71)	<0,0001	0,42 ^{a,b} (0,37 – 0,49)	0,47 ^c (0,41 – 0,54)	0,53 (0,45 – 0,78)	<0,0001	0,42 ^{a,b} (0,38 – 0,49)	0,48 ^c (0,4 – 0,54)	0,53 (0,47 – 0,71)	<0,0001
RCQ	0,86 ^b (0,74 – 0,99)	0,87 ^c (0,78 – 0,95)	0,91 (0,8 – 1,0)	<0,0001	0,81 ^b (0,71 – 0,93)	0,82 ^c (0,73 – 0,94)	0,87 (0,73 – 0,96)	<0,0001	0,81 ^b (0,7 – 0,92)	0,81 ^c (0,73 – 0,93)	0,86 (0,76 – 1,01)	<0,0001
Glicemia (mg/dL)	86,9 ± 6,6	86,0 ± 5,1	85,8 ± 7,1	0,350	85,1 ± 7,0	83,0 ± 6,7	84,0 ± 7,0	0,156	83,3 ± 6,4	81,6 ± 6,0	82,8 ± 7,1	0,256
CT (mg/dL)	162,0 ± 28,9	168,5 ± 24,8	164,6 ± 27,0	0,333	143,8 ± 23,5 ^{a,b}	159,7 ± 26,1	156,3 ± 32,4	<0,0001	148,0 ± 28,1 ^a	161,4 ± 32,5	156,5 ± 27,8	0,011
HDL (mg/dL)	53,4 ± 13,2 ^b	54,1 ± 13,9 ^c	47,1 ± 11,1	0,001	49,3 ± 12,2	51,6 ± 11,3 ^c	45,4 ± 9,8	0,023	50,0 ± 11,5 ^b	51,4 ± 11,5 ^c	44,4 ± 10,0	0,009
LDL (mg/dL)	95,1 ± 23,7	99,9 ± 24,0	99,7 ± 25,6	0,229	82,0 ± 19,6 ^{a,b}	93,9 ± 25,3	93,4 ± 25,0	0,004	85,9 ± 24,1 ^a	95,7 ± 26,3	95,0 ± 24,2	0,019
CT/HDL	3,0 ^b (1,6 – 5,1) ^b	3,2 ^c (1,7 – 4,9)	3,5 (1,8 – 7,1)	<0,0001	2,9 ^b (1,8 – 6,6)	3,1 (1,9 – 5,5)	3,5 (2,2 – 6,2)	0,002	3,1 ^b (1,9 – 4,8)	3,2 (1,9 – 4,9)	3,6 (2,0 – 6,6)	0,001
LDL/HDL	1,8 ^b (0,5 – 3,8)	1,9 (0,7 – 3,5)	2,2 (0,7 – 4,4)	<0,0001	1,6 ^b (0,7 – 4,4)	1,8 (0,8 – 4,0)	2,1 (1,1 – 4,0)	0,006	1,8 ^b (0,7 – 3,6)	2,0 (0,8 – 3,3)	2,2 (0,8 – 4,1)	0,004
TG (mg/dL)	63,0 ^b (22,0 – 197,0)	65,5 (14,0 – 210,0)	84,0 (27,0 – 248,0)	0,002	58,0 ^b (21,0 – 189,0)	63,0 (29,0 – 209,0)	70,5 (36,0 – 320,0)	0,004	59,0 ^b (20,0-164,0)	64,0 (33,0 – 189,0)	76,0 (31,0-217,0)	<0,0001

(continua)

Tabela 1. Continuação.

Variáveis	Fase Inicial (n=320)				Fase Intermediária (n=220)				Fase Final (n=221)			
	Grupo 1 (n=188)	Grupo 2 (n=50)	Grupo 3 (n=82)	Valor p	Grupo 1 (n=107)	Grupo 2 (n=71)	Grupo 3 (n=42)	Valor p	Grupo 1 (n=123)	Grupo 2 (n=61)	Grupo 3 (n=37)	Valor p
AU (mg/dL)	2,7 ± 0,8 ^b	3,0 ± 0,7 ^c	3,3 ± 1,0	<0,0001	3,7 ± 1,0 ^{a,b}	3,2 ± 0,9 ^c	4,2 (1,6 – 6,9)	<0,0001	3,6 ± 1,1 ^a	3,2 ± 1,6 ^c	4,0 ± 1,4	0,001
Insulina (µU/dL)	6,5 ^{a,b} (1,0 – 17,9)	7,8 ^c (2,8 – 22,3)	11,9 (2,1 – 45,7)	<0,0001	7,5 ^b (1,3 – 18,0)	9,1 ^c (3,5 – 36,4)	11,3 (5,0 – 42,5)	<0,0001	7,0 ± 2,6 ^{a,b}	8,6 ± 2,8	10,4 (3,9 – 22,9)	<0,0001
HOMA-IR	1,4 ^b (0,2 – 4,3)	1,6 ^c (0,6 – 5,0)	2,4 (0,5 – 10,8)	<0,0001	1,6 ^b (0,3 – 4,1)	1,9 ^c (0,6 – 4,4)	2,3 (0,9 – 9,3)	<0,0001	1,4 ^{a,b} (0,4 – 3,3)	1,7 (0,6 – 3,4)	2,1 (0,8 – 4,9)	<0,0001
PAS (mmHg)	94,0 ± 10,0 ^b	95,3 ± 7,3 ^c	102,1 ± 10,1	<0,0001	101,4 ± 9,7	99,9 ± 6,7 ^c	105,1 ± 10,3	0,013	106,6 ± 9,7 ^a	101,5 ± 9,0 ^c	106, ± 9,0	0,002
PAD (mmHg)	57,9 ± 7,5 ^b	59,6 ± 5,1 ^c	63,4 ± 6,3	<0,0001	59,9 ± 7,8	61,4 ± 3,5	60,4 ± 7,7	0,395	60,8 ± 7,4 ^a	63,8 ± 6,7	61,7 ± 9,5	0,046

ANOVA one-way: variáveis apresentadas em média ± desvio padrão; Teste de Kruskal-Wallis: variáveis apresentadas em mediana (mínimo e máximo).

Grupo 1 = adolescentes eutróficos e com percentual de gordura corporal adequado; Grupo 2 = adolescentes eutróficos com percentual de gordura corporal elevado; Grupo 3 = adolescentes com excesso de peso e com percentual de gordura corporal elevado; IMC = Índice de Massa Corporal; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ= relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL= lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicérides; AU = ácido úrico; HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

a: diferença entre os grupos 1 e 2, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

b: diferença entre os grupos 1 e 3, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

c: diferença entre os grupos 2 e 3, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

Por outro lado, nas fases intermediária e final encontrou-se semelhança no perfil lipídico, com exceção do HDL, e nos níveis de insulina e HOMA-IR entre os adolescentes do G2 e G3 ($G1 < G2 = G3$) ($p < 0,05$). Menores valores de HDL foram observados entre os adolescentes do G3 nas fases inicial e final e valores semelhantes entre G1 e G3, na intermediária. Com relação ao ácido úrico, encontrou-se maiores valores no G3 nas duas primeiras fases e valores semelhantes entre G1 e G3 no final da adolescência (**Tabela 1**).

As medidas e índices antropométricos PC, PQ, RCQ e RCE foram capazes de prever alterações nos níveis de HDL, ácido úrico, TG, insulina e HOMA-IR na adolescência de modo geral. Apenas a RCE foi preditora de alterações no CT e PA e nenhuma medida ou índice antropométrico foi capaz de determinar alterações na glicemia em adolescentes de 10 a 19 anos (**Tabela 2**).

As análises por fase mostraram que as quatro medidas foram capazes de detectar alterações no TG, insulina e HOMA-IR nas três fases da adolescência. Com exceção da RCQ, para a fase intermediária, e da RCE, para a final, as demais apresentaram desempenho significativo ($p < 0,05$) na determinação de níveis de ácido úrico \geq percentil 90 e de baixas concentrações de HDL, respectivamente. Somente o PC e o PQ foram preditores de alterações na glicemia na fase inicial; a RCE preditora de hipercolesterolemia na intermediária e PC, PQ e RCE preditores de PA inadequada na final e PQ na inicial (**Tabela 2**).

Tabela 2. Áreas abaixo da curva (AUC) ROC das medidas e índices de obesidade central para predição de fatores de risco cardiometabólico, de acordo com as fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Total	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Total
	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)
	Perímetro da Cintura				Relação Cintura-Quadril			
Glicemia	0,83 ± 0,13 (0,57-1,0)	-	-	0,67 ± 0,14 (0,39-0,95)	0,5 ± 0,23 (0,05-0,95)	-	-	0,58 ± 0,15 (0,28-0,88)
CT	0,48 ± 0,03 (0,41-0,54)	0,53 ± 0,04 (0,46-0,61)	0,5 ± 0,04 (0,42-0,58)	0,46 ± 0,02 (0,42-0,5)	0,51 ± 0,03 (0,44-0,58)	0,51 ± 0,04 (0,43-0,59)	0,45 ± 0,04 (0,37-0,53)	0,54 ± 0,02 (0,5-0,58)
LDL	0,51 ± 0,03 (0,45-0,58)	0,65 ± 0,04 (0,57-0,74)	0,55 ± 0,04 (0,47-0,64)	0,5 ± 0,02 (0,46-0,55)	0,53 ± 0,03 (0,46-0,59)	0,59 ± 0,05 (0,49-0,68)	0,54 ± 0,05 (0,45-0,63)	0,59 ± 0,02 (0,55-0,64)
HDL	0,63 ± 0,03 (0,56-0,7)	0,65 ± 0,04 (0,57-0,72)	0,63 ± 0,04 (0,55-0,71)	0,64 ± 0,02 (0,59-0,68)	0,64 ± 0,04 (0,57-0,71)	0,61 ± 0,04 (0,53-0,68)	0,64 ± 0,04 (0,56-0,71)	0,6 ± 0,02 (0,55-0,64)
TG	0,7 ± 0,04 (0,62-0,77)	0,66 ± 0,06 (0,55-0,77)	0,71 ± 0,05 (0,6-0,81)	0,7 ± 0,03 (0,6-0,71)	0,65 ± 0,05 (0,56-0,73)	0,61 ± 0,06 (0,5-0,73)	0,72 ± 0,06 (0,61-0,83)	0,7 ± 0,03 (0,6-0,71)
AU	0,76 ± 0,04 (0,68-0,84)	0,79 ± 0,05 (0,7-0,88)	0,72 ± 0,06 (0,59-0,84)	0,73 ± 0,03 (0,67-0,79)	0,61 ± 0,05 (0,51-0,72)	0,6 ± 0,06 (0,47-0,73)	0,67 ± 0,06 (0,54-0,79)	0,62 ± 0,03 (0,55-0,68)
Insulina	0,85 ± 0,03 (0,79-0,9)	0,78 ± 0,06 (0,67-0,9)	0,87 ± 0,04 (0,79-0,96)	0,8 ± 0,03 (0,74-0,85)	0,66 ± 0,06 (0,55-0,77)	0,71 ± 0,07 (0,58-0,84)	0,72 ± 0,08 (0,57-0,87)	0,69 ± 0,04 (0,62-0,76)
HOMA-IR	0,83 ± 0,03 (0,78-0,89)	0,75 ± 0,06 (0,63-0,86)	0,88 ± 0,03 (0,82-0,95)	0,78 ± 0,03 (0,72-0,83)	0,62 ± 0,06 (0,51-0,74)	0,68 ± 0,07 (0,55-0,81)	0,73 ± 0,07 (0,59-0,87)	0,67 ± 0,04 (0,6-0,74)
PA	0,69 ± 0,11 (0,48-0,91)	0,66 ± 0,11 (0,43-0,88)	0,8 ± 0,06 (0,68-0,92)	0,7 ± 0,06 (0,58-0,83)	0,54 ± 0,1 (0,35-0,73)	0,59 ± 0,11 (0,38-0,8)	0,65 ± 0,14 (0,38-0,92)	0,58 ± 0,06 (0,46-0,7)

(continua)

Tabela 2. Continuação.

Variáveis	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Total	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Total
	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)	AUC (IC 95%)
	Perímetro do Quadril				Relação Cintura-Estatura			
Glicemia	0,89 ± 0,1 (0,69-1,0)	-	-	0,66 ± 0,13 (0,4-0,91)	0,76 ± 0,19 (0,39-1,0)	-	-	0,66 ± 0,18 (0,31-1,0)
CT	0,48 ± 0,03 (0,41-0,54)	0,55 ± 0,04 (0,48-0,63)	0,53 ± 0,04 (0,46-0,61)	0,45 ± 0,02 (0,41-0,49)	0,54 ± 0,03 (0,47-0,61)	0,58 ± 0,04 (0,5-0,65)	0,56 ± 0,04 (0,49-0,64)	0,55 ± 0,02 (0,51-0,59)
LDL	0,51 ± 0,03 (0,45-0,58)	0,64 ± 0,05 (0,55-0,73)	0,55 ± 0,04 (0,46-0,63)	0,47 ± 0,02 (0,43-0,52)	0,58 ± 0,03 (0,51-0,64)	0,68 ± 0,04 (0,59-0,76)	0,58 ± 0,04 (0,5-0,67)	0,6 ± 0,02 (0,55-0,64)
HDL	0,59 ± 0,03 (0,52-0,66)	0,61 ± 0,04 (0,53-0,68)	0,59 ± 0,04 (0,51-0,67)	0,59 ± 0,02 (0,54-0,63)	0,63 ± 0,03 (0,56-0,7)	0,6 ± 0,04 (0,52-0,68)	0,57 ± 0,04 (0,49-0,66)	0,6 ± 0,02 (0,56-0,65)
TG	0,66 ± 0,04 (0,58-0,73)	0,63 ± 0,06 (0,52-0,74)	0,64 ± 0,06 (0,53-0,75)	0,58 ± 0,03 (0,53-0,64)	0,69 ± 0,04 (0,61-0,77)	0,67 ± 0,05 (0,57-0,77)	0,73 ± 0,05 (0,63-0,84)	0,69 ± 0,03 (0,64-0,74)
AU	0,76 ± 0,04 (0,68-0,83)	0,78 ± 0,05 (0,68-0,87)	0,67 ± 0,06 (0,55-0,8)	0,69 ± 0,03 (0,63-0,75)	0,67 ± 0,05 (0,57-0,77)	0,75 ± 0,05 (0,65-0,86)	0,71 ± 0,06 (0,58-0,83)	0,7 ± 0,03 (0,64-0,77)
Insulina	0,85 ± 0,02 (0,81-0,9)	0,73 ± 0,06 (0,62-0,85)	0,85 ± 0,04 (0,77-0,94)	0,73 ± 0,03 (0,67-0,79)	0,8 ± 0,04 (0,73-0,88)	0,8 ± 0,05 (0,7-0,89)	0,9 ± 0,03 (0,83-0,96)	0,82 ± 0,03 (0,76-0,87)
HOMA-IR	0,85 ± 0,02 (0,8-0,9)	0,71 ± 0,06 (0,6-0,82)	0,83 ± 0,05 (0,73-0,93)	0,72 ± 0,03 (0,66-0,77)	0,78 ± 0,04 (0,7-0,87)	0,74 ± 0,05 (0,64-0,85)	0,89 ± 0,03 (0,83-0,96)	0,79 ± 0,03 (0,73 ± 0,84)
PA	0,73 ± 0,1 (0,53-0,93)	0,65 ± 0,11 (0,43-0,86)	0,82 ± 0,06 (0,7-0,93)	0,69 ± 0,06 (0,58-0,81)	0,65 ± 0,1 (0,45-0,86)	0,57 ± 0,13 (0,31-0,82)	0,7 ± 0,09 (0,52-0,88)	0,64 ± 0,7 (0,51-0,77)

(-) não foi possível determinar a AUC (IC 95%); AUC = Áreas abaixo da curva ROC; IC = intervalo de confiança; IMC = Índice de Massa Corporal; GC = gordura corporal; PC= perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; AU = ácido úrico; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PA = pressão arterial.

Os modelos das análises de regressão de Poisson simples e múltipla com variância robusta elaborados para os quatro indicadores de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência estão apresentados na **Tabela 3**.

Conforme as análises de regressão simples, a maioria das medidas e índices antropométricos de obesidade central se associou com os parâmetros bioquímicos e clínico, tanto nas análises por fases quanto na adolescência de modo geral. Os adolescentes localizados no último quartil (\geq percentil 75) para estas medidas apresentaram maiores prevalências de alterações cardiometabólicas ($p > 0,05$) (**Tabela 3**).

Ao analisar os modelos múltiplos, verificou-se que na fase inicial as associações da hiperinsulinemia e da resistência insulínica com $PC \geq$ percentil 75, hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL com $RCQ \geq$ percentil 75 e níveis elevados de ácido úrico com $PQ \geq$ percentil 75 se mantiveram significantes após ajuste pelos três tipos de modelos. Já na fase intermediária manteve-se significativa as associações entre níveis inadequados de HDL com RCE e $PC \geq$ percentil 75, independente do modelo utilizado para ajuste. Na fase final, o ácido úrico se associou com a $RCE \geq$ percentil 75, quando ajustados pelos três modelos (**Tabela 3**).

Com relação aos resultados das análises múltiplas realizadas para a adolescência no geral, verificou-se que a associação entre insulina e adolescentes localizados no 4º quartil para as medidas PC, PQ e para os índices RCQ e RCE permaneceu significativa, independente do ajuste. Desta forma, a prevalência de hiperinsulinemia em adolescentes com $PC \geq$ percentil 75 foi 3,6 vezes maior comparado com aqueles com $PC <$ percentil 75, ou seja, localizados entre o 1º e 3º quartis, independente do sexo, idade e grupo de estudo/IMC/%GC (modelos 4, 5 e 6) (**Tabela 3**).

Já para adolescentes com PQ, RCQ e/ou $RCE \geq$ percentil 75, a prevalência de hiperinsulinemia foi, aproximadamente, o dobro, quando comparados com adolescentes localizados até o 3º quartil destes indicadores, mantendo-se constantes o sexo, idade e grupo de estudo/IMC/%GC (modelos 4, 5 e 6). Além disso, as associações entre resistência insulínica com PC e $RCE \geq$ percentil 75, hipertrigliceridemia com $RCQ \geq$ percentil 75, baixos níveis de HDL com RCQ e $RCE \geq$ percentil 75, ácido úrico com $PC \geq$ percentil 75 se mantiveram significantes, ao se ajustar pelos três modelos (**Tabela 3**).

Tabela 3. Modelos de regressão de Poisson simples e múltipla elaborados para os parâmetros bioquímicos e clínico, considerando os quatro indicadores de obesidade central, de acordo com as fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis Dependentes ^a	FASE INICIAL (n = 320)								
	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)	Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)
Perímetro da Cintura (≥ percentil 75)					Relação Cintura-Quadril (≥ percentil 75)				
HDL < 45mg/dL	1,5* (1,1-2,11)	0,94 (0,57-1,54)	1,0 (0,6-1,77)	1,0 (0,63-1,71)	HDL < 45mg/dL	2,0 [§] (1,49-2,76)	1,7* (1,16-2,41)	1,7* (1,19-2,45)	1,7* (1,15-2,44)
TG ≥ 100 mg/dL	2,2** (1,34-3,46)	1,0 (0,49-2,01)	0,95 (0,42-2,17)	0,96 (0,46-1,98)	TG ≥ 100 mg/dL	2,7 [§] (1,71-4,32)	2,2** (1,36-3,66)	2,2* (1,30-3,68)	2,1* (1,20-3,64)
AU ≥ p90	3,7 [§] (2,06-6,67)	5,1 [§] (2,19-11,98)	1,5 (0,6-3,53)	4,9 [§] (2,11-11,18)	Insulina ≥ 15 µU/nL	3,3 [§] (1,84-5,99)	1,9* (1,04-3,39)	1,4 (0,69-2,79)	1,5 (0,74-3,11)
Insulina ≥ 15µU/mL	6,3 [§] (3,29-11,87)	3,1* (1,4-7,07)	1,6 (0,57-4,46)	2,9* (1,14-7,51)	HOMA-IR ≥ 3,16	3,0 [§] (1,7-5,33)	1,8* (1,02-3,22)	1,2 (0,63-2,39)	1,4 (0,71-2,80)
HOMA-IR ≥ 3,16	5,4 [§] (2,93-9,8)	3,1* (1,41-6,74)	1,2 (0,44-3,32)	2,5* (1,02-6,02)	AU ≥ p90	2,3* (1,26-4,15)	1,6 (0,80-3,37)	1,1 (0,53-2,33)	1,8 (0,89-3,66)
Perímetro do Quadril (≥ percentil 75)					Relação Cintura-Estatura (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,3 (0,96-1,88)	1,0 (0,67-1,59)	0,88 (0,51-1,54)	1,1 (0,67-1,64)	HDL < 45mg/dL	1,9 [§] (1,41-2,62)	1,8 (0,91-3,69)	1,8* (1,1-2,88)	1,8* (1,05-3,01)
TG ≥ 100 mg/dL	1,7* (1,02-2,71)	0,8 (0,45-1,43)	0,5 (0,22-1,09)	0,7 (0,38-1,34)	LDL ≥ 100 mg/dL	1,3* (1,01-1,7)	1,1 (0,68-1,92)	1,3 (0,88-2,0)	0,85 (0,55-1,32)
Insulina ≥ 15 µU/mL	9,0 [§] (4,44-18,35)	4,8 [§] (2,18-10,69)	3,0* (1,11-8,3)	4,9 [§] (2,05-11,85)	TG ≥ 100 mg/dL	2,5 [§] (1,59-4,05)	1,6 (0,61-4,27)	1,5 (0,71-3,19)	1,4 (0,62-3,0)
HOMA-IR ≥ 3,16	7,4 [§] (3,85-14,18)	4,3 [§] (1,96-9,47)	2,3 (0,86-5,89)	4,1** (1,78-9,24)	Insulina ≥ 15 µU/mL	5,0 [§] (2,7-9,27)	2,1 (0,76-5,89)	1,1 (0,38-2,84)	1,7 (0,52-5,24)
AU ≥ p90	3,2 [§] (1,79-5,8)	2,6* (1,33-4,95)	1,1 (0,44-2,78)	2,9* (1,42-5,76)	HOMA-IR ≥ 3,16	4,9 [§] (2,7-8,84)	3,0* (1,27-7,08)	1,0 (0,4-2,78)	2,0 (0,68-5,61)
PA inadequada^b	6,8* (1,79-25,63)	6,8* (1,83-25,13)	4,7 (0,93-24,02)	9,1* (2,09-39,69)	AU ≥ p90	2,7** (1,53-4,93)	2,0 (0,42-9,5)	0,7 (0,25-1,94)	2,7 (0,96-7,66)

(continua)

Tabela 3. Continuação.

FASE INTERMEDIÁRIA (n = 220)									
Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)	Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)
Perímetro da Cintura (≥ percentil 75)					Perímetro do Quadril (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,7* (1,21-2,4)	1,7* (1,05-2,81)	1,6* (1,03-2,53)	1,6* (1,04-2,6)	HDL < 45 mg/dL	1,4 (0,96-1,97)	1,2 (0,75-2,02)	1,2 (0,73-1,93)	1,2 (0,74-1,92)
LDL ≥ 100 mg/dL	1,9* (1,21-3,11)	1,7 (0,9-3,11)	1,3 (0,72-2,46)	1,3 (0,65-2,48)	LDL ≥ 100 mg/dL	2,7 [§] (1,74-4,35)	2,7 [§] (1,55-4,65)	2,3* (1,28-3,98)	2,3* (1,22-4,19)
TG ≥ 100 mg/dl	2,6* (1,42-4,95)	1,9 (0,95-3,85)	2,7* (1,31-5,56)	2,1 (0,97-4,53)	TG ≥ 100 mg/dL	2,5* (1,35-4,72)	1,7 (0,69-4,26)	2,4* (1,04-5,55)	1,9 (0,82-4,2)
Insulina ≥ 15 µU/mL	5,0 [§] (2,32-10,8)	1,7 (0,54-5,56)	2,6* (1,05-6,55)	1,8 (0,59-5,35)	Insulina ≥ 15 µU/mL	3,4** (1,6-7,12)	1,0 (0,49-2,0)	1,5 (0,62-3,79)	0,9 (0,36-2,36)
HOMA-IR ≥ 3,16	4,1 [§] (2,0-8,38)	2,0 (0,72-5,37)	2,3 (0,99-5,22)	1,7 (0,63-4,43)	HOMA-IR ≥ 3,16	2,5* (1,2-4,99)	0,85 (0,43-1,68)	1,1 (0,45-2,51)	0,7 (0,29-1,58)
AU ≥ p90	4,8 [§] (2,31-9,96)	1,6 (0,56-4,79)	2,7* (1,1-6,52)	2,2 (0,88-5,75)	AU ≥ p90	4,6 [§] (2,2-9,51)	1,7 (0,57-4,83)	2,6* (1,04-6,42)	2,1 (0,79-5,76)
Relação Cintura-Quadril (≥ percentil 75)					Relação Cintura-Estatura (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,5* (1,04-2,11)	1,3 (0,88-1,94)	1,3 (0,87-1,89)	1,3 (0,83-1,88)	CT ≥ 150 mg/dL	1,1 (0,84-1,46)	0,9 (0,61-1,21)	0,9 (0,62-1,23)	0,8 (0,58-1,19)
Insulina ≥ 15µU/ mL	3,6** (1,73-7,64)	1,9 (0,92-3,72)	2,1 (0,96-4,66)	1,5 (0,71-3,27)	HDL < 45 mg/dL	1,7* (1,21-2,4)	2,1* (1,21-3,59)	1,8* (1,14-2,84)	1,9* (1,16-3,12)
HOMA-IR ≥ 3,16	3,1* (1,52-6,23)	1,8 (0,95-3,46)	1,9 (0,91-3,91)	1,4 (0,71-2,88)	LDL ≥ 100 mg/dL	2,1* (1,32-3,35)	1,8* (1,02-3,07)	1,4 (0,79-2,51)	1,3 (0,66-2,64)
					TG ≥ 100 mg/dL	2,3* (1,24-4,38)	1,4 (0,65-2,95)	2,1 (0,99-4,55)	1,6 (0,66-3,64)
					Insulina ≥ 15 µU/mL	6,0 [§] (2,71-13,27)	2,6 (0,77-9,01)	3,6* (1,36-9,73)	2,4 (0,84-6,92)
					HOMA-IR ≥ 3,16	4,1 [§] (2,0-8,38)	2,0 (0,69-6,11)	2,4 (0,97-5,88)	1,6 (0,61-4,07)
					AU ≥ p90	4,1 [§] (2,0-8,38)	1,1 (0,46-2,66)	2,2 (0,88-5,27)	1,5 (0,53-4,5)

(continua)

Tabela 3. Continuação.

FASE FINAL (n = 221)									
Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)	Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 1 RP (IC 95%)	Modelo 2 RP (IC 95%)	Modelo 3 RP (IC 95%)
Perímetro da Cintura (≥ percentil 75)					Perímetro do Quadril (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,7* (1,2-2,41)	1,3 (0,74-2,18)	1,4 (0,84-2,23)	1,4 (0,85-2,31)	HDL < 45 mg/dL	1,5* (1,01-2,08)	1,0 (0,54-1,71)	1,1 (0,69-1,81)	1,1 (0,67-1,87)
TG ≥ 100 mg/dL	2,9* (1,46-5,67)	1,8 (0,73-4,71)	1,6 (0,65-4,06)	0,9 (0,34-2,53)	TG ≥ 100 mg/dL	1,8 (0,88-3,57)	0,6 (0,25-1,55)	0,6 (0,22-1,74)	0,3* (0,12-0,91)
Insulina ≥ 15 µU/mL	14,4§ (4,31-48,0)	3,8* (1,03-13,83)	5,2* (1,28-21,42)	3,8 (0,88-16,46)	Insulina ≥ 15 µU/mL	7,1§ (2,65-19,21)	1,0 (0,24-3,94)	1,7 (0,39-7,17)	1,2 (0,3-5,57)
HOMA-IR ≥ 3,16	9,4§ (3,17-27,59)	2,5 (0,74-8,56)	2,8 (0,73-10,51)	1,8 (0,44-7,31)	HOMA-IR ≥ 3,16	6,6§ (2,42-17,95)	1,1 (0,19-6,3)	1,5 (0,33-6,66)	1,0 (0,22-4,5)
AU ≥ p90	4,6§ (2,21-9,57)	4,1* (1,48-11,2)	2,9* (1,21-6,95)	2,8 (0,96-8,36)	AU ≥ p90	2,7* (1,35-5,59)	1,2 (0,44-3,26)	1,1 (0,45-2,76)	1,0 (0,37-2,61)
PA inadequada^b	4,3 (0,74-25,28)	7,0 (0,62-79,0)	1,6 (0,9-28,36)	2,7 (0,1-74,93)	PA inadequada^b	11,0* (1,25-96,76)	-	-	-
Relação Cintura-Quadril (≥ percentil 75)					Relação Cintura-Estatura (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,7* (1,16-2,34)	1,3 (0,92-1,98)	1,4 (0,93-2,03)	1,4 (0,93-2,04)	TG ≥ 100 mg/dL	3,5§ (1,77-6,87)	2,5 (0,96-6,41)	2,4 (0,92-6,28)	1,4 (0,47-4,18)
TG ≥ 100 mg/dL	3,4§ (1,72-6,71)	2,4* (1,19-4,96)	2,5* (1,16-5,29)	2,0 (0,96-4,14)	Insulina ≥ 15 µU/mL	10,6§ (3,62-30,83)	1,9 (0,64-5,49)	2,9 (0,6-14,02)	1,9 (0,39-8,93)
Insulina ≥ 15 µU/mL	3,7* (1,52-8,89)	1,3 (0,56-3,02)	1,4 (0,47-3,88)	1,1 (0,41-2,92)	HOMA-IR ≥ 3,16	14,1§ (4,19-47,32)	4,0* (1,01-15,6)	4,7 (1,0-22,29)	3,2 (0,63-16,31)
HOMA-IR ≥ 3,16	4,2* (1,68-10,55)	1,6 (0,63-4,25)	1,6 (0,51-5,1)	1,3 (0,42-3,85)	AU ≥ p90	4,8§ (2,33-10,03)	5,7* (1,68-19,53)	3,3* (1,29-8,35)	3,2* (1,19-8,83)
AU ≥ p90	3,4** (1,69-7,0)	2,5* (1,08-5,63)	2,2 (0,99-5,0)	2,1 (0,91-4,88)					

(continua)

Tabela 3. Continuação.

ADOLESCÊNCIA (n = 761)									
Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 4 (RP- IC 95%)	Modelo 5 (RP- IC 95%)	Modelo 6 (RP IC 95%)	Variáveis Dependentes ^a	RP Bruta (IC 95%)	Modelo 4 (RP- IC 95%)	Modelo 5 (RP- IC 95%)	Modelo 6 (RP- IC 95%)
Perímetro da Cintura (≥ percentil 75)					Perímetro do Quadril (≥ percentil 75)				
HDL < 45 mg/dL	1,6 [§] (1,3-1,92)	1,2 (0,94-1,65)	1,2 (0,91-1,64)	1,3* (1,01-1,73)	HDL < 45 mg/dL	1,4** (1,16-1,74)	1,2 (0,89-1,55)	1,1 (0,78-1,44)	1,2 (0,9-1,55)
TG ≥ 100 mg/dL	2,2 [§] (1,58-3,07)	1,5 (0,95-2,42)	1,6 (0,97-2,51)	1,3 (0,83-2,17)	TG ≥ 100 mg/dL	1,8** (1,26-2,49)	1,4 (0,9-2,3)	1,3 (0,8-2,27)	1,3 (0,79-2,05)
Insulina ≥ 15 µU/mL	6,8 [§] (4,33-10,66)	3,6 [§] (2,02-6,48)	3,6 [§] (1,99-6,46)	3,6 [§] (1,95-6,51)	Insulina ≥ 15 U/mL	3,6 [§] (2,38-5,44)	2,3* (1,37-3,85)	1,9* (1,06-3,57)	2,0* (1,2-3,42)
HOMA-IR ≥ 3,16	5,7 [§] (3,73-8,75)	3,7 [§] (2,06-6,67)	3,0 [§] (1,69-5,25)	3,1 [§] (1,72-5,69)	HOMA-IR ≥ 3,16	3,2 [§] (2,11-4,72)	2,2* (1,3-3,81)	1,6 (0,89-2,97)	1,8* (1,05-3,11)
AU ≥ p90	3,9 [§] (2,64-5,69)	2,5 [§] (1,52-4,18)	2,1* (1,28-3,41)	2,8 [§] (1,67-4,74)	AU ≥ p90	2,6 [§] (1,79-3,83)	1,6 (0,92-2,69)	1,2 (0,69-2,08)	1,6 (0,96-2,81)
Relação Cintura-Quadril (≥ percentil 75)					Relação Cintura-Estatura (≥ percentil 75)				
HDL < 45mg/dL	1,6 [§] (1,35-1,99)	1,5* (1,15-1,85)	1,5** (1,18-1,86)	1,5** (1,19-1,9)	CT ≥ 150 mg/dL	1,1 (0,95-1,24)	1,0 (0,81-1,2)	1,1 (0,88-1,28)	0,8* (0,65-0,95)
TG ≥ 100 mg/dL	2,6 [§] (1,86-3,6)	2,3 [§] (1,48-3,44)	2,33 [§] (1,55-3,49)	2,1** (1,36-3,17)	HDL < 45 mg/dL	1,7 [§] (1,38-2,04)	1,6* (1,12-2,26)	1,5* (1,14-2,02)	1,7** (1,23-2,25)
Insulina ≥ 15µU/mL	3,6 [§] (2,35-5,37)	2,0* (1,22-3,19)	2,2* (1,31-3,59)	1,9* (1,1-3,13)	LDL ≥ 100 mg/dL	1,5 [§] (1,19-1,79)	1,3 (0,98-1,86)	1,3 (0,97-1,73)	1,0 (0,75-1,42)
HOMA-IR ≥ 3,16	3,0 [§] (1,98-4,43)	1,7* (1,07-2,73)	1,7* (1,04-2,8)	1,5 (0,91-2,48)	TG ≥ 100 mg/dL	2,7 [§] (1,95-3,74)	1,8* (1,1-3,09)	1,9* (1,22-3,03)	1,6 (0,93-2,59)
AU ≥ p90	2,0** (1,34-2,91)	1,3 (0,78-2,15)	1,3 (0,83-2,14)	1,4 (0,82-2,29)	Insulina ≥ 15 µU/mL	6,2 [§] (4,0-9,64)	2,0* (1,08-3,68)	2,5* (1,39-4,63)	2,1* (1,09-3,98)
					HOMA-IR ≥ 3,16	5,6 [§] (3,65-8,49)	2,5** (1,38-4,68)	2,3* (1,3-4,16)	2,1* (1,16-3,83)
					AU ≥ p90	3,6 [§] (2,49-5,33)	2,1 (0,99-4,58)	1,8* (1,11-3,03)	2,4* (1,37-4,37)
					PA inadequada^b	2,3* (1,04-5,26)	1,3 (0,4-4,31)	0,8 (0,28-2,5)	2,2 (0,61-8,04)

^a Variável de referência = parâmetros bioquímicos adequados (RP = 1,0). ^b Pressão arterial inadequada = PAS ou PAD ≥ percentil 90 ou ≥ 120/80 mmHg (22); (-) modelo não ajustado; *p < 0,05; **p < 0,01; §p < 0,0001. RP = Razão de Prevalência; IC = intervalo de confiança; IMC = Índice de Massa Corporal; p = percentil; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; AU = ácido úrico; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. **Fase inicial:** Percentil 75: PC = 73,1 cm; PQ = 83,5 cm; RCQ = 0,91; RCE = 0,49; **Fase Intermediária:** Percentil 75: PC = 80,0 cm; PQ = 96,5 cm; RCQ = 0,86; RCE = 0,49; **Fase Final:** Percentil 75: PC = 82,5 cm; PQ = 97,0 cm; RCQ = 0,86; RCE = 0,49; **Adolescência:** Percentil 75: PC = 78,1 cm; PQ = 94,0 cm; RCQ = 0,88; RCE = 0,49.

Discussão

As altas prevalências de inadequação nos parâmetros bioquímicos e clínico de risco cardiometabólico e o excesso de adiposidade encontrados no estudo corroboram com os achados de outros autores (4-7) e mostram o aumento da predisposição de doenças cardiovasculares na vida adulta (27).

Avaliou-se adolescentes eutróficos e com excesso de peso, nas três fases da adolescência, agrupados em três grupos de acordo com o %GC, uma vez que somente a avaliação do IMC/idade não é capaz de determinar o estado nutricional de sobrepeso ou obesidade dos adolescentes, não fazendo distinção entre massa gorda e massa livre de gordura (6,7).

De acordo com os achados, o perfil metabólico dos adolescentes do G1 e G2 foram semelhantes entre si na primeira fase, ou seja, indivíduos do G3 apresentaram maiores valores nos parâmetros bioquímicos e clínico em relação ao G1 e G2. Este resultado pode ser justificado em parte pelas mudanças fisiológicas ocorridas durante a puberdade, que incluem alterações na composição corporal, como, por exemplo, o aumento do %GC, mediada, principalmente, pelos hormônios sexuais e de crescimento (1,28).

Nas fases intermediária e final, os adolescentes do G2 e G3 apresentaram perfil metabólico semelhantes, com maiores valores nos parâmetros bioquímicos, principalmente os lipídicos, em relação ao G1. Serrano et al. (6), em seu estudo realizado em Viçosa-MG, com 113 adolescentes do sexo feminino, de 14 a 18 anos, verificaram que adolescentes eutróficas com elevada adiposidade possuem perfil de pressão arterial, fração HDL e glicemia semelhantes às adolescentes com excesso de peso e elevado %GC. De acordo com Ruderman et al. (29), os indivíduos do G2 podem ser denominados “*metabolically obese normal weight*”, uma vez que apresentam alterações metabólicas semelhantes às encontradas em indivíduos com excesso de peso, devido ao excesso de tecido adiposo e sua ação endócrina (30,31) e inflamatória (32,33).

Conforme esperado, adolescentes do G3, das três fases da adolescência, apresentaram maiores valores nas medidas de obesidade central (PC, PQ, RCQ e RCE) em relação aos do G1 e G2, estando em maior risco cardiometabólico (4-12).

A localização da gordura corporal na região central, independente da adiposidade global, tem sido associada a alterações metabólicas de risco cardiovascular e a processos inflamatórios crônicos subclínicos (32,33). O aumento da gordura corporal na região central contribui com a resistência insulínica, devido a sua alta

capacidade lipolítica, menor sensibilidade ao estímulo anti-lipolítico da insulina, menor secreção de adiponectina e maior de citocinas pró-inflamatórias (34,35).

Diante disso, medidas e índices de localização da gordura central (PC, PQ, RCQ e RCE) parecem ser melhores preditores de fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos quando comparado com o IMC isoladamente (11,12). Segundo Després (36), o excesso de gordura corporal, principalmente abdominal, é um dos componentes principais na instalação de alterações inflamatórias ligadas à resistência insulínica, que podem ocasionar a SM (36).

De acordo com os dados analisados por fase ou para a adolescência no geral, os quatro indicadores antropométricos de obesidade central foram capazes de prever o risco cardiovascular, principalmente, a hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e resistência insulínica, com destaque para o PC e RCE, que apresentaram as maiores áreas abaixo da curva ROC para esses parâmetros.

Estes resultados reforçam a importância da utilização desses dois indicadores antropométricos de gordura central e de risco cardiovascular, respectivamente, na rotina dos serviços de saúde e em estudos populacionais com adolescentes, como forma de screening para alterações no metabolismo lipídico e da glicose, devido à facilidade de obtenção das medidas, no caso, PC e estatura, e o seu baixo custo. Além disso, a RCE possui ponto de corte pré-estabelecido ($RCE \geq 0,5$) (37), o que facilita a identificação de indivíduos em risco cardiovascular.

Os resultados das análises de regressão múltipla também mostraram padrões de associação específicos para a adolescência e suas fases, reforçando a capacidade preditora dessas medidas para as alterações cardiometabólicas, principalmente as relacionadas à SM. Neste contexto, adolescentes localizados no 4º quartil para as medidas de adiposidade central apresentaram maiores prevalências de inadequação dos níveis de HDL, hipertrigliceridemia, dislipidemias, hiperinsulinemia, resistência insulínica, inadequação da pressão arterial e do ácido úrico, conforme os modelos de ajuste.

Alvarez et al. (38) avaliaram a associação entre medidas antropométricas de localização de gordura central e os componentes da SM em uma amostra probabilística de 610 adolescentes de 12 a 19 anos de escolas públicas de Niterói-RJ. Nos meninos, a associação positiva entre PC ($\beta = 1,03$, $p < 0,01$) e RCE ($\beta = 2,33$, $p < 0,05$; $\beta = 2,12$ e $p < 0,01$) com triglicérides foi mantida independente do IMC e %GC, respectivamente. O PC se correlacionou com a pressão arterial sistólica independente do %GC, tanto nos meninos ($\beta = 0,70$ $p < 0,01$) quanto nas meninas ($\beta = 0,68$; $p < 0,01$), sendo a medida de

gordura central a que apresentou melhor associação com os componentes da SM nos adolescentes.

Pereira et al. (10) ao avaliarem 113 adolescentes do sexo feminino de 14 a 19 anos, em Viçosa-MG, encontraram que meninas com obesidade abdominal apresentaram maiores valores de triglicérides (exceto para a RCE), insulina, HOMA-IR, leptina, pressão arterial sistólica e diastólica. O HDL foi mais baixo no grupo com PC \geq percentil 90, porém sem significância estatística ($p = 0,052$).

Além da relevância das associações encontradas no presente estudo entre os marcadores de adiposidade central e os componentes da SM, independentes do IMC, %GC e grupo de estudo (G1, G2 ou G3), mostrando a influência da distribuição da gordura corporal no desenvolvimento das doenças crônicas já na adolescência, deve-se ressaltar o baixo custo e a facilidade de utilização dessas medidas e índices pelos profissionais de saúde na rotina clínica e em estudos populacionais.

Embora ainda não haja consenso entre os pontos de corte para estes indicadores na adolescência, exceto para a RCE, a inclusão dessas medidas e índices na avaliação nutricional de adolescentes deve ser encorajada. Uma opção para a utilização dessas medidas é a utilização de pontos de corte estabelecidos utilizando-se como base os percentis da população. Com base em nossos resultados, pode-se inferir que a utilização do ponto de corte para as medidas e índices \geq percentil 75, considerando a fase da adolescência e sexo, por ser mais sensível comparando ao percentil 90 (dados não apresentados), se associou a um maior número de fatores de risco cardiometabólico nos diferentes modelos de ajuste, podendo ser utilizada como método de triagem para adolescentes em risco cardiovascular.

Conclusões

O estudo traz como contribuição a análise de um extenso número de fatores de risco cardiometabólico em relação a quatro diferentes marcadores de adiposidade central, em jovens brasileiros, nas três fases da adolescência, ajustados por diferentes modelos de regressão de Poisson com variância robusta.

Nossos resultados mostraram que, nas fases intermediária e final, adolescentes eutróficos com elevado %GC foram metabolicamente semelhantes àqueles com excesso de peso e elevado %GC, apresentando perfil de risco para doenças cardiovasculares.

De modo geral, as medidas e os índices PC, PQ, RCQ e RCE foram capazes de prever fatores de risco cardiometabólico, nas três fases da adolescência, com exceção dos parâmetros glicemia de jejum, colesterol total e pressão arterial. Dentre esses

indicadores antropométricos, destacam-se o PC e a RCE, como os que apresentaram melhor desempenho na predição dos fatores de risco.

Conforme esperado, adolescentes localizados no último quartil para os marcadores de obesidade central apresentaram maiores prevalências de alterações cardiometabólicas, confirmando a influência da gordura corporal localizada na região abdominal no desenvolvimento de doenças crônicas.

A partir dos resultados do presente estudo, torna-se evidente a importância da inclusão dessas medidas na rotina clínica/ambulatorial, como forma de monitorar a evolução desses marcadores, considerando as especificidades de cada fase, bem como nas pesquisas populacionais com adolescentes, a fim de se determinar pontos de corte de consenso internacional para cada fase da adolescência e sexo, como forma de complementar o diagnóstico nutricional e de determinar, de forma precoce, indivíduos em risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Referências

- 1- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization, 2005. p. 1-6.
- 2- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews*. 2004;5(Suppl 1):S4-104.
- 3- Krebs NK, Jacobson MS, American Academy of Pediatrics Committee. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2006;112(2):424-30.
- 4- Oliveira TMS, Faria FR, Faria ER, Pereira PF, Franceschini SC, Priore SE. Estado nutricional, alterações metabólicas e células brancas na adolescência. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(4):351-59.
- 5- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;5: 610-18.
- 6- Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;95(4):464-72.
- 7- Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Júnior DA, Franceschini SCC, Peluzio MCG, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents.

International Journal of Endocrinology. 2013.
DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/501638>.

- 8- Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr*. 2006;148:188-94.
- 9- Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, et al. Waist circumference as indicator of body fat and metabolic alterations in teenagers: comparison among four references. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):665-9.
- 10- Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, et al. Body fat location and cardiovascular disease risk factors in overweight female adolescents and eutrophic female adolescents with a high percentage of body fat. *Cardiology in the Young*. 2011;1-8.
- 11- Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeev E, Tuschy S, et al. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3384-93.
- 12- Moraes MM, Veiga GV. Acurácia da gordura corporal e do perímetro da cintura para prever alterações metabólicas de risco cardiovascular em adolescentes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. [online]. 2014;58(4):341-51.
- 13- Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369:2059-61.
- 14- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em:
<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=317130&idtema=67&search=minas-gerais|vicosal|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acessado em: [02 Out 2011].
- 15- Martínez-González MA, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. In: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Fajardo JF. *Bioestadística Amigable*. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p.373-417.
- 16- World Health Organization. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85: 660-67.

- 17- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1995, p.424-38. (Who technical report series, 854).
- 18- Faria ER, Faria FR, Gonçalves VSS, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, et al. Predicción de la grasa corporal en adolescentes: comparación de dos dispositivos de bioimpedancia eléctrica con absorciometría dual de rayos X. *Nutrición Hospitalaria*. 2014;30:1-10.
- 19- Barbosa KBF. Consumo Alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: Comparação entre instrumentos de inquérito dietético. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2006.
- 20- Lohman TG. Assessing fat distribution. *Advances in body composition assessment: current issues in exercise science*. Illinois: Human Kinetics, p.57-63; 1992.
- 21- WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008. 39 p.
- 22- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem*. 1972;18:499-502.
- 23- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013; 101:(4 Supl 1):S1-22.
- 24- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. position statement. *Diabetes Care*. 2006;29(Suppl 1):S43-8.
- 25- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da Aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq. Bras. Cardiol*. 2005;85 (Supl 6):S1-36.
- 26- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010;95(1 Supl 1):S1-51.
- 27- Oliveira RMS, Franceschini SCC, Rosado GP, Priore SE. Influence of prior nutritional status on the development of the metabolic syndrome in adults. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2):107-12.
- 28- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at Puberty. *Journal of Adolescent Health*, 2002;31(Suppl 6):S192-200.
- 29- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes*. 1998;47(5):699-713.

- 30- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006;50(2):216-29.
- 31- Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility.* 2006, 85(5): 1319-40.
- 32- Sun S, Ji Y, Kersten S, Qi L. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue. *Annu Rev Nutr.* 2012;32:261-86.
- 33- Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010;88(1):33-9.
- 34- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
- 35- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews.* 2000;21(6):697–738.
- 36- Després JP. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? *Can J Cardiol.* 2012;28:642-52.
- 37- Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005;56(5):303-7.
- 38- Alvarez MM, Vieira ACR, Sichieri R, Veiga G.V. Associação das medidas antropométricas de localização de gordura central com os componentes da síndrome metabólica em uma amostra probabilística de adolescentes de escolas públicas. *Arq Bras Endocrinol Metab [online].* 2008;52(4):649-57.

5.3 ARTIGO ORIGINAL 3. Relação entre testosterona total, globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) com marcadores de risco cardiometabólico, nas três fases da adolescência.

Resumo

Objetivo: avaliar a relação entre as concentrações de testosterona total (TT), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) com marcadores de inflamação e de risco cardiometabólico, segundo sexo, fase da adolescência e estado nutricional. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 372 adolescentes, na faixa etária de 10 a 19 anos. Avaliou-se o estado nutricional, percentual de gordura corporal e perímetros corporais. Dosou-se colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos, glicemia de jejum, insulina, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), ácido úrico, TT, SHBG, GH e IGF-I. Calculou-se o Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) e aferiu-se a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Quantificou-se a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) pela técnica Real-Time Polymerase Chain Reaction. Utilizou-se os testes Kolmogorov-Smirnov, t de Student, Mann-Whitney, correlação de Spearman e regressão linear simples e múltipla. Adotou-se nível de significância $\alpha = 0,05$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição. **Resultados:** De acordo com as análises de regressão linear múltipla, para o sexo masculino, permaneceram significantes as associações entre TT e níveis de HDL, nas fases inicial e final; pressão arterial sistólica, nas duas primeiras fases e ácido úrico, nas três fases; entre IGF-I, insulina e HOMA-IR, nas fases intermediária e final. Nos modelos múltiplos para o sexo feminino, verificou-se relação dos níveis de IGF-I e de TT com CT e LDL, na fase inicial; do IGF-I com níveis de insulina e HOMA-IR, e da TT com PAS, nas fases inicial e final. Os perímetros da cintura e do quadril, relação cintura-estatura e os índices derivados do índice de massa corporal (IMC) foram preditores para a maioria dos fatores de risco, nas três fases da adolescência. **Conclusão:** Os parâmetros de risco cardiometabólico se relacionaram com as medidas de localização de gordura abdominal e, principalmente, com os hormônios TT e IGF-I, nas três fases, no sexo masculino, e nas fases inicial e final, no feminino.

Descritores: adolescente; hormônios sexuais; Hormônio do Crescimento; Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a adolescência é definida como o período de vida compreendido de 10 a 19 anos, considerada como sendo uma fase de transição da infância para a idade adulta, caracterizada pela puberdade, que é um processo fisiológico de maturação hormonal e de crescimento somático, que torna o organismo apto a se reproduzir, e por mudanças psicológicas, comportamentais e sociais. De acordo com estas mudanças, a adolescência pode ser dividida em três fases: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e tardia (17 a 19 anos) (1).

As alterações hormonais ocorridas durante a puberdade, como o aumento dos hormônios sexuais e de crescimento, influenciam mudanças na composição corporal e no metabolismo lipídico e da glicose, e são responsáveis pela diferença fenotípica entre os sexos (2,3).

A globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) é uma glicoproteína plasmática, que regula a ação anabólica dos hormônios sexuais. A fração livre biologicamente ativa da testosterona total (TT) é determinada pelo índice de androgênio livre (IAL) no plasma (4).

Altas concentrações de TT e do IAL e baixos níveis de SHBG estão associados à intolerância a glicose e à resistência insulínica em indivíduos do sexo feminino. Por outro lado, baixos níveis de TT e de SHBG estão associados a resistência insulínica, adiposidade, elevados níveis de proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) e síndrome metabólica (SM) no masculino (5-7).

O hormônio do crescimento (GH), além de atuar no crescimento longitudinal, interfere na composição corporal e no metabolismo lipídico e glicídico. As ações indiretas do GH são mediadas pelo fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I) (2,3).

Alterações no eixo GH-IGF-I estão relacionadas com a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo que estudos epidemiológicos têm demonstrado que níveis elevados ou deficientes de GH estão associados a anormalidades lipídicas, à intolerância à glicose, resistência insulínica, hipertensão arterial, anormalidades cardíacas, e aumento da espessura íntima-média de artérias principais e, portanto, é reivindicada como um determinante de excesso de mortalidade. No entanto, cabe ressaltar que níveis adequados de IGF-I foram relacionados a redução da pressão sanguínea e menor prevalência de diabetes mellitus (8,9).

As alterações hormonais que acompanham a SM parecem estar associadas ao excesso de gordura corporal, notadamente ao aumento da gordura visceral, levando à

resistência insulínica, à hiperinsulinemia e a dislipidemias (10,11), devido à produção de citocinas pró-inflamatórias e biomarcadores de risco cardiovascular. Estas adipocinas possuem a capacidade de alterar o metabolismo glicídico e lipídico predispondo ao desenvolvimento de processos inflamatórios e aterotrombóticos, e, conseqüentemente, ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 e da aterosclerose na idade adulta (12-14).

Além disso, concentrações aumentadas do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), proteína relacionada à coagulação sanguínea e envolvida no processo de trombogênese, e da proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), marcador endógeno de inflamação sistêmica de baixo grau, têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de doenças cardiovasculares futuras (13-15).

A maioria dos estudos disponíveis na literatura que investigam a associação entre hormônios sexuais, GH, IGF-I e fatores cardiometabólicos são realizados, principalmente, com mulheres na pré ou pós menopausa, com homens de meia idade ou idosos, com mulheres com síndrome do ovário policístico ou com indivíduos com deficiência ou com excesso de GH, sendo escassos estudos realizados com adolescentes saudáveis, considerando suas fases (4-11).

Diante do exposto, o presente estudo objetivou avaliar a relação da TT, SHBG, GH e IGF-I com marcadores de risco cardiometabólico em adolescentes, segundo o sexo, fase da adolescência e estado nutricional.

Sujeitos e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado com adolescentes de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses, estudantes de escolas públicas e privadas, do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

O tamanho amostral foi calculado utilizando o programa Epi Info[®], versão 3.5.4, a partir de fórmula específica para estudos transversais. Para este cálculo considerou-se 11.898 adolescentes na faixa etária de estudo (16), prevalência de 50%, visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovascular (17), erro tolerado de 5% e nível de confiança de 95%, totalizando uma amostra de 372 adolescentes.

Os adolescentes foram selecionados por amostragem aleatória, considerando o sexo e a fase da adolescência, tendo como critérios de inclusão: não relatar doenças crônicas não transmissíveis; não apresentar baixa estatura, segundo a OMS (18); não fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterassem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial; não ser tabagista; não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e de marcapasso ou prótese; não ter participado de estudos/consultas

de nutrição nos últimos seis meses e, no caso das meninas, não relatar gravidez passada ou atual e não fazer uso de pílula anticoncepcional.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (N° 170/2012) e realizado de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/1996, vigente no momento do estudo, e com a Declaração de Helsinque. Todos os voluntários e, no caso de menores de 18 anos, também seus responsáveis, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram informados quanto aos possíveis riscos antes do início do estudo.

Avaliação antropométrica e da composição corporal

Aferiu-se peso e estatura, utilizando as técnicas propostas pela OMS (19). O peso foi obtido em balança digital eletrônica com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50 g e a estatura utilizando estadiômetro portátil com extensão de 2,13 m e resolução de 0,1 cm, sendo esta medida feita em duplicata, permitindo-se trabalhar com o valor médio entre as duas aferições. Caso a diferença entre as medidas superassem a 0,5 cm, realizou-se novas avaliações. O estado nutricional foi classificado de acordo com o índice de massa corporal (IMC)/idade, em score-z, conforme as recomendações da OMS (18). Agrupou-se os adolescentes com sobrepeso ou obesidade e denominou-se “excesso de peso” e aqueles eutróficos ou com baixo peso em “sem excesso de peso”.

O percentual de gordura corporal (%GC) foi estimado pela bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis InBody 230® (InBody CO., LTD, Coréia do Sul), equipamento validado para esta população com base no padrão ouro DEXA (Absortometria de Raios-X de Dupla Energia) (Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Diegem, Belgium) (20), estando todos os participantes em jejum de pelo menos 12 horas e tendo realizado o protocolo proposto para avaliação (21). Classificou-se o %GC segundo Lohman (22) e considerou-se como excesso de gordura corporal meninas com %GC \geq 25% e meninos com %GC \geq 20% (22).

Com base nos valores de peso (kg) e gordura corporal (kg) calculou-se o IMC de gordura corporal (IMC-GC): [gordura corporal (kg)/altura (m)²] e o IMC de massa livre de gordura (IMC-MLG): [(Peso (kg) – gordura corporal (kg))/ altura (m)²] (23).

Os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) foram aferidos, em duplicata, utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2 metros, dividida em centímetros e subdivida em milímetros. O PC foi obtido durante a expiração normal, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca e o PQ foi aferido

na região glútea, circundando a maior circunferência horizontal entre a cintura e os joelhos (24). Calculou-se a relação cintura-quadril (RCQ) e a relação cintura-estatura (RCE).

Avaliação bioquímica e clínica

A coleta de sangue foi realizada por profissional capacitado, no período de 07h30min a 09h da manhã e coletou-se 12 mL de sangue, após jejum de 12 horas, por punção venosa, com seringas descartáveis.

Realizou-se dosagens de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) pelo método enzimático colorimétrico, por meio do analisador automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland). A lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela fórmula de Friedwald (25). A classificação do perfil lipídico foi realizada conforme os critérios do National Institutes of Health (26).

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da glicose-oxidase utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) e considerou-se alterada valores $\geq 100\text{mg/dL}$ (27). A insulina de jejum foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência e considerou-se alterada valores $\geq 15\mu\text{U/mL}$ (28).

A resistência insulínica foi calculada utilizando a fórmula HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) definida como $[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/dL}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}] / 22,5$. Considerou-se resistência insulínica valores de HOMA-IR $\geq 3,16$ (28).

O ácido úrico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico utilizando o equipamento automático BS 2200 E[®] (Quibasa/Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil) e a contagem do número de leucócitos foi feita pelo método de impedância elétrica utilizando-se o equipamento automático Coulter T890[®] (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA).

As dosagens de PCR-us, TT, SHBG, GH e IGF-I foram realizadas no plasma sanguíneo, que foi coletado após centrifugação do sangue venoso a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA) e conservado a -80°C até o momento das análises em laboratório credenciado.

Os níveis de PCR-us foram dosados por nefelometria utilizando o analisador Diasorin-Liaison[®] (DiaSorin, Inc., Stillwater, MN, USA) e considerou-se risco cardiovascular elevado valores $> 0,3 \text{ mg/dL}$ e processos inflamatórios agudos valores $> 10 \text{ mg/mL}$ (14).

As concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-I foram dosadas por imunoenensaio de quimioluminescência utilizando o analisador automático UniCel[®] DxI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA), sendo as análises feitas em duplicata.

No caso do sexo feminino, a TT e a SHBG foram determinadas independente do ciclo menstrual, uma vez que variam pouco ao longo do ciclo (29).

A pressão arterial foi aferida e classificada conforme as recomendações da VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (30) utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron[®] Model HEM-741 CINT, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).

Extração do RNA total e Real-Time Polymerase Chain Reaction

Após a coleta, o sangue venoso foi centrifugado a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA) e coletado o buffy coat (concentrado de leucócitos), que foi conservado a -80 °C até o momento das análises.

O RNA total da amostra de buffy coat foi extraído utilizando o reagente Trizol[®] (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), de acordo com o protocolo descrito na bula do fabricante.

O DNA complementar (cDNA) foi confeccionado utilizando-se 2 µg mRNA extraído, por meio da reação da enzima transcriptase reversa (Promega Corporation, Madison, WI, USA), conforme protocolo descrito pelo fabricante.

A quantificação do RNA mensageiro (mRNA) de PAI-1 foi realizada pela técnica quantitativa Real-Time Polymerase Chain Reaction, utilizando-se o sistema de quantificação por fluorescência Fast Eva Green Master Mix[®] (Biotium Inc., Hayward, CA, USA).

As sequências dos primers utilizados (sense e antisense) na técnica de Real-Time Polymerase Chain Reaction foram para o PAI-1: 5'-TGC TGG TGA ATG CCC TCT ACT-3' (sense) e 5'-CGG TCA TTC CCA GGT TCT CTA-3' (antisense) e para a β-actina: 5'-CGT ACC ACT GGC ATC GTG AT-3' (sense) e 5'-GTG TTG GCG TAC AGG TCT TTG-3' (antisense) (31).

As médias dos valores das duplicatas do Ct (cycle threshold) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão do gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β-actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (32).

Análise estatística

O banco de dados foi duplamente digitado no Microsoft Office Excel® 2007 e verificou-se a consistência dos dados utilizando o comando “data compare” do programa Epi Info®, versão 3.5.4. As análises foram realizadas nos softwares SPSS for windows®, versão 17.0 e STATA®, versão 11.0, com nível de significância $\alpha = 0,05$.

Utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição gaussiana das variáveis. Os dados com distribuição normal foram apresentados em média e desvio padrão, e aqueles não normais em mediana (mínimo e máximo). As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências (absoluta e relativa). Aplicou-se os testes t de Student e Mann-Whitney; realizou-se análises de correlação de Spearman e regressão linear simples e múltipla. Todas as análises estatísticas foram realizadas de acordo com o sexo.

As relações que apresentaram coeficiente β com valores de $p \leq 0,20$, na análise de regressão linear simples, foram selecionadas para o modelo múltiplo, elaborado a partir do critério forward. A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald, retirando-se do modelo as variáveis não significativas.

Avaliou-se a distribuição dos resíduos utilizando o teste Shapiro-Wilk e o gráfico de histograma. A presença de heterocedasticidade foi verificada pelo teste de White e pelo gráfico de dispersão, sendo utilizada a matriz de variância consistente modificada para pequenas amostras para corrigir as estimativas dos erros padrão. Para as regressões múltiplas utilizou-se o fator de inflação da variância, como indicador de multicolinearidade. Os preditores que não atenderam aos pressupostos da análise foram omitidos. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram submetidas à transformação logarítmica.

Resultados

Participaram 372 adolescentes, 54% (n = 201) do sexo masculino e mediana de idade de 14,8 anos (mínimo de 10,1 e máximo de 19,9 anos). Do total, encontrou-se 21,2% (n = 79) com excesso de peso, 40,9% (n = 152) com excesso de gordura corporal, 47,6% (n = 176) com dislipidemia, 9,9% (n = 37) com resistência insulínica, 9,1% (n = 34) com hiperinsulinemia, 1,1% (n = 4) com hiperglicemia, 7,2% (n = 26) com risco cardiometabólico elevado, de acordo com os níveis de PCR-us, o que indica inflamação subclínica crônica e 3,2% (n = 12) com pressão arterial inadequada.

As características dos participantes de acordo com sexo, fase da adolescência e estado nutricional estão apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1. Características da amostra, segundo sexo, fases da adolescência e estado nutricional. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Fase Inicial (n = 149)				Fase Intermediária (n = 115)				Fase Final (n = 108)			
	Feminino (n = 70)		Masculino (n = 79)		Feminino (n = 58)		Masculino (n = 57)		Feminino (n = 43)		Masculino (n = 65)	
	G1 (n = 54)	G2 (n = 16)	G1 (n = 64)	G2 (n = 15)	G1 (n = 46)	G2 (n = 12)	G1 (n = 44)	G2 (n = 13)	G1 (n = 32)	G2 (n = 11)	G1 (n = 53)	G2 (n = 12)
Idade (anos)	12,0 (10,2-13,9)	11,0 (10,1-13,8)	11,7 (10,1-13,9)	12,4 (10,5-13,6)	15,5 (14,1-17,0)	15,0 (14,1-16,6)	15,4 (14,1-16,9)	15,1 (14,1-16,4)	18,2 (17,1-19,9)	18,4 (17,0-19,3)	18,3 (17,0-19,9)	18,2 (17,0-19,9)
Peso (kg)	39,4 (6,5)	55,2 (10,4) [†]	38,8 (8,4)	59,8 (12,3) [†]	53,6 (6,9)	66,2 (8,4) [†]	57,3 (9,1)	78,4 (10,4) [†]	52,8 (7,8)	71,1 (8,7) [†]	62,7 (6,1)	82,3 (5,9) [†]
Estatura (cm)	150,8 (131,8-167,9)	150,1 (134,3-167,6)	148,0 (135,9-172,9)	156,1 [*] (138,2-168,6)	162,2 (150,8-175,8)	159,7 (149,1-170,1)	172,8 (152,4-179,9)	172,7 (158,9-183,9)	160,3 (150,6-176,3)	158,6 (152,4-168,5)	174,4 (162,3-189,9)	173,2 (165,3-185,2)
IMC (kg/m²)	17,6 (12,5-21,7)	23,4 [†] (19,7-31,7)	17,1 (13,8-20,7)	22,9 [†] (19,8-31,8)	20,7 (15,5-23,7)	25,4 [†] (23,1-33,1)	19,7 (14,3-23,9)	25,7 [†] (23,0-30,7)	21,2 (15,3-23,3)	26,3 [†] (24,9-31,7)	20,2 (15,5-25,3)	26,9 [†] (24,8-31,5)
IMC-GC (kg/m²)	3,6 (1,2-6,7)	8,5 [†] (5,6-15,4)	2,5 (0,8-4,8)	6,9 [†] (3,2-13,9)	5,6 (2,0-8,4)	9,1 [†] (6,3-14,7)	2,4 (1,2-5,5)	7,4 [†] (5,0-12,9)	5,3 (2,5-8,0)	10,3 [†] (8,1-14,5)	2,5 (0,7-5,8)	6,7 [†] (5,3-12,1)
IMC-MLG (kg/m²)	13,6 (11,2-16,7)	14,5 ^{**} (12,8-17,5)	14,2 (11,4-19,3)	16,9 [†] (15,4-20,0)	15,0 (12,6-17,2)	16,3 [†] (15,3-18,8)	17,0 (12,7-20,0)	18,9 ^{**} (15,6-23,2)	14,9 (12,8-17,0)	16,6 [†] (15,4-17,8)	17,9 (14,0-21,6)	19,7 [†] (18,4-22,3)
GC (%)	21,2 (9,9-33,6)	36,1 [†] (27,2-48,7)	15,5 (5,6-24,6)	30,4 [†] (15,0-43,9)	26,4 (12,9-38,3)	36,1 [†] (27,2-44,6)	12,3 (6,8-24,7)	26,5 [†] (20,4-42,2)	25,1 (16,3-35,6)	38,7 [†] (32,5-45,8)	12,1 (3,9-24,4)	26,1 [†] (20,0-38,4)
PC (cm)	65,5 (54,6-79,3)	80,6 [†] (62,5-100,0)	62,3 (54,0-79,0)	81,0 [†] (69,5-109,0)	73,8 (62,0-90,0)	86,4 [†] (79,0-103,0)	71,0 (58,0-81,5)	90,6 [†] (78,0-102,5)	73,1 (61,7-85,0)	90,0 [†] (81,5-112,6)	72,5 (62,0-88,0)	89,3 [†] (84,6-101,5)
PQ (cm)	78,4 (67,5-91,5)	92,5 [†] (76,5-105,5)	72,5 (62,0-88,5)	87,0 [†] (78,5-106,0)	91,8 (75,5-101,0)	98,7 [†] (91,5-114,3)	86,8 (72,0-99,0)	103,5 [†] (89,0-110,0)	90,5 (78,5-105,0)	102,5 [†] (94,5-120,0)	88,5 (78,0-101,0)	102,8 [†] (99,0-116,5)
RCQ	0,84 (0,05)	0,9 (0,05) [†]	0,86 (0,04)	0,93 (0,06) [†]	0,82 (0,05)	0,87 (0,04) ^{**}	0,82 (0,04)	0,9 (0,05) [†]	0,81 (0,04)	0,88 (0,09) ^{**}	0,82 (0,04)	0,87 (0,04) ^{**}
RCE	0,43 (0,37-0,5)	0,53 [†] (0,47-0,71)	0,42 (0,38-0,5)	0,52 [†] (0,42-0,66)	0,46 (0,39-0,54)	0,55 [†] (0,48-0,64)	0,41 (0,36-0,49)	0,53 [†] (0,46-0,61)	0,45 (0,38-0,52)	0,56 [†] (0,5-0,71)	0,41 (0,35-0,51)	0,52 [†] (0,47-0,61)
Glicose (mg/dL)	87,0 (75,0-102,0)	86,0 (76,0-114,0)	86,0 (70,0-98,0)	84,0 (78,0-111,0)	82,5 (67,0-99,0)	80,5 (72,0-94,0)	86,0 (70,0-99,0)	84,0 (77,0-98,0)	80,5 (68,0-94,0)	84,0 (75,0-93,0)	83,0 (72,0-100,0)	86,0 (70,0-98,0)

(continua)

Tabela 1. Continuação.

Variáveis	Fase Inicial (n = 149)				Fase Intermediária (n = 115)				Fase Final (n = 108)			
	Feminino (n = 70)		Masculino (n = 79)		Feminino (n = 58)		Masculino (n = 57)		Feminino (n = 43)		Masculino (n = 65)	
	G1 (n = 54)	G2 (n = 16)	G1 (n = 64)	G2 (n = 15)	G1 (n = 46)	G2 (n = 12)	G1 (n = 44)	G2 (n = 13)	G1 (n = 32)	G2 (n = 11)	G1 (n = 53)	G2 (n = 12)
CT	174,0	164,5	150,0	166,0	157,5	156,0	144,0	148,0	151,0	147,0	147,0	145,0
(mg/dL)	(92,0-223,0)	(144,0-201,0)	(100,0-217,0)	(107,0-201,0)	(107,0-271,0)	(111,0-176,0)	(83,0-234,0)	(119,0-252,0)	(99,0-271,0)	(123,0-197,0)	(98,0-198,0)	(102,0-216,0)
HDL	52,0	44,0	48,0	50,0	51,0	43,5	48,0	43,0*	52,0	46,0	47,0	40,5
(mg/dL)	(39,0-86,0)	(24,0-64,0)	(29,0-117,0)	(31,0-71,0)	(34,0-90,0)	(30,0-63,0)	(21,0-72,0)	(29,0-71,0)	(33,0-77,0)	(36,0-66,0)	(33,0-87,0)	(30,0-55,0)
LDL	99,4	102,7	87,6	99,8	90,2	89,5	82,6	87,6	86,3	82,0	87,0	90,9
(mg/dL)	(35,0-158,4)	(66,8-134,2)	(48,2-140,4)	(47,4-141,4)	(43,4-201,4)	(54,4-120,2)	(44,8-155,6)	(62,8-147,0)	(49,0-202,8)	(52,0-126,8)	(39,4-134,0)	(40,2-147,0)
TG	67,0	77,0	62,5	62,0	61,5	62,0	55,5	86,0**	51,0	76,0*	58,0	77,0*
(mg/dL)	(30,0-197,0)	(47,0-206,0)	(25,0-210,0)	(35,0-167,0)	(34,0-209,0)	(46,0-111,)	(21,0-189,0)	(38,0-320,0)	(24,0-129,0)	(31,0-121,0)	(20,0-128,0)	(45,0-215,0)
CT/HDL	3,0	3,7	3,0	3,5	3,2	3,0	2,9	3,6**	2,9	3,1	3,2	3,5
	(1,8-4,8)	(2,3-7,1)	(1,7-4,9)	(1,9-5,5)	(1,8-4,9)	(2,4-5,7)	(2,0-6,6)	(2,5-6,2)	(1,9-4,8)	(2,0-4,6)	(2,0-4,9)	(2,0-5,5)
LDL/HDL	1,7	2,2	1,8	2,1	1,9	1,7	1,7	2,1*	1,7	1,8	2,0	2,2
	(0,7-3,5)	(1,0-4,4)	(0,7-3,3)	(0,7-3,9)	(0,7-3,5)	(1,2-4,0)	(0,9-4,4)	(1,4-3,6)	(0,8-3,6)	(0,8-3,1)	(0,7-3,3)	(0,8-3,8)
TG/HDL	1,3	1,6	1,3	1,1	1,2	1,4	1,1	2,2**	1,0	1,5*	1,2	1,8*
	(0,5-3,8)	(0,7-8,6)	(0,2-4,7)	(0,6-4,5)	(0,4-4,2)	(0,7-3,7)	(0,3-9,0)	(0,5-7,8)	(0,5-3,1)	(0,8-2,8)	(0,3-3,0)	(0,8-5,5)
Ac.úrico	2,8	2,8	2,9	3,4*	2,9	3,8*	4,0	4,8**	2,9	3,3	3,8	4,7
(mg/dL)	(1,6-4,2)	(1,9-4,9)	(1,3-5,2)	(2,3-5,6)	(1,8-5,2)	(2,1-5,2)	(2,6-6,1)	(3,4-6,9)	(1,5-5,4)	(1,1-4,5)	(2,7-7,4)	(3,3-5,6)
Insulina	9,1	13,8**	5,1	10,6†	8,8	11,6**	7,3	13,9†	7,5	9,5	6,7	10,2**
(μU/dL)	(1,0-21,8)	(5,8-25,9)	(1,3-16,4)	(3,9-39,4)	(2,8-20,7)	(5,0-21,8)	(2,1-15,2)	(6,2-23,0)	(2,1-14,9)	(5,6-22,3)	(1,8-14,2)	(6,0-16,1)
HOMA-IR	2,0	2,8**	1,0	2,2†	1,8	2,3*	1,5	2,7**	1,4	2,2*	1,4	2,0**
	(0,2-4,6)	(1,4-7,2)	(0,3-3,4)	(1,0-10,8)	(0,5-4,4)	(0,9-4,7)	(0,5-3,2)	(1,3-5,2)	(0,4-3,4)	(1,2-4,9)	(0,4-3,3)	(1,1-3,4)
PAI-1	0,4	0,7	0,4	0,3	1,3	1,0	1,3	1,5	0,7	1,2	1,1	1,0
	(0,1-3,5)	(0,2-1,6)	(0,1-15,7)	(0,1-6,6)	(0,3-7,0)	(0,2-9,3)	(0,2-9,0)	(0,3-5,6)	(0,1-6,0)	(0,2-1,6)	(0,2-12,3)	(0,2-1,8)
PCR-us	0,03	0,03	0,02	0,1**	0,03	0,09*	0,03	0,13†	0,04	0,13*	0,04	0,07
(mg/dL)	(0,02-0,24)	(0,02-0,75)	(0,02-0,65)	(0,02-0,77)	(0,02-0,42)	(0,02-0,87)	(0,02-0,14)	(0,03-0,58)	(0,02-0,45)	(0,02-0,64)	(0,02-0,94)	(0,02-0,45)

(continua)

Tabela 1. Continuação.

Variáveis	Fase Inicial (n = 149)				Fase Intermediária (n = 115)				Fase Final (n = 108)			
	Feminino (n = 70)		Masculino (n = 79)		Feminino (n = 58)		Masculino (n = 57)		Feminino (n = 43)		Masculino (n = 65)	
	G1 (n = 54)	G2 (n = 16)	G1 (n = 64)	G2 (n = 15)	G1 (n = 46)	G2 (n = 12)	G1 (n = 44)	G2 (n = 13)	G1 (n = 32)	G2 (n = 11)	G1 (n = 53)	G2 (n = 12)
Leucócitos (mm ³)	5600,0 (2900-10400)	5700,0 (3800-10300)	5300,0 (3400-10300)	6200,0* (4200-8400)	6000,0 (3600-115000)	7150,0 (3900-9200)	4950,0 (2700-9700)	6000,0* (3300-8600)	6050,0 (3300-9300)	8100,0 (3700-10700)	5700,0 (3000-9800)	6250,0 (3600-8300)
TT (ng/dL)	102,0 (68,0-169,0)	111,5 (71,0-127,0)	108,5 (63,0-1412,0)	107,0 (61,0-688,0)	133,0 (86,0-209,0)	137,5 (103,0-166,0)	993,0 (113-1500)	829,0* (389-1434)	143,5 (105,0-201,0)	145,0 (101,0-204,0)	1211,0 (625-1500)	964,0* (733-1386)
SHBG (nmol/L)	38,6 (13,5-79,5)	27,3 (11,8-79,3)	55,3 (13,1-118,8)	25,7 [†] (12,5-76,3)	36,5 (9,6-92,4)	23,4** (7,7-38,7)	26,6 (10,6-73,0)	19,6 [†] (7,1-28,0)	34,3 (12,5-74,8)	28,8 (9,0-40,0)	22,7 (10,9-56,6)	18,8** (9,7-26,9)
GH (ng/mL)	0,32 (0,05-17,1)	0,5 (0,1-5,4)	0,4 (0,01-18,5)	0,1 [†] (0,01-20,3)	4,2 (0,1-22,6)	3,4 (0,1-7,5)	0,4 (0,1-21,0)	0,1* (0,01-4,5)	4,4 (0,1-16,7)	2,9 (0,6-14,7)	0,2 (0,01-15,3)	0,1 (0,01-7,2)
IGF-I (ng/mL)	379,5 (123,2)	398,4 (128,7)	243,5 (96,0-540,0)	268,0 (151,0-449,0)	389,0 (243,0-528,0)	394,5 (351,0-557,0)	369,5 (218,0-588,0)	383,0 (309,0-530,0)	307,0 (236,0-531,0)	315,0 (200,0-453,0)	305,0 (197,0-563,0)	328,5 (237,0-451,0)
PAS (mmHg)	94,3 (78,0-150,0)	101,3* (86,5-124,5)	94,5 (73,5-134,5)	105,5** (85,0-118,5)	98,8 (82,0-113,5)	102,5 (92,0-112,5)	103,3 (86,5-124,5)	113,5 (84,5-126,5)	100,0 (88,0-116,5)	99,0 (82,0-121,0)	112,5 (92,0-126,0)	110,0 (90,0-116,5)
PAD (mmHg)	60,0 (46,5-110,0)	63,8* (54,5-81,5)	56,0 (44,5-85,0)	61,5* (52,0-73,0)	62,0 (49,0-74,0)	61,3 (51,0-68,5)	59,3 (40,0-73,0)	58,0 (44,5-69,0)	64,3 (48,0-72,5)	61,0 (57,0-75,5)	59,5 (46,5-83,5)	55,3 (42,5-79,5)

Comparação G1 versus G2 para cada sexo e fase da adolescência. Teste t de Student: variáveis apresentadas em média (desvio padrão); Teste de Mann-Whitney: variáveis apresentadas em mediana (mínimo e máximo); *p < 0,05; **p < 0,01; [†]p < 0,0001.

G1 = adolescentes sem excesso de peso; G2 = adolescentes com excesso de peso; IMC = Índice de Massa Corporal; IMC-GC = IMC de gordura corporal; IMC-MLG = IMC de massa livre de gordura; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; Ác. Úrico = ácido úrico; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Adolescentes com excesso de peso, de ambos os sexos, apresentaram maiores valores de peso, IMC, %GC, PC, PQ, RCQ, RCE, IMC-GC e IMC-MLG, HOMA-IR nas três fases da adolescência ($p < 0,05$). Além disso, as meninas com excesso de peso apresentaram maiores níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) na fase inicial ($p < 0,05$); maiores valores de ácido úrico e PCR-us e menores níveis de SHBG na fase intermediária ($p < 0,05$) e maiores níveis de TG e PCR-us na fase final ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

Os meninos com excesso de peso apresentaram menores valores de TT nas fases intermediária e final, e menores níveis séricos de SHBG e GH nas fases inicial e intermediária ($p < 0,05$). Além disso, tiveram maiores níveis séricos de PCR-us, contagem de leucócitos, ácido úrico, PAS e PAD na fase inicial ($p < 0,05$); maiores valores de TG, CT/HDL, LDL/HDL e TG/HDL, PCR-us, ácido úrico, contagem de leucócitos e menores níveis de HDL na fase intermediária ($p < 0,05$); e maiores níveis de TG e TG/HDL na fase final ($p < 0,05$) (**Tabela 1**).

As correlações entre os parâmetros cardiometabólicos e os níveis hormonais, para adolescentes com e sem excesso de peso, nas três fases da adolescência, estão apresentadas nas **Tabelas 2 e 3**.

Tabela 2. Correlação das variáveis antropométricas, bioquímicas, inflamatórias e clínica com os níveis hormonais, segundo estado nutricional e fases da adolescência, no sexo feminino. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Sem excesso de peso (n = 132)				Com excesso de peso (n = 39)			
	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)
Fases								
Idade (anos)								
Inicial	0,298*	-0,172	0,071	0,349*	0,604*	-0,074	0,066	0,590*
Intermediária	0,550†	-0,298*	0,104	-0,632†	0,586*	0,081	0,035	-0,275
Final	0,010	-0,255	-0,056	-0,010	0,436	0,473	0,818**	0,337
Peso (kg)								
Inicial	0,290*	-0,218	0,251	0,514†	0,537*	-0,505*	0,422	0,385
Intermediária	0,570†	-0,321*	0,198	-0,170	-0,091	0,336	-0,706*	-0,480
Final	0,178	0,012	0,034	0,051	-0,091	0,555	0,082	-0,232
Estatura (cm)								
Inicial	0,366**	-0,188	0,262	0,476†	0,603*	-0,093	0,187	0,818†
Intermediária	0,087	-0,045	-0,068	0,113	-0,760**	0,322	-0,343	0,035
Final	-0,091	-0,083	-0,011	-0,023	0,145	0,727*	0,345	0,014
IMC (kg/m²)								
Inicial	0,078	-0,164	0,109	0,248	0,390	-0,646**	0,322	-0,035
Intermediária	0,620†	-0,330*	0,285	-0,183	0,308	0,070	-0,643*	-0,585*
Final	0,203	0,107	0,074	0,097	-0,009	0,127	-0,164	-0,269
IMC-GC (kg/m²)								
Inicial	0,128	-0,263	-0,03	0,072	0,265	-0,533*	0,196	-0,135
Intermediária	0,587†	-0,330*	0,205	-0,255	0,420	-0,168	-0,664*	-0,221
Final	0,222	-0,030	0,106	0,189	-0,036	0,073	-0,282	-0,319
IMC-MLG (kg/m²)								
Inicial	0,05	-0,077	0,213	0,427**	0,075	-0,355	0,553*	0,115
Intermediária	0,362*	-0,176	0,283	-0,006	-0,256	0,385	-0,210	-0,564
Final	0,110	0,242	-0,047	-0,032	-0,291	0,445	0,118	-0,141
GC (%)								
Inicial	0,083	-0,299*	-0,122	-0,032	0,152	-0,443	0,032	-0,318
Intermediária	0,519†	-0,284	0,189	-0,278	0,466	-0,133	-0,538	-0,193
Final	0,217	-0,045	0,135	0,210	0,073	-0,055	-0,345	-0,360
PC (cm)								
Inicial	-0,027	-0,243	-0,022	0,201	0,605*	-0,462	0,428	0,174
Intermediária	0,452**	-0,252	0,154	-0,125	0,400	-0,018	-0,634*	-0,481
Final	0,181	-0,045	0,037	0,070	0,155	0,0	-0,336	-0,364
PQ (cm)								
Inicial	0,280*	-0,367**	0,148	0,427**	0,430	-0,525*	0,358	0,130
Intermediária	0,532†	-0,397**	0,130	-0,172	-0,004	0,035	-0,804**	0,312
Final	0,233	-0,005	0,132	0,106	-0,045	0,536	0,109	-0,187
RCQ								
Inicial	-0,360**	0,146	-0,232	-0,327*	0,537*	-0,334	0,337	0,132
Intermediária	0,021	0,063	0,067	-0,033	0,637*	-0,210	0,063	-0,119
Final	-0,071	0,179	-0,155	0,092	0,227	-0,391	-0,400	-0,132
RCE								
Inicial	-0,221	-0,100	-0,229	-0,109	0,396	-0,546*	0,328	-0,082
Intermediária	0,480**	-0,273	0,194	-0,180	0,634*	-0,315	-0,538	-0,235
Final	0,210	0,077	0,062	0,111	0,145	-0,236	-0,355	-0,337
Glicose (mg/dL)								
Inicial	0,137	-0,094	0,111	0,313*	-0,338	-0,015	-0,067	-0,609*
Intermediária	-0,026	-0,099	0,189	-0,057	0,147	0,130	0,343	-0,505
Final	0,171	0,031	-0,074	0,266	-0,437	0,100	-0,036	-0,390
CT (mg/dL)								
Inicial	-0,112	-0,047	-0,067	-0,122	-0,180	-0,172	0,292	0,062
Intermediária	0,0	0,046	-0,023	-0,295*	-0,098	-0,431	-0,574	-0,077
Final	-0,032	-0,248	0,026	0,233	0,118	0,136	-0,345	-0,278
HDL (mg/dL)								
Inicial	0,175	-0,081	-0,019	-0,157	-0,382	-0,147	-0,414	-0,108
Intermediária	0,018	0,035	-0,101	-0,101	-0,314	0,543	0,298	-0,028
Final	0,368*	-0,095	0,243	0,168	0,389	0,563	0,325	-0,493
LDL (mg/dL)								
Inicial	-0,084	-0,017	-0,007	-0,054	0,019	-0,125	0,412	0,071
Intermediária	-0,013	0,066	0,067	-0,279	-0,214	-0,455	-0,413	0,018
Final	-0,163	-0,299	-0,076	0,174	0,045	-0,091	-0,464	-0,059

Tabela 2. Continuação.

Variáveis	Sem excesso de peso (n = 132)				Com excesso de peso (n = 39)			
	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)
TG (mg/dL)								
Inicial	-0,084	0,22	-0,27*	0,037	-0,080	0,101	0,071	0,021
Intermediária	0,035	-0,127	-0,179	0,184	0,246	-0,708*	-0,448	0,205
Final	-0,175	0,269	-0,022	-0,085	-0,105	0,612*	-0,114	-0,513
CT/HDL								
Inicial	-0,138	-0,02	0,003	0,038	0,141	0,024	0,419	0,076
Intermediária	-0,013	0,030	0,112	-0,118	0,070	-0,601*	-0,322	0,060
Final	-0,339	-0,122	-0,112	-0,017	-0,318	-0,255	-0,418	0,196
LDL/HDL								
Inicial	-0,086	0,037	0,05	0,064	0,152	-0,043	0,453	0,082
Intermediária	-0,025	0,080	0,137	-0,164	-0,046	-0,497	-0,273	-0,046
Final	-0,301	-0,177	-0,140	-0,026	-0,300	-0,327	-0,482	0,146
TG/HDL								
Inicial	-0,199	-0,087	-0,194	0,088	0,065	0,106	0,163	0,065
Intermediária	-0,022	-0,115	-0,094	0,184	0,368	-0,755**	-0,545	0,074
Final	-0,287	0,186	-0,087	-0,167	-0,182	0,327	-0,309	-0,264
Ac.úrico (mg/dL)								
Inicial	-0,008	-0,383**	-0,294*	0,191	0,394	-0,396	0,287	0,345
Intermediária	0,108	0,021	0,034	0,090	-0,354	-0,580	-0,541	0,167
Final	0,345	-0,174	-0,139	0,225	0,475	0,279	0,575	0,400
Leucócitos (mm3)								
Inicial	-0,151	0,048	-0,196	0,073	0,166	-0,483	0,320	0,125
Intermediária	0,386*	-0,099	-0,071	0,132	-0,140	0,392	0,434	0,347
Final	-0,088	0,017	-0,249	-0,076	0,114	-0,059	0,027	0,324
Insulina (μU/dL)								
Inicial	0,229	-0,097	0,100	0,444**	0,553*	-0,457	0,481	0,268
Intermediária	0,255	-0,291	0,014	0,327*	-0,058	-0,413	-0,375	-0,095
Final	-0,115	0,249	0,064	0,256	0,123	0,410	0,333	-0,224
HOMA-IR								
Inicial	0,249	-0,107	0,115	0,475†	0,446	-0,368	0,468	0,197
Intermediária	0,210	-0,302*	0,046	0,321*	-0,095	-0,252	-0,259	-0,249
Final	-0,053	0,232	0,062	0,325	0,045	0,355	0,300	-0,314
PAI-1								
Inicial	0,055	0,525†	-0,032	-0,139	0,049	0,016	-0,334	0,191
Intermediária	0,139	-0,131	0,063	-0,077	0,298	-0,196	0,168	-0,224
Final	-0,171	0,185	0,159	0,111	-0,245	0,009	0,073	-0,182
PCR-us (mg/dL)								
Inicial	-0,136	0,061	-0,270*	-0,270*	-0,094	-0,311	-0,025	-0,447
Intermediária	0,106	-0,158	0,148	-0,130	0,076	-0,064	-0,339	-0,110
Final	-0,021	-0,018	0,013	-0,090	-0,627*	-0,426	-0,439	-0,080
TT (ng/dL)								
Inicial	1,0	-0,087	0,284*	0,473†	1,0	-0,093	0,406	0,596*
Intermediária	1,0	-0,437**	0,196	-0,072	1,0	-0,287	0,021	0,021
Final	1,0	-0,212	-0,047	-0,046	1,0	0,055	0,318	0,064
SHBG (nmol/L)								
Inicial	-0,087	1,0	0,189	-0,301*	-0,093	1,0	-0,225	0,046
Intermediária	-0,437**	1,0	-0,012	0,004	-0,287	1,0	0,210	-0,410
Final	-0,212	1,0	0,087	-0,308	0,055	1,0	0,518	-0,269
GH (ng/mL)								
Inicial	0,284*	0,189	1,0	0,285*	0,406	-0,225	1,0	0,221
Intermediária	0,196	-0,012	1,0	-0,111	0,021	0,210	1,0	0,214
Final	-0,047	0,087	1,0	0,289	0,318	0,518	1,0	0,292
IGF-I (ng/mL)								
Inicial	0,473†	-0,301*	0,285*	1,0	0,596*	0,046	0,221	1,0
Intermediária	-0,072	0,004	-0,111	1,0	0,021	-0,410	0,214	1,0
Final	-0,046	-0,308	0,289	1,0	0,064	-0,269	0,292	1,0
PAS (mmHg)								
Inicial	0,05	-0,153	0,167	0,408**	0,450	-0,458	0,416	0,629**
Intermediária	0,075	0,053	0,207	0,046	0,130	-0,238	-0,298	0,242
Final	-0,282	0,332	0,049	0,020	-0,064	-0,164	0,073	0,674*
PAD (mmHg)								
Inicial	0,094	-0,185	0,114	0,135	0,507*	-0,353	0,468	0,187
Intermediária	0,015	-0,211	-0,114	0,058	0,473	-0,469	-0,266	0,305
Final	-0,139	0,095	0,169	0,038	0,174	0,202	-0,028	-0,014

Correlação de Spearman; *p < 0,05; **p < 0,01; †p < 0,0001. IMC = índice de massa corporal; IMC-GC = IMC de gordura corporal; IMC-MLG = IMC de massa livre de gordura; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG =

triglicerídeos; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; HOMA-IR= Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; Ác. úrico = ácido úrico; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela 3. Correlação das variáveis antropométricas, bioquímicas, inflamatórias e clínica com os níveis hormonais, segundo estado nutricional e fases da adolescência, no sexo masculino. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Fase	Sem excesso de peso (n = 161)				Com excesso de peso (n = 40)			
		TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)
Idade (anos)									
	Inicial	0,662 [†]	-0,329**	0,077	0,447 [†]	0,313	-0,357	0,027	0,271
	Intermediária	0,537 [†]	-0,539 [†]	-0,026	-0,058	-0,187	-0,105	0,259	-0,467
	Final	-0,058	0,079	-0,362**	-0,002	-0,112	0,116	0,092	-0,056
Peso (kg)									
	Inicial	0,739 [†]	-0,569 [†]	0,084	0,690 [†]	-0,047	-0,346	0,215	0,107
	Intermediária	0,629 [†]	-0,547 [†]	-0,066	-0,063	-0,522	-0,391	-0,033	-0,055
	Final	-0,057	-0,329*	0,099	0,063	0,035	0,309	0,197	0,406
Estatura (cm)									
	Inicial	0,773 [†]	-0,536 [†]	0,118	0,678 [†]	0,436	-0,514	0,182	0,429
	Intermediária	0,594 [†]	-0,431**	0,007	0,021	-0,225	-0,463	-0,077	-0,011
	Final	-0,007	-0,032	0,106	0,168	0,490	0,256	0,507	0,552
IMC (k/m²)									
	Inicial	0,505 [†]	-0,455 [†]	0,052	0,538 [†]	-0,354	-0,289	0,069	-0,307
	Intermediária	0,514 [†]	-0,485**	-0,109	-0,107	-0,385	-0,146	0,074	-0,231
	Final	-0,104	-0,436**	0,118	0,098	-0,566	-0,147	-0,387	-0,238
IMC-GC (k/m²)									
	Inicial	-0,072	-0,162	-0,236	0,087	-0,562*	-0,100	-0,063	-0,468
	Intermediária	0,135	-0,377*	-0,131	0,025	-0,582*	-0,033	0,014	0,148
	Final	-0,137	-0,330*	-0,031	0,078	-0,776**	-0,179	-0,549	-0,601*
IMC-MLG (k/m²)									
	Inicial	0,645 [†]	-0,404**	0,124	0,581 [†]	0,224	-0,368	0,163	0,339
	Intermediária	0,639 [†]	-0,417**	-0,055	-0,046	0,302	-0,204	0,138	-0,286
	Final	-0,040	-0,419**	0,193	0,056	-0,105	0,039	0,148	0,280
GC (%)									
	Inicial	-0,219	-0,063	-0,264*	-0,063	-0,623*	-0,086	-0,038	-0,504
	Intermediária	-0,133	-0,196	-0,120	0,019	-0,569*	0,006	0,019	0,096
	Final	-0,117	-0,243	-0,106	0,031	-0,630*	-0,104	-0,480	-0,602*
PC (cm)									
	Inicial	0,594 [†]	-0,468 [†]	0,079	0,570 [†]	-0,372	-0,296	-0,011	-0,204
	Intermediária	0,366*	-0,452**	-0,139	-0,015	-0,654*	-0,427	0,218	0,181
	Final	0,006	-0,269	-0,177	-0,076	-0,483	-0,227	-0,455	-0,356
PQ (cm)									
	Inicial	0,681 [†]	-0,579 [†]	0,060	0,657 [†]	-0,196	-0,399	0,164	-0,032
	Intermediária	0,573 [†]	-0,581 [†]	-0,048	-0,025	-0,484	-0,342	0,270	-0,005
	Final	-0,086	-0,368**	0,072	0,053	-0,236	0,014	-0,234	0,042
RCQ									
	Inicial	-0,228	0,153	0,011	-0,164	-0,431	0,036	0,096	-0,157
	Intermediária	-0,441**	0,220	-0,063	0,111	-0,473	-0,295	0,069	0,379
	Final	0,0	0,076	-0,308*	-0,319*	-0,252	-0,427	-0,473	-0,473
RCE									
	Inicial	-0,018	-0,106	-0,083	0,094	-0,567*	-0,114	0,045	-0,393
	Intermediária	0,072	-0,279	-0,069	0,096	-0,599*	-0,320	0,047	0,104
	Final	-0,029	-0,289*	-0,174	-0,177	-0,678*	-0,344	-0,613*	-0,699*
Glicose (mg/dL)									
	Inicial	-0,018	-0,005	0,011	-0,006	-0,085	0,004	0,263	0,195
	Intermediária	0,025	0,145	0,163	0,043	-0,120	0,081	-0,420	-0,008
	Final	-0,170	-0,239	0,004	0,275*	-0,200	-0,014	-0,095	-0,028
CT (mg/dL)									
	Inicial	-0,013	0,111	-0,319*	-0,135	-0,877 [†]	0,271	-0,040	-0,761**
	Intermediária	0,080	0,289	0,242	-0,469**	-0,523	-0,007	0,011	-0,182
	Final	-0,169	-0,158	-0,261	0,088	-0,182	0,049	-0,162	-0,077
HDL (mg/dL)									
	Inicial	-0,130	0,166	-0,340**	-0,163	-0,228	-0,098	-0,343	-0,290
	Intermediária	-0,035	0,328*	0,286	-0,249	-0,006	0,492	-0,075	-0,576*
	Final	0,279*	0,073	-0,234	0,323*	0,375	0,397	0,423	0,581*

Tabela 3. Continuação.

Fase Variáveis	Sem excesso de peso (n = 161)				Com excesso de peso (n= 40)			
	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)	TT (ng/dL)	SHBG (nmol/L)	GH (ng/mL)	IGF-I (ng/mL)
LDL (mg/dL)								
Inicial	0,049	0,120	-0,288*	-0,133	-0,882†	0,282	0,175	-0,746**
Intermediária	0,003	0,319*	0,060	-0,419**	-0,478	-0,085	0,196	-0,137
Final	-0,261	-0,159	-0,117	-0,038	-0,161	0,065	-0,085	-0,056
TG (mg/dL)								
Inicial	-0,116	-0,032	-0,120	-0,047	-0,031	-0,138	-0,111	-0,014
Intermediária	0,372*	-0,190	0,109	0,054	-0,258	-0,410	0,003	0,445
Final	-0,117	-0,252	-0,166	0,167	-0,214	-0,661*	-0,667*	-0,662*
CT/HDL								
Inicial	0,109	-0,064	0,035	0,043	-0,367	0,268	0,094	-0,314
Intermediária	0,019	-0,064	-0,194	-0,171	-0,302	-0,576*	0,298	0,313
Final	-0,343*	-0,142	0,069	-0,200	-0,287	-0,298	-0,444	-0,476
LDL/HDL								
Inicial	0,124	-0,026	0,041	0,008	-0,558*	0,364	0,152	-0,529*
Intermediária	0,004	-0,020	-0,224	-0,191	-0,319	-0,606*	0,419	0,308
Final	-0,367**	-0,131	0,061	-0,208	-0,298	-0,186	-0,328	-0,385
TG/HDL								
Inicial	-0,006	-0,076	0,037	0,059	0,055	-0,082	0,081	0,111
Intermediária	0,314*	-0,303*	-0,006	0,215	-0,341	-0,504	0,113	0,544
Final	-0,195	-0,254	-0,044	0,041	-0,308	-0,660*	-0,683*	-0,720**
Ac.úrico (mg/dL)								
Inicial	0,580†	-0,385**	0,138	0,455†	0,468	-0,079	0,034	0,203
Intermediária	0,414**	-0,612†	-0,128	0,022	-0,445	-0,471	0,405	0,808**
Final	-0,119	-0,247	0,187	-0,042	-0,623*	-0,675*	-0,758**	-0,648*
Insulina (µU/dL)								
Inicial	0,290*	-0,273*	0,081	0,518†	0,054	-0,121	-0,022	0,107
Intermediária	0,300*	-0,334*	0,058	-0,003	-0,203	0,264	-0,601*	0,203
Final	-0,120	-0,307*	-0,095	-0,363**	-0,235	0,160	-0,194	-0,193
HOMA-IR								
Inicial	0,267*	-0,264*	0,079	0,509†	0,020	-0,089	0,020	0,096
Intermediária	0,281	-0,267	0,070	0,009	-0,242	0,204	-0,581*	0,181
Final	-0,136	-0,330*	-0,089	0,394**	-0,217	0,242	-0,056	-0,007
PAI-1								
Inicial	-0,161	0,228	0,039	-0,096	-0,036	-0,004	0,007	-0,082
Intermediária	0,134	0,149	-0,002	0,008	0,055	0,523	-0,545	-0,165
Final	-0,331*	-0,239	0,175	0,219	0,0	-0,011	-0,007	-0,259
PCR-us (mg/dL)								
Inicial	0,102	-0,074	-0,036	0,196	-0,490	-0,135	-0,104	-0,553
Intermediária	0,012	-0,217	0,063	0,045	-0,173	-0,043	0,194	0,190
Final	0,045	-0,027	0,096	-0,070	-0,265	0,067	-0,214	-0,389
Leucócitos (mm³)								
Inicial	0,131	-0,173	0,028	0,184	0,156	-0,453	-0,667*	-0,260
Intermediária	0,244	-0,160	0,184	0,257	0,171	0,365	0,307	-0,725**
Final	0,257	-0,076	-0,199	0,0	-0,483	-0,684*	-0,727**	0,630*
TT (ng/dL)								
Inicial	1,0	-0,508†	0,226	0,715†	1,0	-0,140	0,070	0,837†
Intermediária	1,0	-0,257	0,023	-0,011	1,0	0,303	0,028	-0,462
Final	1,0	0,453**	-0,020	-0,246	1,0	0,337	0,563	0,587*
SHBG (nmol/L)								
Inicial	-0,508†	1,0	-0,133	-0,686†	-0,140	1,0	0,137	-0,100
Intermediária	-0,257	1,0	0,069	-0,077	0,303	1,0	-0,291	-0,366
Final	0,453**	1,0	-0,126	-0,269	0,337	1,0	0,859†	0,754**
GH (ng/mL)								
Inicial	0,226	-0,133	1,0	0,154	0,070	0,137	1,0	0,291
Intermediária	0,023	0,069	1,0	-0,033	0,028	-0,291	1,0	0,033
Final	-0,020	-0,126	1,0	-0,050	0,563	0,859†	1,0	0,873†
IGF-I (ng/mL)								
Inicial	0,715†	-0,686†	0,154	1,0	0,837†	-0,100	0,291	1,0
Intermediária	-0,011	-0,077	-0,033	1,0	-0,462	-0,366	0,033	1,0
Final	-0,246	-0,269	-0,050	1,0	0,587*	0,754**	0,873†	1,0
PAS (mmHg)								
Inicial	0,550†	-0,393**	0,037	0,505†	-0,138	-0,361	0,351	-0,143
Intermediária	0,002	-0,328*	-0,069	0,147	0,181	0,193	0,336	-0,511
Final	-0,038	-0,263	-0,009	0,033	0,204	-0,280	0,011	-0,025
PAD (mmHg)								
Inicial	0,138	-0,044	-0,190	0,142	-0,323	-0,267	-0,270	-0,424
Intermediária	-0,190	0,060	0,249	0,046	0,038	0,185	0,771**	-0,104
Final	0,093	-0,043	-0,140	0,061	-0,158	-0,257	0,123	-0,298

Correlação de Spearman; * p < 0,05; ** p < 0,01; † p < 0,0001. IMC = índice de massa corporal; IMC-GC = IMC de gordura corporal; IMC-MLG = IMC de massa livre de gordura; GC = gordura corporal; PC = perímetro da

cintura; PQ = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; Ác. úrico = ácido úrico; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Conforme apresentado nas **Tabelas 2 e 3**, encontrou-se correlação entre marcadores cardiometabólicos e níveis hormonais, principalmente nas fases inicial e intermediária. Ao se analisar o sexo feminino, sem excesso de peso, observou-se correlações positivas do GH com TT e IGF-I e negativas com PCR-us, ácido úrico e TG na fase inicial. As variáveis peso, IMC, IMC-GC, PQ, HOMA-IR se correlacionaram inversamente com SHBG e positivamente com TT e IGF-I, principalmente nas duas primeiras fases. Nas adolescentes com excesso de peso, o GH se correlacionou inversamente com o IMC, IMC-GC e positivamente com o IMC-MLG; o IGF-I negativamente com o IMC, ambos na fase intermediária, e a TT diretamente com a RCQ nas duas primeiras fases (**Tabela 2**).

Já no sexo masculino, no grupo sem excesso de peso, encontrou-se correlações positivas da TT e do IGF-I e negativas do SHBG com as variáveis idade, peso, estatura, IMC, IMC-MLG, PC, ácido úrico, insulina, HOMA-IR e PAS. Além disso, o GH se correlacionou inversamente com CT, LDL, HDL, gordura corporal e RCQ, principalmente nas fases inicial e intermediária. Ao se analisar o grupo com excesso de peso, observou-se para TT, nas três fases, e para IGF-I, na fase final, correlações negativas desses hormônios com IMC-GC, RCE e gordura corporal. Já na fase inicial, encontrou-se correlações inversas de CT e LDL com TT e IGF-I. Na fase final, as variáveis TG e TG/HDL se correlacionaram inversamente com os hormônios SHBG, GH e IGF-I; ácido úrico negativamente com SHBG, TT, GH e IGF-I e RCE inversamente com os três últimos hormônios citados (**Tabela 3**).

Os modelos múltiplos com os preditores dos marcadores cardiometabólicos, segundo sexo e fase da adolescência, estão apresentados nas **Tabela 4 e 5**.

Tabela 4. Análises deregressão linear múltipla para os marcadores de risco cardiometabólico, segundo fases da adolescência, no sexo masculino. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Fase Inicial (n = 79)									
HDL	LDL	TG ^c	HOMA-IR ^b	Ácido Úrico	PAS ^b	PAD ^b			
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β			
TG: -0,2355**	HDL: 0,295**	CT/HDL: 0,8852 [†]	CT ^a : 0,0041*	TT: 0,096**	PAD: 0,3775 [†]	PAS: 0,8164 [†]			
TT: -0,0799**	PAI1 ^a : 0,0224*	PAS ^a : 0,0107*	IGF1: 0,6763 [†]	ILG: 0,909**	TT: 0,0252**	GC: 0,1188 [†]			
Idade: 0,0136	RCE: 0,545*	GH: -0,0546*	PC: 2,4115 [†]	Idade: -0,0127	PQ: 0,3162 [†]	PC: -0,3835 [†]			
Sb/Ob: -0,0154	Idade: -0,0206	Leuc: 0,311*	ILG: -1,1582*	Sb/Ob: 0,116	Idade: -0,0116	Idade: 0,0032			
	Sb/Ob: 0,0317	Idade: -0,0125	Idade: 0,0368		Sb/Ob: -0,0068	Sb/Ob: -0,0174			
		Sb/Ob: 0,1141	Sb/Ob: 0,268*						
R²: 0,2507	R²: 0,2255	R²: 0,4583	R²: 0,5941	R²: 0,4552	R²: 0,6092	R²: 0,4554			
Fase Intermediária (n = 57)									
Glicose	CT	HDL	LDL	TG	Insulina	HOMA-IR	Ácido Úrico	PAS	PAD
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β
Ins: 0,0415*	PAD: 0,4076**	TG: -0,2751 [†]	PAD: 0,555*	CT/HDL: 1,1083 [†]	Glic: 1,5174*	CT: 1,005*	TT: 0,1453**	PAD: 0,2839**	PAS: 0,3579*
HDL: -0,0312*	GC: 0,088*	PCRus: -0,0673*	ILG ^a : 0,051**	PAI1: -0,116**	CT: 0,7082*	IGF1: 0,7413 [†]	ILG: 0,7691*	TT: 0,0307*	CT: 0,3194**
Idade: -0,008	Idade: 0,0166	Idade: -0,0285	Idade: -0,004	Ins: 0,1662*	TG: 0,2477*	IMCG: 0,5489 [†]	Idade: 0,0777*	ILG: 0,2477**	Idade: 0,0097
Sb/Ob: 0,0266	Sb/Ob: 0,056	Sb/Ob: -0,1146	Sb/Ob: 0,03	Idade: -0,0344	IGF1: 0,7731 [†]	Idade: 0,0454	Sb/Ob: 0,0577	Idade: -0,0072	Sb/Ob: -0,0489
				Sb/Ob: -0,1233	IMCG: 0,4577 [†]	Sb/Ob: 0,0418		Sb/Ob: -0,0001	
					Idade: 0,0812				
					Sb/Ob: 0,012				
R²: 0,2166	R²: 0,2311	R²: 0,3536	R²: 0,2779	R²: 0,5832	R²: 0,6601	R²: 0,5666	R²: 0,5789	R²: 0,5338	R²: 0,2647

(continua)

Tabela 4. Continuação.

Fase Final (n = 65)									
Glicose	CT	HDL ^d	LDL	TG ^e	Insulina ^e	HOMA-IR ^e	Ácido Úrico ^f	PAS	PAD
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β
GH: -0,0138*	TG: 0,1804 [†]	LDL: 0,0027*	TG: 0,1282*	CT: 1,2129 [†]	TG: 0,2805*	TG: 0,2805*	LDL/HDL: 0,287**	PAD: 0,3806 [†]	PAS: 0,4107**
Idade: -0,0043	AU: 0,1537*	TG: -0,1913**	AU: 0,220*	Leuc ^a : -0,0001*	IGF1: 0,6888 [†]	IGF1: 0,6841 [†]	TT: 0,0992 [†]	ILG: 0,5376 [†]	IMCG: 0,0421*
Sb/Ob: -0,0224	TT: -0,0758 [†]	PAI1 ^a : 0,0259*	Leuc: -0,2004*	RCQ ^a : -2,7212*	IMCG: 0,2526**	IMCG: 0,2651**	SHBG: -0,2471 [†]	Idade: -0,0134	Idade: -0,0077
	PAI1: -0,0437**	ILG: -0,465*	PAD ^a : 0,0058*	Idade: 0,0642	Idade: 0,0065	Idade: 0,0028	Idade: -0,0118	Sb/Ob: -0,0501*	Sb/Ob: 0,0326
	Idade: -0,0239	Idade: -0,011	TT: -0,0967 [†]	Sb/Ob: -0,2095	Sb/Ob: 0,072	Sb/Ob: 0,0517	Sb/Ob: -0,0274		
	Sb/Ob: 0,0565	Sb/Ob: -0,0072	PAI1: -0,0506*	Idade: -0,0309					
			Sb/Ob: 0,0639						
R²: 0,110	R²: 0,4432	R²: 0,3153	R²: 0,4646	R²: 0,423	R²: 0,4556	R²: 0,4292	R²: 0,5924	R²: 0,6366	R²: 0,2232

Modelos de regressão linear ajustados por idade (anos) e estado nutricional (referência = sem excesso de peso). Para construção dos modelos múltiplos as variáveis dependentes e independentes foram transformadas em logaritmo, com exceção das variáveis idade, estado nutricional e das variáveis identificadas por (^a).

^a Variáveis sem transformação logarítmica; ^b Análise realizada com n = 74 adolescentes; ^c Análise realizada com n = 78; ^d Análise realizada com n = 63 adolescentes; ^e Análise realizada com n = 64 adolescentes; ^f Análise realizada com n = 62 adolescentes. *p < 0,05; **p < 0,01; [†]p < 0,0001.

R² = coeficiente de determinação dos modelos de regressão linear múltipla. IMCG = IMC de gordura corporal; ILG = IMC de massa livre de gordura; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; PAI1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; Glic = glicose; Ins = insulina; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; Leuc. = contagem de leucócitos; AU = ácido úrico; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF1 = fator de crescimento semelhante à insulina; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; Sb/Ob = sobrepeso/obesidade (excesso de peso).

Tabela 5. Análises de regressão linear múltipla para os marcadores de risco cardiometabólico, segundo fases da adolescência, no sexo feminino. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Fase inicial (n = 70)										
Glicose	CT	HDL	LDL	TG	Insulina	HOMA-IR	PCR-us	AU	PAS	PAD
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β
CT: 0,1000*	TG: 0,1369**	TG: -0,1122*	IGF1: -0,2527*	CT: 0,957†	Glic: 1,4129*	IGF1: 0,6201†	PAS: 2,9315*	TT: 0,1013†	PAD: 0,3852†	PCRus: 0,0235*
Ins: 0,0440**	IGF1: -0,1208*	AU: -0,2155**	TT: -0,1025**	HOMA-IR: 0,2313**	IGF1: 0,626†	IMCG: 0,5905†	GH: -0,1473*	GH: -0,0634†	TT: 0,0206*	GH: 0,0304†
PQ ^a : 0,0041*	TT: -0,0608**	Idade: -0,0267	Idade: -0,0792*	ILG: -0,1269**	PC: 1,095*	Idade: -0,0633	PC: 5,73†	PC: 0,7199†	ILG: 0,3087†	PAS: 0,6593†
Idade: -0,0164	Idade: -0,0470*	Sb/Ob: 0,0001	Sb/Ob: -0,0438	Idade: 0,0671	GC: 0,4034**	Sb/Ob: -0,0846	ILG: -4,5933†	Idade: 0,0136	Idade: 0,0040	Idade: -0,0243*
Sb/Ob: -0,0254	Sb/Ob: -0,0317			Sb/Ob: 0,0981	Idade: -0,0257		Idade: 0,2011	Sb/Ob: 0,1013	Sb/Ob: 0,0139	Sb/Ob: -0,0168
					Sb/Ob: -0,1235		Sb/Ob: 0,024			
R²: 0,2557	R²: 0,3570	R²: 0,1845	R²: 0,2496	R²: 0,3395	R²: 0,5895	R²: 0,5601	R²: 0,4568	R²: 0,5445	R²: 0,6629	R²: 0,4956
Fase Intermediária (n = 58)										
Glicose	CT	HDL	LDL	TG	PCR-us	Insulina	HOMA-IR	AU	PAS	PAD
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β
HDL ^a : 0,0026†	TG: 0,1952**	HOMA-IR: 0,1201*	AU: 0,3832**	CT: 0,7535**	HOMA-IR ^a : -0,3638*	Glic: 1,863**	HDL: 0,6612*	CT/HDL: 0,285*	PAD: 0,5046†	PAS: 0,723†
Ins: 0,1012†	PAS: 0,4497*	ILG: -0,5782**	Idade: -0,0077	Glic: 0,017*	RCE: 2,2085*	PC: 1,8871†	PAI1: 0,0661*	TG: 0,1443*	ILG: 0,3465†	HOMA-IR ^a : 0,472**
IMCG: - 0,0772†	Idade: -0,0053	Idade: -0,0207	Sb/Ob: 0,0184	GC: 0,02*	AU: 1,043*	PAI1 ^a : 0,051**	PC: 1,8934†	TT: 0,1463†	Idade: 0,0020	AU ^a : 0,0479**
Idade: -0,0138	Sb/Ob: 0,0142	Sb/Ob: 0,0175		Idade: -0,0969	Idade: -0,2261	Idade: -0,0173	Idade: -0,0552	PC: 0,5265**	Sb/Ob: -0,0247	Idade: -0,0019
Sb/Ob: -0,0405				Sb/Ob: -0,2696	Sb/Ob: 0,0128	Sb/Ob: 0,232	Sb/Ob: 0,0122	Idade: 0,0533		Sb/Ob: 0,0329
								Sb/Ob: 0,0158		
R²: 0,4531	R²: 0,2393	R²: 0,2119	R²: 0,1364	R²: 0,3195	R²: 0,2858	R²: 0,4593	R²: 0,3828	R²: 0,5980	R²: 0,5507	R²: 0,5832

(continua)

Tabela 5. Continuação.

Fase Final (n = 43)									
Glicose	CT ^b	HDL	LDL ^b	TG	Insulina	HOMA-IR	Ácido Úrico ^b	PAS	PAD
Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β	Coefficiente β
CT/HDL: 0,1068*	TG: 0,1448*	TG: -0,2558**	TG: 0,3097*	HDL: -0,6298**	IGF1: 0,5726**	IGF1: 0,6166**	SHBG: -0,2439**	PAD: 0,3835 [†]	PAS: 0,8715 [†]
PQ: -0,289*	TT: -0,0744**	Idade: 0,0817	ILG: -0,8893*	LDL: 0,4022*	RCE: 1,8091**	RCE: 1,5351*	Idade: 0,0545	CT/HDL: 0,0319*	TT: -0,0594**
Idade: 0,023	Idade: -0,0182	Sb/Ob: -0,0175	Idade: -0,0592	IMCG ^a : -0,0744*	Idade: -0,0567	Idade: -0,0402	Sb/Ob: -0,0651	TT: 0,0426 [†]	Idade: 0,0415
Sb/Ob: 0,006	Sb/Ob: -0,006		Sb/Ob: -0,0016	Idade: 0,1564**	Sb/Ob: -0,1036	Sb/Ob: -0,0881		Idade: -0,0365*	Sb/Ob: 0,0068
				Sb/Ob: 0,3649				Sb/Ob: -0,0039	
R²: 0,2634	R²: 0,2791	R²: 0,1802	R²: 0,2404	R²: 0,4329	R²: 0,3599	R²: 0,3265	R²: 0,3072	R²: 0,5394	R²: 0,4088

Modelos de regressão linear ajustados por idade (anos) e estado nutricional (referência = sem excesso de peso). Para construção dos modelos múltiplos as variáveis dependentes e independentes foram transformadas em logaritmo, com exceção das variáveis idade, estado nutricional e das variáveis identificadas por (a).

^a Variáveis sem transformação logarítmica; ^b Análise realizada com n = 40 adolescentes. *p < 0,05; **p < 0,01; [†]p < 0,0001.

R² = coeficiente de determinação dos modelos de regressão linear múltipla. IMCG = IMC de gordura corporal; ILG = IMC de massa livre de gordura; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; PQ = perímetro do quadril; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos; PAI1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1; Glic = glicose; Ins = insulina; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PCR-us = proteína C reativa ultrasensível; Leuc. = contagem de leucócitos; AU = ácido úrico; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF1 = fator de crescimento semelhante à insulina; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; Sb/Ob = sobrepeso/obesidade (excesso de peso).

De acordo com as análises de regressão múltipla, no sexo masculino, permaneceram significantes as associações entre TT e níveis de HDL ($\beta = -0,0799$; $R^2 = 0,2507$), ácido úrico ($\beta = 0,096$; $R^2 = 0,4552$) e PAS ($\beta = 0,0252$; $R^2 = 0,6092$) na fase inicial, sendo que o aumento de 1% nos níveis de TT reduziu em 0,08% os níveis de HDL, independente dos níveis de TG, idade e do estado nutricional. Na fase intermediária, a TT se relacionou com ácido úrico ($\beta = 0,1453$; $R^2 = 0,5789$) e PAS ($\beta = 0,0307$; $R^2 = 0,5338$). Já na fase final, encontrou-se relação inversa entre TT e colesterol total ($\beta = -0,0758$; $R^2 = 0,4432$) e LDL ($\beta = -0,0967$; $R^2 = 0,4646$) e relação positiva entre TT e ácido úrico ($\beta = 0,0992$; $R^2 = 0,5924$). Entre outros preditores, verificou-se a relação do IGF-I com os níveis de insulina ($\beta = 0,7731$; $R^2 = 0,6601$; $\beta = 0,6888$; $R^2 = 0,4556$), respectivamente nas fases intermediária e final, e HOMA-IR ($\beta = 0,6763$; $R^2 = 0,5941$; $\beta = 0,7413$; $R^2 = 0,5666$; $\beta = 0,6841$; $R^2 = 0,4292$) nas três fases da adolescência, respectivamente, sendo os modelos capazes de explicar entre 42 a 66% das variações desses dois parâmetros, dependendo da fase da adolescência. Outros parâmetros como GH, SHBG, PCR-us, PAI-1, leucócitos, PAS, PAD, RCE, PC, PQ, %GC, IMC-MLG, IMC-GC, CT, HDL, CT/HDL, TG, TG/HDL, LDL/HDL, ácido úrico, glicose e insulina permaneceram significantes nos modelos de predição para, no mínimo, um fator de risco cardiometabólico (**Tabela 4**).

Nos modelos múltiplos para o sexo feminino, verificou-se que PQ, PC, RCE e IMC-GC foram indicadores antropométricos que permaneceram significantes, em pelo menos um modelo preditor, para alterações no metabolismo glicídico (glicose, insulina e HOMA-IR) das três fases da adolescência (**Tabela 5**).

Na fase inicial, verificou-se relação dos níveis de IGF-I e de TT com CT e LDL, mantendo-se constante as demais variáveis dos modelos. Desta forma, o aumento em 1% no IGF-I reduziu em 0,12% o CT ($\beta = -0,1208$; $R^2 = 0,3570$) independente dos níveis de TG, idade e estado nutricional, e o aumento de 1% na TT reduziu em 0,06% o CT ($\beta = -0,0608$; $R^2 = 0,3570$), mantendo-se constante as outras variáveis. Além disso, o IGF-I interferiu nos níveis de insulina e HOMA-IR e a TT na PAS. No modelo de predição para PAD, na fase inicial, permaneceram significantes o GH, PCR-us, PAS e idade ($\beta = 0,0304$; $\beta = 0,0235$; $\beta = 0,6593$; $\beta = -0,0243$; $R^2 = 0,4956$, respectivamente) (**Tabela 5**).

Na maioria dos modelos preditores dos marcadores de risco cardiometabólico para as fases intermediária e final, no sexo feminino, encontrou-se a participação, principalmente, de variáveis antropométricas, como IMC-CG, IMC-MLG, PC, PQ e RCE. O IGF-I manteve-se significativo apenas nos modelos preditores para insulina e

HOMA-IR, na fase final, e a TT no modelo para o ácido úrico, fase intermediária, e nos modelos para colesterol total, PAS e PAD na fase final. O SHBG foi preditor de ácido úrico, independente da idade e do estado nutricional, na fase final ($\beta = -0,2439$; $R^2 = 0,3072$) (Tabela 5).

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciam a presença de fatores de risco cardiometabólico na adolescência, principalmente no que se refere a alterações lipídicas e ao elevado percentual de gordura corporal, em concordância com outros estudos na literatura (33-35).

Além disso, os adolescentes com excesso de peso apresentaram maiores valores para todos os parâmetros antropométricos, TG, PA, PCR-us, HOMA-IR, ácido úrico e menores níveis de HDL, evidenciando diferenças metabólicas entre os grupos.

Gontijo et al. (33) ao avaliarem 199 adolescentes, de 10 a 19 anos, no município de Viçosa-MG, também encontraram que aqueles com excesso de peso apresentaram maiores valores nos parâmetros lipídicos (TG, VLDL) e de glicemia de jejum, e menores valores de HDL em relação aos adolescentes com baixo peso. De modo semelhante, Faria et al. (34) ao avaliarem 210 adolescentes, de 15 a 19 anos, verificaram maiores níveis de TG, insulina e HOMA-IR no grupo com excesso de peso, variáveis utilizadas no diagnóstico da SM proposto pela OMS (36).

Os menores níveis de SHBG e do GH, no grupo com excesso de peso, corroboram com os resultados encontrados por outros autores (4-11). O aumento do IMC e da gordura abdominal em adolescentes pode estar relacionado a uma diminuição na meia-vida, na produção, na frequência e na amplitude das secreções do GH, possivelmente devido a elevações agudas ou crônicas nos níveis de ácidos graxos livres e à hiperinsulinemia, condições que ocasionam inibição da liberação de GH, por feedback negativo, pela hipófise. Além disso, níveis elevados de insulina reduzem a produção hepática das proteínas de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBPs), principalmente IGFBPs-1 e IGFBPs-2, aumentando os níveis de IGF-I livre, que levam a redução da secreção de GH (37).

No presente estudo, encontrou-se correlações positivas entre GH, IGF-I e TT e negativas com SHBG, principalmente nas fases inicial e intermediária, devido as mudanças hormonais ocorridas na puberdade (2,3).

O aumento da secreção dos hormônios sexuais, via eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, ocorre de acordo com os estágios de maturação de Tanner, e dentre outras ações, estimula o crescimento puberal, por meio do aumento da secreção do GH e

IGF-I (2,3). Por outro lado, os níveis de SHBG tendem a diminuir com a puberdade, aumentando a ação anabólica dos hormônios sexuais (38). O SHBG se liga tanto a testosterona quanto ao estradiol, porém possui maior afinidade pela ligação ao primeiro hormônio. Desta forma, níveis mais elevados de SHBG levam a diminuição dos níveis de testosterona livre, que no sexo feminino, está associado ao efeito protetor para a resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 e, no masculino, à fator de risco (5).

As correlações encontradas entre os hormônios sexuais e de crescimento com as variáveis antropométricas refletem as mudanças físicas que ocorrem durante a puberdade, incluindo o crescimento acelerado, o desenvolvimento sexual e as alterações na composição corporal, resultando nas diferenças fenotípicas entre os sexos, e estas mudanças são dependentes do estágio de maturação sexual (2,3).

Assim, o estrógeno favorece o armazenamento de gordura corporal, principalmente na região do quadril e nos membros inferiores, no sexo feminino. A testosterona contribui com o aumento da massa magra e do tecido adiposo na região torácica, além das características sexuais secundárias, no masculino. Ambos os hormônios sexuais e o GH atuam na mineralização óssea (39). Além disso, o GH estimula a síntese proteica, aumenta o percentual de massa muscular, a velocidade de crescimento longitudinal, atua na lipólise, principalmente da gordura corporal central e na glicogênese muscular (3).

A partir dos modelos preditores, pode-se confirmar neste estudo a relação da testosterona com o perfil lipídico, corroborando com estudos, que mostram que a testosterona livre diminui a expressão das apolipoproteínas Apo AI e Apo AII, aumenta a expressão da apolipoproteína Apo B, reduz os níveis de HDL e aumenta os níveis de TG circulantes na corrente sanguínea (40-42). Como o sexo masculino apresenta maiores níveis deste hormônio, é esperado que os meninos apresentem menores níveis de HDL e maiores níveis de TG comparados com o feminino.

Também verificou-se relação do IGF-I com os níveis de insulina e resistência insulínica, independente de fatores bioquímicos e antropométricos. Este resultado reflete as mudanças fisiológicas que ocorrem durante a puberdade, com o aumento transitório da glicemia, insulinemia e da resistência insulínica, sendo possivelmente o aumento nos níveis do GH, e, conseqüentemente, de IGF-I, o elo entre a puberdade e a resistência insulínica (43,44).

A resistência insulínica também se relacionou positivamente com a expressão do mRNA do PAI-1, em meninas, na fase intermediária. De acordo com a literatura, há evidências de que o estradiol (45) e a insulina (46,47) estimulam a síntese do PAI-1. O

aumento fisiológico nas concentrações séricas desses hormônios durante a puberdade são fatores que podem explicar o aumento do PAI-1, principalmente na fase intermediária, período em que ocorre a menarca e o estirão de crescimento (13,45-47).

Além da influência hormonal, os indicadores antropométricos, principalmente aqueles relacionados com a localização da gordura corporal e com a composição corporal, foram os principais preditores para a maioria dos marcadores de risco cardiometabólico, em ambos os sexos, principalmente nas duas últimas fases. Estas associações mostram que o aumento da gordura corporal, principalmente na região central, é fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, devido à síntese de adipocinas pró-inflamatórias (48,49), e, como apresentado neste estudo, contribuem com o aumento dos níveis de PCR-us, insulina e HOMA-IR, alterações metabólicas que podem favorecer a progressão do processo aterosclerótico e o desenvolvimento de diabetes mellitus.

Encontrou-se também relação inversa da PCR-us com HDL na fase intermediária, no sexo masculino, mesmo após ajuste do modelo, indicando um processo inflamatório, o qual pode levar a doenças cardiovasculares e ateroscleróticas (48,49).

A associação encontrada entre ácido úrico e perfil lipídico pode ser justificada pelo aumento de NADPH (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate), enzima necessária na síntese de ácidos graxos, e que atua na produção de ácido úrico (49). Indivíduos obesos possuem níveis mais altos de ácido úrico quando comparados aos eutróficos, podendo esta alteração metabólica estar presente na adolescência (50).

No que se refere à força do estudo ressalta-se que o mesmo abrangeu uma amostra representativa de escolares de 10 a 19 anos, nas três fases da adolescência e investigou a relação da TT, SHBG, GH e IGF-I nos marcadores de risco cardiometabólico em adolescentes saudáveis brasileiros, o que torna o trabalho, de acordo com o nosso conhecimento, pioneiro no país. Entretanto, o estudo apresenta limitações como o delineamento transversal, que não permite estabelecer relação causa-efeito entre os níveis de TT, SHBG, IGF-I e GH e fatores de risco cardiometabólico; utilização das fases cronológicas da adolescência como forma alternativa de agrupar os adolescentes, ao invés de se utilizar a escala de maturação sexual de Tanner, devido ser uma metodologia difícil e invasiva em um estudo de base populacional.

Conclusão

Conforme esperado, adolescentes com excesso de peso apresentaram maiores valores para as medidas e índices de localização de gordura abdominal, insulina,

HOMA-IR, ácido úrico, TG e menores níveis de HDL, SHBG e GH, estando mais propensos a desenvolverem doenças cardiovasculares.

Os níveis hormonais se correlacionaram com marcadores de risco cardiometabólico e, nas análises de regressão múltipla, independente do ajuste, mantiveram significantes, em ambos os sexos, a relação do IGF-1 com o metabolismo glicídico e da TT com o perfil lipídico e com a pressão arterial sistólica, principalmente, nas fases inicial e final da adolescência. Desta forma, parece ser mais coerente as análises por fase e não considerando a adolescência de modo geral, para não se generalizar conclusões que são específicas de cada período

Os indicadores antropométricos, especialmente PC, PQ, RCE, IMC-GC e IMC-MLG foram preditores da maioria dos fatores de risco avaliados no estudo, e como fatores modificáveis, devem ser utilizados na rotina clínica, como forma de monitoramento e de diagnóstico precoce, a fim de possibilitar a realização de intervenções em um período propício à redução dos fatores de risco.

Referências

- 1- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization, 2005; p.1-6.
- 2- Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, Czerwinski SA, Towne B. Puberty and body composition. *Horm Res.* 2003;60:36-45.
- 3- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at Puberty. *Journal of Adolescent Health.* 2002;31(6 Suppl 1):S192-200.
- 4- Pascual-Figal DA; Tornel PL; Nicolás F; Sánchez-Más J; Martínez MD; Gracia MR; Garrido IP et al. Sex hormone-binding globulin: a new marker of disease severity and prognosis in men with chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(12):1381-7.
- 5- Ding EL; Song Y; Malik VS; Liu S. Sex Differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295(11):1288-99.
- 6- Brand JS, Van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Van der Schouw YT. Testosterone, SHBG and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inter J Epidemiol.* 2011;40(1):189-207.
- 7- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European Journal of Endocrinology.* 2003;149:601-08.

- 8- Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm. IGF. Res.* 2006;16(Suppl 1):S41-8.

- 9- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, Di Somma C, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(7):3097-104.

- 10- Agirbasli M, Agaoglu NB, Orak N, Caglioz H, Ocek T, Poci N, et al. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2009;58(9):1256-62.

- 11- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2013;62:457-78.

- 12- Raitakari OT, Porkka KV, Rönnemaa T, Knip M, Uhari M, Akerblom HK, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Diabetologia.* 1995;38:1042-50.

- 13- Montovani RM, Rios DRA, Moura LCR, Oliveira JM, Carvalho FF, Cunha SB, et al. Childhood obesity: evidence of an association between plasminogen activator inhibitor-1 levels and visceral adiposity. *J Pediatr Endocr Met.* 2011. 24(5-6):361-67.

- 14- Pearson TA, Mensah GM, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107:499-511.

- 15- Cao YI, Wang YX, Wang DF, Meng X, Zhang J. Correlation between omental TNF- α protein and plasma PAI-1 in obesity subjects. *Inter. J. Cardiol.* 2008;128(3):399-405.

- 16- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em:
<http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=317130&idtema=67&search=minas-gerais|vicosa|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acessado em: [02 Out 2011].

- 17- Martínez-González MA, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. In: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Fajardo JF. *Bioestadística Amigable*. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p.373-417.

- 18- World Health Organization. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-67.
- 19- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995. p. 424-38. (Who technical report series, 854).
- 20- Faria ER, Faria FR, Gonçalves VSS, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, et al. Predicção de la grasa corporal en adolescentes: comparación de dos dispositivos de bioimpedancia eléctrica con absorciometría dual de rayos X. *Nutrición Hospitalaria.* 2014;30:1-10.
- 21- Barbosa KBF. Consumo Alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: Comparação entre instrumentos de inquérito dietético. 2006. 228 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Nutrição) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2006.
- 22- Lohman TG. Assessing fat distribution. *Advances in body composition assessment: current issues in exercise science.* Illinois: Human Kinetics; 1992. p.57-63.
- 23- Vanitallie TB, Yang M, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Amer. J. clin. Nutr.* 1990;52:953-9.
- 24- WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 25- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 1972;18:499-502.
- 26- National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents summary report. *NIH Publication.* 2012;12(7486A):1-73.
- 27- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. position statement. *Diabetes Care.* 2006;29(Suppl 1):S43-48.
- 28- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção de aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(6):1-36.
- 29- Danielson KK, Drum ML, Lipton RB. Sex hormone-binding globulin and testosterone in individuals with childhood diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(6):1207-13.

- 30- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):S1-51.
- 31- Castelló R, Estellés A, Vázquez C, Falcó C, Espana F, Almenar SM, et al. Quantitative real-time reverse transcription-PCR assay for urokinase plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor type I, and tissue metalloproteinase inhibitor type I gene expressions in primary breast cancer. *Clinical Chemistry.* 2002;48(8):1288-95.
- 32- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. *Methods.* 2001;25:402-08.
- 33- Gontijo CA, Oliveira RMS, Faria FR, Priore SE. Síndrome metabólica em adolescentes atendidos em Programa de Saúde de Viçosa-MG. *Rev. Bras. Cardiol.* 2010;23(6):324-33.
- 34- Faria FR, Faria ER, Cecon RS, Barbosa Júnior DA, Franceschini SCC, Peluzio MCG, et al. Body fat equations and electrical bioimpedance values in prediction of cardiovascular risk factors in eutrophic and overweight adolescents. *International Journal of Endocrinology.* 2013. DOI:<http://dx.doi.org/10.1155/2013/501638>.
- 35- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;5:610-18.
- 36- Albert KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. 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.* 1998;15(7):539-53.
- 37- Matos AFG, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab [online].* 2003;47(4):410-20.
- 38- Elmlinger MW, Kühnel W, Wormstall H, Döllner PC. Reference intervals for testosterone, androstenedione and SHBG levels in healthy females and males from birth until old age. *Clin Lab.* 2005;51:625-32.
- 39- Garnett SP, Höglner W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, et al. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80(4):966-72.
- 40- Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Dipaola LM. Estradiol and testosterone effects on lipids in black and white boys, ages 10-15 years. *Metabolism.* 2000;49:1124-29.

- 41- Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Dipaola LM. Serum testosterone associates with lower high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations. *Metabolism*. 2002;51(4):432-37.
- 42- Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DI. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr*. 2003;142:637-42.
- 43- Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes*. 2001;50:2444-50.
- 44- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315:215-19.
- 45- Gopal S, Garibaldi S, Goglia L, Polak K, Palla G, Spina S, et al. Estrogen regulates endothelial migration via plasminogen activator inhibitor (PAI-1). *Molecular Human Reproduction*. 2012;18(8):410-16.
- 46- Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation*. 1995;91:764-770.
- 47- Smith CP, Archibald HR, Thomas JM, Tarn AC, Williams AJ, et al. Basal and stimulated insulin levels rise with advancing puberty. *Clin Endocrinol*. 1988;28:7-14.
- 48- Balagopal P, Ferratini SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth. *Circulation*. 2011;123:1-22.
- 49- Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutrição*. 2004;17(2):237-45.
- 50- Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* [online]. 2000;44(5):390-96.

5.4 ARTIGO ORIGINAL 4. Clustering de fatores de risco cardiometabólico associado a hormônios sexuais, de crescimento e ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-I), em diferentes fases da adolescência.

Resumo

Objetivo: relacionar o clustering de fatores de risco cardiometabólico com concentrações de testosterona total (TT), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I), de acordo com sexo e fase da adolescência. **Métodos:** Estudo transversal realizado com 372 adolescentes, na faixa etária de 10 a 19 anos. Avaliou-se o estado nutricional, percentual de gordura corporal (%GC) e perímetros corporais. Dosou-se TT, SHBG, GH, IGF-I, perfil lipídico, ácido úrico, glicemia, insulina, calculou-se o Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) e aferiu-se a pressão arterial. Quantificou-se a expressão do mRNA de PAI-1 pela técnica Real-Time Polymerase Chain Reaction. Utilizou-se os testes Kolmogorov-Smirnov, t de Student, Mann-Whitney, ANOVA one-way com post-hoc de Tukey, Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's, análise fatorial por componentes principais e regressão múltipla. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição. **Resultados:** Do total de participantes, 74,7% apresentaram inadequação de pelo menos um fator de risco cardiometabólico. Na análise fatorial identificou-se quatro fatores, sendo estes: fator 1 (composição corporal); fator 2 (metabolismo glicídico); fator 3 (dislipidemia/ eventos aterotrombóticos) e fator 4 (pressão arterial). De acordo com as análises de regressão múltipla para o sexo masculino, a SHBG se relacionou de forma inversa com o fator 1, nas fases inicial e intermediária, e com os fatores 2 e 3, nas fases intermediária e final, respectivamente; a TT se associou positivamente com o fator 3, na fase inicial, e negativamente com o fator 1, nas duas primeiras fases, e com o fator 4, na fase final; o GH se relacionou de forma negativa com os fatores 1 e 2, nas fases inicial e intermediária, respectivamente, e o IGF-1 positivamente com o fator 2, na fase final. No feminino, após ajuste dos modelos, a SHBG manteve-se preditora dos fatores 1 e 4, na fase inicial, e do fator 2, na fase intermediária. **Conclusão:** As concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-1 podem influenciar positiva ou negativamente no perfil metabólico dos adolescentes. Porém, a maioria destas alterações está relacionada com a composição corporal, principal fator de risco identificado na análise fatorial.

Descritores: adolescente; hormônios sexuais; Hormônio do Crescimento; Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

Introdução

As doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade em todo o mundo (1). Fatores de risco cardiometabólico presentes na adolescência, como a obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial, resistência insulínica, diabetes mellitus, hiperuricemia e síndrome metabólica (SM) estão associados com o avanço das lesões ateroscleróticas na adolescência (2,3).

De acordo com estudos epidemiológicos, a prevalência de obesidade é crescente em todas as faixas etárias, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, constituindo-se em um dos maiores desafios de saúde pública no contexto mundial (1,4). Trata-se de um estado pró-inflamatório com hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, relacionado a alterações metabólicas, cardiovasculares (5) e endócrinas, as quais incluem desde alterações nas concentrações dos hormônios circulantes no sangue, até mudanças nos seus padrões de secreção, metabolismo, transporte e ação nos tecidos alvo (6,7).

Estudos têm mostrado relação entre concentrações de hormônios sexuais, da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) com marcadores de risco cardiovascular (8-14). Em homens adultos e idosos, baixos níveis de testosterona total (TT) e de SHBG estão associados com perfil lipídico desfavorável, desenvolvimento de resistência insulínica e SM (8). Em mulheres na pós-menopausa, a androgenicidade permanece associada a dislipidemias e ao diabetes mellitus (10). De modo semelhante a mulheres na pré ou pós-menopausa (10,11), o aumento de TT em adolescentes com síndrome do ovário policístico aumenta o risco de SM (12). Já altas concentrações de SHBG melhoram o perfil lipídico e reduzem o risco de SM em ambos os sexos (8-12).

Alterações no eixo GH-IGF-I estão relacionadas com a ocorrência de doenças cardiovasculares, sendo que níveis elevados ou deficientes de GH estão associados a anormalidades cardíacas, ao aumento da espessura íntima-média de artérias e a maiores níveis de lipídios, glicose, insulina e pressão arterial sistólica e diastólica (13,14).

A literatura é escassa de estudos que analisam a influência hormonal nos marcadores de risco cardiometabólico em adolescentes brasileiros saudáveis, comparando-se as três fases da adolescência. Este período da vida, compreendido de 10 a 19 anos, envolve transformações físicas, psíquicas e sociais, podendo ser dividido em fases: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e final (17 a 19 anos) (15).

Por ser a adolescência um período crítico para o início ou a persistência de fatores de risco cardiovascular, estudos envolvendo a interação entre níveis hormonais,

biomarcadores de risco cardiovascular e adiposidade, nas três fases da adolescência, são de fundamental importância para compreensão das alterações metabólicas, contribuindo, desta forma, com diagnósticos precoces e intervenções adequadas à redução destes fatores de risco neste grupo populacional.

Neste contexto, o presente estudo utilizou-se da técnica de análise fatorial para agrupar os fatores de risco cardiometabólico, com o propósito de relacioná-los com as concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-I, de acordo com sexo e fase da adolescência.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal, realizado com adolescentes, de ambos os sexos, na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses, estudantes de escolas públicas e privadas, do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil.

O tamanho amostral foi calculado utilizando o programa Epi Info[®], versão 3.5.4, a partir de fórmula específica para estudos transversais. Para este cálculo considerou-se 11.898 adolescentes na faixa etária de estudo (16), prevalência de 50%, visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovascular (17), erro tolerado de 5% e nível de confiança de 95%, totalizando amostra de 372 adolescentes.

Os adolescentes foram selecionados por amostragem aleatória, considerando sexo e fase da adolescência, conforme os critérios de inclusão: não relatar doenças crônicas não transmissíveis; não apresentar baixa estatura, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (18); não fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterassem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial; não ser tabagista; não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e de marcapasso ou prótese; não ter participado de estudos/consultas de nutrição nos últimos seis meses e, no caso das meninas, não relatar gravidez passada ou atual e não fazer uso de pílula anticoncepcional.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Nº 170/2012) e realizado de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/1996, vigente na época do estudo, e com a Declaração de Helsinque. Todos os voluntários e, no caso de menores de 18 anos, também o seu responsável, assinaram o termo de consentimento livre e foram esclarecidos quanto aos possíveis riscos antes do início do estudo.

Avaliação antropométrica e da composição corporal

Aferiu-se peso e estatura, utilizando as técnicas propostas pela OMS (19). O peso foi obtido em balança digital eletrônica com capacidade máxima de 150 kg e sensibilidade de 50 g e a estatura utilizando estadiômetro portátil com extensão de 2,13

m e resolução de 0,1 cm, sendo esta medida feita em duplicata. Admitiu-se variação máxima de 0,5 cm entre as duas medidas, sendo utilizada a média como resultado final. Caso a diferença entre as medidas superassem a 0,5 cm, realizou-se novas avaliações. O estado nutricional foi classificado de acordo com o índice de massa corporal (IMC)/idade, em escore-z, conforme as recomendações da OMS (18).

O percentual de gordura corporal (%GC) foi estimado pela bioimpedância elétrica tetrapolar vertical com oito eletrodos táteis InBody 230[®] (InBody CO., LTD, Coreia do Sul), equipamento validado para esta população com base no padrão ouro DEXA (Absortometria de Raios-X de Dupla Energia) (Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Diegem, Belgium) (20), estando todos os participantes em jejum de pelo menos 12 horas e tendo realizado o protocolo proposto para avaliação (21). Classificou-se o %GC segundo Lohman (22) e considerou-se como excesso de gordura corporal meninas com %GC \geq 25% e meninos com %GC \geq 20% (22).

Os perímetros da cintura (PC) e do quadril (PQ) foram aferidos, em duplicata, utilizando-se fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 2 metros, dividida em centímetros e subdivida em milímetros. O PC foi obtido durante a expiração normal, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca e o PQ foi aferido na região glútea, circundando a maior circunferência horizontal entre a cintura e os joelhos (23). Calculou-se a relação cintura-quadril (RCQ) e a relação cintura-estatura (RCE).

Avaliação bioquímica e clínica

A coleta de 12 mL de sangue foi realizada por profissional capacitado, no período de 07h30min a 09h da manhã, após jejum de 12 horas, por punção venosa, com seringas descartáveis.

Realizou-se dosagens de lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides (TG) pelo método enzimático colorimétrico utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland). A classificação do perfil lipídico foi realizada conforme os critérios da V Diretriz de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, da Sociedade Brasileira de Cardiologia (24).

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da glicose-oxidase utilizando o equipamento automático Cobas Mira Plus[®] (Roche Diagnostic Systems, Inc., Basel, Switzerland) e considerou-se alterada valores \geq 100mg/dL (26). A insulina foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência e considerou-se alterada valores \geq 15 μ U/mL (27).

A resistência insulínica foi calculada pelo HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) definido como [insulina de jejum ($\mu\text{U/dL}$) x glicemia de jejum (mmol/L)]/22,5. Considerou-se resistência insulínica valores de HOMA-IR \geq 3,16 (27).

O ácido úrico foi dosado pelo método enzimático colorimétrico utilizando o equipamento automático BS 2200 E[®] (Quibasa/Bioclin, Belo Horizonte, MG, Brasil). Considerou-se níveis elevados valores de ácido úrico \geq percentil 90, para cada fase da adolescência e sexo (25).

As dosagens de TT, SHBG, GH e IGF-I foram realizadas no plasma sanguíneo coletado após centrifugação do sangue venoso a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA), sendo conservado a -80°C até o momento das análises.

As análises hormonais foram feitas em laboratório credenciado, em duplicata, pela técnica de imunoensaio de quimioluminescência utilizando o analisador automático UniCel[®] DxI 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA).

No caso do sexo feminino, a TT e a SHBG foram determinadas independente do ciclo menstrual, uma vez que variam pouco ao longo do ciclo (28).

A pressão arterial foi aferida e classificada, conforme as recomendações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (29), utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron[®] Model HEM-741 CINT, Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).

Extração do RNA total e Real-Time Polymerase Chain Reaction

Após a coleta, o sangue venoso foi centrifugado a 2.260 g, por 15 minutos, em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA) e coletado o buffy coat (concentrado de leucócitos), que foi conservado a -80°C até o momento das análises.

O RNA total da amostra de buffy coat foi extraído utilizando o reagente Trizol[®] (Life Technologies, Grand Island, NY, USA), de acordo com o protocolo descrito na bula do fabricante.

O DNA complementar (cDNA) foi obtido utilizando-se 2 μg mRNA extraído, por meio da reação da enzima transcriptase reversa (Promega Corporation, Madison, WI, USA), conforme protocolo descrito pelo fabricante.

A quantificação do mRNA do PAI-1 foi realizada pela técnica quantitativa Real-Time-Polymerase Chain Reaction, utilizando-se o sistema de quantificação por fluorescência Fast Eva Green Master Mix[®] (Biotium Inc., Hayward, CA, USA).

As sequências dos primers utilizados (sense e antisense) na técnica de Real-Time Polymerase Chain Reaction foram para o PAI-1: 5'-TGC TGG TGA ATG CCC TCT ACT-3' (sense) e 5'-CGG TCA TTC CCA GGT TCT CTA-3' (antisense) e para a β -actina: 5'-CGT ACC ACT GGC ATC GTG AT-3' (sense) e 5'-GTG TTG GCG TAC AGG TCT TTG-3' (antisense).

As médias dos valores das duplicatas do Ct (cycle threshold) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão do gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β -actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (30).

Análise estatística

O banco de dados foi duplamente digitado no Microsoft Office Excel[®] 2007 e verificou-se a consistência dos dados utilizando o comando “data compare” do programa Epi Info[®], versão 3.5.4. As análises foram realizadas nos softwares SPSS for Windows[®], versão 17.0 e STATA[®] versão 11.0, com nível de significância $\alpha = 0,05$.

Utilizou-se o teste Kolmogorov-Smirnov para verificar a distribuição gaussiana das variáveis. Os dados com distribuição normal foram apresentados em média \pm desvio padrão e aqueles não normais em mediana (mínimo e máximo). As variáveis categóricas foram apresentadas em distribuição de frequências (absoluta e relativa). Considerou-se valores elevados de TT, SHBG, GH e IGF-I aqueles iguais ou superiores ao percentil 75, determinados para cada sexo e fase da adolescência. Aplicou-se os testes t de Student e Mann-Whitney; análise de variância (ANOVA) one-way com post-hoc de Tukey e Kruskal-Wallis com post-hoc de Dunn's, análise fatorial por componentes principais e regressão linear múltipla.

A análise fatorial exploratória pelo método de componentes principais foi empregada na investigação do agrupamento dos fatores de risco cardiovascular. A adequação dos dados para a análise fatorial foi confirmada pelos testes Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy (KMO) e Bartlett Test of Sphericity (BTS), sendo aceito valores de KMO $> 0,6$. A rotação ortogonal varimax foi utilizada para obtenção de fatores interpretáveis. Reteve-se no modelo os fatores que apresentaram autovalores ≥ 1 , de acordo com o gráfico screeplot. As variáveis com valor absoluto do coeficiente $\geq 0,5$ foram consideradas como influentes dentro de cada fator (31,32).

Participaram da análise fatorial IMC, GC, PC, RCQ, RCE, HDL, TG, PAI-1, ácido úrico, PAS, PAD, HOMA-IR, insulina e glicose. Ressalta-se que nas fases inicial (sexo feminino) e final (feminino e masculino) a glicemia foi excluída da análise por prejudicar a adequabilidade dos dados ao se analisar os resultados do teste KMO.

Os clustering de fatores identificados na análise multivariada (variáveis dependentes) foram utilizados no modelo de regressão múltiplo ajustados pelas concentrações hormonais (variáveis independentes), apresentadas na forma logarítmica. A significância de cada variável foi avaliada pelo teste de Wald.

Avaliou-se a distribuição dos resíduos utilizando o teste Shapiro-Wilk e o gráfico de histograma. A presença de heterocedasticidade foi verificada pelo teste de White e pelo gráfico de dispersão, sendo utilizada a matriz de variância consistente modificada para pequenas amostras para corrigir as estimativas dos erros padrão. Utilizou-se o fator de inflação da variância, como indicador de multicolinearidade.

Resultados

O estudo avaliou 372 adolescentes, com mediana de idade de 14,8 anos (mínimo de 10,1 e máximo de 19,9 anos). Do total, 46% (n = 171) eram do sexo feminino; 21,2% (n = 79) apresentaram sobrepeso/obesidade; 40,9% (n = 152) excesso de gordura corporal, sendo que desses 49,3% (n = 75) eram eutróficos pelo IMC/idade; 74,7% (n = 278) apresentaram inadequação de pelo menos um fator de risco cardiovascular; 17,7% (n = 66) HDL < 45 mg/dL; 5,9% (n = 22) TG ≥ 100mg/dL; 11,3% (n = 42) ácido úrico ≥ percentil 90; 9,1% (n = 34) insulina ≥ 15 μU/mL; 9,9% (n = 37) HOMA-IR ≥ 3,16 e 3,2% (n = 12) pressão arterial sistólica ou diastólica ≥ percentil 90 ou ≥ 120/80 mmHg.

As características dos participantes, segundo sexo e fases da adolescência estão apresentadas na **Tabela 1**. Ao se comparar as três fases da adolescência encontrou-se diferença nos valores das variáveis antropométricas, bioquímicas e hormonais, principalmente entre as fases intermediária e final em relação à inicial (p < 0,05) (**Tabela 1**). Com relação às medidas antropométricas, maiores valores de IMC, PC e RCQ foram observados em adolescentes das últimas duas fases comparados com os da fase inicial, em ambos os sexos (p < 0,05). Diferente do sexo feminino, meninos da fase inicial apresentaram maior %GC em relação aos da fase final (p < 0,05) (**Tabela 1**).

No sexo feminino, a glicemia de jejum foi maior na fase inicial comparada com as intermediária e final (p < 0,05), e menores níveis de insulina e de HOMA-IR foram encontrados na terceira fase em relação a primeira (p < 0,05). Já no masculino, encontrou-se diferença nos níveis de insulina e HOMA-IR entre as duas primeiras fases, sendo que a fase inicial apresentou os menores valores (p < 0,05). A expressão do mRNA do PAI-1 se diferiu entre as três fases no sexo feminino, sendo maior na fase intermediária (p < 0,05). No masculino, encontrou-se maiores níveis de mRNA do PAI-1 entre adolescentes das fases intermediária e final comparados com os da fase inicial (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características da amostra, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.

Variáveis	Feminino (n = 171)				Masculino (n = 201)			
	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Valor p	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Valor p
n	70	58	43		79	57	65	
IMC (kg/m²)	18,5 ^{a,b} (12,5-31,7)	21,2 (15,5-33,1)	21,6 (15,3-31,7)	<0,0001	17,6 ^{a,b} (13,8-31,8)	20,7 (14,3-30,7)	20,7 (15,5-31,5)	<0,0001
GC (%)	23,1 ^{a,b} (9,9-48,7)	27,3 (12,9-44,6)	28,1 (16,3-45,8)	0,009	16,8 ^b (5,6-43,9)	13,5 (6,8-42,2)	13,0 (3,9-38,4)	0,018
PC (cm)	67,3 ^{a,b} (54,6-100,0)	76,6 (62,0-103,0)	74,5 (61,7-112,6)	<0,0001	63,5 ^{a,b} (54,0-109,0)	73,0 (58,0-102,5)	73,0 (62,0-101,5)	<0,0001
RCQ	0,85 ± 0,05 ^b	0,83 ± 0,05	0,82 ± 0,07	0,014	0,88 ± 0,05 ^{a,b}	0,8 ± 0,05	0,83 ± 0,04	0,014
RCE	0,45 (0,37-0,71)	0,47 (0,39-0,64)	0,47 (0,38-0,71)	0,067	0,43 (0,38-0,66)	0,42 (0,36-0,61)	0,42 (0,35-0,61)	0,489
Glicose (mg/dL)	86,0 ^{a,b} (75,0-114,0)	82,0 (67,0-99,0)	81,0 (68,0-94,0)	<0,0001	85,0 (70,0-111,0)	86,0 (70,0-99,0)	84,0 (70,0-100,0)	0,407
Insulina (µU/mL)	9,6 ^b (1,0-25,9)	9,2 (2,8-21,8)	7,5 (2,1-22,3)	0,046	5,7 ^a (1,3-39,4)	8,4 (2,1-23,0)	7,0 (1,8-16,1)	0,001
HOMA-IR	2,1 ^b (0,2-7,2)	1,9 (0,5-4,7)	1,5 (0,4-4,9)	0,007	1,1 ^a (0,3-10,8)	1,7 (0,5-5,2)	1,5 (0,4-3,4)	0,001
TG (mg/dL)	69,5 ^b (30,0-206,0)	61,5 (34,0-209,0)	57,0 (24,0-129,0)	0,022	62,0 (25,0-210,0)	61,0 (21,0-320,0)	59,0 (20,0-215,0)	0,826
HDL (mg/dL)	52,0 (24,0-86,0)	50,0 (30,0-90,0)	51,0 (33,0-77,0)	0,183	49,0 (29,0-117,0)	47,0 (21,0-72,0)	46,0 (30,0-87,0)	0,334

(continua)

Tabela 1. Continuação

Variáveis	Feminino (n = 171)				Masculino (n = 201)			
	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Valor p	Fase Inicial	Fase Intermediária	Fase Final	Valor p
Ácido Úrico (mg/dL)	2,8 (1,6-4,9)	3,0 (1,8-5,2)	3,0 (1,1-5,4)	0,241	2,9 (1,3-5,6)	4,2 (2,6-6,9)	3,9 (2,7-7,4)	<0,0001
PAI-1	0,4 ^{a,b} (0,1-3,5)	1,2 ^c (0,2-9,3)	0,9 (0,1-6,0)	<0,0001	0,4 ^a (0,1-15,7)	1,3 ^c (0,2-9,0)	1,1 (0,2-12,3)	<0,0001
PAS (mmHg)	96,3 (78,0-150,0)	99,8 (82,0-113,5)	99,0 (82,0-121,0)	0,023	95,0 ^{a,b} (73,5-134,5)	104,0 ^c (84,5-126,5)	112,0 (90,0-126,0)	<0,0001
PAD (mmHg)	60,8 (46,5-110,0)	62,0 (49,0-74,0)	64,0 (48,0-75,5)	0,180	57,0 (44,5-85,0)	59,0 (40,0-73,0)	59,5 (42,5-83,5)	0,155
TT (ng/dL)	103,0 ^{a,b} (68,0-169,0)	134,0 (86,0-209,0)	144,0 (101,0-204,0)	<0,0001	107,0 ^{a,b} (61,0-1412,0)	939,0 (113,0-1500,0)	1154,0 (625,0-1500,0)	<0,0001
SHBG (nmol/mL)	35,6 (11,8-79,5)	33,9 (7,7-92,4)	33,5 (9,0-74,8)	0,357	50,4 ^{a,b} (12,5-118,8)	24,9 (7,1-73,0)	22,0 (9,7-56,6)	<0,0001
GH (ng/dL)	0,3 ^{a,b} (0,1-17,1)	4,1 (0,1-22,6)	3,4 (0,1-16,7)	<0,0001	0,3 (0,01-18,5)	0,3 (0,01-21,0)	0,2 (0,01-15,3)	0,444
IGF-I (ng/dL)	383,8 ± 123,8 ^b	382,5 ± 69,1 ^c	316,2 ± 61,5	<0,0001	272,5 ± 97,4 ^{a,b}	381,6 ± 81,6 ^c	316,1 ± 67,5	<0,0001

ANOVA one-way: variáveis apresentadas em média ± desvio padrão; Teste de Kruskal-Wallis: variáveis apresentadas em mediana (mínimo e máximo); IMC = índice de massa corporal; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicerídeos; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio 1; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante a insulina 1.

a: diferença entre as fases inicial e intermediária, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

b: diferença entre fases inicial e final, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

c: diferença entre as fases intermediária e final, segundo testes de Tukey ou de Dunn's (p < 0,05)

O perfil metabólico dos adolescentes de acordo com os quartis dos hormônios sexuais (quartis I ao III versus quartil IV) para cada sexo, encontra-se na **Tabela 2**.

De acordo com os resultados da **Tabela 2**, adolescentes do sexo feminino com níveis elevados de TT (percentil ≥ 75) e baixos de SHBG (percentil < 75) apresentaram maiores valores de IMC, GC, PC, RCE ($p < 0,05$). Além disso, aquelas localizadas no 4º quartil de GH tiveram menores valores de TG e ácido úrico ($p < 0,05$). Já as meninas com IGF-I \geq percentil 75 apresentaram maiores níveis de insulina, HOMA-IR, ácido úrico e pressão arterial sistólica (PAS) ($p < 0,05$).

No sexo masculino, encontrou-se menores valores de RCQ, RCE e PAS no grupo com TT \geq percentil 75 ($p < 0,05$) e menores valores de IMC, GC, PC, RCE, insulina, HOMA-IR, TG, ácido úrico e PAS entre aqueles com altos níveis de SHBG (4º quartil) ($p < 0,05$). Além disso, meninos com GH \geq percentil 75 tiveram menores valores de %GC, RCQ, RCE e TG ($p < 0,05$). Por outro lado, encontrou-se maiores valores de IMC, PC, insulina, HOMA-IR, ácido úrico e PAS entre os meninos com IGF-I \geq percentil 75 (**Tabela 2**).

Tabela 2. Parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínico classificados conforme os quartis dos níveis hormonais (quartis I ao III versus quartil IV), segundo sexo. Viçosa, MG/Brasil. 2015.

Variáveis	TT<p75	TT≥p75	SHBG<p75	SHBG≥p75	GH<p75	GH≥p75	IGF<p75	IGF≥p75
Feminino (n)	114	57	115	56	115	56	115	56
Idade (anos)	14,5 (10,1-19,9)	15,6 (10,5-19,7)	14,7 (10,1-19,9)	14,6 (10,1-19,1)	14,6 (10,1-19,9)	14,8 (10,1-19,1)	15,0 (10,1-19,7)	14,3 (10,6-19,9)
IMC (kg/m ²)	19,6 (12,5-33,1)	21,5* (15,2-28,9)	21,1 (14,4-33,1)	18,9** (12,5-25,5)	20,3 (14,4-33,1)	20,7 (12,5-31,7)	20,5 (12,5-33,1)	20,4 (15,3-29,0)
GC (%)	24,9 (9,9-48,7)	28,3* (14,2-46,6)	27,5 (12,9-48,7)	23,8† (9,9-35,4)	26,2 (12,9-46,6)	25,8 (9,9-48,7)	26,3 (9,9-48,7)	25,6 (14,6-39,1)
PC (cm)	71,0 (54,6-112,6)	76,3** (57,5-105,5)	75,5 (54,6-112,6)	70,2** (57,5-89,0)	72,4 (54,6-112,6)	73,0 (57,5-100,0)	73,1 (54,6-112,6)	72,3 (60,5-95,0)
RCQ	0,83 ± 0,05	0,85 ± 0,06	0,84 ± 0,06	0,83 ± 0,04	0,84 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,84 ± 0,72	0,84 ± 0,05
RCE	0,46 (0,37-0,71)	0,47* (0,37-0,67)	0,47 (0,37-0,71)	0,45** (0,37-0,53)	0,47 (0,37-0,71)	0,46 (0,38-0,71)	0,46 (0,37-0,71)	0,46 (0,38-0,57)
Glicose (mg/dL)	84,5 (67,0-102,0)	83,0 (68,0-114,0)	84,0 (67,0-114,0)	83,5 (68,0-102,0)	84,0 (67,0-114,0)	85,0 (68,0-102,0)	85,0 (67,0-114,0)	83,0 (73,0-102,0)
Insulina (μU/mL)	8,8 (1,0-25,9)	9,5 (4,2-25,6)	9,5 (2,1-25,9)	8,5 (1,0-16,9)	9,4 (1,0-25,6)	8,7 (3,1-25,9)	8,7 (1,0-25,9)	10,5** (5,0-21,8)
HOMA-IR	1,8 (0,2-5,5)	2,0 (0,9-7,2)	2,0 (0,4-7,2)	1,7 (0,2-4,3)	1,9 (0,2-7,2)	1,8 (0,6-5,5)	1,8 (0,2-7,2)	2,3** (0,9-4,7)
TG (mg/dL)	64,0 (24,0-209,0)	65,0 (33,0-139,0)	63,0 (30,0-209,0)	65,5 (24,0-151,0)	67,0 (24,0-209,0)	56,0** (30,0-206,0)	63,0 (24,0-209,0)	65,5 (31,0-153,0)
HDL (mg/dL)	51,0 (24,0-86,0)	52,0 (30,0-90,0)	51,0 (24,0-90,0)	52,0 (33,0-86,0)	51,0 (30,0-90,0)	52,0 (24,0-84,0)	52,0 (24,0-90,0)	49,5 (30,0-75,0)
Ac. Úrico (mg/dL)	2,8 (1,1-5,2)	3,2 (1,9-5,4)	3,1 (1,1-5,4)	2,8* (1,5-5,2)	3,0 (1,1-5,4)	2,7* (1,8-5,2)	2,8 (1,1-5,4)	3,1* (2,0-4,9)
PAI-1	0,9 (0,1-7,0)	0,9 (0,1-9,3)	0,8 (0,1-9,3)	0,9 (0,2-6,5)	0,9 (0,1-9,3)	0,8 (0,1-7,0)	0,9 (0,1-7,3)	0,8 (0,1-9,3)
PAS (mmHg)	97,5 (78,0-150,0)	99,0 (83,0-124,5)	98,5 (82,0-150,0)	97,5 (78,0-116,5)	98,0 (78,0-150,0)	98,0 (83,0-124,5)	97,0 (78,0-150,0)	100,0* (82,0-124,5)
PAD (mmHg)	60,8 (46,5-110,0)	62,5 (49,0-81,5)	62,5 (46,5-110,0)	59,8* (49,0-73,0)	62,0 (46,5-110,0)	59,5 (49,0-81,5)	61,5 (46,5-110,0)	61,8 (49,0-81,5)

(continua)

Tabela 2. Continuação.

Variáveis	TT<p75	TT≥p75	SHBG<p75	SHBG≥p75	GH<p75	GH≥p75	IGF<p75	IGF≥p75
Masculino (n)	134	67	134	67	134	67	134	67
Idade (anos)	14,8 (10,1-19,9)	15,7 (10,9-19,9)	15,5 (10,1-19,9)	14,4 (10,1-19,8)	14,8 (10,1-19,9)	15,5 (10,1-19,9)	15,1 (10,1-19,9)	14,7 (10,9-19,9)
IMC (kg/m ²)	19,5 (13,8-31,6)	20,0 (15,5-31,8)	20,6 (13,8-31,8)	18,1[†] (13,8-29,9)	19,8 (13,8-31,8)	19,7 (13,8-29,2)	19,4 (13,8-31,6)	20,2* (15,5-31,8)
GC (%)	16,3 (5,6-43,9)	12,7[†] (3,9-37,3)	16,2 (5,7-43,9)	12,6[†] (3,9-29,5)	15,8 (5,7-43,9)	12,5** (3,9-37,8)	14,6 (3,9-43,9)	14,4 (5,7-37,8)
PC (cm)	70,2 (54,0-102,5)	71,5 (59,5-109,0)	73,3 (54,0-109,0)	68,0[†] (54,5-89,5)	71,5 (55,0-109,0)	69,6 (54,0-102,0)	70,8 (54,0-102,5)	72,0* (60,0-109,0)
RCQ	0,86 ± 0,05	0,84 ± 0,05**	0,85 ± 0,06	0,85 ± 0,05	0,86 ± 0,05	0,83 ± 0,05**	0,85 ± 0,05	0,85 ± 0,05
RCE	0,43 (0,35-0,65)	0,42* (0,36-0,66)	0,43 (0,35-0,66)	0,41[†] (0,36-0,52)	0,43 (0,35-0,66)	0,42** (0,36-0,61)	0,42 (0,36-0,65)	0,43 (0,35-0,66)
Glicose (mg/dL)	85,0 (70,0-100,0)	85,0 (72,0-111,0)	86,0 (70,0-111,0)	85,0 (70,0-99,0)	85,0 (70,0-111,0)	85,0 (70,0-99,0)	85,0 (70,0-99,0)	86,0 (70,0-111,0)
Insulina (μU/mL)	6,7 (1,3-23,0)	7,4 (1,8-39,4)	8,1 (1,3-39,4)	5,7[†] (2,1-16,1)	7,0 (2,1-39,4)	6,5 (1,3-14,2)	6,4 (1,3-23,0)	8,6[†] (3,1-39,4)
HOMA-IR	1,4 (0,3-5,2)	1,6 (0,4-10,8)	1,7 (0,3-10,8)	1,1[†] (0,5-3,4)	1,5 (0,5-10,8)	1,4 (0,3-3,3)	1,2 (0,3-5,2)	1,7[†] (0,6-10,8)
TG (mg/dL)	62,0 (25,0-320,0)	58,0 (20,0-153,0)	63,0 (21,0-320,0)	54,0* (20,0-122,0)	62,5 (20,0-320,0)	54,0* (21,0-128,0)	62,0 (20,0-215,0)	61,0 (25,0-320,0)
HDL (mg/dL)	47,0 (21,0-117,0)	47,0 (23,0-106,0)	46,5 (21,0-106,0)	49,0* (30,0-117,0)	48,0 (21,0-106,0)	45,0 (29,0-117,0)	48,0 (21,0-117,0)	47,0 (29,0-106,0)
Ác. Úrico (mg/dL)	3,6 (1,3-7,4)	3,8 (2,2-6,1)	3,8 (1,4-7,4)	3,2[†] (1,3-6,1)	3,7 (1,3-6,9)	3,7 (1,9-7,4)	3,6 (1,3-6,5)	3,8* (2,2-7,4)
PAI-1	1,2 (0,1-15,7)	0,9 (0,1-9,0)	1,0 (0,1-12,3)	1,2 (0,1-15,7)	1,0 (0,1-15,7)	1,2 (0,1-9,0)	1,0 (0,1-15,7)	1,0 (0,1-8,8)
PAS (mmHg)	102,3 (73,5-126,5)	105,5* (82,0-134,5)	105,5 (73,5-134,5)	98,5** (82,0-121,5)	103,0 (73,5-134,5)	102,5 (82,0-125,5)	102,0 (73,5-126,5)	105,5* (82,0-134,5)
PAD (mmHg)	57,8 (42,5-83,5)	60,0 (40,0-85,0)	58,5 (40,0-85,0)	58,0 (45,0-76,0)	58,5 (40,0-85,0)	57,5 (42,5-83,5)	58,0 (40,0-83,5)	59,0 (42,5-85,0)

*p < 0,05; **p < 0,01; †p < 0,0001. Teste t Student: variáveis apresentadas em média ± desvio padrão; Teste de Mann-Whitney: variáveis apresentadas em mediana (mínimo e máximo); p = percentil; IMC = índice de massa corporal; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = triglicerídeos; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; Ác. úrico = ácido úrico; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio 1; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I.

As cargas dos fatores retidos na análise multivariada, de acordo com sexo e fase da adolescência, estão apresentadas na **Tabela 3**. No geral, identificaram-se quatro fatores para cada fase da adolescência, em ambos os sexos, relacionados à composição corporal, metabolismo glicídico, pressão arterial e dislipidemia/ eventos aterotrombóticos. Apenas o sexo feminino, na fase final, apresentou três fatores, sendo estes relacionados à composição corporal, metabolismo glicídico-lipídico e pressão arterial (**Tabela 3**).

O fator 1 (composição corporal), com as variáveis IMC, %GC, PC, RCQ e RCE, foi comum às três fases, em ambos os sexos, explicando, aproximadamente, 30% da variância total. Os fatores 2 e 3 relacionaram-se com o metabolismo glicídico e com a pressão arterial, respectivamente, exceto na fase intermediária, do sexo masculino, e explicaram em torno de 17 e 13% da variância total, respectivamente. Já o fator 4 incluiu variáveis diferentes dependendo da fase e sexo, geralmente relacionadas a dislipidemia/eventos aterotrombóticos, como HDL, TG, ácido úrico e PAI-1, cuja variância foi próximo a 10% do total. Ao se analisar a explicação da variância total dos dados das fases inicial, intermediária e final, verificou-se, respectivamente, para o sexo feminino 76,66; 69,75 e 63,37%, e para o sexo masculino 69,91; 70,66 e 74,55% (**Tabela 3**).

Tabela 3. Análise fatorial dos marcadores de risco cardiometabólico, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa, MG/Brasil. 2015.

Variável Sexo	Fases da Adolescência											
	Inicial				Intermediária				Final			
	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4
Feminino												
IMC (kg/m ²)	0,80	0,45	0,14	0,14	0,89	0,26	0,09	-0,08	0,87	0,24	0,11	
GC (%)	0,85	0,30	0,09	0,03	0,84	0,28	0,09	0,04	0,88	0,24	0,03	
PC (cm)	0,84	0,38	0,19	0,17	0,95	0,17	0,12	0,05	0,95	0,21	0,05	
RCQ	0,81	-0,04	-0,06	0,14	0,69	-0,10	-0,05	0,26	0,79	0,09	-0,08	
RCE	0,92	0,30	0,06	0,15	0,95	0,18	0,04	0,04	0,96	0,22	-0,01	
Glicose (mg/dL)	-	-	-	-	-0,03	0,67	-0,15	0,16	-	-	-	
Insulina (µU/mL)	0,37	0,89	0,02	0,18	0,21	0,86	0,22	0,10	0,29	0,89	0,17	
HOMA-IR	0,33	0,90	0,02	0,17	0,17	0,92	0,16	0,12	0,32	0,89	0,16	
TG (mg/dL)	0,06	0,11	-0,07	0,76	0,05	0,25	0,13	0,73	0,18	0,58	-0,05	
HDL (mg/dL)	-0,35	-0,05	0,09	-0,68	-0,19	-0,27	-0,08	-0,61	-0,25	-0,09	-0,06	
Ac.Úrico (mg/dL)	0,04	0,16	0,29	0,69	0,60	-0,11	0,01	0,0	0,17	0,09	-0,01	
PAI-1	0,05	0,10	-0,46	-0,14	0,14	0,34	-0,32	-0,53	-0,08	-0,20	0,04	
PAS (mmHg)	0,12	0,16	0,91	-0,01	0,29	0,04	0,82	0,01	-0,04	0,03	0,93	
PAD (mmHg)	0,18	0,08	0,90	-0,13	-0,07	0,08	0,80	0,03	0,09	0,19	0,86	
Variância Explicada (%)	30,86	17,06	15,63	13,11	31,19	18,03	11,13	9,39	33,21	17,13	13,03	
Variância Acumulada (%)	30,86	47,92	63,55	76,66	31,19	49,22	60,35	69,75	33,21	50,33	63,37	
Masculino												
IMC (kg/m ²)	0,81	0,29	0,34	-0,08	0,84	0,35	0,03	0,17	0,86	0,33	0,02	0,04
GC (%)	0,91	0,06	0,13	0,12	0,89	0,21	0,11	0,05	0,82	0,40	-0,14	0,06
PC (cm)	0,83	0,34	0,31	-0,12	0,90	0,35	0,07	0,10	0,94	0,22	0,08	0,03
RCQ	0,79	0,22	-0,09	-0,16	0,77	-0,05	0,16	-0,10	0,73	-0,10	0,10	0,05
RCE	0,95	0,20	0,19	-0,02	0,96	0,24	0,03	0,03	0,95	0,26	0,01	0,02

(continua)

Tabela 3. Continuação.

Masculino	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4	Fator 1	Fator 2	Fator 3	Fator 4
Glicose (mg/dL)	0,11	0,49	-0,22	0,27	0,04	-0,11	0,92	0,05	-	-	-	-
Insulina (μ U/mL)	0,44	0,81	0,22	-0,03	0,48	0,50	0,53	0,0	0,21	0,95	0,02	0,05
HOMA-IR	0,42	0,85	0,17	0,03	0,46	0,46	0,63	0,0	0,21	0,96	0,03	0,04
TG (mg/dL)	0,18	-0,17	-0,12	-0,70	0,20	0,71	0,18	-0,10	0,49	0,38	0,20	0,37
HDL (mg/dL)	0,0	-0,07	0,13	0,78	-0,13	-0,72	0,16	0,0	-0,27	0,03	-0,09	-0,70
Ac.Úrico (mg/dL)	0,05	0,39	0,56	-0,42	0,24	0,66	0,0	0,08	0,49	-0,18	0,39	0,19
PAI-1	0,03	-0,01	-0,29	0,08	-0,09	-0,16	-0,09	-0,08	-0,15	0,11	-0,20	0,75
PAS (mmHg)	0,25	0,16	0,78	0,11	0,18	0,24	0,07	0,82	0,06	0,03	0,80	0,08
PAD (mmHg)	0,23	0,02	0,70	0,32	-0,06	-0,24	-0,02	0,81	-0,02	0,07	0,83	-0,22
Variância Explicada (%)	30,14	15,07	13,68	11,02	31,66	17,22	11,81	9,96	33,80	18,55	12,29	9,92
Variância Acumulada (%)	30,14	45,21	58,90	69,91	31,66	48,89	60,70	70,66	33,80	52,35	64,64	74,55

Nota: Coeficientes das variáveis com valor absoluto $\geq 0,5$ encontram-se em negrito. IMC = índice de massa corporal; GC = gordura corporal; PC = perímetro da cintura; RCE = relação cintura-estatura; RCQ = relação cintura-quadril; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; Ác. úrico = ácido úrico; HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio 1.

A **Figura 1** descreve a influência positiva ou negativa das variáveis dentro de cada fator identificado, segundo sexo e fase da adolescência. O PC e a RCE foram as variáveis dominantes do fator “composição corporal”, com influência positiva, nas três fases da adolescência, em ambos os sexos. Já a glicemia foi a variável dominante no fator “metabolismo glicídico” na fase intermediária, no sexo masculino, diferente das outras fases, em que a insulina e o HOMA-IR foram as principais variáveis (**Figura 1**).

No fator “dislipidemia” destaca-se o HDL e o TG como influências negativa e positiva, respectivamente, exceto entre meninos da fase inicial, em que ocorreu o inverso. E no fator referente à “pressão arterial” destaca-se a influência positiva da PAS e da pressão arterial diastólica (PAD), principalmente entre meninas das fases inicial e final da adolescência.

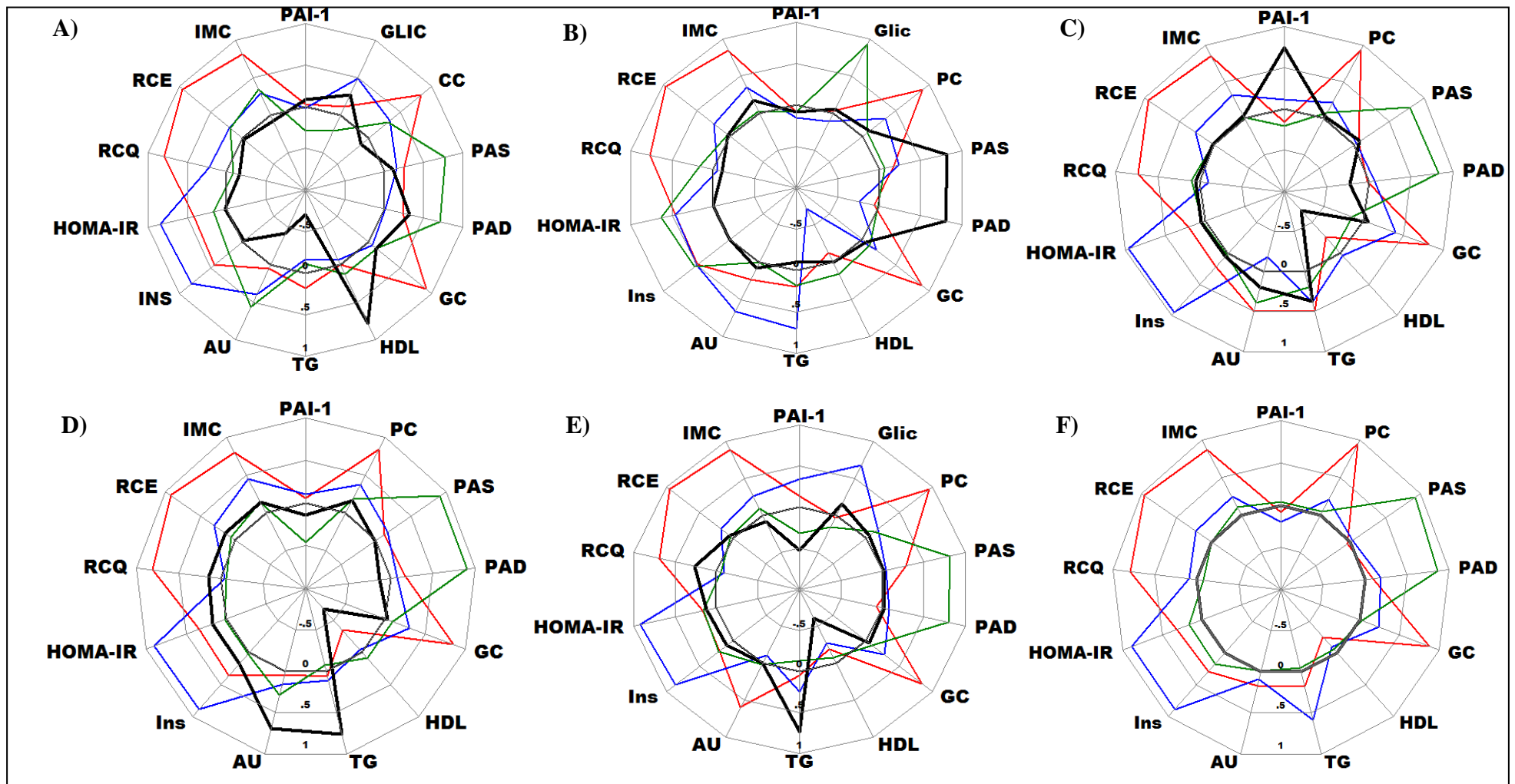


Figura 1. Gráfico de radar com os quatro fatores extraídos na análise fatorial, de acordo com sexo e fases da adolescência. Viçosa-MG/Brasil. 2015.
Nota: A distância de cada fator até linha nula (cinza escuro) representa a influência das variáveis dominantes em cada fator, que pode ser positiva (centrífuga) ou negativa (centrípeta).
 A) Masculino - Fase inicial; B) Masculino - Fase intermediária; C) Masculino - Fase final; D) Feminino - Fase inicial; E) Feminino - Fase intermediária; F) Feminino - Fase final.

As análises de regressão linear múltipla dos escores dos fatores identificados na análise multivariada (variáveis dependentes) com os níveis hormonais (variáveis independentes) estão apresentadas na **Tabela 4**. De acordo com os resultados, permaneceram significantes, em ambos os sexos, a associação da SHBG com pelo menos um fator, principalmente, nas fases inicial e intermediária. No sexo masculino, TT, GH e IGF-1 foram preditores de escores fatoriais, com destaque para TT e SHBG, que se associaram com maior número de fatores (**Tabela 4**).

Para o sexo feminino, o aumento de 1% na concentração de SHBG reduziu em 0,5, 0,54 e 1,18, respectivamente, os escores dos fatores 1 (composição corporal) ($\beta = -0,5337$; $R^2 = 9,89$; $p < 0,05$) e 4 (dislipidemia) ($\beta = 0,5385$; $R^2 = 10,61$; $p < 0,05$), na fase inicial, e 2 (metabolismo glicídico) ($\beta = -0,1795$; $R^2 = 23,98$; $p < 0,01$), na fase intermediária, após ajuste dos modelos (**Tabela 4**).

No sexo masculino, permaneceram significantes as relações entre TT e os escores dos fatores 1 ($\beta = -0,4662$; $R^2 = 38,81$; $p < 0,01$) e 3 ($\beta = 0,5918$; $R^2 = 33,05$; $p < 0,05$), independente do ajuste, na fase inicial. O aumento de 1% na concentração da TT reduziu em 0,5 e 1,8 os escores dos fatores 1 ($\beta = -0,5330$; $R^2 = 30,50$; $p < 0,05$) e 2 ($\beta = -1,7979$; $R^2 = 25,53$; $p < 0,01$), mantendo-se constante as outras variáveis dos modelos múltiplos, respectivamente, nas fases intermediária e final (**Tabela 4**).

Ainda referente ao sexo masculino, após ajuste dos modelos, encontrou-se relação inversa dos níveis de SHBG com os escores dos fatores 1, na fase inicial, 1 e 2 nas duas primeiras fases, e com o fator 3, na fase final ($p < 0,05$). Já o GH se relacionou negativamente com os escores dos fatores 1 ($\beta = -0,1102$; $R^2 = 38,81$; $p < 0,05$) e 2 ($\beta = -0,1206$; $R^2 = 56,48$; $p < 0,05$), respectivamente, nas fases inicial e intermediária, mantendo-se constante as variáveis de ajuste dos modelos (**Tabela 4**). O IGF-1 manteve-se preditor apenas do fator 2 (metabolismo glicídico) ($\beta = 1,6164$; $R^2 = 17,86$; $p < 0,01$), na fase final da adolescência, independente dos níveis de TT, SHBG e GH (**Tabela 4**).

Tabela 4. Análises de regressão múltipla dos escores fatoriais com TT, SHBG, GH, IGF-I, segundo sexo e fases da adolescência. Viçosa, MG/Brasil. 2015.

Fatores Sexo	Fases da Adolescência											
	Inicial				Intermediária				Final			
Fem.	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)
Log TT	-0,1363	-	-	-1,084	1,3216	0,0144	-0,5337	-1,1177	0,1411	-	-0,2804	
Log SHBG	-0,5337*	-	-	-0,5385*	-0,6479	-1,1795**	-0,3199	-0,1221	-0,7133	-	0,5453	
Log GH	0,0193	-	-	-0,1511	-0,0571	0,0319	0,0023	-0,0528	-0,0184	-	-0,0164	
Log IGF-I	-0,6367	-	-	0,4469	-0,2278	0,1034	0,2482	0,5882	-1,4701	-	1,7827	
R ²	9,89	-	-	10,61	19,32	23,98	2,12	5,78	14,24	-	10,84	
Masc.	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)	Fator 1 ^a (Coef. β)	Fator 2 ^b (Coef. β)	Fator 3 ^b (Coef. β)	Fator 4 ^b (Coef. β)
Log TT	-0,4662**	-	0,5918[†]	-0,1839	-0,5330*	0,1803	-0,0666	-0,080	-	-0,3279	0,8415	-1,7979**
Log SHBG	-0,9088**	-	-0,3071	0,3945	-0,8536**	-1,4865[†]	0,1371	-0,2395	-	-0,4273	-1,0123*	-0,5411
Log GH	-0,1102*	-	-0,0517	-0,0352	-0,1282	-0,1206*	0,0087	0,1391	-	-0,0620	-0,0058	0,0389
Log IGF-I	0,0745	-	-0,3098	0,1282	-0,1693	0,4066	0,2724	0,0334	-	1,6164**	-0,5330	-0,7956
R ²	38,81	-	33,05	9,14	30,50	56,48	0,74	6,32	-	17,86	9,82	25,53

(-): modelo não ajustado; ^a modelo ajustado por log SHBG, log GH, log IGF-I; ^b modelo ajustado por log TT, log GH, log IGF-I; ^c modelo ajustado por log TT, log SHBG, log IGF-I; ^d modelo ajustado por log TT, log SHBG, log GH; *p < 0,05; **p < 0,01; [†]p < 0,0001.

Coef. β = coeficiente beta; R² = coeficiente de determinação dos modelos de regressão linear múltipla; Log = logaritmo; TT = testosterona total; SHBG = globulina ligadora de hormônios sexuais; GH = hormônio do crescimento; IGF-I = fator de crescimento semelhante à insulina I.

Discussão

É consenso que as mudanças físicas que ocorrem durante a puberdade, incluindo crescimento acelerado, desenvolvimento sexual e alterações na composição corporal, são mediadas, principalmente, pelos hormônios sexuais e de crescimento, resultando nas diferenças fenotípicas entre os sexos (33).

As diferenças encontradas nos indicadores antropométricos e bioquímicos, principalmente na fase inicial em relação à intermediária e à final, em ambos os sexos, bem como características semelhantes entre adolescentes das últimas duas fases, refletem o crescimento somático e o desenvolvimento do organismo, próprios deste período da vida, e dependentes de processos genéticos, hormonais, ambientais e do estágio de maturação sexual em que o indivíduo se encontra (15,33).

Conforme esperado, encontrou-se diferença nos níveis hormonais entre adolescentes das fases intermediária e final em relação aos da fase inicial. Essas diferenças são inerentes ao processo da puberdade, período em que ocorre a maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, com aumento progressivo nos níveis dos hormônios sexuais, até atingirem os níveis de adultos, bem como a ativação do eixo GH/IGF-I, com pico de secreção do GH e IGF-I, que ocorre geralmente na fase intermediária, no pico de velocidade de crescimento, que ocorre próximo aos 12 e 14 anos, nos sexos feminino e masculino, respectivamente (33,34).

No presente estudo encontrou-se diferença no sexo masculino nos níveis de SHBG entre as fases intermediária e final com a inicial. A redução desta glicoproteína durante a puberdade é esperada, em ambos os sexos, estando relacionada possivelmente com a regulação pela insulina, GH, IGF-I, esteroides sexuais e pelos hormônios da tireoide, fato que contribui com o aumento da fração biologicamente ativa dos hormônios sexuais e sua ação nos tecidos alvo (35,36).

Nossos achados demonstraram a existência de diferenças no perfil metabólico entre grupos de adolescentes com níveis hormonais \geq percentil 75 versus $<$ percentil 75, sendo que adolescentes com maiores concentrações de SHBG, GH e, no caso do sexo masculino, maiores níveis de TT apresentaram menores valores dos fatores de risco cardiometabólico, resultados semelhantes a estudos realizados com outras faixas etárias (8-11).

De acordo com a análise fatorial, identificou-se quatro fatores que expressaram em torno de 70% a variância total dos dados relacionados ao clustering de marcadores de risco cardiometabólico, para cada sexo e fase da adolescência. Estes fatores são, por definição, distintos e não colineares e implicam diferentes fatores etiológicos.

O primeiro fator denominado “composição corporal” explicou em torno de 30% a variação total dos parâmetros relacionados ao risco cardiometabólico, nas três fases da adolescência, em ambos os sexos.

Com este resultado torna-se evidente que o excesso de peso e de adiposidade total e abdominal são os principais fatores relacionados às doenças cardiovasculares nesta fase da vida. Por se tratar de fatores modificáveis associados, principalmente, ao estilo de vida, deve-se adotar como rotina na prática clínica a avaliação e o monitoramento do estado nutricional e da composição corporal, como medidas de diagnóstico precoce, prevenção e tratamento dos fatores relacionados a obesidade, a fim de impedir que os efeitos nocivos à saúde persistam em idades futuras, já que a obesidade quando presente na adolescência tende, em 80% dos casos, a persistir na idade adulta e está associada com alta morbimortalidade (37).

O segundo fator, denominado “metabolismo glicídico”, apresentou principalmente como variáveis dominantes, coeficientes positivos de HOMA-IR e insulina, nas três fases da adolescência e em ambos os sexos, além da glicose na fase intermediária. Além do excesso de peso e de gordura corporal agravarem a resistência insulínica e contribuírem com o quadro de hiperinsulinemia e desenvolvimento da SM (32), as mudanças hormonais ocorridas durante a puberdade, principalmente as relacionadas ao aumento dos níveis de GH e IGF-I, contribuem com o aumento transitório e, portanto, fisiológico desses parâmetros, e por isso devem ser levadas em consideração, principalmente, nas fases inicial e intermediária da adolescência, ou seja, entre os estágios de maturação sexual de Tanner I e IV (38).

Na maioria das fases da adolescência e para ambos os sexos, o terceiro fator foi composto pelos coeficientes positivos das variáveis PAS e PAD, e o quarto por variáveis relacionadas à dislipidemia e ao processo aterosclerótico, com coeficientes negativo para HDL e positivos para TG, ácido úrico e mRNA de PAI-1, explicando 13 e 10%, respectivamente, da variância total.

Estes resultados são relevantes e estão de acordo com a literatura, que aponta estas alterações metabólicas como as mais frequentes em adolescentes, principalmente em obesos (2,3,39,40), sendo a resistência insulínica o elo entre a obesidade de distribuição central, intolerância à glicose, hipertensão arterial, dislipidemia, distúrbios da coagulação, hiperuricemia e processos trombóticos, fatores associados a SM (41).

Com base nos resultados encontrados nas análises de regressão linear múltipla, evidenciou-se que a influência hormonal nos fatores de risco cardiometabólico ocorreu,

principalmente, nas duas primeiras fases da adolescência, reflexo das alterações hormonais ocorridas na puberdade, diminuindo sua interferência na última fase.

Assim como no presente estudo, outros autores encontraram associação positiva entre SHBG e HDL e inversa com HOMA-IR, insulina, TG e parâmetros relacionados a adiposidade corporal, em ambos os sexos, bem como relações negativas entre TT e marcadores do metabolismo lipídico, IMC e gordura corporal em indivíduos do sexo masculino (8-12).

Estudos transversais realizados com adultos sugerem que o SHBG pode ser um dos principais determinantes dos níveis de TG e HDL (42-44). Segundo Garcés et al. (43), o aumento da TT nos meninos e a diminuição de SHBG favorece a biodisponibilidade da testosterona livre, que contribui na redução da concentração de Apo AI e HDL durante a puberdade, possivelmente por aumentar o catabolismo das partículas de HDL no fígado (43).

Além da ação direta sobre a biodisponibilidade da TT e do estradiol, estudos (45,46) sugerem que o SHBG seja um marcador para a resistência insulínica, uma vez que há evidências in vivo e in vitro da supressão mediada pela insulina em nível da produção hepática de SHBG (45,46).

A relação inversa entre SHBG e o aumento fisiológico do peso e da gordura corporal total e abdominal que ocorre durante a infância e adolescência tem sido encontrada também em outros estudos (7,43,47), sendo justificada tanto pela resistência insulínica, que está associada ao excesso de adiposidade, quanto pela síntese de marcadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo, que também atuam inibindo a síntese de SHBG. Entretanto, como mencionado anteriormente, a redução da sensibilidade à insulina influencia na redução dos níveis de SHBG independente da massa gorda (47).

Modificações nas concentrações de SHBG conduzem a alterações na interação dos hormônios sexuais com seus tecidos alvo. No sexo feminino, a redução nos níveis de SHBG circulantes aumenta a taxa de depuração, principalmente, de androgênios, porém esse efeito é compensado pelo aumento das taxas de produção. Além disso, devido à maior redução nas concentrações de SHBG, a fração de testosterona livre tende a ser mais elevada em mulheres com obesidade central do que aquelas com obesidade periférica (7).

Assim como mostrado no presente estudo, o aumento do IMC e da gordura corporal está relacionado com a redução das concentrações de testosterona no masculino (7,48), devido a menores secreções de gonadotrofinas (7), aumento da

atividade da aromatase, enzima que converte a testosterona em estradiol (48), e pelos efeitos da insulina sobre o SHBG (inibitório) e testosterona (pequena estimulação) (7). Além disso, menores concentrações de testosterona podem levar ao aumento da atividade da lipase lipoprotéica, ocasionando maior captação de ácidos graxos e armazenamento de triglicerídeos nos adipócitos (48).

Conforme encontrado no estudo, as variáveis da pressão arterial (PAS e PAD) se relacionaram negativamente com a SHBG, no sexo masculino, corroborando com os resultados encontrados por outros autores (49,50). Há evidência de que a SHBG se relaciona inversamente com os níveis de renina, podendo exercer efeito direto no controle dos níveis pressóricos (50). Já a relação positiva entre TT e pressão arterial, na fase inicial, é um achado que deve ser melhor investigado, uma vez que estudos com homens adultos sugerem que baixas concentrações de TT são preditoras de hipertensão arterial (7).

Nossos achados confirmam a relação negativa existente do GH com a adiposidade (fator 1) e com o perfil lipídico (fator 2). Estes resultados se devem, respectivamente, ao fato do GH estimular o metabolismo proteico e, por consequência, aumentar o percentual de massa magra (31), e por estimular a liberação e a oxidação de ácidos graxos livres na circulação sanguínea e sua captação pelo fígado e tecido muscular esquelético, e reduzir a sensibilidade à insulina, podendo ocasionar um quadro de dislipidemia e resistência insulínica (51,52). Além disso, o presente estudo encontrou relação positiva dos níveis de IGF-1 com o metabolismo glicídico, no sexo masculino, na fase final, confirmando a ação da insulina na modulação da atividade do IGF-1 (53,54).

Algumas limitações do presente estudo incluem o delineamento transversal que não permite estabelecer relação causa-efeito entre a associação das concentrações hormonais com os clusters de fatores de risco cardiometabólico e por utilizar as fases cronológicas da adolescência como forma alternativa de agrupar os adolescentes ao invés de se utilizar a escala de maturação sexual de Tanner, devido ser uma metodologia difícil e invasiva em um estudo de base populacional.

Porém, como pontos positivos destaca-se que são poucos os estudos, que avaliam a relação de uma ampla gama de hormônios nos fatores de risco cardiometabólico, em amostra de jovens brasileiros saudáveis, incluindo as três fases da adolescência, utilizando análise multivariada.

Ressalta-se que a técnica de análise fatorial para identificação dos clusters de fatores de risco cardiometabólico agrega valor às análises, uma vez que ao invés de se

avaliar isoladamente cada fator de risco, explora-se a interação existente entre essas variáveis, se aproximando da realidade do funcionamento metabólico do organismo.

Conclusão

Na análise fatorial, identificou-se como principais fatores a composição corporal (fator 1) e o metabolismo glicídico (fator 2), que juntos explicaram em torno de 50% da variação total dos parâmetros de risco cardiovascular, nas três fases da adolescência. Estes achados reforçam as evidências de que o excesso de adiposidade pode ser o elo entre a resistência insulínica e as doenças cardiometabólicas.

Os resultados das análises de regressão múltipla mostraram a relação entre os níveis hormonais e os clusters de fatores de risco cardiovascular, principalmente nas duas primeiras fases da adolescência. Estes resultados sugerem que, mesmo na adolescência, período em que as alterações hormonais são inerentes ao processo pubertário, as concentrações de TT, SHBG, GH e IGF-I podem influenciar, positiva ou negativamente, no perfil metabólico dos adolescentes, podendo se constituir em um dos fatores que predis põem os indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ao longo da vida.

Entretanto, ressalta-se que a maioria das alterações endócrinas estão relacionadas com a composição corporal, principal fator de risco identificado na análise fatorial, reforçando a necessidade de controle e monitoramento do sobrepeso/obesidade e do excesso de adiposidade nesta fase da vida, como forma de prevenção ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares na idade adulta.

Referências

- 1- World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009.
- 2- McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill Jr HC, Pathobiological Determinants of atherosclerosis in Youth Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006;118:1447-55.
- 3- Juonala M, Jarvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2005;112:1486-93.
- 4- Rivera JA, González de Cossio T, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *The Lancet Diabetes-Endocrinology* 2014;2(4):321-32.

- 5- Skurk T, Albert-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2007;92:1023-33.
- 6- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006;50(2):216-29.
- 7- Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives. *Fertility and Sterility.* 2006;85(5): 1319-40.
- 8- Kupelian V, Page ST, Araujo AB, Travison TG, Bremner WJ, McKinlay JB. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:843-50.
- 9- Brand JS, Van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, Van der Schouw YT. Testosterone, SHBG and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inter J Epidemiol.* 2011;40(1):189-207.
- 10- Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol.* 2004;160:540-8.
- 11- Korhonen S, Hippelainen M, Vanhala M, Heinonen S, Niskanen L. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril.* 2003;79:1327-34.
- 12- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:492-7.
- 13- Colao A, Di Somma C, Savanelli MC, De Leo M, Lombardi G. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy. *Growth Horm. IGF. Res.* 2006;16(Suppl 1):S41-8.
- 14- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, di Somma C, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7):3097-104.
- 15- World Health Organization. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development. Geneva: World Health Organization; 2005.
- 16- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=317130&idtema=67&>

search=minas-gerais|vicosa|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios. Acessado em: [02 Out 2011].

- 17- Martínez-González MA, Alonso A, Bes-Rastrollo M. Estimación del tamaño muestral. In: Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Fajardo JF. Bioestadística Amigable. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. p.373-417.
- 18- World Health Organization. De Onis M; Onyango AW; Borghi E; Siyam A; Nishida C; Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85:660-67.
- 19- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995. p.424-38. (Who technical report series, 854).
- 20- Faria ER, Faria FR, Gonçalves VSS, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, et al. Predicción de la grasa corporal en adolescentes: comparación de dos dispositivos de bioimpedancia eléctrica con absorciometría dual de rayos X. Nutrición Hospitalaria. 2014;30:1-10.
- 21- Barbosa KBF. Consumo Alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: Comparação entre instrumentos de inquérito dietético. Viçosa. Dissertação [Mestrado em Ciência da Nutrição] – Universidade Federal de Viçosa; 2006.
- 22- Lohman TG. Assessing fat distribution. Advances in body composition assessment: current issues in exercise science. Illinois: Human Kinetics; 1992. p.57-63.
- 23- World Health Organization. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 24- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. Arq. Bras. Cardiol. 2013;101(4 Suppl 1):S1-22.
- 25- Faria ER, Faria FR, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Santana LFRS, Barros JFN, et al. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. Arq. Bras.Endocrinol Metabol. 2014;5:610-18.
- 26- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Position statement. Diabetes Care. 2006;29(Suppl 1):S43-48.
- 27- Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq Bras Cardiol. 2005;85(6):1-36.
- 28- Danielson KK, Drum ML, Lipton RB. Sex hormone-binding globulin and testosterone in individuals with childhood diabetes. Diabetes Care. 2008;31(6):1207-13.

- 29- Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq. Bras. Cardiol. 2010;95(1 Supl 1):S1-51.
- 30- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ Method. *Methods*. 2001;25:402-08.
- 31- Mingoti AS. Análise de dados através de métodos de estatística multivariada: uma abordagem aplicada. Belo Horizonte: Editora UFMG; 2005.
- 32- Stuckeya BGA, OpieN, Cussonsd AJ, Wattsc GF, Burkec V. Clustering of metabolic and cardiovascular risk factors in the polycystic ovary syndrome: a principal component analysis. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2014;63:1071-77.
- 33- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *Journal of Adolescent Health*. 2002;31:192-200.
- 34- Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Human Reproduction Update*. 2004;10(1):67-77.
- 35- Bergh C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*. 1993;59(2):323-31.
- 36- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2013;62:457-78.
- 37- Krebs NF, Jacobson MS, American Academy of Pediatrics Committee. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112(2):424-30.
- 38- Arslanian SA, Kalhan SC. Correlations between fatty acid and glucose metabolism: potential explanation of insulin resistance of puberty. *Diabetes*. 1994;43:908-14.
- 39- Falaschetti E, Hingorani AD, Jones A, Charakida M, Finan N, Whincup P, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in a large contemporary population of pre-pubertal Children. *European Heart Journal*. 2010;31(24):3063-72.
- 40- Wei Y, Liu G, Yang J, Zheng R, Jiang L, Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents. *Exp Ther Med*. 2012;5(6):1663-66.
- 41- Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. *J Clin Invest*. 2013;13(3):1003-04.

- 42- Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *European Journal of Endocrinology*. 2003;149:601-08.
- 43- Garcés C, Oya I, Lasunción MA, López-Simón L, Cano B, Oya M. Sex hormone-binding globulin and lipid profile in pubertal children. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2010;59:166-71.
- 44- Bataille V, Perret B, Evans A, Amouyel P, Arveiler D, Ducimetière P, et al. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis*. 2005;179:369-73.
- 45- Kumagai S, Kai Y, Sasaki H. Relationship between insulin resistance, sex hormones and sex hormone-binding globulin in the serum lipid and lipoprotein profiles of Japanese postmenopausal women. *J Atheroscler Thromb*. 2001;8:12-20.
- 46- Wang L, Szklo M, Folsom AR, Cook NR, Gapstur SM, Ouyang P. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224:228-34.
- 47- Sørensen K, Andersson AM, Skakkebaek NE, Juul A. Serum sex hormone-binding globulin levels in healthy children and girls with precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3189-96.
- 48- Firtser S, Juonala M, Magnussena CG, Jula A, Loog BM, Marniemi J, et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis*. 2012;222:257-62.
- 49- Daka B, Rosen T, Jansson PA, Larsson CA, Råstam L, Lindblad U. Low sex hormone-binding globulin is associated with hypertension: a cross-sectional study in a Swedish population. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13:30. DOI: 10.1186/1471-2261-13-30.
- 50- Phillips GB, Jing TY, Laragh JH, Sealey JE. Serum sex hormone levels and renin-sodium profile in men with hypertension. *Am J Hypertens*. 1995;8(6):626-29.
- 51- Møller L, Jørgensen JOL. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009;30(2):152-77.
- 52- Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu YJ, Yakar S, LeRoith D. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res*. 2010;20(1):1-14.
- 53- Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66:266-72.

54- Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2283-88.

6 CONCLUSÕES

Como esperado, o estudo confirmou as diferenças fenotípicas, que ocorrem durante a puberdade, entre os sexos, sendo que, no geral, adolescentes da fase inicial apresentaram o metabolismo e o estado nutricional diferente daqueles da intermediária e final, que se assemelharam entre si.

As medidas e índices de adiposidade central (PC, PQ, RCQ e RCE) foram capazes de prever alterações nos fatores de risco cardiovascular, nas três fases da adolescência, com exceção dos parâmetros glicemia de jejum, colesterol total e pressão arterial.

Adolescentes com excesso de peso, bem como aqueles com excesso de gordura corporal na região central (percentil ≥ 75 para PC, PQ, RCQ e RCE) foram mais propensos a desenvolverem doenças cardiovasculares, por apresentarem perfil cardiometabólico de risco, confirmando a influência da gordura corporal, principalmente a localizada na região abdominal, como fator importante na determinação de doenças crônicas.

A atividade fibrinolítica em adolescentes, avaliada por meio da expressão do mRNA do PAI-1, se relacionou negativamente com a PAD e positivamente com as fases da adolescência, nesta amostra populacional.

Como esperado, os resultados mostraram que os níveis hormonais se relacionam com os marcadores de risco cardiometabólico, em ambos os sexos, principalmente, nas fases inicial e intermediária. Entretanto, as medidas e índices antropométricos, especialmente PC, PQ, RCE, IMC-GC e IMC-MLG foram preditores da maioria dos fatores de risco avaliados no estudo, e como fatores modificáveis, devem ser utilizados na rotina clínica, como forma de monitoramento e de diagnóstico precoce, a fim de possibilitar a realização de intervenções em um período propício à redução dos fatores de risco.

Como as associações dos níveis hormonais com os fatores de risco cardiometabólico foram diferentes ao se analisar o sexo e as fases da adolescência, parece ser mais coerente que as análises não sejam realizadas considerando a adolescência de modo geral, para não diluir os resultados e/ou generalizar conclusões que são específicas de cada período.

Os resultados suportam a evidência de que, mesmo na adolescência, período em que as alterações hormonais são inerentes ao processo pubertário, as concentrações de

TT, SHBG, GH, e IGF-I podem influenciar de forma positiva ou negativa no perfil metabólico dos adolescentes, podendo-se constituir em um dos fatores que predis põem os indivíduos susceptíveis ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares ao longo da vida.

Entretanto, ressalta-se que a maioria das alterações cardiometabólicas e endócrinas está relacionada com o excesso de peso e com a localização da gordura corporal na região abdominal, principais variáveis identificadas na análise fatorial. Estes resultados mostram que a maior parte da influência é ambiental e não hormonal, o que reforça ainda mais a necessidade de se estimular a adoção de um estilo de vida saudável, com controle e monitoramento do estado nutricional, como principal forma de prevenção ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares na adolescência e na idade adulta.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presença de fatores de risco cardiometabólico na adolescência torna esse grupo populacional vulnerável e passível de ações públicas de promoção da saúde e prevenção de doenças e agravos, para que esses fatores não persistam na idade adulta e contribuam com o aumento dos indicadores epidemiológicos de morbimortalidade.

A influência hormonal discreta nos fatores cardiometabólicos encontrada, pelo menos neste estudo de corte transversal e nesta amostra, se comparada com a interferência do estado nutricional, nos leva a inferir que, talvez em nível populacional, as ações hormonais nesta fase podem estar mais associadas a alterações fisiológicas, inerentes à puberdade, notadamente nas primeiras duas fases da adolescência.

Contudo, como a adolescência é uma “janela de oportunidades”, indivíduos susceptíveis geneticamente podem desenvolver perfil de risco cardiovascular na presença destas alterações endócrinas, principalmente se associadas a um estado nutricional desfavorável, como nos casos de excesso de peso e de adiposidade total e/ou visceral e a fatores ambientais desfavoráveis.

Neste contexto, compreender as relações tênues existentes entre o fisiológico e a doença, ou seja, diferenciar ação hormonal da influência ambiental, torna-se um grande desafio para o profissional de saúde, principalmente no atendimento aos adolescentes das fases inicial e intermediária.

Como formas de direcionar o diagnóstico, a conduta profissional e sua intervenção, é necessário que o profissional avalie, de forma global, o estado nutricional e de saúde do adolescente, bem como invista na investigação de fatores como: o estágio de maturação sexual em que o adolescente se encontra; a história familiar de doenças crônicas; a presença de comorbidades relacionadas; o estilo de vida (uso de bebidas alcoólicas, tabagismo); os hábitos alimentares; a prática regular de atividade física; o funcionamento gastrointestinal; entre outros, a fim de identificar os possíveis fatores relacionados às alterações metabólicas apresentadas pelo adolescente.

Na ausência de fatores de risco, como os mencionados anteriormente, torna-se interessante a investigação dos níveis hormonais e um acompanhamento individual com profissional de saúde capacitado, como formas de monitorar possíveis alterações metabólicas, que se fisiológicas tendem a ser transitórias.

Por fim, políticas direcionadas a saúde do adolescente são necessárias, bem como capacitação dos profissionais da área da saúde para lidarem com as peculiaridades

inerentes a esta fase da vida. Neste contexto, ações de intervenção primária específicas à saúde do adolescente devem ser adotadas nas escolas, nos serviços de saúde, principalmente, nas intervenções realizadas pelos agentes comunitários de saúde no ambiente familiar, enfatizando a prática de atividade física e alimentação saudável, como medidas de prevenção do sobrepeso/obesidade, principal fator de risco cardiometabólico na adolescência, a fim de impedir que os efeitos nocivos à saúde persistam em idades futuras.

8 APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE
Avenida P.H. Rolfs, s/n – Campus Universitário
Viçosa, MG – CEP: 336570-000



PROTOCOLO DE PESQUISA

1. Título do Projeto

Estados hormonal associado a parâmetros bioquímicos e clínico, biomarcador de risco cardiovascular e à adiposidade corporal: estudo comparativo entre as três fases da adolescência.

2. Responsáveis pelo projeto

Silvia Eloiza Priore – Nutricionista (CRN9-98)/ Professora do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Responsável pelo projeto/ Orientadora

Telefone: (31) 3899-1266 ou (31) 9199-1322

Franciane Rocha de Faria – Nutricionista (CRN9-8053)/ Estudante de Doutorado em Ciência da Nutrição – Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Pesquisadora/ Autora do projeto

Telefone: (31) 3891-5738 ou (31) 8763-2101

Sylvia do Carmo Castro Franceschini – Nutricionista (CRN3-2890)/ Professora do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Coordenadora

Telefone: (31) 3899-2536 ou 3899-3738 ou 3899-3743

Maria do Carmo Gouveia Peluzio – Nutricionista (CRN9-120)/ Professora do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Coordenadora

Telefone: (31) 3899-1275

Andréia Queiroz Ribeiro – Farmacêutica (CRF-10925)/ Professora do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Coorientadora

Telefone: (31) 3899-1271

Patrícia Feliciano Pereira – Nutricionista (CRN4-07100951)/ Estudante de Doutorado em Ciência da Nutrição – Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Pesquisadora

Telefone: (31) 3891-8492 ou (31) 91036481

Pedro Paulo do Prado Júnior – Enfermeiro (COREN-94725-Enf)/ Estudante de Doutorado em Ciência da Nutrição – Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Função: Pesquisador

Telefone: (31) 8642-7484

3. Objetivos do Projeto

Geral:

Avaliar a influência dos níveis hormonais, entre as três fases da adolescência, na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio 1, na adiposidade corporal e nos parâmetros bioquímicos e clínico de risco cardiovascular.

Específicos:

- ❖ Verificar se há diferença entre os modelos estatísticos que relacionam a influência do estato hormonal com a expressão do PAI-1, parâmetros bioquímicos e clínico e adiposidade corporal, construídos para cada fase da adolescência e sexo.
- ❖ Estimar um modelo de identidade para a influência hormonal e do PAI-1 em relação a cada parâmetro bioquímico e clínico de risco cardiovascular, considerando as três fases da adolescência.
- ❖ Determinar, para cada fase da adolescência, o ponto de corte para os hormônios sexuais e de crescimento, capaz de predizer alterações nos parâmetros bioquímicos de risco cardiovascular, para ambos os sexos.
- ❖ Verificar a influência dos fatores de risco cardiovascular nos pontos de corte hormonais, para cada fase da adolescência e sexo.
- ❖ Verificar se há diferença entre os modelos estatísticos que relacionam o clustering de fatores de risco para doenças cardiovasculares com os parâmetros antropométricos e de composição corporal, construídos para cada fase da adolescência e sexo.

4. Local de execução

Os adolescentes serão selecionados, de acordo com os critérios de inclusão, em escolas públicas e privadas do ensino fundamental e médio do município de Viçosa-MG, sendo as avaliações antropométricas e de composição corporal realizadas no setor de Nutrição e os exames bioquímicos realizados no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde, da Universidade Federal de Viçosa.

5. Descrição do estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, observacional, que possui como unidade de estudo o indivíduo. Pretende-se estudar o estado nutricional, a composição corporal, o perfil bioquímico (colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos), glicemia de jejum, resistência insulínica, hemograma completo, ácido úrico, o estatus hormonal (testosterona total, estradiol, hormônio do crescimento, globulina ligadora de hormônios sexuais) e PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio 1) em 384 adolescentes residentes em Viçosa-MG, na faixa etária de 10 a 19 anos, divididos igualmente por faixa etária e sexo. Os voluntários serão submetidos à avaliação clínica por meio da aferição da pressão arterial e avaliação antropométrica e de composição corporal, sempre respeitando as técnicas preconizadas para a obtenção das medidas corretas.

Os parâmetros bioquímicos e o estatus hormonal serão dosados por bioquímico, por punção venosa no laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV. A expressão de PAI-1 será quantificada no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Departamento de Nutrição da UFV por meio da técnica Real-Time Polymerase Chain Reaction, pela autora do projeto.

A partir dos dados coletados, será realizada uma avaliação nutricional, bioquímica e clínica de cada participante, a fim de diagnosticar o percentual de gordura corporal e possíveis alterações na pressão arterial, nos parâmetros bioquímicos e de risco cardiovascular.

Todos os participantes serão informados sobre os resultados da avaliação antropométrica, bioquímica e hormonal. Os adolescentes que apresentarem alguma alteração clínica, bioquímica e/ou do estado nutricional receberão acompanhamento nutricional individualizado, bem como serão encaminhados ao médico, de acordo com sua necessidade.

6. Critérios de inclusão dos indivíduos

Os critérios de inclusão considerados são: 1) Não relatar infecções e/ou inflamações agudas e doenças crônicas não transmissíveis; 2) não ser tabagista 3) Não

fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial; 4) Não fazer uso regular de diuréticos/ laxantes; 5) Não fazer uso de anticoncepcional a menos de 2 meses, no caso do sexo feminino; 6) Não fazer uso de marcapasso ou prótese; 7) Não ter participado de pesquisas/ consultas relacionadas à nutrição nos últimos 6 meses e relatar gravidez, no caso das meninas.

7. Critérios de exclusão dos indivíduos

Apresentar infecções e/ou inflamações agudas e doenças crônicas não transmissíveis diagnosticadas; usar medicamentos ou suplementos que interfiram no metabolismo de lipídeos e carboidratos; ser fumante, fazer uso de marcapasso ou prótese e no caso do sexo feminino apresentar relato de gravidez na triagem ou no decorrer do estudo.

8. Critérios de acompanhamento e assistência

Toda a avaliação será realizada pelas nutricionistas Franciane Rocha de Faria e Patrícia Feliciano Pereira, exceto a avaliação bioquímica, que será realizada por profissional especializado, funcionário do Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV.

Todos os participantes serão informados pessoalmente sobre os resultados das avaliações antropométrica, de composição corporal, bioquímica, hormonal e da pressão arterial; orientados sobre alimentação saudável e entregue material educativo com temas de nutrição e saúde específicos para adolescentes.

Os adolescentes que apresentarem alterações hormonais serão convidados a repetirem os exames de dosagem hormonal e encaminhados para médico especializado para avaliação clínica.

Os voluntários que apresentarem alteração do estado nutricional ou que demonstrarem interesse serão atendidos individualmente pelas nutricionistas responsáveis pelo projeto, conforme a sua necessidade. Aqueles, que ao final do estudo, ainda necessitarem de acompanhamento nutricional, serão encaminhados para o atendimento individual do Programa de Atenção à Saúde do Adolescente (PROASA), que funciona na Divisão de Saúde da UFV.

9. Benefícios para os indivíduos

Os voluntários receberão avaliação do estado nutricional, da composição corporal, da pressão arterial e realizarão exames bioquímicos.

Todos os participantes receberão retorno sobre as condições de saúde encontradas e orientações nutricionais, e aqueles que apresentarem alguma alteração clínica, bioquímica, hormonal e/ou do estado nutricional receberão acompanhamento

nutricional e encaminhados para acompanhamento médico, de acordo com a necessidade.

10. Riscos e danos à saúde para os indivíduos

Os riscos para os participantes são mínimos, estando relacionados apenas a coleta de sangue. Porém, serão tomadas medidas de prevenção para garantir a segurança e a saúde dos voluntários. Para tanto, a coleta de sangue será realizada por profissional técnico treinado do Laboratório de Análises Clínicas da UFV e serão utilizados materiais descartáveis e estéreis.

Os responsáveis pelo projeto de pesquisa se responsabilizam por quaisquer danos à saúde dos participantes, ocasionados pela sua colaboração direta no estudo. Porém, ressalta-se que a pesquisa não está associada a nenhum dano à saúde, sendo que qualquer enfermidade ocorrida durante a pesquisa não é de responsabilidade da equipe. Desta forma, a mesma se isenta da obrigação de tratamento de doenças durante o estudo.

11. Alternativas para o estudo

Não há alternativas para este estudo.

12. Direitos dos indivíduos de recusar-se a participar do estudo

A participação no estudo é voluntária, sendo direito do indivíduo recusar a participar do estudo em qualquer etapa deste, sem nenhum dano moral, financeiro ou de outra natureza.

13. Direitos dos indivíduos quanto à privacidade

Todos os dados dos voluntários serão mantidos em sigilo e confidenciais, sendo assegurado o direito a privacidade do mesmo em todas as etapas do projeto.

14. Publicação das informações

Na publicação dos dados será mantido a privacidade dos participantes, conforme o item 13.

15. Informação financeira

Os indivíduos participantes do estudo serão voluntários. Portanto, não há nenhum tipo de vantagem econômica ou material por participar do estudo.

16. Autorizações

Os objetivos e a metodologia do projeto serão divulgados nas dependências das escolas públicas e privadas do município de Viçosa-MG, mediante autorização do (a) diretor (a) ou supervisor (a) da escola.

Ao responsável da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa será solicitada autorização para realizar a coleta de dados no setor de Nutrição e realização de exames bioquímicos no Laboratório de Análises Clínicas.

Os adolescentes menores de 18 somente participarão do projeto mediante autorização dos pais ou responsáveis e da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido assinado pelo próprio adolescente e pelos pais ou responsáveis.

17. Fonte de Financiamento

Os exames bioquímicos necessários para o desenvolvimento do trabalho serão financiados com recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 485986/2011-6.

Silvia Eloiza Priore
Docente da UFV/ Orientadora

Franciane Rocha de Faria
Estudante de Doutorado - UFV

Pedro Paulo do Prado Júnior
Estudante de Doutorado - UFV

Patrícia Feliciano Pereira
Estudante de Doutorado - UFV

Sylvia do Carmo Castro Franceschini
Docente da UFV/ Coorientadora

Maria do Carmo Gouveia Peluzio
Docente da UFV/ Coorientadora

Andréia Queiroz Ribeiro
Docente da UFV/ Coorientadora

Vonluntário (a)

Pais/Responsáveis

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Eu, _____, concordo em participar voluntariamente da pesquisa: “*Estatos hormonal associado a parâmetros bioquímicos e clínico, biomarcador de risco cardiovascular e à adiposidade corporal: estudo comparativo entre as três fases da adolescência*” desenvolvida pelo Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa. Estou ciente de que:

1. No estudo serão avaliados: o estado nutricional por meio das avaliações antropométrica e de composição corporal utilizando métodos não invasivos (peso, estatura, perímetros da cintura e do quadril, bioimpedância elétrica tetrapolar vertical, absorptometria de raios X de dupla energia); pressão arterial e exames laboratoriais: colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, glicemia de jejum, insulina, hemograma completo, ácido úrico, testosterona, estradiol, hormônio do crescimento, globulina ligadora de hormônios sexuais, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1).
2. Não terei nenhum tipo de vantagem econômica ou material por participar do estudo.
3. Não serei submetido a nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à minha saúde.
4. Os riscos para a saúde são mínimos estando relacionados apenas a coleta de sangue, mas que serão tomadas medidas de prevenção para garantir a minha segurança e saúde.
5. A minha participação é voluntária, podendo abandonar o estudo em qualquer etapa do desenvolvimento, sem qualquer prejuízo.
6. Minha participação será mantida em sigilo e meus dados serão confidenciais, os quais serão divulgados no meio científico resguardando minha identificação.
7. Se houver descumprimento de qualquer norma ética poderei recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFV, dirigindo-me a Presidente Patrícia Aurélio Del Nero, pelo telefone: (31) 3899-3783.
8. O presente Termo de Consentimento Livre Esclarecido deverá ser assinado pela equipe de pesquisa, pelo próprio adolescente e pelos seus pais ou responsáveis, no caso de adolescentes menores de 18 anos, em duas vias, sendo uma de direito do voluntário e outra do pesquisador.

Silvia Eloiza Priore
Docente da UFV/ Orientadora

Franciane Rocha de Faria
Estudante de Doutorado - UFV

Pedro Paulo do Prado Júnior
Estudante de Doutorado - UFV

Patrícia Feliciano Pereira
Estudante de Doutorado - UFV

Sylvia do Carmo Castro Franceschini
Docente da UFV/ Coorientadora

Maria do Carmo Gouveia Peluzio
Docente da UFV/ Coorientadora

Andréia Queiroz Ribeiro
Docente da UFV/ Coorientadora

Voluntário (a)

Pais/Responsáveis

Data: __/__/__

AUTORIZAÇÃO

Através da presente, autorizo o menor _____,
nascido em ___/___/___, portador da carteira de identidade nº
_____, expedida pela _____, a participar como voluntário
da pesquisa de doutorado intitulada “Estados hormonal associado a parâmetros
bioquímicos e clínico, biomarcador de risco cardiovascular e à adiposidade corporal:
estudo comparativo entre as três fases da adolescência” a ser realizada na Divisão de
Saúde da Universidade Federal de Viçosa-MG.

Viçosa, ___ de _____ de _____.

Assinaturas e Número da Identidade:

Pai: _____

Mãe: _____ ou

Representante legal: _____

APÊNDICE B – Recomendações para a realização do exame de sangue e da avaliação da composição corporal

- Estar pelo menos há 7 dias da data da última menstruação e 7 dias antes da próxima, no caso de voluntários do sexo feminino;
- Jejum absoluto de 12 horas antes da realização do exame. Não comer nem beber nada a partir das __: __ horas do dia __/__/__.
- Não realizar exercício físico nas 4 horas antes da realização do exame;
- Não consumir bebida alcoólica 48 horas (2 dias) antes do exame;
- Não usar diurético nas 24 horas (1 dia) antes da realização do exame;
- Urinar 30 minutos antes da realização do exame e se possível evacuar antes da realização do exame;
- Não tomar banho antes do exame;
- Não utilizar acessórios metálicos durante o exame.
- Usar roupas leves, como por exemplo, roupas de ginástica.

Franciane Rocha de Faria
Estudante de Doutorado - UFV
Nutricionista
CRN9- 8053

APÊNDICE C – Formulário de avaliação dos projetos guarda-chuvas

Avaliação Antropométrica e Clínica

Nome: _____ REC: _____
 ()M ()F Data de Nasc.: ___/___/___ Data de Aval: ___/___/___

1. Avaliação Antropométrica:

Variáveis antropométricas:

Peso padrão: _____ kg	
Altura(1): _____ cm	Média (altura): _____ cm
Altura(2): _____ cm	

Perímetros:

Perímetro umbilical:	(1) _____	(2) _____	Média: _____
“Menor perímetro”	(1) _____	(2) _____	Média: _____
Perímetro “ponto médio”	(1) _____	(2) _____	Média: _____
“2 dedos acima da cicatriz umbilical”	(1) _____	(2) _____	Média: _____
Perímetro do quadril	(1) _____	(2) _____	Média: _____

2. Avaliação Clínica:

Pressão Arterial (mmHg)	Medida 1	Repetição	Repetição	Repetição	Média
Braço Direito	_____	_____	_____	_____	_____
Braço Esquerdo	_____	_____	_____	_____	_____

Atividade Física regular: () Não () Sim Horas/semana: _____

3. DEXA:

Massa corporal total (kg): _____	
Tecido gorduroso (g): _____	% gordura corporal: _____
Tecido magro (g): _____	% tecido magro: _____
Tecido ósseo (g): _____	

4. Bioimpedância elétrica:

InBody 230:

Peso (kg) _____	Massa muscular (kg) _____	Massa gorda (kg) _____	Água total _____	Massa livre de gordura (kg) _____
IMC (kg/m ²) _____	Gordura corporal (%) _____	RCQ _____	TMB (kcal) _____	Controle muscular _____
Controle da gordura _____	Massa magra braço esquerdo (kg) _____	Massa magra braço direito (kg) _____	Massa magra perna esquerda (kg) _____	Massa magra perna direita (kg) _____
Massa magra tronco (kg) _____	Gordura corp. braço esquerdo (kg) _____	Gordura corp. braço direito (kg) _____	Gordura corp. perna esquerda (kg) _____	Gordura corp. perna direita (kg) _____
Gordura corp. tronco (kg) _____				

APÊNDICE D – Formulário de retorno dos projetos guarda-chuva



Avaliação Nutricional

Nome: _____ Idade: _____

- **Avaliação Antropométrica:**

Peso (kg): _____ Altura (m): _____

Índice de Massa Corporal (IMC) (kg/m²): _____ Classificação: _____

- **Composição Corporal:**

Massa Magra (kg): _____ Percentual de Massa Magra (%): _____

↳ **Massa magra é a quantidade de músculos, ossos e órgãos (vísceras) do organismo !!**

Massa de gordura (kg): _____ % de Gordura corporal: _____ Classificação: _____

↳ **O percentual de gordura corporal adequado para adolescentes do sexo masculino é maior que 10 e menor que 20% e para o sexo feminino é maior que 15 e menor que 25%. Para manter o percentual de gordura corporal adequado, pratique atividade física regularmente e tenha uma alimentação saudável!!!**

- **Pressão Arterial:**

Sua pressão arterial é: _____. Ela está _____.

Através da pressão arterial, nós podemos saber se seu coração está trabalhando direito!!

- **Exames Bioquímicos:**

Colesterol Total: () Desejável () Limítrofe () Elevado

LDL: () Desejável () Limítrofe () Elevado

HDL: () Desejável () Não desejável

Triglicerídeos: () Desejável () Limítrofe () Elevado

Glicose de jejum: () Desejável () Limítrofe () Elevado

Insulina: () Desejável () Limítrofe () Elevado

Resistência insulínica: () Presente () Ausente

Ácido úrico: () Desejável () Elevado

Hemograma: () Normal () Com alterações:

OBS: _____

Viçosa, ____ de _____ de 201_.

Nutricionista

9 ANEXOS

ANEXO 1 – Estágios de maturação sexual para os sexos masculino e feminino, segundo Tanner (1962)

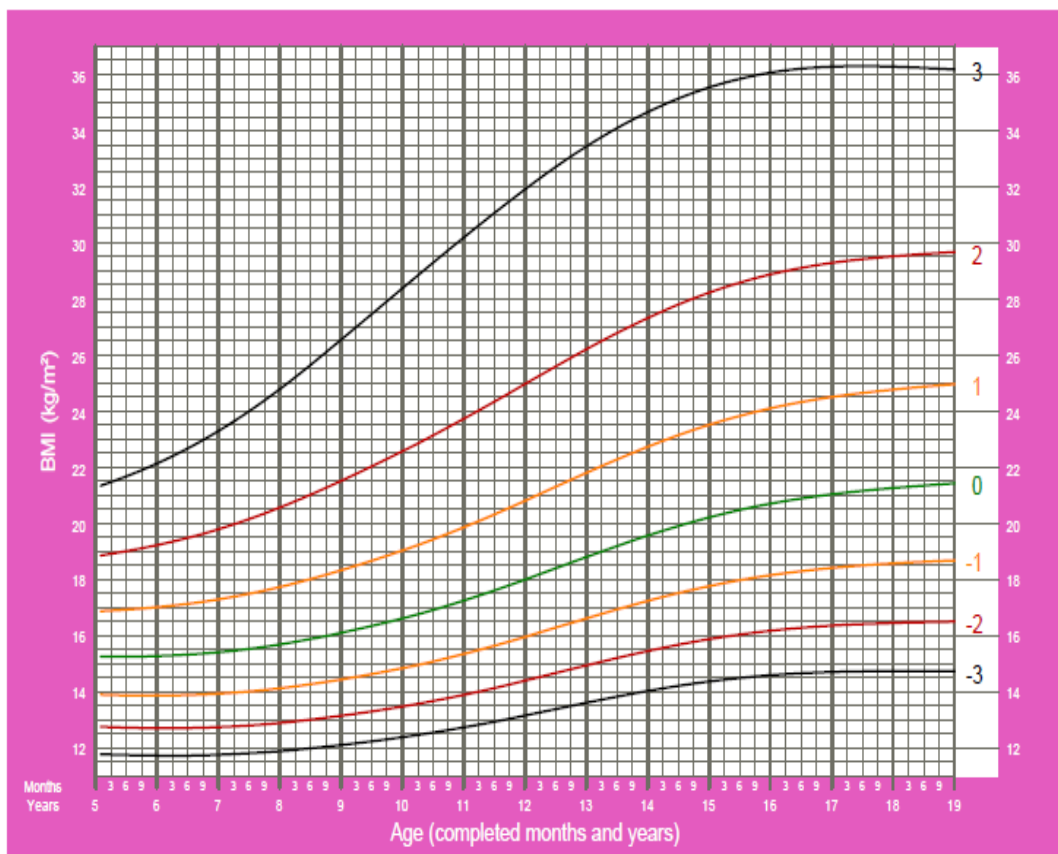
Genitais (sexo masculino)	
G1	Pênis, testículos e escroto de tamanho e proporções infantis
G2	Aumento do escroto e com mudança de textura e de cor da pele escrotal que torna-se avermelhada.
G3	Crescimento peniano, principalmente em comprimento. Maior crescimento dos testículos e escroto.
G4	Continua crescimento peniano, agora principalmente em diâmetro. Maior crescimento dos testículos e do escroto.
G5	Desenvolvimento completo da genitália, que assume tamanho e forma adulta.
Mamas (sexo feminino)	
M1	Mama infantil, com elevação somente da papila.
M2	Broto mamário, aumento inicial da glândula mamária com elevação da aréola e papila, formando uma pequena saliência. Aumenta o diâmetro da aréola.
M3	Maior aumento da mama e da aréola, mas sem separação de seus contornos.
M4	Maior crescimento do mamilo e da aréola, sendo que esta agora forma uma segunda saliência acima do contorno da mama.
M5	Mamas com aspecto adulto. O contorno areolar novamente incorporado ao contorno da mama com desaparecimento da saliência presente em M4.
Pelos Pubianos (ambos os sexos)	
P1	Ausência de pelos pubianos. Pode haver uma leve penugem semelhante à observada na parede abdominal.
P2	Aparecimento de pelos esparsos, levemente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados, principalmente na base do pênis (ou ao longo dos grandes lábios.
P3	Maior quantidade de pelos, agora mais grossos, escuros e encaracolados, espalhando-se esparsamente pela sínfese púbica.
P4	Pelos do tipo adulto, cobrindo mais densamente a região púbica, mas ainda sem atingir a face interna das coxas.
P5	Pilosidade pubiana igual a do adulto, em quantidades e distribuição, invadindo a face interna das coxas.

Fonte: Tanner (1962).

ANEXO 2 – Curvas antropométricas de imc/idade para meninas e meninos de 5 a 19 anos – OMS (2007)

BMI-for-age GIRLS

5 to 19 years (z-scores)

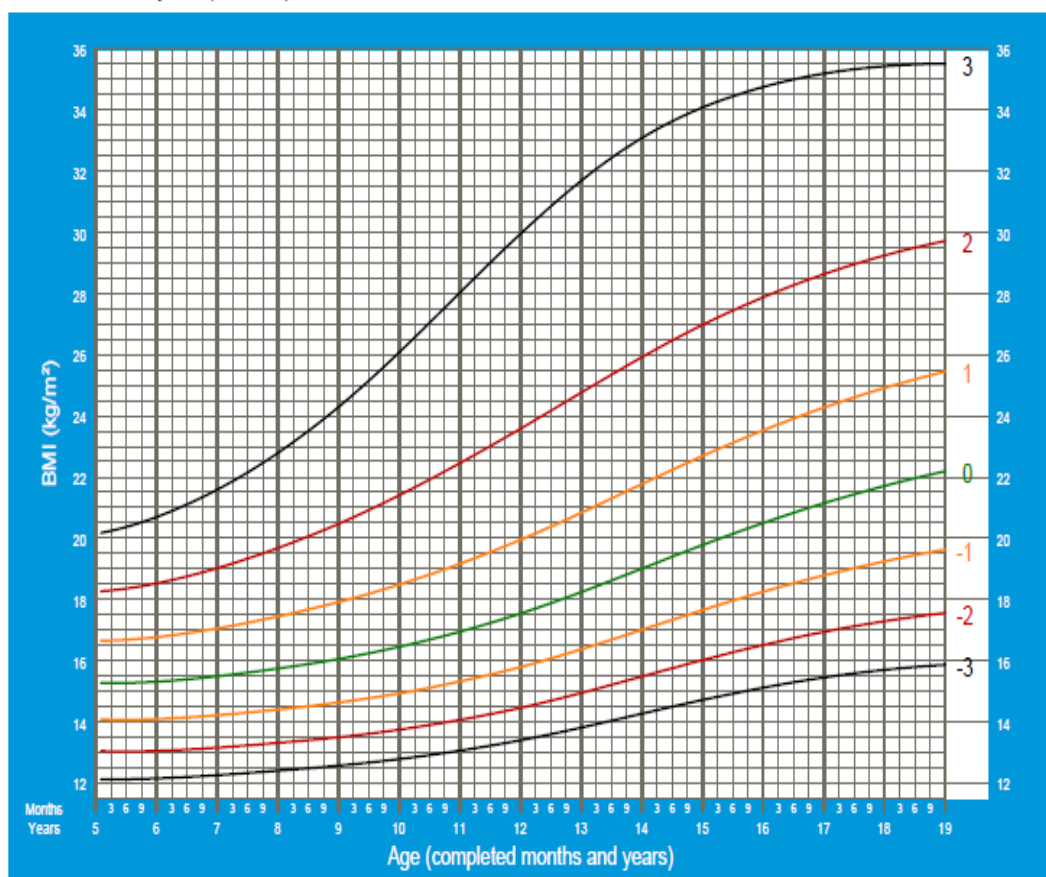


2007 WHO Reference

Gráfico 1. Curva antropométrica de IMC/idade, para meninas de 5 a 19 anos (OMS, 2007).

BMI-for-age BOYS

5 to 19 years (z-scores)



2007 WHO Reference

Gráfico 2. Curva antropométrica de IMC/idade, para meninos de 5 a 19 anos (OMS, 2007).

ANEXO 3 – Formulário InBody 230®

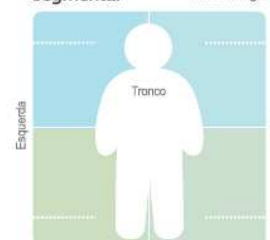
InBody

ID | ALTURA | Data
 IDADE | GÊNERO | Tempo

Composição do corpo

	Abaixo	Normal	Acima	Unidade: %	Varição normal
Peso					
Massa muscular <small>Massa muscular do esqueleto</small>					
Massa de gordura do corpo					
ATC <small>Água Total do Corpo</small>					
			MSG <small>Massa sem Gordura</small>		

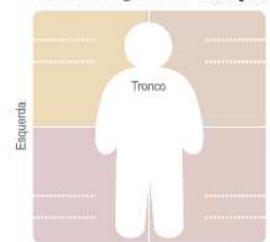
Massa magra segmentar



Diagnóstico da obesidade

	Valor	Varição normal	
ÍMC (kg/m ²) <small>Índice da Massa Corporal</small>			$\text{ÍMC} = \frac{\text{Peso, kg}}{(\text{Altura, m})^2}$
PGC (%) <small>Porcentagem de Gordura Corporal</small>			$\text{PGC} = \frac{\text{Massa gorda, kg}}{\text{Peso, kg}} \times 100$
RCA <small>Relação Cintura Anca</small>			$\text{RCA} = \frac{\text{Circunferência da cintura, cm}}{\text{Circunferência da anca, cm}}$
TMB (kcal) <small>Taxa Metabólica Basal</small>			

Gordura segmentar



* a gordura segmentar é estimada

Controle da gordura muscular

Controle muscular	Controle da gordura
-------------------	---------------------

Impedância

* Utilize os resultados como referência quando falar com o seu médico ou professor do ginásio

ANEXO 4 – Valores da pressão arterial para meninas e meninos de 1 a 17 anos, de acordo com o percentil de estatura.

Quadro 1. Valores de pressão arterial para o sexo feminino de 1 a 17 anos, de acordo com o percentil de estatura.

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90

(Continua)

(Continuação)

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial (25).

Quadro 2. Valores de pressão arterial para o sexo masculino de 1 a 17 anos, de acordo com o percentil de estatura.

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82

(Continua)

(Continuação)

Idade (anos)	Percentil	PA sistólica (mmHg) por percentil de estatura							PA diastólica (mmHg) por percentil de estatura						
		5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%	5%	10%	25%	50%	75%	90%	95%
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

Fonte: Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial (25).

ANEXO 5 – Carta Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – Projeto Guarda-Chuva – UFV



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
Campus Universitário - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-1269


Of. Ref. Nº 0140/2010/Comitê de Ética

Viçosa, 25 de novembro de 2010.

Prezada Professora:

Cientificamos V.S^a. de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 8ª Reunião de 2010, realizada em 24-11-2010, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto de pesquisa intitulado *Estudo comparativo entre fases da adolescência em relação ao excesso de gordura corporal e dos fatores de risco para síndrome metabólica*.

Atenciosamente,


Professor Gilberto Paixão Rosado
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Presidente

Professora
Sílvia Eloísa Priore
Departamento de Nutrição e Saúde

/rhs.

ANEXO 6 – Carta Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – UFV



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS-CEP/UFV

Campus Universitário – Divisão de Saúde - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-3783 – e-mail: cep@ufv.br

Of. Ref. Nº 170/2012/CEP/06-12-12

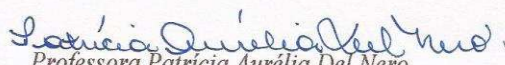
Viçosa, 11 de dezembro de 2012

Prezada Pesquisadora:

Cientificamos Vossa Senhoria de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 6ª Reunião de 2012, realizada em 12 de novembro de 2012, analisou e **APROVOU** o projeto de pesquisa *“Estados hormonal associado a parâmetros bioquímicos e clínico, biomarcador de risco cardiovascular e à adiposidade corporal: Estudo comparativo entre as três fases da adolescência”*.

Esclarecemos que, quando da conclusão do projeto, é necessário o envio à Secretaria do CEP/UFV do relatório final nos termos do item VII, 13, de da Resolução CNS n. 196/96, com o fim de verificar os aspectos éticos da realização do trabalho.

Atenciosamente,


Professora Patricia Aurélia Del Nero

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – CEP/UFV

Presidente

À Pesquisadora

Sílvia Eloiza Priore

Departamento de Nutrição e Saúde - DNS