

PATRÍCIA FELICIANO PEREIRA

**RELAÇÃO DE PERIMETRIAS CENTRAIS COM ADIPOSIDADE,
MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E
HORMONAIS NAS 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 *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2014

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

T

P436r
2014

Pereira, Patrícia Feliciano, 1983-

Relação de perimetrias centrais com adiposidade, marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais nas três fases da adolescência. / Patrícia Feliciano Pereira. – Viçosa, MG, 2014.

xxi, 188f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Sílvia Eloiza Priore.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Adolescente - Obesidade. 2. Sistema cardiovascular - Doenças. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 618.92398

PATRÍCIA FELICIANO PEREIRA

**RELAÇÃO DE PERIMETRIAS CENTRAIS COM ADIPOSIDADE,
MARCADORES CARDIOMETABÓLICOS, INFLAMATÓRIOS E
HORMONAIS NAS 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 *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 29 de agosto de 2014.

Prof^a. Sylvia do C. C. Franceschini
(Co-orientadora)

Prof^a. Maria do Carmo Gouveia Pelúzio
(Co-orientadora)

Profa. Ana Paula C. Cândido Mendes

Prof. Sérgio Oliveira de Paula

Prof^a. Silvia Eloiza Priore
(Orientadora)

“Mais do que nunca, compreendo que os menores acontecimentos de nossa vida são conduzidos por Deus, é Ele quem nos faz desejar e quem realiza nossos desejos”
(*Santa Teresinha do Menino Jesus*)

“Em Ti Jesus eu tenho tudo: a Terra e o Céu.
E a flor que eu colho, ó meu Rei és Tu”
(*Santa Teresinha do Menino Jesus*)

Cuidas de mim

Cuidas de mim,
sei que tu cuidas de mim, Senhor.

Ainda que eu ande pelo vale,
e o atravesse à sombra da morte,
cuidas de mim.

Mesmo que eu não queira a tua presença,
mesmo que eu me afaste de Ti,
cuidas de mim.

Teu amor é como a rocha que não se quebra jamais.
Teu amor é como o sol a nascer toda manhã.
É um amor que me constrange,
que me envolve e me aquece.
Esse amor és tu Senhor...

Cuidas de mim,
sei que tu cuidas de mim Senhor.

(*Olívia Ferreira*)

Dedico este trabalho a ***Deus***, princípio e fim de todas as coisas.
Aos meus amados pais, ***Maria Aparecida e Francisco***.
Ao meu amado esposo ***Estael***.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao bom Deus pelo dom da vida, por ser minha luz, minha força, fonte de fé e de sabedoria e das mais belas e agradáveis virtudes. Agradeço pelos sonhos realizados e por tecer nossa história com fios de ouro, de forma tão bela e muito além do que podemos ou ousamos sonhar. Sem Ti nada posso fazer de bom, então por mais esta conquista, ofereço minha gratidão e meu amor!

À minha família, grande exemplo de fé, força, perseverança e alegria, inesgotável fonte de amor, agradeço pela presença e por todo o empenho para que pudesse realizar meus sonhos. Nunca esquecerei as lutas, os esforços, em especial de meus pais que, com muita dedicação e amor, criaram os alicerces para que pudesse concretizar mais esta conquista.

Ao meu amado esposo Estael, por me acompanhar desde o final do mestrado com amizade, paciência, incentivo e amor. Não me deixou desanimar. Sua presença alegre fez com que surgissem novos sonhos. Agradeço de forma especial sua compreensão, nos extensos momentos de ausência que se fizeram necessários durante o doutorado e por acolher meus sonhos com tanto carinho. Você é meu maior presente de Deus!

À professora e orientadora Silvia Priore, pelo exemplo, amizade, carinho, ensinamentos e pelas muitas oportunidades nestes quase dez anos de frutuosos trabalhos. É motivo de orgulho ter uma orientadora de tamanha grandeza profissional. Agradeço seu incentivo e confiança durante todo o tempo que estive em formação nesta universidade e por ter contribuído de forma tão especial para minha formação profissional e pessoal.

À professora e co-orientadora Sylvia Franceschini, pelo grande exemplo de profissional, de mestre e de pessoa, bem como pelas preciosas contribuições em toda a minha formação. Lembro com carinho do dia que me disse, lá no início da minha graduação, que meus pais iriam ter outra professora na família e meu coração se expandiu de alegria...saiba que suas aulas são uma grande fonte de inspiração para nós.

À professora e co-orientadora Maria do Carmo Peluzio, pela alegria, paciência, amizade, confiança, seriedade, pelo exemplo em excelência de pessoa, mestre e pesquisadora, e por suas preciosas contribuições desde o mestrado. Só tenho a agradecer sua participação nesta etapa importante da minha vida.

À professora e co-orientadora Helen Hermsdorff, pelo grande exemplo de pessoa e profissional, pelas imensas contribuições ao meu doutorado, pelos conhecimentos que adquiri em tão pouco tempo. Só tenho a agradecer ter aceitado o convite para ser minha co-orientadora e por ter cumprido sua missão de forma tão nobre e produtiva.

Aos meus amigos o que poderia dizer, digo que DEUS é muito BOM por nos enviar ANJOS: Amélia, Ana Vasques (Carolzinha), Bruna, Daniele Cabrini, Fernanda Vidigal (Nandinha), Kelly Alves (Kellynha), Karine, Glauce, Isabella (Belinha), Hudsara, Janaína, Nayara (Tia Nay), Naiara, Nínive, Otaviana, Vagner, Marina e Daniel. Meu agradecimento mais que especial às amigas-irmãs e madrinhas Carolzinha, Nandinha e Kelynha!!!!!! Um agradecimento bem mais que especial aos meus amigos Daniel, Marina, Karine, Glauce e Carolzinha por terem apoiado e ajudado tanto na realização de um sonho tão especial.

Aos meus pais de Viçosa, Tina e Cica, pela terna acolhida, pelo carinho, pelos cuidados e preciosas orações!

À professora e amiga Maria José (Mi madre), juntamente com sua família que muito me ensinou, incentivou e ajudou desde o mestrado. Que Deus a abençoe em sua nobre missão!!!

Aos irmãos da *Fraternidade Pequena Via*, pelo lindo exemplo, pelas orações e pelo carinho incondicional. Obrigada por me ensinarem que Deus está sempre pronto a nos surpreender e que tudo se alcança Dele na medida em que esperamos!

Aos alunos e coordenadores das disciplinas *Nutrição Social e Estágio Supervisionado em Nutrição Social*, por terem me proporcionado a oportunidade de treinar o ofício de professora e de vivenciar o mistério de aprender ensinando.

Aos colegas do mestrado, doutorado e pós-doutorado pelo companheirismo e pelos aprendizados proporcionados, em especial Carina, Crislaine, Daniele, Desirrê, Dorina, France, Hercílio, Keila, Líliam, Luana, Natália, Natália Galdino, Priscila, Célio, Galdino, Vanessa, Winder, Ana Lígia, Carlos, Carol, Ceres, Damiana, Júlia Khede, Júnia, Jorge, Leandro, Fabiane, Fabiana, Flávia Galvão, Flávia Xavier, Alessandro, Luís Fernando, Wellington, Zé Luiz, Mara, Marcos, Poliana, Paula Cocate, Yassana, Josiane, Pedro, Tatiana, Silvia, Valter, Manoela, Solange e Renata. Agradeço de forma muito especial às companheiras de doutorado Daiane, Naiara, Júlia e Sarinha por toda ajuda proporcionada sempre que precisei.

Agradeço às colegas Eliane Rodrigues de Faria, Franciane Rocha de Faria, Roberta Stofeles Cecon, Pedro Padro Júnior e Daniela da Silva por terem iniciado e conduzido tão bem o trabalho que permitiu o surgimento do meu projeto de doutorado;

Aos colegas do grupo adolescente, pelos conhecimentos compartilhados e bons momentos vivenciados. De forma muito especial à Mariana Rodrigues e Fernanda Figueiredo pelo precioso auxílio na digitação dos dados, e à bolsista de iniciação científica, Thatianne Oliveira pela ajuda proporcionada e pelos conhecimentos compartilhados;

À nutricionista e mestre Poliana Casagrande Ribeiro Vieira, meu agradecimento por ter me iniciado na pesquisa científica e mais ainda por ter me direcionado no trabalho com “Distribuição de Gordura Corporal em Adolescentes”.

Aos adolescentes e seus pais/responsáveis que permitiram o envolvimento neste trabalho, tornando-o possível.

Às Escolas de Viçosa que abriram suas portas para a realização desta pesquisa.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Nutrição e Saúde pela minha formação profissional e pessoal. Agradeço a todos os funcionários, em especial à Rita Stampini, Cristina, Cleusa, Mimorina, Paulo, Toninho, e a todos meus queridos professores, em especial à Luciana Sant’Ana, Raquel Araújo, Rita Alfenas, Ana Íris,

Neuza, Helena Pinheiro, Josefina Bressan, Juliana Novaes, Luiza Vidigal, Andréia Queiroz, Giana Longo e Milene Pessoa.

Ao professor e pesquisador Lukas Marcin Grzeskowiak, pelos ensinamentos e minuciosa revisão do artigo “Aldosterona: hormônio de risco cardiometabólico?”.

Aos meus professores do ensino básico, fundamental e médio por todo ensinamento e por inspirar sonhos tão lindos, em especial agradeço à Maria José (1ª professora-Tocantins), Flavinho (4ª série), Amélia (conseguiu com que eu gostasse de matemática – 8ª série), Joaquim (História e Geografia), Toninho (Ciências – 7ª série), Luís (Matemática – 5ª série), Ane (Português, literatura e redação – convenceu minha mãe que eu deveria estudar), Emerich (Química), Evandro (Biologia – confiança e motivação), Robson (Química - excelência), Idelmino (Biologia), César (História- nas suas aulas eu parecia estar em um filme), Nininha (Matemática), Gê (Física) e Clermon (Física - me convenceu que era possível fazer prova aberta de física..rs) (2 e 3º anos do ensino médio).

Ao Laboratório de Imunovirologia Molecular por todo o auxílio dado nas análises de expressão gênica, pelos conhecimentos compartilhados, pela paciência e dedicação para que uma parte tão importante deste trabalho fosse concluída. Em especial aos professores Sérgio de Paula e Leandro Licursi, ao técnico João, e aos colegas Michele, Roberto, Carine, Vinícius, Juliano, Guilherme e Franciele.

Aos funcionários da Divisão de Saúde pelo auxílio sempre dado, em especial à Hatanne e ao Fernando do Setor de Nutrição, Daniel e Wanderson do Setor de Diagnóstico por Imagem, Valkiria e Clemilson, do Setor de Enfermagem e ao Alexandre, Emília, Luciana, Cida, Wilton, Helene, Pedro e demais funcionários do Laboratório de Análises Clínicas da UFV.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) que me concedeu a bolsa de estudos e possibilitou-me realizar este sonho.

À FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa em Minas Gerais) e ao CNPq pelo financiamento deste projeto.

BIOGRAFIA

PATRÍCIA FELICIANO PEREIRA, brasileira, casada, filha de Francisco Feliciano Pereira e Maria Aparecida Pinto Pereira, nasceu em Ubá-MG, em 26 de maio de 1983, criada em Tocantins-MG.

Em março de 2001, iniciou a graduação em Nutrição, pela Universidade Federal de Viçosa. Em julho de 2002 começou a iniciação científica, trabalhando no projeto “Determinação da relação cintura quadril em adolescentes eutróficas com e sem percentual de gordura corporal elevada do município de Viçosa, MG”, sob orientação da professora Silvia Eloiza Priore. Desde então continuou na área de pesquisa, trabalhando posteriormente no projeto “Localização da gordura corporal, dislipidemias e estado nutricional de adolescentes”. Em maio de 2006 ingressou no mestrado em Ciência da Nutrição, concluindo a dissertação “Medidas de localização da gordura corporal e fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes do sexo feminino, Viçosa-MG” em junho de 2008. Em novembro de 2011 foi aprovada para o doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição do DNS/UFV, dando continuidade na linha de pesquisa desenvolvida durante a graduação e mestrado.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiv
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT.....	xx
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Referências.....	03
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	06
2.1 A adolescência.....	06
2.2 Indicadores da adiposidade total e regional.....	10
2.3 Obesidade e morbidades associadas.....	13
2.4 Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial no risco cardiometabólico.....	17
2.5 Estado hormonal e fatores de risco cardiometabólico na adolescência.....	21
2.6 Referências.....	25
3. HIPÓTESES DO ESTUDO.....	37
4. OBJETIVOS.....	38
4.1 Objetivo geral.....	38
4.2 Objetivos específicos.....	38
5. METODOLOGIA.....	39
5.1 Delineamento do estudo.....	39
5.2 Casuística e cálculo amostral.....	39
5.3 Coleta de dados.....	41
5.4 Variáveis de estudo.....	42
5.4.1 Antropometria e Composição Corporal.....	42
5.4.2 Obtenção de amostras biológicas.....	44
5.4.3 Marcadores metabólicos.....	45
5.4.4 Marcadores inflamatórios e disfunção endotelial.....	46
5.4.5 Determinação das concentrações de hormônios.....	48
5.4.6 Avaliação da pressão arterial.....	49
5.4.7 Definição da síndrome metabólica e do fenótipo cintura	

hipertrigliceridêmica.....	49
5.4.8 Estilo de vida.....	50
5.5 Retorno aos indivíduos.....	50
5.6 Aspectos éticos.....	51
5.7 Análise estatística.....	51
5.8 Referências.....	54
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	60
 6.1 Capítulo 1: Artigo de revisão – Aldosterona: hormônio de risco cardiometabólico?.....	 60
6.2 Capítulo 2: Artigo original 1 - Perímetro da cintura como preditor de adiposidade e fatores de risco cardiometabólico nas três fases da adolescência: uma comparação entre quatro diferentes pontos anatômicos.....	 79
6.3 Capítulo 3: Artigo original 2 – Indicadores antropométricos para identificar síndrome metabólica e fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: uma comparação entre as três fases da adolescência.....	 104
6.4 Capítulo 4: Artigo original 3 – Perímetro do pescoço como indicador de adiposidade e preditor do risco cardiometabólico em adolescentes.....	 126
6.5 Capítulo 5: Artigo original 4 – Inter-relação da obesidade abdominal com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais em adolescentes.....	 150
 7 . CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 176
ANEXOS E APÊNDICES.....	178

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E QUADROS

REVISÃO DE LITERATURA

Quadro 1. Estágios de maturação sexual ou estágios de Tanner, segundo os gêneros.....	08
Quadro 2. Classificação do estado nutricional de adolescentes em escore-Z.....	13
Quadro 3. Classificação da porcentagem de gordura corporal de adolescentes, segundo sexo.....	14
Figura 1. Obesidade promove progressão da resistência à insulina para o diabetes tipo 2 e da disfunção endotelial para a aterosclerose.....	18
Figura 2. Mecanismo proposto da relação entre obesidade central e hormônios esteroides adrenais.....	23

METODOLOGIA

Tabela 1. Distribuição de adolescentes conforme sexo e fase da adolescência.....	39
Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados.....	42
Quadro 1. Classificação dos níveis séricos de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos para adolescentes de 10 a 19 anos.....	46
Quadro 2. Sequência dos primers humanos ICAM-1 e β -actina.....	48

RESULTADOS

Artigo de revisão:

Figura 1. Efeitos da aldosterona em fatores cardiometabólicos.....	72
---	-----------

Artigo original 1:

Figura 1. Perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos.....	83
Tabela 1. Características dos adolescentes por sexo e faixa etária.....	88
Tabela 2. Modelos de regressão para prever gordura corporal total, troncular e androide (variável dependente) usando o perímetro da cintura (variável independente) aferida em quatro pontos anatômicos por sexo e fase da adolescência.....	90
Tabela 3. Áreas abaixo da curva (AUCs) do perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos para predição de excesso de gordura corporal, troncular e androide.....	92
Tabela 4. Áreas abaixo da curva (AUCs) do perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos, gordura corporal total, troncular e androide para predição de fatores de risco cardiometabólico.....	94

Artigo original 2:

Tabela 1. Características (média±desvio padrão) dos adolescentes de acordo com gênero e fase de idade.....	111
Tabela 2. Prevalência de síndrome metabólica, cintura hipertrigliceridêmica e componentes individuais, de acordo com gênero e fase da adolescência.	113
Tabela 3. Áreas abaixo da curva (intervalo de confiança de 95%) dos indicadores antropométricos como preditores da síndrome metabólica e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica.....	115
Figura 1. Curvas ROC para a síndrome metabólica de acordo com gênero e fase da adolescência.....	116
Figura 2. Curvas ROC para o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica de acordo com gênero e fase da adolescência.....	117
Tabela 4. Valores de pontos de corte, sensibilidade (Se) e especificidade (Ep) dos indicadores antropométricos para a síndrome metabólica e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica de acordo com gênero e fase da adolescência.....	119

Artigo original 3:

Tabela 1. Características demográficas, estilo de vida, clínicas, antropométricas e de composição corporal na população estudada.....	135
Tabela 2. Coeficiente de correlação do perímetro do pescoço com idade, parâmetros antropométricos, composição corporal e fatores de risco cardiometabólico na população estudada.....	136
Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla com o perímetro do pescoço como variável independente principal para prever gordura corporal total, troncular e androide na população estudada.....	137
Tabela 4. Resultados dos modelos de regressão linear para avaliar a associação entre perímetro do pescoço (cm) e parâmetros de risco cardiometabólico na população estudada.....	138
Tabela 5. Resultados dos modelos de regressão linear para avaliar a associação entre perímetro do pescoço (cm) e parâmetros de risco cardiometabólico na população estudada de acordo com a classificação do estado nutricional e de obesidade abdominal.....	139
Figura 1. Curva ROC do perímetro do pescoço para prever resistência à insulina de acordo com o sexo.....	140
Figura 2. Curva ROC do perímetro do pescoço para prever síndrome metabólica de acordo com o sexo.....	141

Artigo original 4:

Tabela 1. Características dos adolescentes de acordo com o sexo.....	159
Tabela 2. Características clínicas e bioquímicas dos adolescentes por categorias de relação cintura/estatura.....	160
Tabela 3. Correlação parcial entre relação cintura/estatura e marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais, ajustados por sexo e fase da adolescência.....	161
Tabela 4. Estimativas da razão de prevalência e intervalos de 95% de confiança para a associação entre alterações em fatores de risco cardiometabólico, inflamatórios e hormonais com obesidade abdominal.....	162

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Base nitrogenada adenina
ADA	Associação Americana de Diabetes
AGL	Ácidos graxos livres
ARIC	Risco de Aterosclerose em Comunidades
AUC	Área Abaixo da Curva
B	Coefficiente de Determinação da Regressão Linear
β HSD1	β -hidroxi-esteróide desidrogenase 1
C	Base nitrogenada citosina
C3	Proteína do sistema do complemento C3
C4	Proteína do sistema do complemento C4
Ca^{2+}	Cálcio
CD40L	Ligante do CD40 que é receptor do Fator de necrose tumoral- α
CH	Cintura hipertrigliceridêmica
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Cm	Centímetros
Cq	Ciclo de quantificação
CYP11B2	Aldosterona sintase
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DXA	Absortometria de raios-X de dupla energia
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
Ep	Especificidade
EP	Erro Padrão de Estimativa
G	Base nitrogenada guanina
GH	Hormônio de crescimento
H^+	Hidrogênio
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC	Intervalo de Confiança
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IDF	Federação Internacional do Diabetes
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1
IL-1	Interleucina 1
IL-18	Interleucina 18
IL-6	Interleucina 6
ILR1	Receptor 1 da interleucina-1
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
K ⁺	Potássio
Kg	Quilogramas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Leuco	Leucócitos
LURIC	Estudo da Saúde e do Risco Cardiovascular de Ludwigshafen
M	Metros
MCP-1	proteína quimiotática para monócitos-1
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	Mililitro
Na ⁺	Sódio
NAD(P)H	Nitodidamina
NHANES III	III Pesquisa Nacional de Nutrição e Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio ou razão de chances
P	Percentil
PA	Pressão arterial
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PC	Perímetro da cintura
PC1	Perímetro da cintura aferido na incisão umbilical

PC2	Perímetro da cintura aferido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca
PC3	Perímetro da cintura aferido 2,5 cm acima da cicatriz umbilical
PC4	Perímetro da cintura aferido no menor perímetro do abdômen
PCB	Prega cutânea bicipital
PCR	Proteína C Reativa
PCR-us	Proteína C Reativa – ultrasensível
PCSE	Prega cutânea subescapular
PCSI	Prega cutânea suprailíaca
PCT	Prega cutânea tricipital
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PP	Perímetro do pescoço
PPAR- γ	Receptor nuclear gama ativado por proliferadores de peroxissomos
PROASA	Programa de Atenção à Saúde do Adolescente
qPCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real
R ²	Coefficiente da Regressão
RCE	Relação cintura/estatura
RCP	Relação pregas centrais/periféricas
RCQ	Relação cintura/quadril
RNA	Ácido ribonucleico
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
ROC	Curvas de Características de Operação do Receptor
rpm	Rotações por minuto
Se	Sensibilidade
SM	Síndrome metabólica
SNP	Sistema nervoso parassimpático
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
StAR	Enzima responsável pelo transporte do colesterol para as mitocôndrias
T	Base nitrogenada timina
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triglicerídeos

TNF- α	Fator de necrose tumoral α
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1
Vif	Fator de inflação da variância
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
WHO	Organização Mundial da Saúde

RESUMO

PEREIRA, Patrícia Feliciano, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2014.

Relação de perimetrias centrais com adiposidade, marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais nas três fases da adolescência. Orientadora: Silvia Eloiza Priore. Co-orientadoras: Sylvia do Carmo Castro Franceschini; Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

A obesidade central na adolescência tende a se manter na vida adulta, com prejuízos à saúde cardiovascular nesta fase. Desta forma, o estabelecimento de medidas simples para identificação precoce de indivíduos em risco é de interesse em saúde pública. Objetivou-se relacionar perimetrias centrais com adiposidade, marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais nas três fases da adolescência. Este estudo epidemiológico do tipo transversal foi realizado com 800 adolescentes (Subamostra 1: 671; Subamostra 2: 476 e Subamostra 3: 375 adolescentes) de 10 a 19 anos, de ambos os sexos selecionados por amostragem aleatória simples em todas as escolas públicas e privadas, nas áreas rurais e urbanas do município de Viçosa, Minas Gerais. Os adolescentes foram subdivididos por intervalos etários (10 a 13 anos: fase inicial; 14 a 16 anos: fase intermediária; 17 a 19 anos: fase final). Foi aferido peso, estatura, perímetro da cintura (PC) em quatro pontos anatômicos (PC1: cicatriz umbilical; PC2: ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca; PC3: 2,5cm acima da cicatriz umbilical; PC4: menor cintura entre o tórax e o quadril), perímetro do quadril (PQ), perímetro do pescoço (PP), pregas cutâneas tricipital, bicipital, subescapular e supra ilíaca. A partir das medidas calcularam-se as razões índice de massa corporal (IMC), relação cintura/quadril (RCQ), relação cintura/estatura (RCE) e relação pregas cutâneas centrais/periféricas (RCP= subescapular + supra ilíaca/bicipital + tricipital). A gordura corporal total, troncular e androide foi determinada pela absorptometria de raios-X de dupla energia (DXA). Foram analisados glicemia, insulina, modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR), HDL, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), contagem de leucócitos, expressão gênica da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), cortisol e aldosterona. Características do estilo de vida (padrão de atividade física, consumo de álcool e hábito de fumar) foram auto-relatadas. Considerou-se presença de obesidade abdominal quando $RCE \geq 0,50$. O fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica” (CH) foi diagnosticado pela presença concomitante de PC aumentado ($\geq$ percentil 75) e concentrações de triglicerídeos elevadas (≥ 100 mg/dL),

enquanto que a síndrome metabólica (SM) foi avaliada pelo critério de Ferranti et al (2004). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010 e Of. Ref. N° 674.045/2014). Como resultado encontrou-se que o PC diferiu de acordo com o local de aferição, sendo $PC4 < PC3 < PC2 < PC1$ ($p < 0,05$), por sexo e fase. O PC1 e PC2 foram de melhor desempenho para predizer adiposidade central, especialmente nas fases intermediária e final ($p < 0,05$), mas os quatro pontos anatômicos apresentaram similar predição do risco cardiometabólico. Observou-se prevalência de SM idêntica ao fenótipo CH (6,4%), sem diferenças entre os sexos e as fases. O PC apresentou os maiores valores absolutos de área abaixo da curva (AUC), exceto para meninos nas fases inicial e final no diagnóstico da CH e para meninos na fase final no diagnóstico da SM, nos quais a RCE apresentou maior AUC. A RCP obteve as menores AUC. O PP apresentou associação positiva com gordura corporal total, troncular e androide ($p < 0,05$), bem como com HOMA-IR, ácido úrico e PAS independentemente do estado nutricional e da ocorrência de obesidade abdominal. Os valores de PP foram maiores ($p < 0,05$) no grupo com ≥ 3 fatores de risco. O ponto de corte de 28,8 e 29,9 cm para as meninas, bem como 31,7 e 30,4 cm para os meninos de PP foi capaz de predizer em ambos os sexos a resistência à insulina e a SM, respectivamente ($AUC > 0,5$; $p < 0,05$). As razões de prevalência de hiperinsulinemia (5,42; $p < 0,001$), resistência à insulina (5,07; $p < 0,001$), LDL alto (1,94; $p = 0,043$), HDL baixo (1,76; $p = 0,014$), hipertrigliceridemia (2,24; $p = 0,020$), hipeuricemia (1,92; $p = 0,032$), contagem de leucócitos elevada (2,55; $p < 0,001$) e PCR-us elevada (4,18; $p < 0,001$) foram maiores naqueles com obesidade abdominal. Por outro lado, a ICAM-1 aumentada foi menos prevalente nos indivíduos obesos (0,45; $p = 0,039$). Tais resultados demonstram, portanto a relevância da localização da gordura corporal em todas as fases da adolescência, sendo que o PC e a RCE foram os melhores preditores do risco de alterações cardiometabólicas. Sugere-se a aferição do PC no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, uma vez que o uso de pontos ósseos fixos pode minimizar erros na avaliação da obesidade juvenil. Em adição, o PP pode ser um instrumento alternativo de triagem, de forma a auxiliar os profissionais de saúde na identificação precoce daqueles em alto risco para doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

PEREIRA, Patrícia Feliciano, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2014.
Relation of central perimetry with adiposity, cardiometabolic, inflammatory and hormonal markers on the three adolescence stages. Adviser: Silvia Eloiza Priore. Co-advisers: Sylvia do Carmo Castro Franceschini; Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

The central obesity in adolescence tends to continue in the adult life, harming the cardiovascular health in this stage. Thus, the establishment of simple actions for the early identification of the individuals at risk is a matter of public health. This work aimed to associate the central perimetry with adiposity, cardiometabolic, inflammatory and hormonal markers on the three adolescence stages. This epidemiological cross-sectional study was carried out with 800 teenagers (Subsample 1: 671; Subsample 2: 476 e Subsample 3: 372 teenagers) from 10 to 19 years old, from both genders, selected by a random simple sampling in all public and private rural and urban areas of Viçosa, Minas Gerais, Brazil. The teenagers have been subdivided in groups by age groups (10 to 13 years old: initial stage; 14 to 16: intermediate stage; 17 to 19 years old: final stage). The following characteristics have been measured: weight, height, waist perimeter (WP) in four anatomical points (WP1: umbilical scar; WP2: midpoint between the last rib and the iliac crest; WP3: 2,5cm above umbilical scar; WP4 smallest waist between chest and waist), hip perimeter (HP), neck perimeter (NP), triceps, bicipital, subscapular and suprailiac skin fold. These measurements have been used to calculate the body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR) e waist to stature ratio (WSR) and the center and periferic skin fold relation ($RCP = \text{subscapular} + \text{suprailiac} / \text{bicipital} + \text{tricipital}$). The total body fat, truncal and android fat have been determined by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The following parameters have been analyzed: glucose, insulin, homeostatic model assessment (HOMA-IR), HDL, LDL, triglycerides, uric acid, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), leukocyte count, gene expression of Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1), cortisol and aldosterone. Life style characteristics (pattern of physical activity, alcohol consumption and smoking habbit) have been self-reported. There was presence of abdominal fat when the waist to stature ratio (WSR) was ≥ 0.50 . The phenotype hypertriglyceridemic waist (HW) has been diagnosed by the concomitant presence of increased WP ($\geq$ percentil 75) and high triglyceride concentration (≥ 100 mg/dL), while the metabolic syndrome (MS) has been

evaluated by de Ferranti et al (2004) criterion. The study has been approved by the Ethics Committee on Human Research of Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010 and Of. Ref. N° 674.045/2014). As a result, it was found out that the WP differed according to the measurement local, being $WP4 < WP3 < WP2 < WP1$ ($p < 0.05$), by gender and stage. The WP1 and WP2 had a better performance to predict the central adiposity, especially on the intermediate and final stage ($p < 0.05$), but the four anatomical points presented similar prediction of the cardiometabolic risk. It was observed prevalence of MS identical to the phenotype HW (6.4%), without differences between gender and stages. The WP presented highest absolute values area under the curve (AUC), except for boys on the initial stage and final on the HW diagnosis and for boys on the final stage on the MS diagnosis, in which the WSR presented higher AUC. The RCP obtained the lowest AUC. The NP presented positive association with total, truncal and android body fat ($p < 0.05$), as well as the HOMA-IR, uric acid and SBP regardless the nutritional status and the occurrence of abdominal obesity. The NP values were higher ($p < 0.05$) in the group that had ≥ 3 risk factors. The NP cutoff point was 28.8 and 29.9 for girls, as well as 31.7 and 30.4 cm for boys was capable of predicting in both genders, the insulin resistance and the MS, respectively ($AUC > 0.5$; $p < 0.05$). The hyperinsulinemia prevalence (5.42; $p < 0.001$), the insulin resistance (5.07; $p < 0.001$), high LDL (1.94; $p = 0.043$), low HDL (1.76; $p = 0.014$), hypertriglyceridaemia (2.24; $p = 0.020$), hyperuricemia (1.92; $p = 0.032$), high leukocyte count (2.55; $p < 0.001$) and high hs-CRP (4.18; $p < 0.001$) were higher on the individuals that had abdominal obesity. On the other hand, the increase of ICAM-1 was less prevalent in obese individuals (0.45; $p = 0.039$). These results show the relevance of the localization of the body fat in all adolescence stages, the NP and the WSR have been the best predictors of cardiometabolic risk alterations. The measurement of WP in the middle point is recommended, since the use of fixed points bone can minimize errors in the evaluation of juvenile obesity. In addition, the NP can be an alternate trial instrument, helping health professionals in the early identification of the individuals that have high risk for cardiovascular diseases.

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a adolescência é definida como o período de vida compreendido de 10 a 19 anos. É considerada uma fase de transição da infância para a idade adulta, com presença marcante de mudanças físicas e psicológicas, caracterizada pela puberdade, que consiste no processo fisiológico de maturação hormonal e de crescimento somático, que torna o organismo apto a se reproduzir. De acordo com estas mudanças, pode-se dividir a adolescência em três fases: inicial (10 a 13 anos), intermediária (14 a 16 anos) e final (17 a 19 anos) (*World Health Organization*, 2005).

Embora os impactos nocivos do excesso de peso e das alterações metabólicas se tornem mais evidentes na vida adulta, a adolescência constitui um período chave para identificar, precocemente, indivíduos em risco e estabelecer medidas de intervenção (*World Health Organization*, 2005). No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF, 2009) identificou excesso de peso em 21,7 e 19,4% e obesidade em 5,9 e 4% entre os meninos e as meninas, respectivamente, entre 10 e 19 anos de idade. Com relação à obesidade abdominal, as prevalências variam de 6% a 30,2% dependendo da região do país estudada, faixa etária, sexo, bem como do protocolo de aferição e do ponto de corte utilizado (Cavalcanti et al, 2010; Castro et al, 2012; Rosini et al, 2013).

Nesse contexto, a gordura intra-abdominal é a de maior risco para desencadear alterações que levam a doenças crônicas. A sua quantificação desde a infância é importante para identificar o acúmulo excessivo de gordura, identificar fatores relacionados e reconhecer crianças e adolescentes com alto risco de desenvolver doenças cardiovasculares (Fox et al, 1993). Por outro lado, o acúmulo de gordura na região gluteofemoral tem sido apontado como um fator de proteção independente para desfechos de morbidade e mortalidade em adolescentes e adultos (Caprio et al, 1996; Lissner et al, 2001; Snijder et al, 2004; Rocha et al, 2008).

Diversos indicadores antropométricos têm sido utilizados na predição do risco cardiometabólico em adultos, mas diante do aumento crescente da obesidade, têm-se procurado avaliar a utilidade dos mesmos também na população adolescente. Estes indicadores são classificados pelo tipo de obesidade que avaliam: o índice de massa corporal (IMC) reflete a obesidade total; as pregas cutâneas refletem tanto a adiposidade total quanto a regional (pela relação entre pregas centrais e periféricas) (Brambilla et al, 1994); o perímetro da cintura, relação cintura/quadril (RCQ), relação cintura/estatura (RCE) e perímetro do pescoço são indicadores da obesidade central (Zwiauer et al, 1990; Gillum et al, 1999; Savva

et al, 2000; Androutsos et al, 2012); o perímetro do quadril reflete a gordura periférica (Snijder et al, 2004).

Dentre as medidas e índices antropométricos descritos, o perímetro da cintura parece ser o de melhor desempenho como indicador de adiposidade central, uma vez que apresenta boa capacidade preditiva em relação ao acúmulo de gordura na região abdominal (Taylor et al, 2000; Brambilla et al, 2006). Ademais, o perímetro da cintura tem sido associado positivamente com HOMA-IR (modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina), níveis pressóricos, concentrações séricas de lipídios (Pereira et al, 2012), uricemia (Blüher et al, 2006), proteína C reativa ultra sensível (marcador de inflamação subclínica) (Reyes et al, 2011) e hormônios esteroides (cortisol e aldosterona) (Hill et al, 2011; Yu et al, 2013). Além disso, adolescentes com perímetro da cintura $\geq$ percentil 90 apresentam maiores concentrações plasmáticas da molécula de adesão intercelular-1, um importante marcador de disfunção endotelial, comparado ao grupo com perímetro da cintura $<$ percentil 75 (Burns e Arslanian, 2009).

Tendo em vista que a obesidade abdominal é mais importante que a massa corporal total para o risco cardiometabólico, o perímetro da cintura passou a ser incluído como um dos critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica (Alberti et al, 2009; Weiss et al, 2013).

Contudo, diferentes protocolos de aferição do perímetro da cintura têm sido empregados em adolescentes (Brambilla et al, 1994; Gillum et al, 1999; Savva et al, 2000; Taylor et al, 2000; Pereira et al, 2012), não existindo padronização do local anatômico a ser medido, bem como não existem pontos de corte que sejam recomendados internacionalmente para o diagnóstico da obesidade abdominal neste grupo. Deste modo, os profissionais de saúde podem estar sub ou superestimando a prevalência de obesidade abdominal e de síndrome metabólica ao usar uma medida de cintura não correspondente aos pontos de corte específicos (Willis et al, 2007), sendo coerente o uso de uma única medida.

Ainda permanecem muitas lacunas nessa área, especialmente pelo fato da adolescência ser uma fase ampla e marcada por intensas mudanças hormonais que interferem na composição e distribuição da gordura corporal (Loomba-Albrecht e Styne, 2009). Diante do exposto, torna-se de fundamental importância a realização de estudos que avaliem a relação de medidas de localização da gordura corporal com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais na ampla faixa da adolescência.

1.1 Referências

Alberti M, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato HKA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.

Androutsos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y, Kanaka-Gantenbein C. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatric Obesity* 2012;7(3):187-195.

Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergeyev E, Tuschy S, L'Allemand-Jander D, Kiess W, Holl RW. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013;98(8):3384-3393.

Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, Peters DM, Barbeau P, De Simone M, Pietrobelli A. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *International Journal Obesity* 2006;30(1):23-30.

Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, di Natale B, Chiumello G. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1994;18(12):795-800.

Burns SF, Arslanian SA. Waist Circumference, Atherogenic Lipoproteins, and Vascular Smooth Muscle Biomarkers in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009;94(12):4914-4922.

Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996;64(1):12-17.

Castro TG, Barufaldi LA, Schlüssel MM, Conde WL, Leite MS, Schuch I. Waist circumference and waist circumference to height ratios of Kaingáng indigenous adolescents from the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2012;28(11):2053-2062.

Cavalcanti CBS, Barros MVG, Meneses AL, Santos CM, Azevedo AMP, Guimarães FJSP. Abdominal Obesity in Adolescents: Prevalence and Association with Physical Activity and Eating Habits. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;94(3):350-356.

Fox K, Peters D, Armstrong N, Sharpe P, Bell M. Abdominal fat deposition in 11-year old children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1993;17(1):11-16.

Gillum RF. Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1999;23(6):556-563.

Hill EE, Eisenmann JC, Gentile D, Holmes ME, Walsh D. The association between morning cortisol and adiposity in children varies by weight status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2011;24(9-10):709-713.

International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007. Disponível em: <http://www.idf.org/home>. Acesso em: [06 Out 2012].

Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obesity Research* 2001;9(10):644-646.

Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009;16(1):10–15.

Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. 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* 2012;22(2):162-169.

Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1. Acesso em: [10 Fev 2013].

Reyes M, Gahagan S, Díaz E, Blanco E, Leiva L, Lera L, Burrows R. Relationship of Adiposity and Insulin Resistance Mediated by Inflammation in a Group of Overweight and Obese Chilean Adolescents. *Nutrition Journal* 2011;14:10-14.

Rocha PM, Barata JT, Teixeira PJ, Ross R, Sardinha LB. Independent and opposite associations of hip and waist circumference with metabolic syndrome components and with inflammatory and atherothrombotic risk factors in overweight and obese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57(10):1315-1322.

Rosini N, Machado MJ, Webster I, Moura SAZO, Cavalcante LS, da Silva EL. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on waist circumference measurement. *Clinical Biochemistry* 2013;46(18):1837-1841.

Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24(11):1453-1458.

Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004;28(3):402-409.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72(2):490-495.

Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of New York Academy of Sciences* 2013;1281:123-140.

Willis LH, Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Duscha BD, Aiken LB, Kraus WE. Minimal versus umbilical waist circumference measures as indicators of cardiovascular disease risk. *Obesity* 2007;15(3):753-759.

World Health Organization. **Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development.** Geneva: World Health Organization, 2005.

Yu Z, Eckert GJ, Liu H, Pratt JH, Tu W. Adiposity has unique influence on the renin-aldosterone axis and blood pressure in black children. *The Journal of Pediatrics* 2013;163(5):1317-1322.

Zwiauer K, Widhalm K, Kerbl B. Relationship between body fat distribution and blood lipids in obese adolescents. *International Journal Obesity* 1990;14(3):271-277.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1) A adolescência

A adolescência é definida como o período de vida compreendido de 10 a 19 anos, no qual se dá a transição da infância para a idade adulta, caracterizado por mudanças corporais da puberdade, maturação hormonal e crescimento somático. Paralelamente às transformações de ordem física, ocorrem aquelas de âmbito psicológico e social que caracterizam a adolescência como um processo abrangente, envolvendo modificações de cunho psicossocial (*World Health Organization*, 2005).

No Brasil, de acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº 8.069/1990), considera-se como adolescente, os indivíduos na faixa etária de 12 a 18 anos (Brasil, 2005). Os adolescentes compreendem cerca de 20% do total da população no mundo. Espera-se 1,13 bilhões de adolescentes para o ano de 2025 (*World Health Organization*, 2005). O censo de 2010 (IBGE, 2011) mostra que 17,9% (34.157.633 milhões) da população no Brasil, correspondem aos adolescentes (10 a 19 anos), encontrando-se distribuição semelhante quando se separa por fase, 10 a 14 e 15 a 19 anos.

A Organização Mundial de Saúde divide a adolescência em três fases: inicial (10 a 13 anos); intermediária (14 a 16 anos) e final (17 a 19 anos) (*World Health Organization*, 2005). Outros autores como Souza (1989), também dividem a adolescência em três fases distintas:

- Precoce ou inicial: 10 a 14 anos, marcada por preocupações com a puberdade e esforços para o estabelecimento da independência. Esta fase caracteriza-se por grupos de pares unissexual.
- Média: 15 a 17 anos, ocorre a consolidação da imagem corporal e da identidade sexual. Nesta fase o grupo de pares se torna heterossexual.
- Tardia ou final: 17 a 20 anos, onde a identidade e a ideologia pessoal se estabilizam, há necessidade da opção profissional e as relações individuais se tornam mais profundas do que as com o grupo.

Na maioria dos adolescentes, entre 10 e 14 anos, ocorre o estirão de crescimento e o surgimento das características sexuais secundárias. O estirão de crescimento inicia próximo dos nove anos nas meninas, um a dois anos antes que nos meninos, com a ocorrência do pico de velocidade de crescimento aproximadamente dos 12 aos 14 anos, respectivamente. Esse período de aceleração da velocidade de crescimento está relacionado, principalmente, à maior secreção dos esteroides sexuais, do hormônio de crescimento (GH) e do fator de crescimento

semelhante à insulina-1 (IGF-1). Outros hormônios também são importantes na regulação do crescimento. A ação anabólica da insulina pode ser direta, porém uma ação indireta é mais provável, modulando a secreção do GH e do IGF-1. Por sua vez, os hormônios tireoidianos são essenciais para o adequado funcionamento do eixo GH-IGF-1. A testosterona aumenta a secreção de GH, além de possuir ação direta sobre a cartilagem de crescimento (cartilagem presente na epífise dos ossos longos jovens, modulando seu crescimento) (Longui, 1998). As secreções de glicocorticoides, em concentrações normais, parecem estar intimamente relacionadas às secreções do GH, tendo ação permissiva sobre o crescimento ósseo (Donatti et al, 2011). No período de 15 a 19 anos, o crescimento passa a ser lento, principalmente na região do tronco. No final deste período, ocorre a finalização do crescimento e do desenvolvimento morfológicos, ambos associados à diminuição da concentração do GH com o aumento da idade (Longui, 1998; Saito, 2002). Cabe salientar que durante a adolescência há aumento de quase todos os órgãos e segmentos corporais, sendo que aproximadamente 20% da estatura e 50% do peso adulto são ganhos nesse período (Pipes et al, 1993).

Além do crescimento, a adolescência é o estágio da vida no qual ocorre a maturação sexual. Essa maturação sexual pode ser acompanhada por meio da evolução de caracteres sexuais secundários, segundo os critérios de Tanner para desenvolvimento das mamas no sexo feminino (estágios 1 a 5), genitália externa no sexo masculino (estágios 1 a 5) e pilosidade pubiana para ambos os sexos (Tanner, 1962) (**Quadro 1**). Esta avaliação deve ser realizada por médico com experiência no atendimento de adolescentes ou através da autoavaliação, em que o adolescente identifica seu estágio de maturação, com base em fotografias/figuras de Tanner (Faria et al, 2013). Contudo, a avaliação de características sexuais secundárias em uma situação não clínica pode ser considerada invasiva pelos adolescentes e seus pais/responsáveis (Mirwald et al, 2002).

Quadro 1. Estágios de maturação sexual ou estágios de Tanner, segundo os gêneros.

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 sínfise 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)

Por outro lado, as intensas modificações hormonais que ocorrem na adolescência, especialmente durante a puberdade, explicam em parte as mudanças na composição corporal e na distribuição da gordura corporal (Loomba-Albrecht e Styne, 2009). Os meninos ganham maior quantidade de massa livre de gordura pela ação lipolítica e de síntese proteica da

testosterona, enquanto nas meninas ocorre aumento do número de receptores de estradiol que inibem a ação lipolítica do GH e são responsáveis pelo maior ganho de tecido adiposo (Garnnet et al, 2004). Priore (1998) ao avaliar a composição corporal de adolescentes, verificou que, na faixa etária de 12 a 14 anos, as meninas apresentavam mais tecido adiposo, porém a mesma quantidade de massa livre de gordura que os meninos. Já na faixa etária de 14 a 17 anos, observou predominância significativa nas medidas de gordura corporal no sexo feminino, e de massa livre de gordura no masculino. Em relação à distribuição da gordura corporal, essa tem início antes da puberdade com diferença entre os sexos, sendo que na pós-puberdade tais diferenças são acentuadas (Cowell et al, 1997).

As modificações na distribuição da gordura corporal ocorrem, principalmente, por ação hormonal, sendo que as meninas tendem a armazenar a gordura na região das pernas e glúteos pela ação do estradiol, enquanto que os meninos desenvolvem a distribuição de gordura que favorece a deposição central pela ação da testosterona (Cowell et al, 1997).

Hábitos alimentares inadequados, sedentarismo, consumo de álcool e hábito de fumar, associados às alterações hormonais advindas com a puberdade, constituem importantes fatores de risco para a obesidade e morbidades na adolescência, tornando-a um período de vulnerabilidade biológica (*World Health Organization*, 2005). De fato, é comum na adolescência a prática de hábitos alimentares inadequados, caracterizados por alto consumo de *fast foods* e outros alimentos ricos em gordura e sódio, bem como baixa ingestão de fibras, vitaminas e minerais (Weaver, 2003), acompanhados pelo consumo elevado de açúcares simples provenientes de bebidas adoçadas, como refrigerantes e sucos artificiais (Enes e Slater, 2010). Gambardella et al (1999) verificaram que, nesta fase, também é frequente a omissão do desjejum, o ato de “beliscar” entre as refeições e o baixo consumo de frutas e hortaliças. Além disso, a prática de atividade física tem sido reduzida, em grande parte pelo aumento do tempo dispendido com comportamentos sedentários, tais como: assistir à televisão, jogar vídeo “games” e fazer uso do computador (Cimadon et al, 2010).

Em estudo longitudinal sobre a relação entre estilo de vida em jovens (13 a 29 anos) e o aparecimento de fatores de risco cardiometabólico, 17 anos após a primeira avaliação, o hábito de fumar foi associado com a redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e com o aumento da relação colesterol total/HDL. O tabagismo e consumo de álcool também foram associados positivamente à pressão arterial, enquanto a prática de atividade física foi inversamente associada à gordura corporal. A alimentação não apresentou associação com os fatores de risco neste estudo (Twisk et al, 1997). Contudo, mais recentemente foi demonstrada associação inversa entre escore de práticas alimentares saudáveis e a probabilidade de

apresentar síndrome metabólica em adolescentes americanos (OR: 0,88; 0,81-0,97), após ajuste para idade, sexo, etnia, nível socioeconômico, índice de massa corporal e atividade física (Pan e Pratt, 2008).

Em estudo retrospectivo com adultos jovens foi demonstrado que aqueles com síndrome metabólica apresentaram, na adolescência, maiores valores de peso corporal, perímetro da cintura e IMC, reforçando a constatação de que a prevalência de síndrome metabólica em adultos está associada à crescente prevalência de obesidade na adolescência (Oliveira et al, 2009).

Must et al (1992) encontraram que 52% dos adolescentes com excesso de peso mantêm esta condição quando adultos, com duas vezes mais risco para doenças coronarianas. Visto esta relação de morbidade e mortalidade entre doenças cardiovasculares e obesidade, o diagnóstico precoce, utilizando medidas de composição corporal e de localização da gordura, é de fundamental importância para o estabelecimento de intervenções adequadas (*World Health Organization*, 2005; Pereira et al, 2012; McCarthy, 2014).

Com efeito, na adolescência ocorre a formação e consolidação de hábitos de vida, sendo de tal maneira uma fase oportuna para que se estabeleçam medidas educativas passíveis de modificar riscos futuros a saúde dos indivíduos (Carneiro et al, 2000; *World Health Organization*, 2005).

2.2) Indicadores da adiposidade total e regional

Durante a puberdade, as proporções corporais e a relação entre tecidos adiposo e muscular sofrem variações de diferentes magnitudes, de acordo com o sexo. Diante disso, o monitoramento do estado nutricional, incluindo a avaliação da composição corporal, torna-se relevante. Ademais, muitos aspectos dessa composição podem ser preditivos de doenças crônicas na fase adulta (Sievogel et al, 2003; Loomba-Albrecht e Styne, 2009). As medidas de composição e distribuição de gordura corporal com boa capacidade preditiva para doenças crônicas não transmissíveis podem ser instrumentos úteis na identificação de crianças e adolescentes em risco para o desenvolvimento destas doenças, da mesma forma que em adultos (Asayama et al, 1995; Teixeira et al, 2001).

Os métodos de avaliação da composição corporal variam em acurácia, complexidade, custos e disponibilidade. Entre eles se incluem dobras cutâneas, interatância de raios infravermelho, bioimpedância elétrica, pletismografia por deslocamento de ar, absorptometria de raios-X de dupla energia (DXA), tomografia computadorizada, ressonância magnética

nuclear, pesagem hidrostática e diluição de isótopos de hidrogênio, sendo os dois últimos considerados “padrão-ouro” (Ellis, 2000; Lukaski, 2005).

Devido ao fato do tecido adiposo visceral ou intra-abdominal estar localizado no interior da cavidade do abdômen, a sua quantificação de forma direta só é possível com o uso de técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada e a imagem de ressonância magnética. Embora estes métodos sejam mais precisos, pelo alto custo e pelo fato da tomografia computadorizada envolver exposição à radiação, há uma limitação para o emprego destas técnicas na população adolescente (Goran e Gower, 1999).

Medidas indiretas da gordura visceral incluem o DXA, que mede o tecido adiposo na região troncular e androide, e a antropometria (Goran e Gower, 1999). Ambas as técnicas não diferenciam a gordura subcutânea da visceral, mas as medidas antropométricas apresentam a vantagem de ser de fácil obtenção, inócuas e de baixo custo (Pereira et al, 1999).

O IMC, não obstante seja uma medida antropométrica que estima a gordura corporal, pode ser influenciado pela idade, raça, massa muscular, perda de peso – com e sem prática de atividade física, além de não informar acerca da localização da gordura corporal. Ademais, a adiposidade total tem consideráveis limitações na predição de consequências metabólicas adversas, sendo de fundamental importância identificar a localização dessa adiposidade (Wagner et al, 2013). Estudo de coorte demonstrou que o perímetro de cintura em crianças e adolescentes foi melhor que o IMC para prever a síndrome metabólica em adultos jovens (Spolidoro et al, 2013).

O perímetro da cintura, aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, parece ser a medida antropométrica mais representativa da gordura intra-abdominal e de aferição simples e reprodutível, sendo recomendada em adultos (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2004). Em homens adultos, este ponto anatômico também foi o ponto mais adequado para prever resistência à insulina, comparado ao nível umbilical, menor cintura entre o tórax e o quadril, e imediatamente acima das cristas ilíacas (Vasques et al, 2009). Jonhson et al (2010) também compararam quatro pontos anatômicos para aferir o perímetro da cintura em 73 indivíduos de 8 a 17 anos, e verificaram que o ponto médio e a menor circunferência do abdômen foram mais fortemente associados a diversos parâmetros de risco metabólicos (pressão arterial, lipídios séricos, glicemia, insulinemia/resistência à insulina) (Jonhson et al, 2010).

O perímetro da cintura provê uma simples e efetiva medida de gordura tronco-abdominal, apresentando maior correlação do que a RCQ com esse tipo de gordura em crianças e adolescentes (Taylor et al, 2000). Daniels et al (2000) realizaram um estudo com

201 crianças e adolescentes de 7 a 17 anos para comparar medidas de distribuição de gordura corporal com o DXA. Foi encontrada forte correlação entre perímetro da cintura ($r=0,79$ nos meninos e $r=0,81$ nas meninas) e o método padrão.

A RCQ pode ser útil para avaliar a distribuição de gordura corporal na adolescência e prever fatores de risco para aterosclerose (Zwiauer et al, 1990; Martínez et al, 1994). A avaliação de 7.987 crianças e adolescentes de 4 a 19 anos (*National Health and Nutrition Examination Survey III*, 1988-1994) demonstrou que a RCQ apresentou melhor associação com HDL (Gillum et al, 1999). Contudo, segundo Alvarez et al (2006), este índice parece ter baixa sensibilidade para identificar as modificações corporais da puberdade, além de ser difícil de se interpretar biologicamente, devido ao fato da medida do quadril poder refletir diferentes aspectos da composição corporal (tecido adiposo, massa muscular e estrutura esquelética) (Molarius e Seidell, 1998). Além disso, indivíduos obesos e magros podem apresentar a mesma RCQ, mas risco diferenciado (Pouliot et al, 1994).

A RCE tem sido outro índice utilizado para avaliar a localização da gordura corporal em adolescentes. Asayama et al (2000), estudando meninas japonesas que apresentavam obesidade, verificaram que este índice foi de maior sensibilidade e especificidade para prever alterações metabólicas, quando comparado com o perímetro da cintura e a RCQ.

O perímetro do pescoço tem sido usado como índice de distribuição do tecido adiposo subcutâneo da região corporal superior (Sjöström et al, 1995; Vasques et al, 2010; Androutsos et al, 2012). Em adultos, foi identificada correlação positiva entre este perímetro e fatores de risco cardiometabólico relacionados com resistência à insulina (Sjöström et al, 1995). Recentemente, a utilidade desta medida antropométrica, foi confirmada em estudo com 324 crianças e adolescentes (9 a 13 anos) na Grécia, em que o perímetro do pescoço apresentou associação positiva com a maioria dos fatores de risco cardiometabólico, sendo tais associações comparáveis ao encontrado para IMC, perímetro da cintura, RCQ e RCE (Androutsos et al, 2012). No Brasil, estudo realizado com 260 ($n=131$) adolescentes de 10 a 14 anos o perímetro do pescoço foi capaz de prever excesso de gordura corporal e fatores de risco cardiovasculares (Gonçalves et al, 2014).

As pregas cutâneas também são propostas como medidas que podem informar sobre a distribuição de gordura corporal, pela relação entre pregas cutâneas de localização central e periférica (Brambilla et al, 1994). Foi encontrada correlação positiva da relação pregas cutâneas centrais (subescapular + supra ilíaca)/pregas cutâneas totais (subescapular + supra ilíaca + tricipital + bicipital) com fatores do complemento C3 e C4 (proteínas do sistema

complemento que induzem resposta inflamatória) em adolescentes do sexo feminino (Warnberg et al, 2006).

Diante do exposto, o perímetro abdominal parece apresentar melhor associação com as alterações metabólicas do que as demais medidas antropométricas propostas, tanto em adultos quanto em adolescentes. Todavia, de forma a preencher as lacunas existentes no assunto e estabelecer de fato a melhor medida de localização da gordura corporal para predição do risco cardiometabólico em adolescentes, mais estudos se fazem necessários.

2.3) Obesidade e morbidades associadas

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal e não apenas pelo peso corporal excessivo (*World Health Organization*, 1995). O diagnóstico de um adolescente obeso é clínico, utilizando-se de indicadores do excesso de gordura corporal. O indicador mais comum é o IMC, obtido pela relação entre peso/altura², avaliado de acordo com sexo e idade. Considera-se como sobrepeso o IMC equivalente a ≥ 1 desvio padrão, o qual é correspondente ao percentil 85. Aos 19 anos, este ponto corresponde ao IMC 25,4 kg/m² para os meninos e 25,0 kg/m² para as meninas. Esses valores são equivalentes ao critério de sobrepeso para adultos ($\geq 25,0$ kg/m²). Para o diagnóstico de obesidade, utilizam-se ≥ 2 desvios padrão (29,7 kg/m² para ambos os sexos) equivalente ao percentil 97, bem próximo ao valor para adultos ($\geq 30,0$ kg/m²) (*World Health Organization*, 2007) (**Quadro 2**).

Quadro 2. Classificação do estado nutricional de adolescentes em escore-Z.

Classificação do Estado Nutricional	Valores de Referência
Baixo Peso	< Escore-z -2
Eutrófico	$\geq$ Escore-z -2 e < Escore-z +1
Sobrepeso	$\geq$ Escore-z +1 e < Escore-z +2
Obesidade	$\geq$ Escore-z +2

Fonte: *World Health Organization* (2007).

O diagnóstico da obesidade pode ser feito de forma mais acurada pela avaliação do percentual de gordura corporal, sendo que valores $\geq 25\%$ para meninos e $\geq 30\%$ para meninas são considerados como excesso de gordura corporal (Willian, 1992) (**Quadro 3**).

Quadro 3. Classificação da porcentagem de gordura corporal de adolescentes, segundo sexo.

Classificação	% Gordura Corporal	
	Feminino	Masculino
Gordura corporal elevada	≥ 30%	≥ 25%

Fonte: Willian (1992).

A obesidade pode ser classificada, quanto a sua distribuição corporal, como androide e ginoide. A forma androide se caracteriza pelo excesso de gordura principalmente na região do tórax e do abdômen. A forma ginoide ocorre pelo depósito excessivo de gordura, maioritariamente, na região glútea e nas coxas (Vague,1956).

A obesidade androide, também nominada do tipo abdominal ou central, tem sido considerada um sério problema de saúde pública, pois tem apresentado maior aumento que a obesidade geral entre adolescentes (Mccarthy et al, 2003; Moreno et al, 2005; Li et al, 2006; Mccarthy e Ashwell, 2006; Wardle et al, 2006; Singhal et al, 2010; Janssen et al, 2011).

Os principais fatores associados a este aumento expressivo da obesidade são os de causa ambiental, incluindo a maior dependência de alimentos processados, a alimentação fora do lar, aumento no consumo de alimentos ricos em açúcares simples e gordura, redução da prática de atividades físicas (Popkin et al, 2012), ingestão de bebidas alcoólicas e estresse (Despres et al, 2008). Combinados a estes, outros fatores etiológicos são a idade, distúrbios neuroendócrinos, hormônios esteroides e fatores genéticos (Despres et al, 2008; Wagner et al, 2013).

Apesar da distribuição da gordura corpórea ser um relevante fator de risco para o aparecimento de doenças, independentemente da quantidade de gordura corporal total, deve-se considerar a limitação de pontos de corte ainda não estabelecidos para adolescentes (Pereira, 2008). Pontos de corte para perímetro da cintura foram propostos por Taylor et al (2000) ($\geq$ percentil 80) para a faixa etária de 3 a 19 anos na Nova Zelândia, por McCarthy et al (2001) ($\geq$ percentil 85: sobrepeso; $\geq$ percentil 95:obesidade) para a população de 5 a 16 anos na Grã-Bretanha e por Fernandez et al (2004) ($\geq$ percentil 90) para a população americana de 2 a 18 anos.

Por sua vez, a Federação Internacional de Diabetes propõe $\geq$ percentil 90 de perímetro da cintura (da própria população, específico por sexo e idade) para classificação da obesidade abdominal, em adolescentes de 10 a 16 anos. Para aqueles com idade $\geq$ 16 anos, os pontos de corte recomendados são os mesmos para adultos, sendo perímetro da cintura $\geq$ 80 cm para o

sexo feminino e ≥ 94 cm para o masculino (*International Diabetes Federation*, 2007). De Ferranti et al (2004) propõem um ponto de corte mais sensível para diagnóstico da obesidade central, utilizando o perímetro da cintura $\geq$ percentil 75 (da própria população, específico por idade e sexo).

A utilização do perímetro da cintura ajustado pela estatura permite o uso da RCE $\geq 0,50$ como proposta de diagnóstico do excesso de gordura abdominal em todas as idades (>5 anos) e em ambos os sexos, independentemente da raça/etnia. As vantagens do emprego da RCE é o uso de um ponto de corte único, com a mensagem educativa “mantenha a sua cintura a menos da metade da sua estatura” (McCarthy e Aswhell, 2006).

A demanda por instrumentos capazes de avaliar e melhor definir a obesidade tem crescido na área da saúde, devido ao aumento epidêmico da obesidade e do risco de morbidades associadas (McCarthy et al, 2014).

Os efeitos adversos da obesidade iniciam-se na infância e adolescência e incluem desde puberdade precoce, distúrbios psicossociais, problemas ortopédicos, distúrbios dermatológicos, apneia do sono, até alterações metabólicas, como resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemias, doença gordurosa hepática não alcoólica e hipertensão arterial (Manna et al, 2006; Lamounier et al, 2009).

Segundo a Federação Internacional do Diabetes (IDF, 2007), a presença da obesidade abdominal e de pelo menos mais dois fatores de risco cardiometabólico, compreendendo hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, hipertensão arterial e hiperglicemia, caracteriza a síndrome metabólica, a qual já vem sendo apresentada por crianças e adolescentes, com aumento do risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Outros autores também consideram a gordura abdominal, principalmente do tipo visceral, um fator de risco independente para a síndrome metabólica (Bergman et al, 2007). Um dos mecanismos que explicam o papel desta localização de gordura como geradora de maior risco é que os adipócitos desta região são mais resistentes ao efeito antilipolítico da insulina. Além disso, estão mais próximos da circulação portal, liberando maiores concentrações de ácidos graxos livres, que resulta em maior síntese pelo fígado de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), aumento na gliconeogênese e diminuição no *clearance* de insulina, favorecendo a ocorrência de hiperinsulinemia e resistência à insulina, as quais se associam a um perfil inflamatório e trombogênico (Freedman et al, 1995; Oliveira et al, 2004; Desprese Lemieux, 2006; Despres et al, 2008; Reyes et al, 2011; Tsuriya et al, 2011). A hiperatividade do sistema nervoso simpático em obesos pode também contribuir

para a liberação excessiva de ácidos graxos na circulação portal e aumentar a resistência à insulina nos tecidos hepático e muscular (Bergman et al, 2007).

A hiperinsulinemia também tem importante papel na ativação do sistema renina-angiotensina, aumentando a angiotensina II, que eleva o ácido úrico plasmático tanto pela reabsorção de urato como pelo aumento de sua síntese a partir do metabolismo das purinas (Mota et al, 2009).

As concentrações elevadas de triglicerídeos também estão relacionadas à hiperuricemia, devido ao aumento do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida-adenina (NADPH) necessário na síntese de ácidos graxos, aumentando a produção de ácido úrico (Braga, 2006).

O ácido úrico, em elevadas concentrações, induz o fator nuclear Kappa B e a proteína quimioatrativa de monócitos, envolvidos no processo inflamatório presente na resistência à insulina e na aterosclerose (Mota et al, 2009). Em crianças obesas, têm-se observado maiores concentrações de ácido úrico quando comparadas às eutróficas (Saad et al, 2006). Ademais, valores aumentados de RCQ foram associados positivamente com as concentrações de ácido úrico em crianças e adolescentes de 6 a 17 anos (Gillum, 1987).

Estudos clínicos e epidemiológicos apontam que a obesidade, principalmente a abdominal, consiste em um fator de risco para diversas alterações metabólicas e doenças associadas. Por outro lado, tem sido proposto que o depósito de gordura na região periférica constitui fator de risco inverso e independente para desfechos de morbidade e mortalidade. Em estudo de base populacional foi observado que o papel protetor do quadril excedeu a associação positiva do perímetro da cintura com fatores de risco cardiometabólico e diabetes tipo 2 em adultos (Lissner et al, 2001). Noutro estudo semelhante, o perímetro do quadril apresentou associação oposta com diabetes, dislipidemias e hipertensão não diagnosticadas em ambos os sexos, mesmo após ajuste por idade, IMC e perímetro da cintura (Snijder et al, 2004). O perímetro do quadril também foi associado inversamente e de forma independente com distúrbios aterotrombóticos e diabetogênicos em mulheres com excesso de peso, sendo tal relação mediada pelo tecido adiposo gluteofemoral e pela massa muscular da coxa (Rocha et al, 2008). Em adolescentes do sexo feminino de 10 a 16 anos, o tecido adiposo femoral avaliado por ressonância magnética, foi inversamente associado às concentrações de triglicerídeos ($r=0,51$; $p<0,05$) e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($r=0,56$; $p<0,05$) (Caprio et al, 1996).

A estatura explica parcialmente as associações protetoras do quadril (Snijder et al, 2004). As outras hipóteses incluem que o tecido adiposo desta região é mais sensível ao

estímulo antilipolítico, quando comparado ao tecido adiposo visceral. Tal diferença, combinada à maior atividade da lipase lipoproteica nos adipócitos desta região, promove a captação de ácidos graxos da circulação, protegendo o fígado, pâncreas e músculos do acúmulo ectópico de gordura (Ravussin et al, 2002). Os resultados enfatizam a importância do perímetro do quadril associado ao da cintura na predição da síndrome metabólica, devendo ser utilizados em estudos epidemiológicos (Snijder et al, 2004).

Em função das várias desordens metabólicas relacionadas à obesidade, a duração da mesma constitui importante fator de risco. O excesso de adiposidade, acompanhado pelos fatores de risco para doenças cardiovasculares, tende a persistir desde a tenra idade até a vida adulta, levando a maior ocorrência de morbidade e mortalidade nesta fase (Sinaiko et al, 1999).

Portanto, a identificação precoce da obesidade abdominal deve ser recomendada nas políticas de saúde pública e utilizada na prática clínica, ao mesmo tempo em que a avaliação da gordura periférica parece ser de interesse, diante do exposto anteriormente.

2.4) Marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial no risco cardiometabólico

Mais recentemente, a obesidade tem sido considerada como uma doença inflamatória crônica sistêmica (Corgosinho et al, 2011), caracterizada por alterações nas concentrações de marcadores pró-inflamatórios, como as citocinas, a exemplo o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e as interleucinas 1, 6 e 18 (IL-1, IL-6 e IL-18); proteases como a metaloproteinase 9; produtos das plaquetas, como o CD40L e a proteína relacionada mielóide; proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR), inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), a proteína amiloide sérica A, fibrinogênio, LDL oxidada, homocisteína e moléculas de adesão (Farmer e Torre-Amione, 2002; Hermsdorff et al, 2004; Zulet et al, 2007; Packard e Libby, 2008).

Esse perfil inflamatório, juntamente com a liberação excessiva de ácidos graxos do tecido adiposo abdominal, promove resistência à insulina que pode progredir para síndrome metabólica, pré-diabetes e diabetes tipo 2. Este acúmulo excessivo de gordura também favorece a disfunção endotelial com progressiva inflamação, trombose, estresse oxidativo e formação de estrias gordurosas, as quais podem evoluir para placas ateroscleróticas. As duas vias são interligadas e deflagradas pela obesidade, em grande parte pela produção de citocinas e proteínas pró-inflamatórias (Lyon et al, 2003) (**Figura 1**).

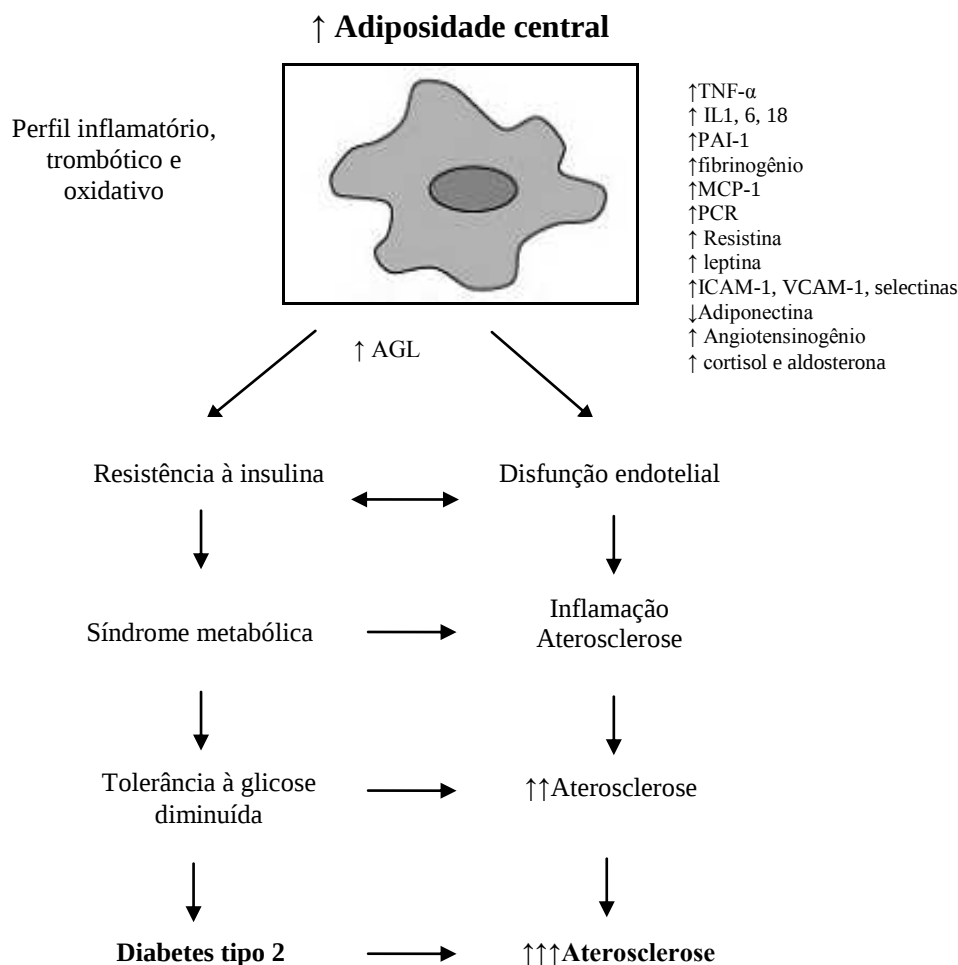


Figura 1. Obesidade promove progressão da resistência à insulina para o diabetes tipo 2 e da disfunção endotelial para a aterosclerose. Adaptado de Lyon et al (2003). AGL: ácidos graxos livres; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio-1; MCP-1: proteína quimiotática para monócitos-1; PCR: proteína C reativa; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1; VCAM-1: molécula de adesão celular-1.

Entre as doenças cardiovasculares, a aterosclerose é uma das mais prevalentes, sendo originada pela disfunção endotelial e pela inflamação (Balagopal et al, 2011). A inflamação tem papel central na aterosclerose, por favorecer o desenvolvimento inicial da placa, sua progressão e ruptura (Libby et al, 2009). Grande parte das pesquisas com marcadores inflamatórios tem focado na PCR. Em adultos, este marcador tem sido considerado preditor independente de doenças cardiovasculares, sendo seu uso recomendado na prática clínica (Balagopal et al, 2011). Resultados do Estudo “Determinantes Patobiológicos da Aterosclerose em Jovens” demonstraram uma associação positiva e independente da PCR com lesões na aorta abdominal e na artéria coronária direita, independente dos fatores de risco

tradicionais, o que evidencia o papel da PCR nas fases pré-clínicas da aterosclerose (Zieske et al, 2005).

A contagem de leucócitos por estar intimamente ligada ao perfil trombogênico e inflamatório e tem sido relacionada às alterações metabólicas e cardiovasculares causadas pela obesidade e emergido como um marcador adicional de inflamação (Veronelli et al, 2004; Balagopal et al, 2011).

A lesão aterosclerótica inicial e identificável (estria gordurosa) pode se desenvolver na infância, e as placas fibrosas podem ser observadas antes dos 20 anos de idade (Beltowski, 2006). A etapa inicial da aterosclerose é a adesão dos monócitos e linfócitos às células endoteliais, e isso ocorre sob a influência das moléculas de adesão celular (Ross, 1999). A ligação ao endotélio e a transmigração subendotelial dos monócitos e linfócitos requer a interação de integrinas na superfície dos mesmos com a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) e selectinas do endotélio (Hillis e Flapan, 1998). Desta forma, o endotélio disfuncional é o promotor principal de aterosclerose e, após a transmigração na parede do vaso, os leucócitos liberam várias moléculas bioativas, que favorecem a formação de células “espumosas” e a proliferação de células musculares (Ross, 1999).

Dentre os marcadores deste processo, a VCAM-1 e ICAM-1 desempenham função crucial na etapa inicial e na progressão da doença aterosclerótica, sendo um marcador do seu desenvolvimento e da sua progressão (Hsu et al, 2009). Essas proteínas pertencem à família de imunoglobulinas, sendo expressas pelas células endoteliais, leucócitos e células musculares lisas em reação a estímulos, tais como estresse de “cisalhamento”, toxinas bacterianas, citocinas pró-inflamatórias e oxidantes (Stoner et al, 2013). A expressão gênica dessas moléculas está aumentada em todas as fases da aterogênese (Bielinski et al, 2008; Volcik et al, 2010), e ambas podem ser encontradas na forma solúvel na circulação (Blann e Mccollum, 1998). Estudos longitudinais indicaram que concentrações circulantes elevadas de ICAM-1 e de VCAM-1 têm papel preditivo da doença cardiovascular (Peter et al, 1997; Malik et al, 2001; Wilson et al, 2006), contudo menos consistentemente para VCAM-1 (Hwang et al, 1997; Bielinski et al, 2008; Fotis et al, 2012).

No estudo clínico ARIC (Risco de Aterosclerose em Comunidades), observou-se que concentrações elevadas de ICAM-1 foi um preditor independente de risco futuro de evento cardiovascular, ao contrário da VCAM-1 (Hwang et al, 1997). Em adultos, particularmente no gênero masculino, foi encontrada associação entre ICAM-1 e risco aumentado de infarto do miocárdio (Ridker et al, 1998). Em outro estudo, observou-se que mulheres com ICAM-1 no

último quintil comparadas ao primeiro quintil apresentaram maiores eventos vasculares (progressão da aterosclerose e trombose), mesmo após ajuste para outros fatores de risco (Albert et al, 2008).

Em estudo realizado com 609 adultos (323 homens) com idade média de $45,9 \pm 10,3$ anos, as concentrações plasmáticas de ICAM-1 foram negativamente associadas com HDL e positivamente com pressão arterial, IMC, perímetro da cintura, RCQ, HOMA-IR, insulinemia, triglicerídeos e PCR. As concentrações de ICAM-1 também foram mais elevadas em fumantes, diabéticos, na presença de resistência à insulina e da síndrome metabólica. Nos indivíduos com síndrome metabólica, as concentrações aumentadas de PCR foram associadas com concentrações elevadas de ICAM-1 (Hsu et al, 2009).

Em adolescentes, foram observadas maiores concentrações de ICAM-1 naqueles com síndrome metabólica, comparado aos metabolicamente normais, contudo tais associações desapareceram após ajuste para obesidade abdominal (Lee et al, 2008). Outro estudo demonstrou associação positiva entre ICAM-1 e risco cardiovascular em irlandeses de 12 a 15 anos (Wijnstok et al, 2010).

Em estudo de caso controle realizado na Polônia, foram observadas concentrações mais elevadas de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E em crianças e adolescentes (8 a 20 anos) diabéticos, hipertensos e/ou obesos comparado ao grupo saudável. A ICAM-1 apresentou correlação com IMC ($r=0,19$; $p=0,019$) e pressão arterial sistólica ($r=0,13$; $p=0,045$). Os autores concluem que a ativação endotelial aparece precocemente, e moléculas de adesão são relacionadas aos estágios iniciais da aterosclerose (Glowinska et al, 2005).

Em adultos jovens, foi observada menor expressão gênica ($p<0,05$) de ICAM-1, IL1R1 (receptor 1 da interleucina-1), IL6 e TNF- α no grupo de indivíduos com peso normal e menor gordura no tronco, comparados ao grupo com peso normal mas maior gordura truncal ($>58,5\%$ e $50,2\%$ para homens e mulheres, respectivamente) e ao grupo com excesso de peso ($IMC>25\text{kg/m}^2$) (Hermisdorff et al, 2010).

Diversos fatores parecem estar envolvidos na expressão gênica de moléculas de adesão, dentre eles estão os fatores genéticos e de estilo de vida. Alguns polimorfismos genéticos também já foram identificados e parecem influenciar nas concentrações dessas moléculas, dentre eles o G241R na ICAM-1, que foi capaz de predizer risco de derrame, e o K469E que esteve associado a maior risco de doença cardiovascular (Volcik et al, 2010). Outros polimorfismos também já foram identificados (rs5496, rs5498, rs3093030 e rs1799969) na ICAM-1 (Bielinski et al, 2008).

Em relação ao estilo de vida, foi demonstrado em mulheres adultas, associação inversa entre padrão de dieta saudável e concentrações de VCAM-1 ($\beta=-0,04$; $p<0,05$). Ao contrário, o padrão da dieta ocidental foi positivamente associado com ICAM-1 ($\beta=0,08$; $p<0,001$) e VCAM-1 ($\beta=0,07$; $p<0,05$) (Esmailzadeh et al, 2007).

Outros fatores de estilo de vida, incluindo o consumo de álcool (Sacanella et al, 1999; Witkowska et al, 2005), o tabagismo e o sedentarismo (Witkowska et al, 2005), parecem estar associados a maiores concentrações plasmáticas de moléculas de adesão. O tempo assistindo televisão em 183 adolescentes (88 meninas) de 13 a 17 anos, foi associado positivamente a maiores concentrações de ICAM-1, mesmo após controle para potenciais fatores de confusão (gênero, idade, estágio pubescente, nível de atividade física, IMC e tempo sedentário total) (Martinez-Gomez et al, 2012). Por fim, tem sido comprovado que medicamentos, como as estatinas, minimizam a resposta inflamatória por promoverem menor expressão das moléculas de adesão (Seljeflot et al, 2002).

Embora as principais consequências clínicas da aterosclerose, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, ocorram em adultos, de fato, o processo aterogênico pode ser iniciado na infância e na adolescência, com o início da infiltração de gordura na vasculatura mediada pelas moléculas de adesão. Jovens que apresentam vários fatores de risco associados, como tabagismo e sedentarismo, têm o processo aterosclerótico acelerado. Por constituir-se de uma fase pré-clínica longa, a adolescência pode ser um excelente momento para a detecção de indivíduos em alto risco para desenvolver aterosclerose (Berenson et al, 1992).

Diante disso, existe uma grande necessidade de se identificar e avaliar métodos não invasivos para identificação do risco cardiometabólico. As moléculas de adesão estão entre os biomarcadores com potencial prognóstico na identificação de jovens em alto risco que podem se beneficiar da aplicação de estratégias adequadas de modificação no estilo de vida. Tais estratégias são primordiais, particularmente, durante a fase assintomática da doença, em que as alterações endoteliais são ainda totalmente reversíveis (Ross, 1999; Smith, 2000), e devem ser, portanto, encorajadas na prática da pediatria (Abdu et al, 2001; Kelishadi, 2010).

2.5) Estado hormonal e fatores de risco cardiometabólico na adolescência

Os hormônios são substâncias biologicamente ativas produzidas em tecidos especiais, liberadas para a circulação e transportadas pela corrente sanguínea para as células, órgãos e tecidos, onde exercem efeitos específicos por meio da ação de mediadores químicos e

receptores, que se encontram na superfície celular ou no interior das células-alvo (Bolander e Franklyn, 2007).

Em algumas desordens endócrinas, a prevalência da aterosclerose é significativamente maior do que na população em geral, demonstrando o papel dos hormônios na determinação do risco cardiovascular (Abdu et al, 2001).

Esse papel pode ser direto, mas diversas pesquisas sugerem que um mecanismo indireto está relacionado com alterações na composição e distribuição da gordura corporal em desordens hormonais. A maior relação androgênio/estrogênio no sexo feminino é associada à maior adiposidade abdominal (Rogol e Roemmich, 2002), enquanto o acúmulo preferencial de tecido adiposo na região glúteo-femoral parece ocorrer pelo menos, em parte, devido ao excesso de estrogênio (Hunter et al, 1997). A deficiência do GH tem efeito na diminuição do tecido muscular e aumento na quantidade de gordura corporal, especialmente de gordura abdominal visceral (Nass e Trorner, 2002).

O acúmulo de gordura visceral também pode ser consequência da maior sensibilidade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, que acarreta maior secreção de cortisol e de aldosterona. Estes são dois dos principais esteroides secretados pelo córtex suprarrenal. A aldosterona é um mineralocorticoide que promove retenção de sódio e água, e o cortisol um glicocorticoide antagonista da ação da insulina (Franco et al, 2001).

O excesso de aldosterona, denominado hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Conn, acarreta fraqueza muscular e hipertensão arterial. Além dos efeitos clássicos da aldosterona, destaca-se seu papel na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos, favorecendo a obesidade (Whaley-Connell et al, 2010).

A concentração elevada de cortisol, denominada hipercortisolismo ou síndrome de Cushing, caracteriza-se pelo aumento do tecido adiposo abdominal e interescapular, bem como pela perda de massa muscular em virtude do aumento da proteólise. Provavelmente, a insulina desempenha um papel importante no aumento da massa adiposa tipicamente observada no hipercortisolismo (White e Portfield, 2012).

Ambos os esteroides têm sido envolvidos na patogênese da hipertensão e da síndrome metabólica (Whiworth et al, 1995; Lim, 2002). Em indivíduos com obesidade central, o aumento da conversão da cortisona em cortisol pela enzima β -hidroxi-esteróide desidrogenase 1 (β HSD1) no tecido adiposo visceral, pode resultar em resistência à insulina e subsequente hiperinsulinemia. A produção aumentada de aldosterona pode ser consequência da hiperinsulinemia ou outras adipocinas liberadas pelo tecido adiposo visceral. A elevação da pressão arterial pode estar relacionada às concentrações de aldosterona e sua função de

retenção de água e sódio (Kidambi et al, 2007) (**Figura 2**). Outra hipótese é que os ácidos graxos provenientes de adipócitos viscerais induzem a formação hepática de um secretagogo adrenal que estimula a secreção de aldosterona (Goodfriend et al, 1999).

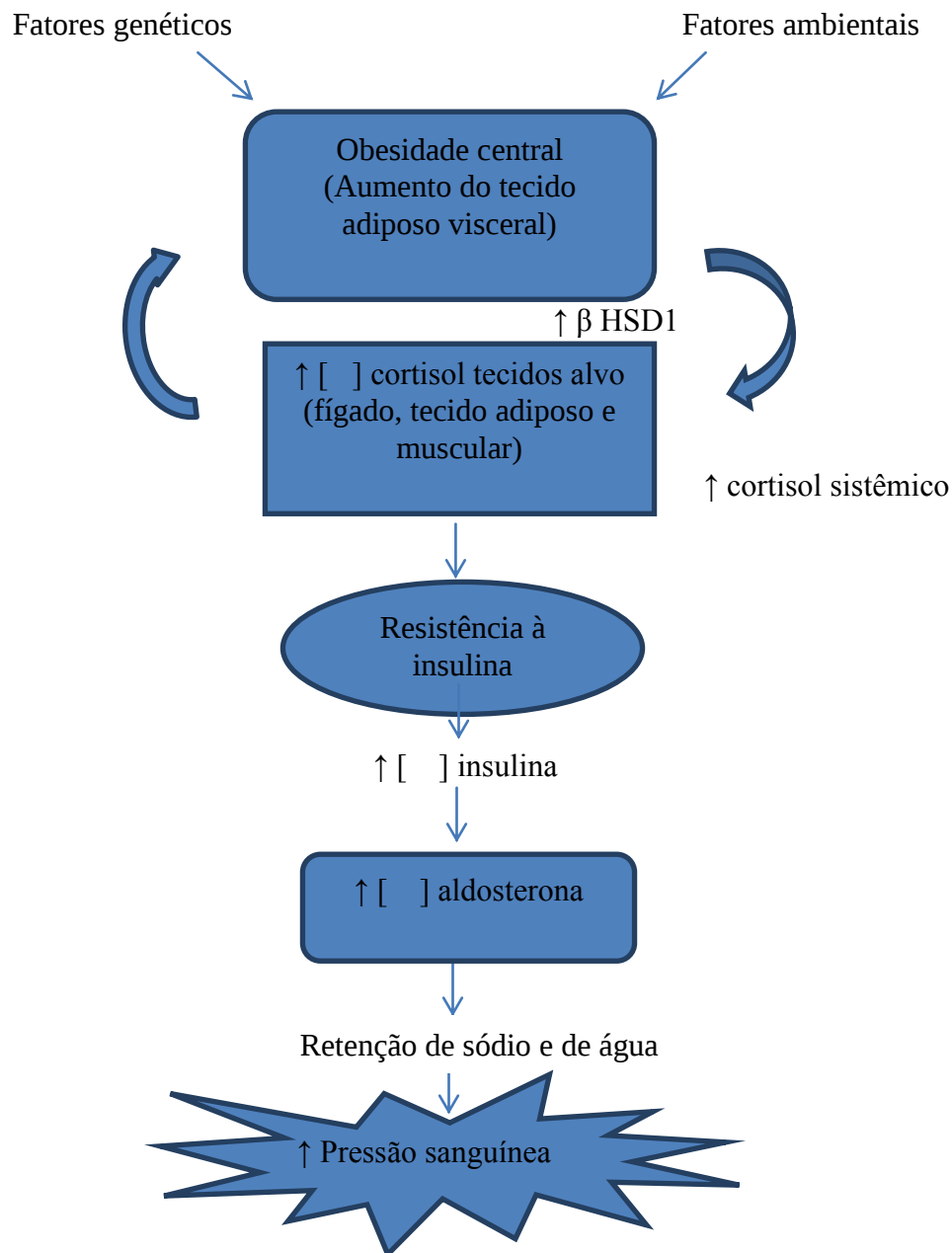


Figura 2. Mecanismo proposto da relação entre obesidade central e hormônios esteroides adrenais. Adaptado de Kilambi et al (2007). β HSD1: β -hidroxi-esteroide desidrogenase 1.

As concentrações de cortisol parecem ser maiores no final da adolescência do que nos estágios iniciais (Kiess et al, 1995). Além disso, o aumento do IMC que acompanha a puberdade também é provável que afete as concentrações de cortisol (Kiess et al, 1995; Rosmalen et al, 2005). Outro fator interferente pode ser o gênero, uma vez que o

desenvolvimento pubertário nas meninas é, em geral, dois anos mais adiantado comparado aos meninos de mesma idade cronológica (Rosmalen et al, 2005).

Em coorte de crianças e adolescentes (n=205) em Los Angeles/Estados Unidos, foi verificada associação entre síndrome metabólica e concentrações séricas de cortisol, independentemente da gordura corporal e da sensibilidade à insulina. Houve também correlação positiva e significativa com gordura intra-abdominal, glicemia de jejum, pressão arterial sistólica e diastólica (Weigensberg et al, 2008). Por outro lado, em outro estudo de coorte com crianças (n=649) não foi observada associação positiva entre cortisol salivar e perímetro da cintura no início do estudo, mas as mudanças neste perímetro durante nove meses foram associadas ao cortisol no grupo com excesso de peso (Hill et al, 2011). Em crianças e adolescentes obesos (6 a 18 anos; n=1027) o cortisol sérico foi fracamente associado aos componentes da síndrome metabólica (Guzzetti et al, 2014).

Em relação à aldosterona, estudo realizado em Washington/Estados Unidos, não encontrou diferença nas concentrações plasmáticas em adolescentes de 10 a 18 anos em função da idade, sexo, raça e história familiar de hipertensão (Harshfield et al, 1993). Mas foi observado aumento na concentração plasmática de aldosterona em adolescentes obesos comparado àqueles com peso normal (170 ± 80 vs 80 ± 20 pg/mL), o que pode ser importante na regulação da pressão arterial (Rocchini et al, 1988).

O que reforça ainda mais a relação entre aldosterona e obesidade em adolescentes, é que, em programa de tratamento para perda de peso, foi observado diminuição nos níveis de pressão arterial com perda de peso >1 kg, relacionada aos efeitos combinados da aldosterona e insulina (Rocchini et al, 1989).

Visto que concentrações elevadas de aldosterona, e de outros esteroides adrenais, podem contribuir para doenças vasculares, principalmente para hipertensão arterial, sugere-se a inclusão desses hormônios no conjunto de alterações que compõem a síndrome metabólica (Goodfriend et al, 1999).

As alterações hormonais que acompanham a síndrome metabólica parecem estar associadas ao excesso de peso, notadamente ao aumento da gordura abdominal e devem ser levadas em consideração no tratamento dos fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome (NCEP/ATP III, 2002). A associação positiva entre aldosterona e cortisol com adiposidade não tem sido universalmente observada, sendo importante investigar melhor tais relações (Calhoun e Sharma, 2010).

2.6) Referências

Abdu TAM, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2001;12(6):257-265.

Albert MA, Glynn RJ, Buring JE, Ridker PM. Differential Effect of soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 on the Progression of Atherosclerosis as Compared to Arterial Thrombosis: A Prospective Analysis of the Women's Health Study. *Atherosclerosis* 2008;197(1):297-302.

Alvarez MM, Vieira ACR, Moura AS, Veiga GV. Insulin resistance in brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74(2):183-188.

Androutsos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y, Kanaka-Gantenbein C. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatric Obesity* 2012;7(3):187-195.

Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. Relationships between biochemical abnormalities and anthropometric indices of overweight, adiposity and body fat distribution in Japanese elementary school children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1995;19(4):253-259.

Asayama K, Oguni T, Hayashi K, Dobashi K, Fukunaga Y, Kodera K, Tamai H, Nakazawa S. Critical value for the index of body fat distribution based on waist and hip circumferences and stature in obese girls. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24(8):1026-1031.

Balogopal P, Ferranti SD, Cook S, Daniels SR, Gidding SS, Hayman LL, McCrindle BW, Mietus-Snyder ML, Steinberger J. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(23):2749-2769.

Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006;189(1):47-60.

Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Srinivasan SR, Webber LS, Dalferes ER Jr, Strong JP et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). *American Journal of Cardiology* 1992;70(9):851-858.

Bergman RN, Kim SP, Hsu I, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *The American Journal of Medicine* 2007;120:S3-8.

Bielinski SJ, Pankow JS, Li N, Hsu F, Adar SD, Jenny NS, Bowden DW, Wasserman BA, Arnett D. ICAM1 and VCAM1 polymorphisms, coronary artery calcium, and circulating levels of soluble ICAM-1: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2008;201(2):339-344.

Blann AD, McCollum CN. Circulation ICAM-1 in peripheral arterial disease as a predictor of adverse events. *Lancet* 1998;351(9109):1135.

Bolander JR, Franklyn F. “Bioquímica endócrina”. In: Baynes JW, Domoniczak MH. *Bioquímica médica*. 2 ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2007.

Braga C. Síndrome metabólica na adolescência. *Adolescência & Saúde* 2006;3(3):18-20.

Braga PD, Molina, MB, Cade N.V. Expectativas de adolescentes em relação a mudanças do perfil nutricional. *Ciência & Saúde Coletiva* 2007;12(5):1221-1228.

Brambilla P, Manzoni P, Sironi S, Simone P, Del Maschio A, Di Natale B, Chiumello G. Peripheral and abdominal adiposity in childhood obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1994;18(12):795-800.

Brasil. Ministério da Saúde. Marco legal: saúde, um direito de adolescentes. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Área de Saúde do Adolescente e do Jovem. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2005; 60 p.

Calhoun DA, Sharma KS. The Role of Aldosteronism in Causing Obesity-Related Cardiovascular Risk. *Cardiology Clinics* 2010;28(3):517-527.

Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1996;64(1):12-17.

Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2000;44(5):390-396.

Castro TG, Barufaldi LA, Schlüssel MM, Conde WL, Leite MS, Schuch I. Waist circumference and waist circumference to height ratios of Kaingáng indigenous adolescents from the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2012;28(11):2053-2062.

Cimadon HMS, Geremia CM, Pellanda LC. Hábitos alimentares e fatores de risco para aterosclerose em estudantes de Bento Gonçalves (RS). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;95(2):166-172.

Corgosinho FC, de Piano A, Sanches PL, Campos RM, Silva PL, Carnier J, Oyama LM, Tock L, Tufik S, de Mello MT, Dâmaso AR. The role of PAI-1 and adiponectin on the inflammatory state and energy balance in obese adolescents with metabolic syndrome. *Inflammation* 2011;35(3):944-951.

Cowell CT, Briody J, Lloyd-Jones S, Smith C, Moore B, Howmann-Giles R. Fat distribution in children and adolescents – the influence of sex and hormones. *Hormone Research* 1997;48:93-100.

Daniels SR, Khourey PR, Morrison JA. Utility of different measures of body fat distribution in children and adolescents. *American Journal of Epidemiology* 2000;152(12):1179-1184.

de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494-2497.

Després J, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008;28(6):1039-1049.

Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-887.

Donatti TL, Koch V HK, Takayama L, Pereira RMR. Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea. *Jornal de Pediatria* 2011; 87(1): 4-12.

Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiological Reviews* 2000;80(2):649-680.

Enen CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2010;13(1):163-171.

Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett W. Dietary Patterns and Markers of Systemic Inflammation among Iranian Women. *Journal of Nutrition* 2007;137(4):992-998.

Esteghamati A, Morteza A, Khalilzadeh O, Noshad S, Novin L, Nakhjavani M. Association of serum cortisol levels with parameters of metabolic syndrome in men and women. *Clinical & Investigative Medicine* 2011;34(3):131-137.

Faria ER, Franceschini SCC, Peluzio MCG, Sant'Ana LFR, Priore SE. Aspectos metodológicos e éticos da avaliação da maturação sexual de adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria* 2013;31(3):398-405.

Farmer JA, Torre-Amione G. Atherosclerosis and inflammation. *Current Atherosclerosis Reports* 2002;4(2):92-98.

Fernandez JR, Redden D, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 2004;145(4):439-444.

Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, Pantopoulou A, Margoni A, Kostaki M, Verikokos C, Tzivras D, Mikhailidis DP, Perrea D. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. *in Vivo* 2012;26(2):243-250.

Franco C, Bengtsson B, Johannsson G. Visceral obesity and the role of the somatotrophic axis in the development of metabolic complications. *Growth Hormone & IGF Research* 2001;11:S97-102.

Freedman DS. The importance of body fat distribution in early life. *The American Journal of the Medical Sciences* 1995;310:S72-76.

Gambardella AMD, Frutuoso MFP, Franch M. Prática Alimentar de Adolescentes. *Revista de Nutrição* 1999;12:5-19.

Garnett SP, Högler W, Blades B, Baur LA, Peat J, Lee J, Cowell CT. Relation between hormones and body composition, including bone, in prepubertal children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80(4):966-972.

Gillum RF. Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1999;23(6):556-563.

Gillum RF. The association of the ratio of waist to hip girth with blood pressure, serum cholesterol and serum uric acid in children and youths aged 6–17 years. *Journal of Chronic Diseases* 1987;40(5):413-420.

Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys J. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005;54(8):1020-1026.

Gonçalves VSS, Faria ER, Fransceschini SCC, Priore SE. Neck circumference as predictor of excess body fat and cardiovascular risk factors in adolescents. *Revista de Nutrição* 2014;27(2): 161-171.

Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1999;69(5&6):401-405.

Goran MI, Gower BA. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999;70(1):149S-156S.

Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Loche S. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation* 2014;37(1):51-56.

Harshfield GA, Alpert BS, Pulliam DA. Renin-angiotensin-aldosterone system in healthy subjects aged ten to eighteen years. *Journal of Pediatrics* 1993;122(4):563-567.

Hauner H, Bogner E, Blum A. Body fat distribution and its association with metabolic and hormonal risk factors in women with angiographically assessed coronary artery disease. Evidence for the presence of a metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 1994;105(2):209-216.

Hermesdorff HHM, Bressan J. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2004;48(6):803-811.

Hermesdorff HMM, Puchau B, Zulet MA, Martinez JA. Association of body fat distribution with proinflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells from young adult subjects. *OMICS A Journal of Integrative Biology* 2010;14(3):297-307.

Hill EE, Eisenmann JC, Gentile D, Holmes ME, Walsh D. The association between morning cortisol and adiposity in children varies by weight status. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2011;24(9-10):709-713.

Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998;79(5):429-431.

Hsu LA, Ko Y, Wu S, Teng M, Chou H, Chang CJ, Chang PY. Association of soluble intercellular adhesion molecule-1 with insulin resistance and metabolic syndrome in Taiwanese. *Metabolism Clinical and Experimental* 2009;58(7):983-988.

Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder SW, Nicholson C, Nyikos I, Berland L. Fat distribution, physical activity, and cardiovascular risk factors. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1997;29(3):362-369.

Hwang S, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto Jr AM, Boerwinkle E. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997;96(12):4219-4225.

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|viciosa|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acesso em: [02 Out 2011].

International Diabetes Federation. The IDF consensus definition of the Metabolic Syndrome in children and adolescents. 2007. Disponível em: <http://www.idf.org/home>. Acesso em: [06 Out 2012].

Janssen I, Shields M, Craig CL, Tremblay MS. Prevalence and secular changes in abdominal obesity in Canadian adolescents and adults, 1981 to 2007-2009. *Obesity Reviews* 2011;12(6):397-405.

Johnson ST, Kuk JL, Mackenzie KA, Huang TT, Rosychuk RJ, Ball GD. Metabolic risk varies according to waist circumference measurement site in overweight boys and girls. *Journal of Pediatric* 2010;156(2):247-252.

Kelishadi R. Inflammation-induced atherosclerosis as a target for prevention of cardiovascular diseases from early life. *The Open Cardiovascular Medicine Journal* 2010;4:24-29.

Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Ravinder JS, Kotchen TA. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension* 2007;49(3):704-711.

Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, Schwarz HP, Strasburger CJ. Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatric Research* 1995;37:502-506.

Lamounier JA, Lamounier FB, Weffort VR. Aspectos gerais da obesidade na infância e na adolescência. In: Weffort VR, Lamounier JA. *Nutrição em pediatria: da neonatologia à adolescência*. Barueri, SP: Manole, 2009. p. 327-344.

Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslamian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. *Journal of Pediatric* 2008;152(2):152-177.

Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(5):1390-1398.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2009;54(23):2129-2138.

Lim PO. Role of aldosterone in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 2002;39(2):E14.

Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obesity Research* 2001;9(10):644-646.

Longui CA. Crescimento Normal. In: Monte O, Longui CA, Calliari LE. *Endocrinologia para o pediatra*. 2 ed. Atheneu. Cap1. 1998.

Loomba-Albrecht LA, Styne DM. Effect of puberty on body composition. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2009;16(1):10-15.

Lukaski HC. Assessing muscle mass. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, Going SB. *Human body composition*. United States: Human Kinetics. cap. 14, p. 203-218, 2005.

Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003;144(6):2195-2200.

Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, Lennon L, Thomson A, Haskard D. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9286):971-976.

Manna TD, Damiani D, Nuvarte S. Síndrome metabólica: revisão. *Pediatria* 2006;28(4):272-277.

Martinez E, Devesa M, Bacallao J, Amador M. Percentiles of the waist-hip ratio in Cuban scholars aged 4.5 to 20.5 years. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1994;18(8):557-560.

- Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, GN Healy, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Dunstan DW, Veiga OL, Marcos A. Sedentary Behaviors and Emerging Cardiometabolic Biomarkers in Adolescents. *Journal of Pediatric* 2012;160(1):104-110.
- McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message: “keep your waist circumference to less than half your height”. *International Journal of Obesity* 2006;30(6):988-992.
- McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001;55(10):902-907.
- McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *British Medical Journal* 2003;326(7390):624.
- McCarthy HD. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014;73(2):210-217.
- Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2002;34(4):689-694.
- Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness-a critical review. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998;22(8):719-727.
- Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Marcos A, Bueno M. Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents, 1995 to 2000-02. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90(8):818-819.
- Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Influência da adiposidade sobre o risco inflamatório em pacientes com glicemia de jejum alterada. *Revista de Nutrição* 2009; 22(3): 351-357.
- Must A, Jacques PF, Dalla GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *The New England Journal of Medicine* 1992;327(19):1350-1355.
- Nass R, Thorner MO. Impacto of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Hormone & IGF Research* 2002;12(3):147-161.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Okosun IS, Chandra D, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, Dever GE. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960–2000. *Preventive Medicine* 2004; 39(1):197-206.

Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Revistas de Nutrição* 2004;17(2):237-245.

Oliveira RM, Franceschini SCC, Rosado GP, Priore SE. Influência do estado nutricional pregresso sobre o desenvolvimento da síndrome metabólica em adultos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009;92(2):107-112.

Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008;54(1):24-38.

Pan Y, Pratt CA. Metabolic syndrome and its association with diet and physical activity in US adolescents. *Journal of the American Dietetic Association* 2008;108(2):276-286.

Pereira RA, Sichieri R, Marins VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. *Cadernos de Saúde Pública* 1999;15:333-344.

Pereira PF. Medidas de localização da gordura corporal e fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes do sexo feminino, Viçosa-MG. [Dissertação de mestrado]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2008.

Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. 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* 2012;22(2):162-169.

Peter K, Nawroth P, Conradt C, Nordt T, Weiss T, Boehme M, Wunsch A, Allenberg J, Kübler W, Bode C. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997;17(3):505-512.

Pipes LP, Trahms CM. Nutrition: growth and development. In:_____. *Nutrition in infancy and childhood*. 5 ed. Missouri: Mosby, p.1-29, 1993.

Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews* 2012;70(1):3-21

Potau N, Ibanez L, Rique S, Carrascosa A. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res* 1997;48(5):219-226.

Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *American Journal of Cardiology* 1994;73(7):460-468.

Priore SE. Composição corporal e hábitos alimentares de adolescentes: uma contribuição à interpretação de indicadores do estado nutricional. [Tese de doutorado]. São Paulo: SP (Unifesp); 1998.

- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;967:363-378.
- Reyes M, Gahagan S, Díaz E, Blanco E, Leiva L, Lera L, Burrows R. Relationship of adiposity and insulin resistance mediated by inflammation in a group of overweight and obese Chilean adolescents. *Nutrition Journal* 2011;10:4.
- Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercelular adhesión molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently health men. *Lancet* 1998;351(9096):88-92.
- Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M, Marks C. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 1988;82(1):16-23.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, Chico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *The New England Journal of Medicine* 1989;321(9):580-585.
- Rocha PM, Barata JT, Teixeira PJ, Ross R, Sardinha LB. Independent and opposite associations of hip and waist circumference with metabolic syndrome components and with inflammatory and atherothrombotic risk factors in overweight and obese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008;57(10):1315-1322.
- Roemmich JN, Clark PA, Lusk M, Friel A, Weltman A, Epstein L, Rogol AD. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *International Journal of Obesity* 2002;26(5):701-709.
- Rogol AD, Roemmich JN, Clark PA. Growth at puberty. *Journal of Adolescent Health* 2002;31(6):192-200.
- Rosmalen JG, Oldehinkel AJ, Ormel J, De Winter AF, Buitelaar JK, Verhulst FC. Determinants of salivary cortisol levels in 10-12 year old children; a population-based study of individual differences. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30(5):483-495.
- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(5 Pt 2):S419-S420.
- Saad MJA, Zanella MT, Ferreira SRG. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2006;50(2):161-162.
- Sacanella E, Estruch R, Badía E, Fernandez-Sola J, Nicolas JM, Urbano-Marquez A. Chronic alcohol consumption increases sérum levels of circulating endothelial cell/leucocyte adhesion molecules E-selectin and ICAM-1. *Alcohol & Alcoholism* 1999;34(5):678-684.
- 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, p. 45-47, 2002.

Seljeftot I, Tonstad S, Hjermann I, Arnesen H. Reduced expression of endothelial cell markers after 1 year treatment with simvastatin and atorvastatin in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002;162(1):179-185.

Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, Czerwinski SA, Towne B. Puberty and body composition. *Hormone Research* 2003;60(1):36-45.

Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999;99(11):1471-1476.

Singhal N, Misra A, Shal P, Rastogi K, Vikram NK. Secular trends in obesity, regional adiposity and metabolic parameters among Asian Indian adolescents in north India: a comparative data analysis of two selective samples 5 years apart (2003, 2008). *Annals of Nutrition & Metabolism* 2010;56(3):176-181.

Sjostrom CD, Hhkanhrd AC, Lissner L, Sjostrom L. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution - risk factor patterns in obese subjects. *Obesity Research* 1995;3(1):9-22.

Smith SJ. The role of integrin-mediated cell adhesion in health and disease: integrin-based therapy in clinical medicine. *Annals of Internal Medicine* 2000;132(4):333-336.

Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2004;28(3):402-409.

Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão* 2004;7(4):122-162.

Souza RP. Abordagem na adolescência. In: Souza RP. *Manual de Adolescência*. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, p.1-7, 1989.

Spolidoro JV, Pitrez Filho ML, Vargas LT, Santana JC, Pitrez E, Hauschild JA, Bruscato NM, Moriguchi EH, Medeiros AK, Piva JP. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clinical Nutrition* 2013;32(1):93-97.

Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry* 2013;46(15):1353-1371.

Tanner JM. *Growth at adolescence*. 2 ed. Oxford: Blackwell; 1962.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by

dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72(2):490-495.

Teixeira PJ, Sardinha LB, Going SB, Lohman TG. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obesity Research* 2001;9(8):432-442.

Tsuriya D, Morita H, Morioka T, Takahashi N, Ito T, Oki Y, Nakamura H. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Japanese subjects. *Internal Medicine* 2011;50(22):2767-2773.

Twisk JWR, Mechelen WV, Kemper HCG, Post GB. The relation between "long-term exposure" to lifestyle during youth and young adulthood and risk factors for cardiovascular disease at adult age. *Journal of Adolescent Health* 1997;20(4):309-319.

Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculus disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1956;4: 20-34.

Vasques ACJ, Rosado LEFP, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Geloneze B et al. Diferentes Aferições do Diâmetro Abdominal Sagital e do Perímetro da Cintura na Predição do HOMA-IR. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009; 93(5), 511-518.

Vasques ACJ, Rosado LEFP, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Geloneze B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;95(1):e14-e23.

Veronelli A, Laneri M, Ranieri R, Koprivec D, Vardaro D, Paganelli M, Folli F, Pontiroli AE. White Blood Cells in Obesity and Diabetes: Effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2051-2052.

Volcik KA, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Folsom AR, Boerwinkle E, Human G. ICAM-1 G241R polymorphism predicts risk of incident ischemic stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2010;41(5):1038-1040.

Wagner R, Machicao F, Fritsche A, Stefan N, Haas Ring H, Staiger H. The genetic influence on body fat distribution. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2013;10 (s1-2):e5-e13.

Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, Jarvis MJ, Boniface DR. Development of adiposity in adolescence: Five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of Young people in Britain. *British Medical Journal* 2006; 332(7550):1130-1135.

Weaver L. Feeding the normal infant, children and adolescent. *Pediatric Nutrition* 2003;38-42.

Weigensberg MA, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight latino youth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93(4):1372-1378.

Whaley-Connell MS, Johnson S, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2010;52(5):401-409.

White BA, Portfield SP. Endocrine and reproductive physiology. Monograph series. 4 ed, Elsevier; 2012.

Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids* 1995;60(1):76-80.

Wijnstok NJ, Twisk JWR, Young IS, Woodside JV, Mcfarlane C, Mceneny J. Inflammation markers are associated with cardiovascular diseases risk in adolescents: the Young Hearts project 2000. *Journal of Adolescent Health* 2010;47(4):346-351.

Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Snnivasan SR, Webber LS. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *American Journal of Public Health* 1992; 82(3):358-363.

Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International Journal of Cardiology* 2006; 106(3):291-297.

Witkowska AM. Soluble ICAM-1: A marker of vascular inflammation and lifestyle. *Cytokine* 2005;31(2):127-134.

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

World Health Organization. **Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector: issues in adolescent health and development.** Geneva: World Health Organization, 2005. cap. 1, p. 1-6.

World Health Organization. 2007. **Growth reference 5 – 19 anos.** Disponível em: http://who.org.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html. Acesso em: [9 Mai 2009].

Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom GT, McGill HC Jr, Strong JP. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth research group. Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology* 2005;25:1237-1243.

Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. Inflammatory biomarkers: the link between obesity and associated pathologies. *Nutrición Hospitalaria* 2007;22(5):511-527.

Zwiauer K, Widhalm K, Kerbl B. Relationship between body fat distribution and blood lipids in obese adolescents. *International Journal of Obesity* 1990;14(3):271-277.

3. HIPÓTESES DO ESTUDO

- ❖ Os perímetros da cintura aferidos em quatro pontos anatômicos diferem entre si em magnitude para ambos os sexos, particularmente no feminino e nas fases intermediária e final da adolescência;
- ❖ Os perímetros da cintura aferidos em quatro pontos anatômicos apresentam diferença na predição da adiposidade total, abdominal e do risco cardiometabólico, independentemente do sexo e da fase da adolescência;
- ❖ Existe diferença entre diversas medidas antropométricas (índice de massa corporal, perímetro da cintura, relação cintura/quadril, relação cintura/estatura, relação pregas cutâneas centrais/periféricas) na capacidade preditiva do risco cardiometabólico. Espera-se que o perímetro da cintura isolado ou ajustado pela estatura seja o de melhor desempenho, em ambos os sexos e nas três fases da adolescência;
- ❖ O perímetro do pescoço apresenta boa capacidade preditiva da adiposidade total e central, bem como de fatores de risco cardiometabólico, em ambos os sexos e nas três fases da adolescência;
- ❖ A gordura central apresenta associação direta com alterações no perfil glicídico e lipídico, uricemia, inflamação subclínica, disfunção endotelial e estado hormonal nas três fases da adolescência e em ambos os sexos;
- ❖ Os marcadores cardiometabólicos (glicemia, HOMA-IR, perfil lipídico, pressão arterial, uricemia), inflamatórios (proteína C reativa-ultrassensível, leucócitos e ICAM-1) e hormonais (cortisol e aldosterona) são inter-relacionados independentemente do sexo e da fase da adolescência.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos geral

Relacionar perimetrias centrais com adiposidade, marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais, em ambos os sexos e nas três fases da adolescência.

4.2 Objetivos Específicos

- ❖ Avaliar os valores provenientes do perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos e compará-los quanto à capacidade preditiva sobre a adiposidade total e central, bem como sobre fatores de risco cardiometabólico nas três fases da adolescência;
- ❖ Estabelecer qual indicador antropométrico melhor identifica fenótipos de risco cardiometabólico, de acordo com gênero e fase da adolescência;
- ❖ Avaliar a capacidade preditiva do perímetro do pescoço para adiposidade total e central, bem como para fatores de risco cardiometabólico nos adolescentes;
- ❖ Relacionar a obesidade central com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais;
- ❖ Investigar possíveis associações entre os marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais.

5. METODOLOGIA

5.1) Delineamento do estudo

Estudo epidemiológico transversal, observacional, tendo como unidade de estudo o indivíduo (Klein e Block, 2009).

5.2) Casuística e cálculo amostral

O tamanho amostral foi calculado utilizando-se a ferramenta StatCalc do software Epi Info, versão 6,04 a partir de fórmula específica para estudos transversais, considerando-se população total de 11.898 adolescentes no município de Viçosa/MG (IBGE, 2010), prevalência esperada de 50% (Luiz e Magnanini, 2003), visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiometabólico e variabilidade aceitável de 5% e 95% de nível de confiança, totalizando amostra mínima de 372 adolescentes, na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses, estudantes de escolas públicas e privadas, localizadas nas regiões rural e urbana do município de Viçosa/Minas Gerais. Para um atingir um nível de confiança de 99%, a amostra mínima necessária foi de 628 adolescentes. Quando, a este se acrescentou 20% para controle de fatores de confusão, requereu-se um total mínimo de 754 adolescentes.

Avaliou-se 800 adolescentes, sendo 28 excluídos do estudo pelos seguintes motivos: 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 mielomenigocele (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 inchado, com gesso (1). Ressalta-se que todos estes adolescentes fizeram a avaliação antropométrica e da composição corporal, e sempre que possível, dos exames bioquímicos, recebendo seus resultados e acompanhamento nutricional.

A seguir estão apresentados os participantes do estudo de acordo com sexo e fase da adolescência (**Tabela 1**).

Tabela 1. Distribuição de adolescentes conforme sexo e fase da adolescência.

Amostra	n (%)	Sexo	
		Feminino n (%)	Masculino n (%)
1 – Início da adolescência	336 (42)	157 (19,6)	179 (22,3)
2 – Adolescência intermediária	229 (28,6)	134 (16,8)	95 (11,9)
3 – Final da adolescência	235 (29,4)	123 (15,4)	112 (14,0)
Amostra Total	800 (100)	414 (51,8)	386 (48,2)

Início da adolescência: 10 – 13 anos e 11 meses; Adolescência intermediária: 14 – 16 anos e 11 meses e Final da adolescência: 17 – 19 anos e 11 meses.

Os critérios de inclusão dos adolescentes no presente estudo foram:

- Não fazer uso de medicamentos ou suplementos que alterem o metabolismo de carboidratos, de lipídeos e a pressão arterial;
- Não fazer uso de anticoncepcionais (amostra em que foi avaliada os parâmetros hormonais);
- Não fazer uso regular de diuréticos/ laxantes;
- Não ter participado de pesquisas/ consultas relacionadas à nutrição nos últimos seis meses;
- Não estar grávida ou já ter engravidado;
- Não ter deformidades no pescoço;
- Não ter sido diagnosticado com infecções, inflamações agudas, doenças da tireoide e/ou outras doenças crônicas não transmissíveis;
- Não ser fumante (aqueles adolescentes em que serão avaliados marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial);
- Não apresentar infecção atual (PCR-ultrassensível $\geq$ 1mg/dL) (aqueles adolescentes em que serão avaliados marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial).

Em relação ao recrutamento, a escola foi o meio de acesso, sendo o estudo representativo de adolescentes de 10 a 19 anos do município, sendo realizado em todas as escolas públicas e privadas da faixa etária de interesse. No momento do estudo, o município possuía 28 escolas aptas a participarem do projeto¹: seis privadas, uma pública de ensino médio², dez públicas estaduais e 11 públicas municipais, das quais oito são rurais. Participaram da seleção da amostra, os estudantes de 27 escolas, sendo 21 públicas e seis privadas.

¹ 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 zonas urbana e rural do município de Viçosa/MG.

² A escola foi excluída, uma vez que eram desenvolvidas nas suas dependências, atividades de educação nutricional e acompanhamento individualizado com estudantes, o que poderia interferir nos resultados.

Durante a seleção, as direções das escolas foram contactadas e após permissão das mesmas foi realizada a divulgação do projeto nas salas de aula do quinto ao nono ano do ensino fundamental e nas três séries do ensino médio. Em seguida, distribuiu-se os convites aos adolescentes, e os que aceitaram receberam o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (**Apêndice 1**) que foi assinado pelo adolescente e ou responsável (no caso dos adolescentes com idade < 18 anos).

Os adolescentes foram selecionados por meio de amostragem aleatória simples, sendo realizado entre os interessados, que devolveram os referidos termos assinados e, por meio de dispositivo aleatório foi selecionada a quantidade desejada (Pagano e Gauvreau, 2008). A tentativa de contato com o indivíduo sorteado foi de até três vezes. No caso em que não se obteve sucesso, o mesmo foi recolocado junto aos demais e novo sorteio foi realizado, até que se completasse em cada grupo o número amostral descrito anteriormente.

Quando o adolescente não aceitava participar ou desistia do estudo, novo sorteio era realizado para substituição, respeitando-se a proporcionalidade da faixa etária estudada em cada escola. Desta forma, buscou-se que cada escola contribuísse na amostra com a proporcionalidade do número de alunos que possuía em cada faixa etária, porém, nem sempre foi possível, pela não participação dos alunos ou pela não autorização por parte de uma escola.

5.3) Coleta de dados

Para aqueles interessados em participar do estudo e que atendiam os critérios de inclusão, agendou-se a avaliação nutricional e exames bioquímicos, sendo previamente explicadas as recomendações para realização da avaliação antropométrica, da composição corporal e dos exames bioquímicos (**Anexo 1**).

A coleta de dados foi realizada na Divisão de Saúde da UFV, por três nutricionistas, previamente treinadas. No período entre 07:00 e 9:00 horas da manhã foram realizadas as medidas antropométricas e de composição corporal no setor de Nutrição e coletado o sangue para análise bioquímica no Laboratório de Análises Clínicas, localizado também na Divisão de Saúde. Os dados coletados foram registrados em formulário específico individual (**Apêndice 2**).

No final da avaliação, agendou-se com o voluntário a consulta nutricional, no qual foi entregue os resultados bioquímicos, antropométricos e de composição corporal; aferida a

pressão arterial, aplicado o inquérito sobre o estilo de vida e realizado as orientações sobre alimentação saudável.

Os voluntários que apresentaram interesse ou alteração do estado nutricional receberam atendimento nutricional individualizado conforme a sua necessidade e sem nenhum custo. Aqueles que ainda necessitaram de acompanhamento nutricional no final do estudo foram encaminhados para o atendimento individual no Programa de Atenção à Saúde do adolescente (PROASA), que funciona na Divisão de Saúde da UFV.

A **Figura 1** apresenta o esquema da seleção, recrutamento e coleta de dados, para melhor compreensão das etapas.

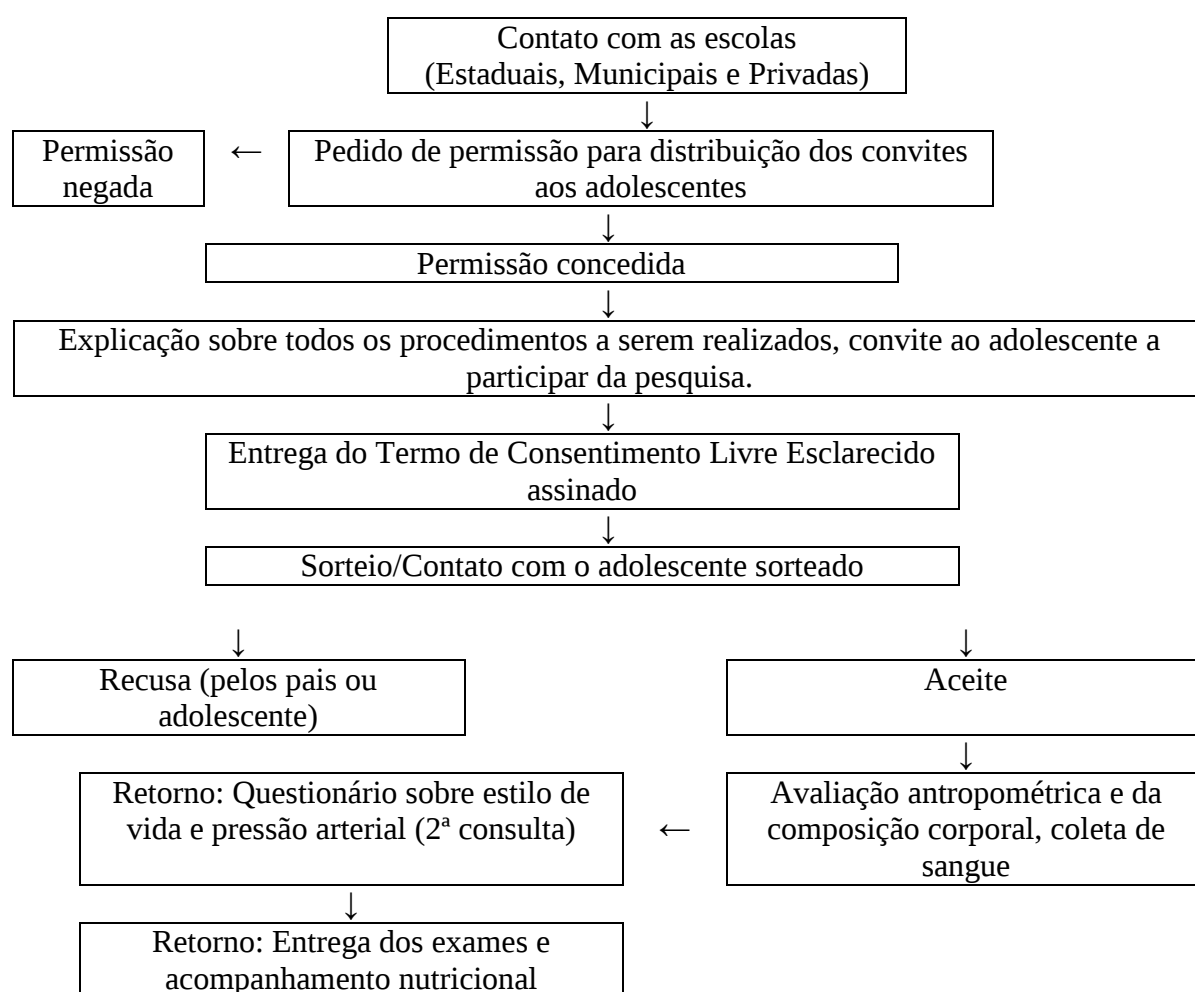


Figura 1. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados.

5.4) Variáveis de estudo

A avaliação nutricional constou de análise antropométrica, de composição corporal, bioquímica, pressão arterial e expressão gênica de marcador de risco cardiometabólico. Também foram investigadas variáveis sobre estilo de vida dos participantes (**Apêndice 2**).

5.4.1) Antropometria e Composição Corporal

O peso e altura foram determinados segundo técnicas padronizadas (*World Health Organization*, 1995), usando balança digital eletrônica (LC 200PP, Marte®, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil vertical (Altuxata®, Belo Horizonte, Brasil). A variação máxima de 0,5 cm foi admitida entre as duas medidas, utilizando-se a média como resultado final. Caso a aferição das medidas ultrapassasse a variação de 0,5 cm, foram realizadas novas medidas até se obter medidas no intervalo aceitável.

Por meio da razão entre o peso corporal (kg) e estatura (m^2) (*World Health Organization*, 1995) calculou-se o IMC. A partir desse índice, classificou-se o estado nutricional dos adolescentes em Escore-z, de acordo com o sexo e idade, utilizando as curvas IMC/idade (*World Health Organization*, 2007).

As medidas de localização de gordura correspondentes a perímetros foram aferidas duas vezes (adotando-se a média dos valores) no plano horizontal, utilizando uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica (Cardiomed®, São Luiz, MA, Brasil), dividida em centímetros e subdividida em milímetros.

O perímetro da cintura (PC) foi obtido no final de uma expiração normal, utilizando-se de quatro pontos anatômicos:

PC1) Cicatriz umbilical (Asayama et al, 2000; *National Health Institutes*, 2000; McCarthy et al, 2001);

PC2) Ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca (Cameron, 1984; McCarthy et al, 2001; *World Health Organization*, 2008);

PC3) 2,5 cm acima da cicatriz umbilical (Camhi et al, 2008);

PC4) Menor cintura entre o tórax e o quadril (Callaway et al, 1988; Lohman et al, 1988; Taylor et al, 2000).

O perímetro do quadril foi verificado na região glútea, sendo circundado o maior perímetro horizontal entre a cintura e os joelhos (Callaway et al, 1988).

A relação cintura/quadril (RCQ) foi obtida procedendo-se a divisão do perímetro da cintura, aferido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (cm), pelo perímetro do quadril (cm) (Krotkiewski et al, 1983).

A relação cintura/estatura (RCE) foi obtida pelo quociente da medida da cintura aferida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (cm), pela medida da estatura (cm) (Asayama et al, 1995; McCarthy e Ashwell, 2006). Considerou-se presença de obesidade abdominal valores de $RCE \geq 0,50$, independentemente da idade e do sexo (McCarthy e Ashwell, 2006).

O perímetro do pescoço foi aferido no ponto médio entre a espinha dorsal e o pescoço anterior, exceto quando o indivíduo tinha a cartilagem da tireoide (“maça de Adão”) pronunciada, caso em que o perímetro foi aferido logo abaixo dela (Ben-Noun et al, 2001).

As pregas cutâneas foram aferidas três vezes, de forma alternada, obtendo-se a média dos dois valores mais próximos; a média dos dois maiores, para três consecutivos e para dois iguais a média foi o próprio valor (Priore, 1998). Em caso de diferença superior a 10% entre cada um dos três valores, a aferição foi repetida (Heyward e Stolarczyk, 2000). As pregas cutâneas foram aferidas utilizando-se o adipômetro *Lange* (Cambridge Scientific, Cambridge, MA, EUA). Foram aferidas as pregas cutâneas bicipital (PCB), tricipital (PCT), supra ilíaca (PCSI) e subescapular (PCSE) no lado direito do corpo na posição ortostática (Cameron, 1994). A PCB foi aferida na região anterior do antebraço no ponto médio entre o acrômio e o olécrano; a PCT na região posterior do antebraço, sobre o músculo tríceps, no ponto médio entre o acrômio e o olécrano; a PCSI na região acima da crista ilíaca, seguindo a linha axilar média; a PCSE abaixo da extremidade da escápula, com o ângulo de 45° com a lateral do corpo (Cameron, 1994). Considerou-se prega cutânea periférica a soma das pregas tricipital e bicipital, e como central ou troncular, o somatório da subescapular e supra ilíaca, a partir das quais calculou-se a relação RCP (razão prega cutânea central ou troncular/prega cutânea periférica) (Priore, 1998).

A avaliação da composição corporal foi realizada utilizando-se o equipamento de absorptometria de raios-X de dupla energia (DXA) (*Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Madison, WI, USA*), no período entre 07:00 e 9:00 horas da manhã, estando todos os participantes em jejum de 12 horas.

O DXA tem sido utilizado como padrão-ouro para avaliação da composição corporal em adolescentes (Vitolo et al, 2007). A gordura corporal total (kg), troncular (kg) e androide (kg) foram obtidas de escâneres do corpo total. Determinou-se a gordura troncular e androide por meio da análise de regiões de interesse pelo *Lunar enCore software* em que a borda

superior da região do tronco é delineada por uma linha horizontal abaixo do queixo, as fronteiras verticais são a lateral das costelas, e as bordas inferiores são formadas por linhas oblíquas que passam através do meio das cabeças femorais. Enquanto a região androide foi definida pelo limite inferior no corte da pelve e o limite superior acima do corte da pelve em 20% da distância entre os cortes da pelve e do colo (Foo et al, 2013).

Considerou-se gordura corporal elevada valores maiores que 30% para o sexo feminino e maiores que 25% para o masculino (William, 1992). Os valores maiores que o percentil 75, por sexo e fase da adolescência, de gordura do tronco e androide foram utilizados para identificar adolescentes como verdadeiros positivos para excesso de adiposidade central.

5.4.2) Obtenção de amostras biológicas

No período entre 07:00h às 09:00h da manhã, no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, foram coletados 12 mL de sangue, após jejum de 12 horas, por punção venosa, com seringas descartáveis. Após análise do hemograma completo, o sangue venoso foi centrifugado a 2.260g por 10 minutos em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA) e coletado o “*buffy coat*” (concentrado de leucócitos) e o plasma sanguíneo, que foram conservados a – 80°C até o momento das análises, que foram desenvolvidas no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Departamento de Nutrição em Saúde e no Laboratório de Imunovirologia Molecular do Departamento de Biologia Geral da UFV.

5.4.3) Marcadores metabólicos

Neste estudo foram determinados marcadores metabólicos (perfil lipídico, glicídico e ácido úrico) inflamatórios e de disfunção endotelial (proteína C reativa-ultrassensível, leucócitos totais e molécula de adesão intercelular-1), bem como hormônios (cortisol e aldosterona), descritos a seguir.

As análises de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicerídeos foram feitas no soro sanguíneo, após o material ter sido centrifugado em centrífuga Excelsa modelo 206 BL por 10 minutos a 3.500 rpm. O colesterol total, HDL e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus*

(Roche Corp.) e o LDLi calculado pela fórmula de *Friedewald*, para valores de triglicerídeos menores que 400 mg/dL (Friedewald, 1972). A classificação do perfil lipídico foi conforme o Guia integrado para saúde cardiovascular e redução de risco em crianças e adolescentes (*National Institutes of Health*, 2012) (**Quadro 5**).

Quadro 1. Classificação das concentrações séricas de colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos para adolescentes de 10 a 19 anos.

<i>Parâmetros</i>	<i>Aceitável</i>	<i>Limítrofe</i>	<i>Alterado</i>
Colesterol total (mg/dL)	<170	170 – 199	≥ 200
LDL (mg/dL)	<110	110 – 129	≥ 130
HDL (mg/dL)	>45	40-45	<40
Triglicerídeos (mg/dL)	<90	90 – 129	≥ 130

Fonte: *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents Full Report (2012)*.

A glicemia de jejum foi dosada pelo método enzimático da Glicose-oxidase por meio do equipamento de automação *Cobas Mira Plus* (Roche Corp.) e considerou-se glicemia de jejum alterada ≥ 100 mg/dL (*American Diabetes Association*, 2006). A insulina de jejum foi dosada pelo método de eletroquimioluminescência. A resistência à insulina foi calculada por meio do modelo matemático HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), utilizando as dosagens de insulina e glicemia de jejum:

$$\text{HOMA-IR} = [(\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum [mmol/L]})/22.5]$$

Valores de insulina $\geq 15 \mu\text{U/mL}$ e HOMA-IR $\geq 3,16$ foram considerados como presença de hiperinsulinemia e resistência à insulina, respectivamente, conforme a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005).

O ácido úrico foi dosado pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus* (Roche Corp.). A classificação foi feita de acordo com o sexo e a fase da adolescência, sendo que valores $\geq$ percentil 75 foram considerados elevados. Além dessa, foi utilizada também a proposta de Loeffler et al (2012) que propõem como concentrações elevadas valores $>5,5 \text{ mg/dL}$, para ambos os sexos e todas as fases da adolescência.

5.4.4) Marcadores inflamatórios e disfunção endotelial

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foi dosada por imunoturbidimetria em analisadores *Beckman Coulter*® (USA, Brea, CA), com sensibilidade de 0,02 mg/dL, coeficiente de variação de 3,12 e desvio padrão de 2,78. Sendo que valores acima de 0,3mg/dL foram considerados presença de inflamação subclínica (Ridker, 2003).

Os leucócitos foram dosados no soro pelo método impedância, no equipamento *Coulter*® T890 utilizando o Kit *Beckman Coulter*® (USA, Brea, CA). Tendo em vista a inexistência de pontos de corte para este grupo populacional, considerou-se valores aumentados $\geq$ percentil 75 (específico por sexo e fase da adolescência).

A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) foi avaliada segundo sua expressão gênica em leucócitos. Para tal foi realizada a quantificação do RNA por meio da técnica quantitativa Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (qPCR) e o sistema de quantificação por fluorescência.

Extração do RNA

O RNA total da amostra de *buffy coat* foi extraído utilizando o reagente Trizol® (Invitrogen, São Paulo, Brasil) de acordo com o protocolo apresentado abaixo (Carvalho, 2008):

- 1) Em um *eppendorf* de 1,5mL, adicionar o *buffy coat*, 350µL de tampão fosfato- salino (PBS) e 750µL de Trizol. Agitar manualmente por 10 segundos e incubar à temperatura ambiente por 5 minutos.
- 2) Adicionar 200µL de clorofórmio, agitando manualmente por 15 segundos e em seguida incubar em temperatura ambiente por 2 minutos.
- 3) Centrifugar a amostra (12.000 g por 15 minutos a 4°C), transferir a fase aquosa para outro *eppendorf* de 1,5mL e adicionar 380 µL de isopropanol. Agitar manualmente por 10 segundos.
- 4) Incubar a amostra por 10 minutos à temperatura ambiente e centrifugar (12.000 g por 10 minutos a 4°C).
- 5) Desprezar o sobrenadante e lavar o precipitado com 750µL de etanol gelado (75%) e manter a solução armazenada a -70°C *overnight*.

- 6) Centrifugar a amostra (7.500 g por 10 minutos a 4°C), desprezar cuidadosamente o sobrenadante e secar o precipitado em temperatura ambiente por aproximadamente 60 minutos.
 - 7) Suspender o precipitado com 20µL de água ultrapura e incubar por 15 minutos à 37°C, para facilitar a solubilização do RNA extraído.
- A concentração de RNA e a razão A_{260}/A_{280} foram avaliadas em espectrofotômetro NanoDrop (Mager et al, 2008).

Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR)

O DNA complementar (DNAC) foi preparado utilizando ~2 µg de RNAm, empregando a enzima transcriptase reversa (Fermentas, São Paulo, Brasil). Para cada reação, foram utilizados os seguintes reagentes: 1,6 µL de oligonucleotídeos iniciadores (primers), 400 ng de DNAC, 10 µL de FastEva Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, São Paulo, Brasil) e água ultra pura (volume necessário para completar 20µ de reação), utilizando o – Eco Real-Time PCR System (Illumina, San Diego, CA. USA). A reação envolveu uma desnaturação inicial a 95°C (10 min) e depois 40 ciclos consistindo de 94 °C, durante 1 minuto, para 60 °C durante 1 min, e 72 °C, durante 2 minutos. As médias dos valores das duplicatas do C_q (*quantification cycle*) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão de gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β -actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta C_q}$ (Livak e Schmittgen, 2001; Carvalho, 2008).

As sequências dos “primers” utilizados (sense e antisense) estão descritas no **quadro 2** (Kim et al, 2008; Zhong et al, 2012).

Quadro 2. Sequência dos primers humanos ICAM-1 e β -actina.

<i>Gene</i>	<i>Sequências sense e antisense</i>
ICAM-1	CGATGACCATCTACAGCTTTCCGG GCTGCTACCACAGTGATGATGACAA
β -actina	GACTAC CTCATGAAGATC GATCCACATCTGCTG GAA

Fonte: (Kim et al, 2008; Zhong et al, 2012).

5.4.5) Determinação das concentrações de hormônios

A dosagem hormonal foi realizada no plasma sanguíneo que foi coletado após centrifugação do sangue venoso a 2.260g por 10 minutos em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer® com EDTA). O plasma foi armazenado a -80°C até o momento de envio para análise pelo Laboratório de referência da cidade de Cascavel, Paraná, que possui convênio com o Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde/ UFV. As concentrações de cortisol foram determinadas pelo método quimioluminescência, utilizando o Kit *Access Cortisol (Beckman Coulter®)*, com sensibilidade analítica de 0,4µg/dL, coeficiente de variação intra e interensaio de 4,4% e 6,4%, respectivamente. As concentrações de aldosterona foram determinadas pelo método enzimaímunoensaio, com sensibilidade de 15pg/mL, coeficiente de variação médio intra e interensaio de 6,5% e 8,6%, respectivamente. A coleta de sangue foi realizada com todos os adolescentes na posição sentada. Foram considerados valores aumentados $\geq$ percentil75 da amostra estudada (específico por sexo e fase da adolescência).

5.4.6) Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi aferida, segundo protocolo estabelecido pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2010), utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (*Omron® Model HEM-741 CINT*), preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. Aferiu-se a pressão arterial no braço direito e no esquerdo, sendo a medida repetida duas vezes no braço com maior valor de pressão, com intervalo de 1 minuto entre elas, e trabalhou-se com a média das duas últimas medidas. Caso as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) apresentassem diferenças superiores a 4 mmHg, eram realizadas novas aferições até se obter medidas com diferença inferior a esse valor (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2007).

Os níveis elevados de pressão arterial foram definidos como pressão arterial sistólica ou diastólica $\geq$ percentil 90 (*National Heart, Lung and Blood Institute*, 2004) por idade, sexo e estatura.

5.4.7) Definição da síndrome metabólica e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

Para o diagnóstico da síndrome metabólica empregou-se a definição de Ferranti et al (2004), a qual baseia-se na presença de três dos seguintes critérios: perímetro da cintura>

percentil 75 segundo sexo e idade da própria população; HDL <50 mg/dL (exceto para meninos de 15 a 19 anos, nos quais usou-se <45 mg/dL); triglicerídeos $\geq$ 100mg/dL; PAS/PAD > percentil 90 por sexo, idade e altura de acordo com o *National Heart, Lung and Blood Institute's* (NHLBI, 2004) e glicemia de jejum $\geq$ 100mg/dL. Deve-se notar que o critério que de Ferranti et al (2004) propõe glicemia de jejum $\geq$ 110, e optamos por utilizar a recomendação mais recente da Associação Americana de Diabetes (2006).

O fenótipo cintura hipertrigliceridêmica foi definido pela presença simultânea do perímetro da cintura aumentado ($\geq$ percentil 75 por idade e sexo da própria população estudada) e de concentrações séricas elevadas de triglicerídeos ($\geq$ 100mg/dL) (Hobkirk et al, 2013).

5.4.8) Estilo de vida

O padrão de atividade física foi avaliado utilizando o questionário internacional de atividade física (IPAQ)– versão curta, validado para este grupo populacional (Guedes, 2005) como forma de se classificar os adolescentes em sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito ativo (Celafisc, 2010). Tendo em vista a baixa prevalência de sedentarismo na população estudada, optou-se por agrupar os indivíduos sedentários e irregularmente ativos em “insuficientemente ativos” e os considerados ativos e muito ativos foram agrupados em “fisicamente ativos” (**Anexo 2**).

Os adolescentes foram questionados quanto ao hábito de fumar e quanto ao consumo de bebida alcoólica, bem como a frequência do mesmo (**Apêndice 2**).

5.5) Retorno aos indivíduos

Todos os adolescentes sorteados, que apresentaram alteração do estado nutricional ou doenças crônicas não transmissíveis diagnosticadas, foram atendidos pelas nutricionistas, responsáveis pelo projeto.

Os participantes do estudo foram informados sobre os resultados das avaliações antropométrica, de composição corporal, bioquímica e clínica; orientados sobre alimentação saudável e receberam material educativo.

Aqueles que apresentaram alteração do estado nutricional ou que demonstraram interesse receberam atendimento nutricional individualizado conforme sua necessidade. Os adolescentes, que ao final do estudo, ainda necessitaram de acompanhamento nutricional,

foram encaminhados para o atendimento individual do Programa de Atenção à Saúde do adolescente (PROASA), que funciona na Divisão de Saúde da UFV. Além das orientações nutricionais, foram entregues relatórios sobre o estado nutricional dos adolescentes a cada escola participante do estudo e às Secretarias de Educação e Saúde do município de Viçosa/MG.

5.6) Aspectos éticos

Conforme as normas da Resolução nº466 de 12/12/2012 do Conselho Nacional de Saúde que dispõe sobre as diretrizes das pesquisas com seres humanos, o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. Nº 0140/2010) e (Of. Ref 674.045/2014) (**Apêndice 3**).

Destaca-se que a participação no estudo foi voluntária, e todos os adolescentes participaram do projeto mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo próprio adolescente e seus pais/ responsáveis, no caso de voluntários menores de 18 anos. O direito do adolescente ou da família de recusar-se a participar ou retirar-se do estudo a qualquer momento foi garantido, sem qualquer prejuízo, e os dados individuais foram mantidos em sigilo.

5.7) Análise estatística

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação, no *Microsoft Office Excel 2007* e para as análises estatísticas foram utilizados os programas *SPSS for Windows*, versão 20.0, *STATA*, versão 11.0 e *MedCalc* versão 9.3. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Os dados foram submetidos à análise univariada [estimativas de média, desvio-padrão, mediana, intervalo interquartilico, N(%)], bivariada e múltipla.

Teste de Kolmogorov-Smirnov ou Shapiro-Wilk: teste de normalidade utilizado para verificar a distribuição dos valores das variáveis quanto ao afastamento observado em relação ao esperado na distribuição normal.

Além dos testes de normalidade, utilizou-se métodos gráficos (ex: histogramas) e o coeficiente de assimetria ($Skewness > 1$: assimétrico) para classificar as variáveis quanto à normalidade. Foram utilizados testes paramétricos, para variáveis com distribuição normal ou

simétrica, e não-paramétricos, para aquelas com distribuição assimétrica (Callegari-Jacques, 2003).

Teste Anova de medidas repetidas com post hoc de Tukey (HSD) ou Friedman com post hoc de Wilcoxon: para comparar três ou mais grupos dependentes. Utilizou-se para:

- ✓ Comparar os quatro pontos anatômicos da cintura para cada sexo e fase da adolescência.

Teste t de Student ou de Mann-Whitney: para comparar duas amostras independentes, cujas variáveis apresentam ou não distribuição normal, respectivamente (Callegari-Jacques, 2003). Utilizou-se para comparar:

- ✓ Variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e clínica entre os sexos.

Análise de Variância (ANOVA) com Post hoc de Tukey ou Teste de Kruskal-Wallis com Post hoc de Dunn's ou Mann-Whitney com correção de Bonferroni: utilizado para comparar três ou mais amostras independentes com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente (Callegari-Jacques, 2003). Utilizou-se para comparar:

- ✓ Variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e clínica entre as três fases da adolescência.

Correlação linear de Pearson ou de Spearman: utilizado para avaliar se existe correlação entre duas variáveis quantitativas, com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. Foi utilizado para:

- ✓ Correlacionar o perímetro do pescoço com variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e de pressão arterial.

Coefficiente de correlação parcial: é usado quando se deseja conhecer a correlação entre duas variáveis quaisquer, quando os efeitos das outras variáveis forem controlados, ou seja, desconsiderados (Lira, 2004). Foi utilizado para:

- ✓ Correlacionar o índice relação cintura/estatura com parâmetros cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais com ajuste por sexo e fase da adolescência.

Teste do qui quadrado (χ^2): utilizado para comparar as proporções de determinado sucesso em duas amostras independentes. Foi utilizado para:

- ✓ Comparar a frequência das variáveis de estilo de vida de acordo com o sexo;
- ✓ Comparar a ocorrência da síndrome metabólica e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica, bem como de seus componentes individuais entre as fases da adolescência e entre os sexos.

Regressão linear simples e múltipla: para se avaliar a relação entre duas variáveis quantitativas. Denomina-se regressão linear simples e múltipla, quando há uma e mais de uma variável independente, respectivamente (Martínez-González, 2009). Para as análises de regressão, todas as variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal ou simétrica foram transformadas em logaritmo. A presença de linearidade e multicolinearidade foram avaliadas por métodos gráficos (scatter plots) e testes (vif- *variance inflation factor*). Os resíduos de cada modelo foram testados quanto à normalidade e homocedasticidade usando métodos gráficos (scatter plots e histogramas) e o teste de Breusch-Pagan /Cook-Weisberg. O teste foi aplicado:

- ✓ Para modelar a relação entre medidas de gordura corporal avaliadas pelo DXA e perímetro de cintura, com cálculos separados para cada um dos quatro pontos anatômicos, por sexo e fase da adolescência;
- ✓ Para modelar a relação entre medidas de gordura corporal avaliadas pelo DXA e perímetro do pescoço;
- ✓ Para modelar a relação entre perímetro do pescoço com fatores de risco cardiometabólico;
- ✓ Para modelar a inter-relação entre os parâmetros cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais.

Regressão de Poisson: para verificar a associação entre exposição e desfecho em estudos de corte transversal com desfechos binários, apresenta como medida de efeito a razão de prevalência (RP), permitindo interpretações mais precisas, uma vez que a razão das chances superestima a magnitude em doenças com prevalência elevada (Coutinho et al, 2008). Utilizou-se para:

- ✓ Avaliar associação entre cada alteração nos marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais (variável dependente) e obesidade abdominal (variável independente), com ajuste por sexo e fase da adolescência. Os adolescentes sem obesidade abdominal (RCE<0,50) foram considerados o grupo de referência.

A força de associação foi avaliada pela RP com Intervalo de Confiança (IC) de 95%. A consistência do ajuste do modelo foi avaliada pelo teste de *Hosmer & Lemeshow* (considerou-se bom ajuste quando $p > 0,05$).

Curvas ROC (*receiver operating characteristic*): permite avaliar o desempenho de diferentes testes para auxiliar no diagnóstico clínico (Braga, 2000). Calcularam-se as áreas abaixo das curvas, e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, e as mesmas foram comparadas empregando-se o teste Z. Foram utilizadas para:

- ✓ Comparar os quatro pontos de aferição da cintura em relação ao poder discriminante para identificar excesso de gordura corporal e alterações metabólicas;
- ✓ Identificar o melhor índice antropométrico associado à síndrome metabólica e ao fenótipo cintura hipertrigliceridêmica; bem como, para calcular o ponto de corte ótimo, sensibilidade e especificidade para os indicadores antropométricos avaliados;
- ✓ Estabelecer a área abaixo da curva, sensibilidade, especificidade e o ponto de corte ótimo do perímetro do pescoço para prever a resistência à insulina e a síndrome metabólica em cada sexo.

5.8) Referências

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. Diabetes Care 2006; 29(1):43-48.

Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K, Uchida N, Kawada Y, Nakazawa S. Relationships between biochemical abnormalities and anthropometric indices of overweight, adiposity and body fat distribution in Japanese elementary school children. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 1995;19:253-259.

Asayama K, Oguni T, Hayashi K, Dobashi K, Fukunaga Y, Koda K, Tamai H, Nakazawa S. Critical value for the index of body fat distribution based on waist and hip circumferences and stature in obese girls. International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders 2000;24:1026-1031.

Barbosa KBF. Consumo alimentar e marcadores de risco para a síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino: comparação entre instrumentos de inquérito dietético. [Dissertação de mestrado]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2006.

Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. Obesity Research 2001; 9(1):470-478.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and

young adults. The Bogalusa Heart Study. The New England Journal of Medicine 1998;338(23):1650-1656.

Braga ACS. Curvas ROC: aspectos funcionais e aplicações. Engenharia de produção e sistemas. Braga: Universidade do Minho, 2000:267.

Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, Goran MI, Gutin B, Fox KR, Peters DM, Barbeau P, De Simone M, Pietrobelli A. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. International Journal of Obesity 2006;30(1):23-30.

Burns SF, Arslanian SA. Waist circumference, atherogenic lipoproteins, and vascular smooth muscle biomarkers in children. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 94(12):4914-4922.

Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin ADEA. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R. (eds). Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics: Champaign, 1988; p.39-54.

Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003;506p.

Cameron, N. The measurement of Human Growth. Ed. Croom Helm. 1984; 182p.

Camhi SM, Kuo J, Young DR. Identifying Adolescent Metabolic Syndrome Using Body Mass Index and Waist Circumference. Preventing Chronic Disease 2008;5(4): A115.

Carvalho GQ. Estudo de alguns marcadores inflamatórios e de síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e naquelas metabolicamente obesas de peso normal. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, 2008.

Cavalcanti CBS, Barros MVG, Meneses AL, Santos CM, Azevedo AMP, Guimarães FJSP. Abdominal obesity in adolescents: prevalence and association with physical activity and eating habits. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2010;94(3):350-356.

Celafisc. Questionário internacional de atividade física - IPAQ (versão curta). Disponível em:<<http://www.celafiscs.institucional.ws/65/questionarios.html>> Acesso em: [02 Out 2010].

Conceição-Machado MEP, Silva LR, Santana MLP, Pinto EJ, Silva RCR, Moraes LT, Couto RD, Assis AM. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. Jornal de Pediatria 2013; 89(1):56-63.

Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. Revista de Saúde Pública 2008; 42(6): 992-998.

de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation 2004; 110:2494-2497.

Foo LH, Teo PS, Abdullah NF, Aziz ME, Hills AP. Relationship between anthropometric and dual energy X-ray absorptiometry measures to assess total and regional adiposity in Malaysian adolescents. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2013;22(3):348-356.

Fox K, Peters D, Armstrong N, Sharpe P, Bell M. Abdominal fat deposition in 11-year old children. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1993;17(1):11-16.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972;18(6):499-502.

Funder JW, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochimica et Biophysica Acta* 2010;1802(12):1188-1192.

Guedes DP, Lopes CC, Guedes JERP. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2005;11(2):151-158.

Hermisdorff HH, Puchau B, Zulet MA, Martínez JA. Association of body fat distribution with proinflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells from young adult subjects. *OMICS A Journal of Integrative Biology* 2012;14(3):297-307.

Heyward VH, Stolarczyk LM. Métodos de dobras cutâneas. In: _____. **Avaliação da composição corporal aplicada**. São Paulo: Manole. 2000. cap. 2, p. 23- 46.

Hobkirk JP, King RF, Gately P, Pemberton P, Smith A, Barth JH, Harman N, Davies I, Carroll S. The predictive ability of triglycerides and waist (hypertriglyceridemic waist) in assessing metabolic triad change in obese children and adolescents. *Metabolic Syndrome & Related Disorders* 2013;11(5):336-342.

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>. Acesso em: [02 Out 2011].

Kim S, Bae Y, Bae S, Choi K, Yoon K, Koo TH, Hye-Ock Jang, Il Yun, Kyu-Won Kim, Young-Guen Kwon, Mi-Ae Yoo, Moon-Kyoung Bae. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008;1783: 886-895.

Klein CR, Bloch KV. Estudos seccionais. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; p.193-219. 2009.

Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *The Journal of Clinical Investigation* 1983; 72:1150-1162.

Liang YJ, Xi B, Song AQ, Liu JX, Mi J. Trends in general and abdominal obesity among chinese children and adolescents 1993-2009. *Pediatric obesity* 2012;7(5):355-364.

Lira, AS. Análise de correlação: abordagem teórica e de construção dos coeficientes com aplicações. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2004.

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; 25:402-408.

Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric Acid Level and Elevated Blood Pressure in US Adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* 2012;59:811-817.

Lohman T. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.

Luiz RR, Magnanini MMF. O Tamanho da Amostra em Investigações Epidemiológicas. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.295-307.

Mager U, Kolehmainen M, Mello VDF, Chwab U, Laaksonen DE, Rauramaa R. Expression of ghrelin gene in peripheral blood mononuclear cells and plasma ghrelin concentrations in patients with metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2008;158:499–510.

Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, Fajardo JF. **Bioestadística amigable**. 2 ed. Espanha: Diaz de Santos; 2009. 919 p.

McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55: 902-907.

McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message: “keep your waist circumference to less than half your height”. *International Journal of Obesity* 2006; 30: 988-992.

Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:S9-S30.

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 No. 12-7486A, 2012.

NHLBI Obesity Education Initiative. The practical guide: Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health (NIH Publication Number 004084), 2000.

Oliveira CL, Fisberg M. Obesidade na Infância e Adolescência – Uma Verdadeira Epidemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2003;47(2):107-108.

Pagano M, Gauvreau K. Teoria da Amostragem. In: _____. **Princípios de bioestatística**. 2 ed. São Paulo: Cengage Learnig; 2008. p.454-464.

Pereira PF. Medidas de localização da gordura corporal e fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes do sexo feminino, Viçosa-MG. [Dissertação de mestrado]. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2008.

Pereira RA, Sichieri R, Marins VMR. Razão cintura/quadril como preditor de hipertensão arterial. *Cadernos de Saúde Pública* 1999;15(2):333-344.

Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em:http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1. Acesso em: [10 Fev 2013].

Piché M, Lapointe A, Weisnagel SJ, Comeau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Regional body fat distribution and metabolic profile in postmenopausal women. *Metabolism* 2008;57(8):1101-1107.

Priore SE. Composição corporal e hábitos alimentares de adolescentes: uma contribuição à interpretação de indicadores do estado nutricional. [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1998.

Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.

Rosini N, Machado MJ, Webster I, Moura SAZO, Cavalcante LS, da Silva EL. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on waist circumference measurement. *Clinical Biochemistry* 2013;46(18):1837-1841.

Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, Georgiou C, Kafatos A. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000;24(11):1453-1458.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2001; 77(3): 1-48.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005, 85(6):1-36.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007;89(3):24-79.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2010;95(1):1-51.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72:490-495.

The Fourth Report on The Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-576.

Tsuriya D, Morita H, Morioka T, Takahashi N, Ito T, Oki Y, Nakamura H. Significant correlation between visceral adiposity and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in Japanese subjects. *Internal Medicine* 2011;50(22):2767-2773.

Vitolo MR, Campagnolo PDB, Barros ME, Gama CM, Lopez FA. Avaliação de duas classificações para excesso de peso em adolescentes brasileiros. *Revista de Saúde Pública* 2007;41(4):653-656.

Warnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR, Ortega FB, Sjöström M, Bueno M, Marcos A; AVENA Study Group. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006; 84:505–512.

Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of New York Academy of Sciences* 2013;1281:123-140.

Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Snnivasan SR, Webber LS. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *American Journal of Public Health* 1992;82(3):358-363.

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

World Health Organization. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation.** Geneva: World Health Organization; 2003. p. 30-53. (Who technical report series, 916).

World Health Organization. 2007. **Growth reference 5 – 19 anos.** Disponível em: http://who.org.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html. Acesso em: [9 Mai 2009].

World Health Organization. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio.** Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.

Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cell via ERK/NF- κ B pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2012;425:401-406.

6) RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1) Capítulo 1

Artigo de revisão

Aldosterona: hormônio de risco cardiometabólico?

Jornal de submissão: Aceito para publicação no Jornal Nutrición Hospitalaria (Qualis: B1; Fator de impacto: 1,305)

Patrícia F. Pereira, Silvia E. Priore, Josefina Bressan

Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa Viçosa, Brasil.

Correspondência: Patricia Feliciano Pereira. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs s/n, Viçosa (MG) 36570-900, Brasil.

E-mail: patricia.feliciano@ufv.br

Resumo

A aldosterona, esteroide produzido na zona glomerulosa das glândulas adrenais, possui ações clássicas na homeostase de eletrólitos e tem sido associada com hipertensão arterial. Nos últimos anos, estudos experimentais e epidemiológicos têm sugerido novas propriedades ligadas ao risco cardiovascular, independente dos efeitos nos níveis pressóricos, incluindo o aumento do estresse oxidativo, inflamação subclínica, resistência à insulina e dislipidemias. Por sua vez, a dieta é capaz de modular as concentrações plasmáticas de aldosterona, sendo que alto consumo de frutose e lipídios resultam no aumento, enquanto que o efeito do consumo de sódio ainda é controverso. O tecido adiposo, especialmente o visceral, parece produzir um fator solúvel em lipídio que aumenta a produção de aldosterona. Na síndrome metabólica (SM) há maiores concentrações deste esteroide, sendo que o aumento do risco cardiometabólico associado com a resistência à insulina poderia ser mediado em parte pela sua atuação via receptores mineralocorticoides. As evidências indicam que mesmo a ativação sutil deste sistema hormonal parece exercer efeitos deletérios no metabolismo glicêmico e lipídico, associado com a SM. Mais estudos são necessários para o entendimento sobre as interações entre tecido adiposo, sistema renina-angiotensina-aldosterona e risco cardiovascular, e possível papel do padrão alimentar. Uma maior compreensão deste sistema pode ser empregada na farmacoterapia da obesidade e da SM.

Palavras-chave: aldosterona, obesidade, síndrome metabólica, risco cardiovascular.

Introdução

A aldosterona foi identificada em 1950 por Simpson, Trait e colaboradores, o que levou a uma profunda influencia na medicina (Horton, 2003). Desde então, tem sido caracterizada por sua ação no transporte de eletrólitos, promovendo maior absorção de Na^+ e excreção de H^+ e K^+ (White e Portfield, 2012). A aldosterona se liga a receptores mineralocorticoides em células epiteliais, como as renais e endoteliais, e em tecidos não epiteliais, como cardiomiócitos, hipocampus, parede muscular lisa dos vasos sanguíneos e monócitos (Fuller e Young, 2005).

A glândula suprarrenal, especificamente a região glomerular é onde ocorre a síntese deste hormônio a partir do colesterol. Contudo outros locais têm sido propostos como produtores, como coração, vasos sanguíneos e cérebro (Takeda et al, 1995; Gomez-Sanchez et al, 1997; Takeda et al, 2000; Gomez-Sanchez et al, 2004). Dentre os fatores estimuladores da síntese de aldosterona, destaca-se o fator solúvel em lipídio, produzido no tecido adiposo, especialmente da região abdominal (Krug e Ehrhart-Bornstein, 2008; Marcus et al, 2013).

Como um componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a aldosterona é classicamente conhecida por contribuir para o desenvolvimento da hipertensão consequente ao papel desempenhado na retenção de Na^+ e água (Hillaert et al, 2013). Entretanto, ela tem sido fortemente relacionada com a patogênese e progressão dos outros componentes da SM, independentemente dos efeitos do SRAA (Goodfriend et al, 1999; Yamashita et al, 2004; Kotlyar et al, 2006; Ingelsson et al, 2007; Kawahito et al, 2013; Manrique et al, 2013). Nesse sentido, a aldosterona parece promover adipogênese (Whaley-Connell et al, 2010) e afeta o metabolismo glicêmico, induzindo resistência à insulina através de vários mecanismos que envolvem estresse oxidativo, inflamação e interferência na síntese de enzimas do metabolismo glicídico (Vogt e Burnier, 2009; Whaley-Connell et al, 2010; Marcus et al, 2013). Os efeitos pró-inflamatório e pró-trombótico da aldosterona no sistema cardiovascular promovem hipertrofia e remodelamento do músculo cardíaco, sugerindo forte associação etiológica entre a via da aldosterona e o processo aterosclerótico (White e Portfield, 2012; Hillaert et al, 2013). Tendo em vista que a patogênese da SM é complexa e não completamente compreendida, o objetivo desta revisão é analisar o envolvimento da aldosterona no desenvolvimento e progressão da síndrome cardiometabólica.

A Aldosterona e o Sistema Renina-Angiotensina

A aldosterona é o mais importante mineralocorticoide naturalmente presente em humanos (White, 1996), e uma ativação sutil na via deste hormônio pode resultar em mudanças ligeiras nas suas concentrações séricas e em rápida ação (Hillaert et al, 2013). O estímulo primário para a secreção de aldosterona é o angiotensinogênio II, seguido pela liberação de renina, excesso de K^+ ou deficiência de Na^+ , além do peptídeo natriurético atrial, hormônio adrenocorticotrópico (Müller, 1995) e fator solúvel em lipídio, produzido no tecido adiposo, especialmente o tipo abdominal (Krug e Ehrhart-Bornstein, 2008; Marcus et al, 2013). Já se tem conhecido seu importante papel no balanço eletrolítico e na pressão arterial, por regular o transporte de sódio via receptor mineralocorticoide. Estes receptores são amplamente distribuídos no organismo, o que reforça as evidências dos efeitos deletérios de níveis desregulados de aldosterona no organismo (Fuller e Young, 2005; Funder e Reincke, 2010).

A pesquisa pelos reguladores da produção de aldosterona levou a descoberta do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o que esclareceu mais os mecanismos de controle da pressão sanguínea (Horton, 2003). Tem sido evidenciado que o SRAA está envolvido no link entre obesidade, dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão (Jim et al, 2013).

Uma vez secretada, a renina atua no angiotensinogênio circulante (substrato da renina) para produzir angiotensina I. Esta, por sua vez, é convertida a angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina no pulmão. A angiotensina II aumenta a expressão da StAR (enzima responsável pelo transporte do colesterol para as mitocôndrias, o que possibilita a síntese de pregnenolona, um dos precursores da aldosterona) e CYP11B2 (aldosterona sintase). Este mecanismo atua como um forte estimulador para a produção de aldosterona. Além disso, a angiotensina II é um potente vasoconstritor e tem papel direto na compensação da depleção do volume vascular (White e Portfiedl, 2012).

Fatores dietéticos e modulação da aldosterona

Os excessos alimentares estão associados ao desenvolvimento do tecido adiposo e dos componentes do SRAA, sendo que tanto a quantidade, quanto o tipo do nutriente na dieta (rica em gorduras, carboidratos ou em sal) afeta o sistema (Marcus et al, 2013). Estudos experimentais demonstram que o excesso de aldosterona, associado com resistência à

insulina, parece promover rigidez miocárdica e disfunção diastólica em resposta ao excesso alimentar (Manrique et al, 2013). A dieta com elevado teor de gordura por 8-11 semanas em ratos foi acompanhada por expressão gênica de angiotensinogênio duas vezes maior no tecido adiposo retroperitoneal, aumento nas concentrações plasmáticas de angiotensina II, e esta apresentou correlação com a pressão arterial média (Boustany et al, 2004).

Em humanos, um estudo duplo cego, randomizado com placebo e controlado, foi avaliado os efeitos do consumo de queijo coalho (45g/dia) na pressão arterial e em marcadores do SRAA. O consumo por 4 semanas reduziu significativamente a pressão arterial (-1,7 mm/Hg), particularmente a pressão arterial sistólica (-2,6 mm/Hg) e as concentrações da enzima conversora de angiotensina I (-10,9%) comparado com o placebo, mas não foram observados efeitos nas concentrações de angiotensina II e aldosterona (Conway et al, 2014).

As concentrações séricas de Na^+ e K^+ estão entre os principais fatores que estimulam a produção de aldosterona. Contudo, ainda não se tem estabelecido os efeitos de uma dieta rica em sódio nas concentrações plasmáticas da aldosterona. Embora as concentrações destes eletrólitos seja regulada estritamente por diversos mecanismos homeostáticos, espera-se que uma alimentação rica em Na^+ leve ao aumento das concentrações séricas deste mineral, com consequente diminuição da produção de aldosterona, e imagina-se que na restrição de sódio o contrário ocorra, levando a maior síntese de aldosterona pelas adrenais que irão promover aumento da absorção de Na^+ pelos rins. Em meta-análise realizada foi encontrada relação entre restrição de sódio e aumento sérico de aldosterona e renina (Graudal et al, 2012). Contudo, tem sido colocado que a ingestão aumentada de sal promove maior inflamação e estresse oxidativo, levando a disfunção diastólica na presença de concentrações elevadas de aldosterona e angiotensina II em ratos (Whaley-Connell et al, 2013). Estudo avaliou a relação entre consumo de dieta alta e baixa em sal por dois meses durante a gestação de ovinos e verificou-se associação com funções renais, níveis hormonais e expressão de RNAmensageiro de proteínas que integram o SRAA no feto e na prole. Alguns alterações de origem fetal (incluindo maior expressão gênica de angiotensinogênio, enzima conversora de angiotensina, receptores de angiotensina 1 e 2) permanecem após o nascimento refletindo possível risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e renais (Mao et al, 2013). Os resultados reforçam as evidências para redução da ingestão de sódio na dieta junto a um padrão alimentar saudável, especialmente para diminuir a pressão arterial (Appel et al, 2009).

Em estudos experimentais, ratos superalimentados com frutose apresentaram redução da gordura ectópica intramuscular pelo uso de bloqueadores do SRAA (Furuhashi et al, 2004) e ratos alimentados com dieta rica em gordura e frutose apresentaram diminuição da

hipertrofia do tecido adiposo, infiltração de macrófagos e de alterações metabólicas (esteatopatia, dislipidemias, hipertensão arterial e intolerância à glicose/resistência à insulina) com o uso de esperolactona após 12 semanas (Wada et al, 2013). Além disso, a aldosterona aumenta a intolerância à glicose e a resistência à insulina induzida pela frutose, por diminuir os níveis de adiponectina, via ativação dos receptores mineralocorticoides (Sherajee et al, 2013).

Os resultados dos estudos indicam efeitos dietéticos diversos sobre a aldosterona, indicando que este hormônio não é apenas influenciado pelo *feed back* regulatório da homeostase de sódio e pressão arterial. Os estudos apontam que o consumo de dietas com quantidades elevadas de gordura e/ou frutose tem sido associado a concentrações mais elevadas de aldosterona, e os diversos mecanismos envolvidos neste processo precisam ser mais bem elucidados, além de padrões e componentes alimentares que apresentam inter-relações com o estado hormonal.

Aldosterona e Obesidade

O tecido adiposo é um órgão considerado parte integrante do sistema endócrino e imune (Bays et al, 2013). A obesidade, caracterizada pela expansão do tecido adiposo, está associada ao aumento da produção de substâncias pró-inflamatórias e aterogênicas como angiotensinogênio, leptina, ácidos graxos não esterificados, espécies reativas de oxigênio, resistina (Canale et al, 2013), TNF- α (fator de necrose tumoral- α), MCP-1 (proteína quimioatrativa de monócitos-1), fatores pró-trombóticos como o PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio) e por diminuída produção de adiponectina e PPAR- γ (Berg e Scherer, 2005). Estas alterações na produção das adipocinas estão diretamente relacionadas à ativação do SRAA pelo tecido adiposo, mediadas em parte pela angiotensina II (Jim et al, 2013).

A hipótese é que a aldosterona pode promover adipogênese e o tecido adiposo reciprocamente aumenta a produção de aldosterona (Whaley-Connell et al, 2010). Nesse sentido, o controle da síntese desse esteroide parece ocorrer de forma diferente de acordo com a localização do tecido adiposo. Os adipócitos abdominais estão mais associados à hipersecreção de fatores tróficos que resulta na biossíntese de aldosterona (Funder e Reincke, 2010). Sendo que no tecido adiposo visceral ocorre maior expressão gênica do angiotensinogênio e do receptor de angiotensina II comparado com o tecido adiposo abdominal subcutâneo, o que tem sido relacionado ao maior crescimento e proliferação dos adipócitos viscerais comparado a este último (Giacchetti et al, 2002). Por outro lado, existe a

hipótese de que a menor atividade do SRAA no tecido adiposo gluteofemural, poderia ser um dos componentes que explicam os estoques lipídicos serem menos metabolicamente ativos neste local (Marcus et al, 2013).

Em estudo recente avaliou-se os efeitos da adiposidade nas concentrações plasmáticas de aldosterona em crianças e adolescentes, sendo que foi observada associação significativa deste hormônio com IMC, perímetro da cintura, perímetro do quadril, prega cutânea subescapular e tricipital para brancos, mas não em negros (Yu et al, 2013). Em outro estudo, foi observada associação entre aldosterona plasmática com IMC, perímetro da cintura e relação cintura/estatura em adultos negros (Kidambi et al, 2007).

Outra evidência que reforça a inter-relação entre aldosterona e tecido adiposo é a diminuição das concentrações plasmáticas de aldosterona e de resistência à insulina em obesos após redução do peso (Dall'Asta et al, 2009).

Diante dos estudos apresentados, a existência de associação entre tecido adiposo e aldosterona parece real, sendo que altas concentrações deste hormônio estariam relacionadas à adiposidade, particularmente com a gordura abdominal. A localização da gordura parece ter um importante papel na esteroidogênese adrenal, sendo que a gordura glútea, por outro lado, parece ter relação inversa. Apesar dos dados obtidos até o momento, os mecanismos patofisiológicos entre o SRAA e o tecido adiposo ainda estão por estabelecer.

Aldosterona e Resistência à Insulina

Em estudo com afro-americano foi demonstrada diferenças nos parâmetros glicemia de jejum, insulinemia e HOMA-IR, sendo os níveis maiores no grupo com concentrações “moderadas” de aldosterona em relação ao com “baixa” concentração (Huan et al, 2012).

Kidambi et al (2007) também observaram associação positiva entre aldosterona com insulinemia e HOMA-IR, sendo que os autores propõem que a produção aumentada de aldosterona pode ser uma consequência da hiperinsulinemia ou de adipocinas liberadas pelo tecido adiposo visceral. É importante considerar que estudos transversais não permitem o estabelecimento de relações causais, não sendo possível identificar o fator causa e o efeito. A produção aumentada de angiotensina II também tem sido colocada como fator interferente na sinalização insulínica muscular consequente ao estresse oxidativo e a disfunção endotelial, além de uma menor produção de resistina (Marcus et al, 2013).

O hiperaldosteronismo associado à obesidade, contribui para a piora na função da célula β pancreática, assim como, diminui a sinalização insulínica no músculo esquelético

(Whaley-Connell et al, 2010). Outro mecanismo proposto é a diminuição da expressão gênica do receptor da insulina pela aldosterona. A aldosterona pode também afetar a sensibilidade à insulina mediante seus efeitos no metabolismo do potássio (Vogt e Burnier, 2009). Em ratos, a administração de aldosterona foi associada a maiores níveis glicêmicos por aumentar a expressão de genes envolvidos na gliconeogênese de uma maneira dose resposta (Yamashita et al, 2004).

Os estudos epidemiológicos e experimentais apontam para relação entre concentrações elevadas de aldosterona e a presença de resistência à insulina, sendo que mecanismos patofisiológicos têm sido propostos, incluindo genômicos como a interferência na síntese de enzimas hepáticas do metabolismo glicídico e não genômicos como a produção aumentada de adipocinas inflamatórias que pioram a resistência à insulina.

Aldosterona e Dislipidemias

A aldosterona plasmática, e não a renina, está associada com colesterol total, LDL e triglicerídeos (Kidambi et al, 2007). O excesso de aldosterona estimula a disfunção do adipócito que aumenta a liberação de ácidos graxos livres, e estes podem levar a maior síntese de VLDL, com consequente esteatose hepática e acúmulo de gordura ectópica (Marcus et al, 2013). A produção aumentada de VLDL pelo fígado vai para a circulação onde ocorrem trocas de lipídios entre as subclasses LDL e HDL que ficam mais pequenas e densas. Desta forma, há maior captação das HDL para serem excretadas pelos rins, com consequente diminuição dos níveis séricos e da proteção associada. As partículas de LDL se tornam mais facilmente oxidadas e, portanto, mais aterogênica, além de haver maior produção de lipoproteínas remanescentes. Tal padrão dislipidêmico é frequentemente observado em pacientes com diabetes tipo 2 e/ou com SM (Bays et al, 2013).

Ademais, Goodfriend et al (1995) demonstraram forte e negativa correlação entre aldosterona e HDL. Entretanto, pacientes que apresentaram as maiores concentrações de aldosterona também tinham maior IMC e relação cintura/quadril, sugerindo que o tecido adiposo e não a aldosterona poderia ter causado a alteração dislipidêmica. Na investigação do Estudo do Coração de *Framingham* com 2.891 indivíduos não foi observada relação entre baixas concentrações de HDL e altas concentrações de aldosterona (Kathiresan et al, 2005), o que pode indicar que a hipertensão ao invés deste hormônio é que está associada aos efeitos na homeostase lipídica. Em resumo, são necessárias maiores investigações acerca dos efeitos diretos e indiretos entre aldosterona e perfil lipídico.

Aldosterona e Hipertensão arterial

Como um componente do SRAA, a aldosterona é classicamente conhecida por contribuir para o desenvolvimento da hipertensão consequente ao papel desempenhado na retenção de Na^+ e água (Hillaert et al, 2013). A ativação do SRAA, com a elevação das concentrações de aldosterona, tem sido fortemente relacionada à hipertensão arterial e a outros componentes da SM tanto em humanos (Goodfriend et al, 1999; Bochud et al, 2006; Kotlyar et al, 2006; Kidambi et al, 2007; Ingelsson et al, 2007) quanto em modelos animais (Yamashita et al, 2004; Kawahito et al, 2013; Manrique et al, 2013). Uma explicação é que a aldosterona inibe o relaxamento do endotélio dependente de óxido nítrico, por diminuir a sua biodisponibilidade como consequência de aumento na geração de espécies reativas de oxigênio. Então concentrações elevadas deste hormônio estão associadas a maior disfunção endotelial e subsequente desenvolvimento da hipertensão (Whaley-Connell et al, 2010).

O hiperaldosteronismo primário, resultante de hiperplasia adrenal ou adenoma produtor de aldosterona ocorre com prevalência estimada de 0,5 a 4,8% na população com hipertensão essencial e de 4,5 a 22% naqueles com hipertensão resistente (Strauch et al, 2003; Rossi et al, 2006). O hiperaldosteronismo primário está associado a maior frequência de hipertensão resistente (Rossi et al, 2006), sendo a forma mais comum de hipertensão endócrina (Krug e Ehrhart-Bornstein, 2008). Nesse caso, a pressão arterial não é responsiva a não ser que antagonistas dos receptores mineralocorticoides, tais como espironolactona ou epleronone, sejam utilizados no regime terapêutico (Sowers et al, 2009). Contudo, o fenômeno “*aldosterone breakthrough*” (avanço ou escape da aldosterona), que consiste no excesso de biossíntese da aldosterona como resposta ao emprego dos inibidores do SRAA, diminui a efetividade de tais antagonistas na redução da pressão arterial. Nessa perspectiva, uma alternativa proposta é a utilização de antagonistas dos canais de Ca^{2+} como inibidores da produção de aldosterona (Ikeda et al, 2012).

A aldosterona foi associada ao aumento dos níveis pressóricos em coorte com 1.688 indivíduos normotensos, indicando que maiores concentrações hormonais mesmo dentro de parâmetros normais predispõe ao desenvolvimento da hipertensão arterial (Vasan et al, 2004).

A hipertensão arterial parece constituir a alteração cardiometabólica mais evidente em que o excesso de aldosterona exerce efeitos deletérios para seu desenvolvimento e progressão. Os bloqueadores dos receptores de mineralocorticoides tem se mostrado efetivos no tratamento dos pacientes com hipertensão resistente e alterações metabólicas associadas.

Aldosterona na inflamação subclínica e no estresse oxidativo

A aldosterona parece atuar no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, por outros mecanismos que não os receptores de mineralocorticoides. Neste processo, ocorre maior infiltração de macrófagos no tecido adiposo, e contribui para o aumento do estresse oxidativo gerado pela NAD(P)H oxidase por induzir a expressão de genes pró-inflamatórios, tais como de moléculas de adesão e quimiocinas, levando a um fenótipo de maior risco cardiovascular (Yoshimoto e Hirata, 2007). Os radicais oxidantes podem promover danos oxidativos, remodelamento estrutural, inflamação e fibrilação atrial. Esta, por sua vez, ativa a angiotensina II e cascatas independentes, com aumento da produção de aldosterona que está associada aos danos teciduais (Mayyas et al, 2013).

Em animais, demonstrou-se que a infusão de aldosterona sistêmica leva ao estresse oxidativo e inflamação no miocárdio. A inibição de espécies reativas de oxigênio previnem inflamação do miocárdio e remodelamento adverso de ratos, então sugerindo que estes podem ser alguns dos mecanismos dos efeitos adversos da aldosterona no miocárdio (Sun et al, 2002).

Em humanos, estudo (n=3770) testou o grau de ativação inflamatória em relação as concentrações urinárias de aldosterona em uma coorte de hipertensos. Foi observada associação entre aldosterona com proteína C reativa e proteína amiloide sérica A, indicando que este hormônio está relacionado à ocorrência de inflamação subclínica, pelo menos em indivíduos com hipertensão essencial (Tzamou et al, 2013). Em indivíduos (n=58) com falência cardíaca (proveniente de disfunção sistólica), a aldosterona não foi correlacionada com proteína C reativa (inflamação), mas com 8-isoprostaglandina F2 α (estresse oxidativo), molécula de adesão intercelular-1 (disfunção endotelial) e inibidor tecidual da metaloproteinase 1 (turnover da matriz tecidual), após ajuste para idade, sexo, raça, diabetes, tabagismo, ritmo cardíaco, massa ventricular esquerda e IMC. Os autores colocam que a aldosterona pode ter efeitos distintos nos diferentes aspectos da inflamação, em que a molécula de adesão intercelular-1 está presente em superfície das células endoteliais e dos miócitos, e a proteína C reativa é produzida no fígado, sendo um reagente de fase aguda e marcador da inflamação geral. Contudo, é importante colocar que o pequeno tamanho amostral deste último estudo foi um fator limitante, sendo possível que a relação entre aldosterona e outros biomarcadores fosse observada se a amostra fosse maior (Kotlyar et al, 2006).

É importante saber que o estresse oxidativo aumenta a inflamação, e esta piora a disfunção endotelial aumentando o estresse oxidativo. Ambos podem afetar a matriz intersticial por agir na síntese e degradação do colágeno miocárdico (Siwik et al, 2004).

Mais estudos, especialmente de intervenção e de coorte são necessários para melhor estabelecer as inter-relações endócrinas com os diversos marcadores de inflamação subclínica e estresse oxidativo de acordo com os aspectos clínicos e étnicos das populações.

Aldosterona e Síndrome metabólica

A aldosterona tem sido associada a SM e seus componentes (perímetro da cintura, pressão arterial e HDL) em não caucasianos (Bochud et al, 2006), o que não foi observado em caucasianos (Egan et al, 2005). A raça/etnia parece ser fator importante na associação entre aldosterona e componentes da SM, sendo que em negros esta relação tem se apresentado mais forte (Bochud et al, 2006; Kidambi et al, 2007).

Estudos reforçam a hipótese que as concentrações de aldosterona podem predizer o início da hipertensão arterial e da SM. Em 2.292 participantes do *Framingham Offspring Study* foram avaliados oito marcadores refletindo homeostase, inflamação, disfunção endotelial e atividade neuro-humoral com a incidência de SM. Após ajuste, apenas as concentrações de PAI-1 e de aldosterona permaneceram associadas com a SM. Tem-se que o PAI-1 é contribuidor para a fibrose tecidual e a aldosterona aumenta a expressão de PAI-1 (Enomoto et al, 2005). O PAI-1 foi significativamente e positivamente associado com mudanças longitudinais na pressão arterial sistólica, glicemia de jejum e triglicerídeos, e a aldosterona com a pressão arterial sistólica (Ingelsson et al, 2007).

Em estudo transversal no qual avaliou-se a influência da aldosterona no desenvolvimento da SM, observou-se correlação deste hormônio com pressão arterial, perímetro da cintura, insulinemia, HOMA-IR e dislipidemias. Os indivíduos com SM apresentaram maiores concentrações de aldosterona e de aldosterona/renina (Kidambi et al, 2007). Outra pesquisa semelhante demonstrou relação entre aldosterona e perímetro da cintura em homens, além de aumento nas concentrações deste hormônio com a idade. No grupo com SM, comparado aos metabolicamente normais, as concentrações plasmáticas de aldosterona foram aproximadamente 20% maiores (Bochud et al, 2006). A fim de confirmar tais evidências, triagem clínica foi conduzida testando um ano de intervenção na dieta (com e sem restrição de sódio) e atividade física em 285 adultos jovens com excesso de peso sem outros fatores de risco. Foi encontrada associação entre diminuição nas concentrações de

aldosterona com diminuição da proteína C reativa, leptina, insulina, HOMA-IR, ritmo cardíaco e aumento da adiponectina ($p<0,05$), após ajuste para idade, sexo, raça, tempo e tipo de intervenção, excreção de sódio e potássio. Os resultados indicam que mudanças favoráveis nos fatores relacionados à obesidade são associadas com reduções nas concentrações circulantes de aldosterona, o que reforça a aldosterona como um emergente e importante fator de risco cardiometabólico (Cooper et al, 2013).

Os estudos descritos indicam que as concentrações elevadas de aldosterona constitui fator de risco relevante para o desenvolvimento e progressão da SM, o que é reforçado pelo controle dos componentes da SM paralelo ao declínio hormonal. A aldosterona pode ser empregada para auxiliar na identificação de indivíduos em maior risco cardiometabólico, e é possível que futuramente seja considerada como um componente da SM.

Aldosterona e doença cardiovascular

A exposição a altas concentrações de aldosterona, como ocorre na presença de aldosteronismo primário causa maior morbidade e mortalidade cardiovascular. Em estudo de caso-controle com pacientes com hiperaldosteronismo primário comparados a portadores de hipertensão essencial, foi observado maiores níveis pressóricos, história familiar de doença cardiovascular precoce, alta prevalência de hipertrofia ventricular esquerda e maior risco cardiovascular na presença do aldosteronismo primário (Abad-Cardiel et al, 2013). Em outro estudo, nos pacientes com hiperaldosteronismo primário comparado aos indivíduos com hipertensão essencial, a hipertrofia ventricular esquerda foi duas vezes maior (mesmo após ajuste para duração da hipertensão), além de maior prevalência de doença arterial coronariana (OR=1,9), infarto do miocárdio (OR=2,6), falência cardíaca (OR=2,9) e fibrilação atrial (OR=5,0) (Savard et al, 2013).

A aldosterona exerce efeitos cardiovasculares por influenciar na excreção de eletrólitos e fluidos, e dessa forma no volume e pressão sanguíneas (Rossi et al, 2006). Entretanto, este hormônio desempenha ações específicas no músculo cardíaco, relacionados à hipertrofia, arritmias cardíacas, ativação do sistema nervoso simpático (SNS), inibição do sistema nervoso parassimpático (SNP), disfunção endotelial, inflamação vascular, fibrose miocárdica e congestão, os quais são independentes dos efeitos na reabsorção de sódio e água. Tais ações no músculo cardíaco parecem resultar da fibrose vascular, inflamação e disfunção endotelial (Vogt e Burnier, 2009; Dartsch et al, 2013).

Além do aumento agudo, o aumento crônico da aldosterona, mesmo com variações dentro da amplitude de normalidade, também tem sido maior risco para as doenças vasculares (Vogt e Burnier, 2009; Tomaschitz et al, 2010; Hillaert et al, 2013).

Os efeitos pró-inflamatório e pró-trombótico da aldosterona no sistema cardiovascular promovem hipertrofia e remodelamento do ventrículo esquerdo, e estão associadas a maior morbidade e mortalidade cardiovascular e total em populações com alto risco cardiovascular, incluindo pacientes com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e com alto risco de doença arterial coronariana (White e Portfiedl, 2012). Em estudo com 129 hipertensos um conjunto de marcadores de risco cardiovasculares foram avaliados, incluindo lipídios, glicemia, hemoglobina glicada, insulinemia, HOMA-IR, proteína C reativa, microalbuminúria, homocisteína, aldosterona, renina e endotelina. Destes, as concentrações de aldosterona e endotelina foram os mais importantes determinantes da hipertrofia ventricular esquerda (Peer et al, 2013).

Além das populações de alto risco, a aldosterona tem sido relacionada a subgrupos de pacientes com doença arterial coronariana estável e de baixo risco, como nesse estudo observacional prospectivo que demonstrou relação entre aldosterona, eventos vasculares e carga aterosclerótica em 2.699 pacientes ambulatoriais com doença arterial coronariana (>60 anos; 82 homens). Durante a mediana de seguimento de 4,7 anos, os desfechos vasculares de infarto do miocárdio, derrame isquêmico ou morte vascular ocorreu em 355 (13%) pacientes. A aldosterona foi independentemente associada com eventos vasculares futuros (razão de incidência=1,56 95% de IC: 1,13-2,15) e mortalidade vascular (razão de incidência=1,95; 95% de IC: 1,27-3,00). Pela análise bivariada a aldosterona também associou-se a presença e grau de aterosclerose em territórios vasculares adicionais (doenças cerebrovasculares e ou doença arterial periférica; $p=0,026$). Embora esses resultados não possam ser completamente generalizados para outras populações, quando considerados em conjunto os resultados sugerem forte associação etiológica entre a via da aldosterona e o processo aterosclerótico (Hillaert et al, 2013). Tal relação é de grande importância na prática clínica para a avaliação daqueles indivíduos com mais alto risco, facilitando um monitoramento mais efetivo e capaz de identificar aqueles que teriam maior benefício do uso de estratégias terapêuticas mais intensivas (Hillaert et al, 2013; Peer et al, 2013).

O estudo prospectivo LURIC (*Ludwigshafen Risk Cardiovascular Health Study*) com 3.153 pacientes (média de idade: 63,5 anos; 30,1% mulheres) após realizarem angiografia coronária demonstrou que após 7,7 anos (mediana de seguimento) as concentrações de aldosterona do segundo (razão de incidência= 1,58 95% de IC: 1,15-2,16), terceiro (razão de

incidência= 1,39 95% de IC: 1,01-1,90) e quarto (razão de incidência= 1,63 95% de IC: 1,20-2,20) quartil comparados ao primeiro foram associados com maior mortalidade por doença cardiovascular. As análises específicas por causa demonstraram fortes associações entre concentrações de aldosterona e maior risco para derrame e morte cardíaca súbita (Tomaschitz et al, 2010).

A extensão do papel da aldosterona como fator de risco para eventos cardiovasculares é primariamente baseada na eficácia dos bloqueadores de receptores de mineralocorticoides nessas condições (Funder e Reincke, 2010; Tomaschitz et al, 2010). A hipertrofia ventricular esquerda, um fator de risco cardiovascular independente, foi reduzida e normalizada em 57% dos pacientes em uso de baixas doses de espironolactona após 3 anos (Ori et al, 2013). Os bloqueadores da aldosterona beneficiam os pacientes por diminuir os efeitos deletérios deste hormônio nos componentes da SM, com consequente menor risco de desenvolvimento das doenças cardiovasculares (**Figura 1**).

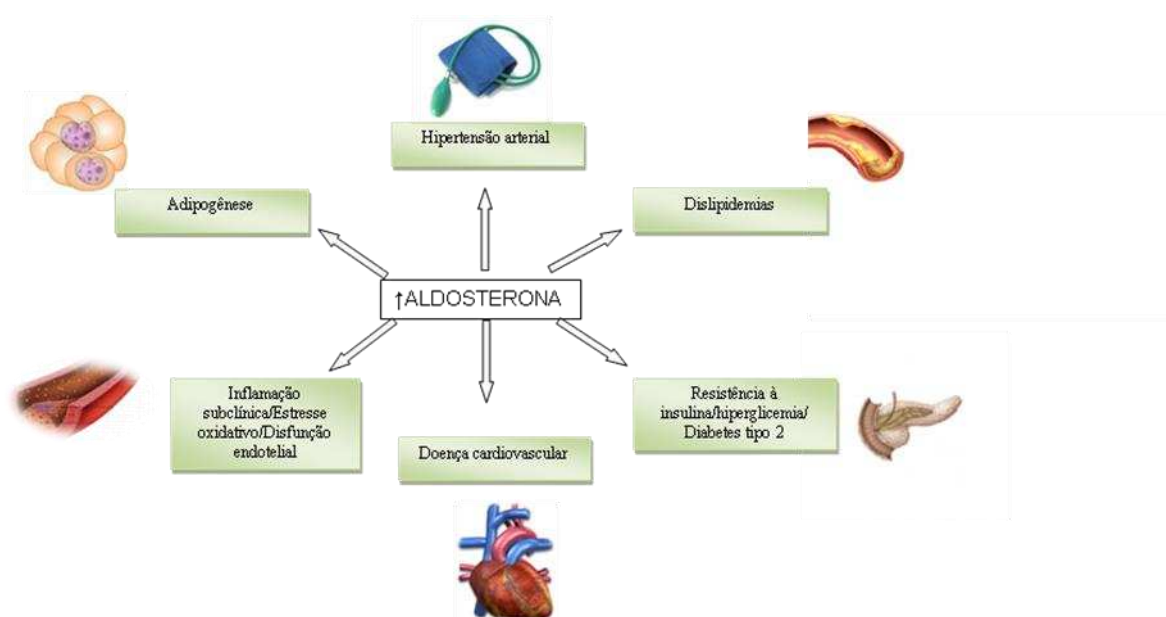


Figura 1. Efeitos da aldosterona em fatores cardiometabólicos.

A ativação inapropriada do SRAA e a inabilidade do organismo em diminuir as concentrações de aldosterona em resposta às dietas ricas em sódio característica das sociedades modernas constituem uma má-adaptação deste sistema regulatório (Tomaschitz et al, 2010).

Conclusões e perspectivas

Desde o descobrimento da aldosterona estudos têm sido conduzidos demonstrando que, além da função clássica na homeostase de eletrólitos e pressão arterial, este hormônio tem importante papel nas desordens metabólicas e doenças cardiovasculares. A obesidade, principalmente a visceral, tem sido reconhecida como um importante mecanismo regulador da produção de aldosterona, sendo que esta pode explicar parcialmente as associações entre tecido adiposo e síndrome metabólica. Aspectos da dieta, quantitativos e qualitativos, interferem nas concentrações de aldosterona, sendo que o consumo elevado de frutose e de gorduras leva ao aumento deste hormônio, mas existe controversia sobre os efeitos de uma dieta rica em sódio, sendo necessário melhor estabelecer os efeitos deste mineral e investigar o papel de outros componentes dietéticos.

Os estudos apresentados nesta revisão, de fato, colocam a aldosterona como um hormônio de risco cardiometabólico, estando associada à hipertensão arterial, resistência à insulina, dislipidemias e estresse oxidativo/inflamação subclínica, com aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. Além do aumento agudo, o aumento crônico nas concentrações da aldosterona, mesmo com variações dentro da amplitude de normalidade, tem representado maior risco para infarto, derrame e mortalidade de origem cardiovascular. Neste contexto, os bloqueadores dos receptores mineralocorticoides como inibidores do complexo sistema renina-angiotensina-aldosterona surgem como estratégia promissora na prevenção e tratamento dessas comorbidades.

Agradecimentos

Agradecimentos a Fundação CAPES pela concessão da bolsa de pesquisa para PFP e as Fundações CNPq e FAPEMIG, Brasil, pelo suporte financeiro.

Referências

Abad-Cardiel M, Alvrez-Alvarez B, Luque- Fernandez L, et al. Hypertension caused by Primary Hyperaldosteronism: Increased Heart Damage and Cardiovascular Risk. *Rev Esp Cardiol*.66(1):47-52, 2013.

Appel LJ, and American Society of Hypertension Writing Group. ASH Position Paper: Dietary Approaches to Lower Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 11(7):358-368, 2009.

Bays HE, Chair FNLA, Toth PP, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology*, 7:304-383, 2013.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation Research*. 96(9):939-949, 2005.

Bochud M, Nussberger J, Bovet P, Maillard MR, Elston RC, Paccaud F, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006; 48:239-245.

Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, et al. Activation of the systemic and adipose rennin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:943-949, 2004.

Canale MP, di Villahermosa SM, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, Di Daniele N. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *International Journal of Endocrinology*. 2013.

Conway V, Couture P, Gauthier S, Pouliot Y, Lamarche B. Effect of buttermilk consumption on blood pressure in moderately hypercholesterolemic men and women. *Nutrition*. 30(1):116-119, 2014.

Cooper JN, Fried L, Tepper P. et al. Changes in serum aldosterone are associated with changes in obesity-related factors in normotensive overweight and obese young adults. *Hypertension Research*. 36(10): 895-901, 2013.

Dall'Asta C, Vedani P, Manunta P, Pizzocri P, Marchi M, Paganelli M, et al. Effect of weight loss through laparoscopic gastric banding on blood pressure, plasma renin activity and aldosterone levels in morbid obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:110–4.

Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. *Int J Cardiol*. 5;164(2):170-8, 2013.

Egan BM, Papademetriou V, Wofford M, Calhoun D, Fernandes J, Riehle JE. et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in the TROPHY sub-study: Contrasting views in patients with high-normal blood pressure. *American Journal of Hypertension*. 18(1): 3–12, 2005.

Enomoto S, Yoshiyama M, Omura T, Matsumoto R, Kusuyama T, Kim S et al. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodeling after myocardial infarction. *Heart*. 91:1595-1600, 2005.

Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*. 46: 1227-1235, 2005.

Funder JW, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(12):1188-92.

Furuhashi M, Ura N, Takizawa H, Yoshida D, Moniwa N, Murakami H et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J Hypertens*. 22(10):1977-82, 2004.

Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilloni MA et al. Overexpression of the rennin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. *Am J Hyperten*, 15: 381-388, 2002.

Gomez-Sanchez CE, Zhou MY, Cozza EN, Morita H, Foecking MF, Gomez-Sanchez EP. Aldosterone biosyntheses in the rat brain. *Endocrinol* 138: 3369-3373, 1997.

Gomez-Sanchez EP, Ahmad N, Romero DG, Gomez-Sanchez CE. Origin of aldosterone in the rat heart. *Endocrinol*. 145: 4796-4802, 2004.

Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K, Ball DL. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension*. 25:30-36, 1995.

Goodfriend TL, Kelley DE, Goodpaste BH, Winters SJ. Visceral Obesity and Insulin Resistance Are Associated with Plasma Aldosterone Levels in Women. *Obesity Research*. 7(4): 355–362, 1999.

Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Am J Hypertens*. 25(1):1-15, 2012.

Hillaert MA, Lentjes EG, Kemperman H, Graaf YV, Nathoe HN, Beygui F, et al. Aldosterone, atherosclerosis and vascular events in patients with stable coronary artery disease. *International Journal of Cardiology* 167, 1929-1935, 2013.

Horton, R. Aldosterone and aldosteronism. *Steroids* 68; 1135-1138, 2003.

Huan Y, DeLoach S, Keith SW, Goodfriend TL, Falkner B. Aldosterone and aldosterone:renin ratio associations with insulin resistance and blood pressure in African Americans. *Journal of the American Society of Hypertension*. 6(1):56-65, 2012.

Ikeda K, Isaka T, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Suppression of Aldosterone Synthesis and Secretion by Ca^{2+} Channel Antagonists. *International Journal of Endocrinology*. 2012.

Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, Benjamin EJ, Lanier KJ, Jacques PF et al. Multimaker Approach to Evaluate the Incidence of the Metabolic Syndrome and Longitudinal Changes in Metabolic Risk Factors. The Framingham Offspring Study. *Circulation*; 116:984-992, 2007.

Jim F, Mogi M, Horiuchi M. Role of rennin-angiotensin-aldosterone system in adipose tissue dysfunction. *Molecular and Cellular Endocrinology* 378:23-28, 2013.

Kathiresan S, Larson MG, Benjamin EJ, Corey D, Murabito JM, Fox CS, et al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005; 18:657-665.

Kawahito H, Yamada H, Irie D, Kato T, Akakabe Y, Kishida S, et al. Periaortic adipose tissue-specific activation of the renin-angiotensin system contributes to atherosclerosis development in uninephrectomized *apoe*^{-/-} mice. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 305(5):667-675, 2013.

Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Ravinder JS, Kotchen TA. Association of Adrenal Steroids With Hypertension and the Metabolic Syndrome in Blacks. *Hypertension*. 49:704-711, 2007.

Kotlyar E, Vita JÁ, Winter MR, et al. The Relationship Between Aldosterone, Oxidative Stress and Inflammation in Chronic, Stable Human Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 12(2):122-127, 2006.

Krug AW, Ehrhant-Bornstein M. Aldosterone and Metabolic Syndrome: Is Increased Aldosterone in Metabolic Syndrome Patients an Additional Risk Factor. *Hypertension*. 51:1252-1258, 2008.

Manrique CAB, DeMarco VG, Aroor AR. et al. Obesity and insulin resistance induce early development of diastolic dysfunction in young female mice fed a western diet. *Endocrinology* 154(10):3632-3642, 2013.

Mao CA, Liu R, Bo L. High-salt diets during pregnancy affected fetal and offspring renal renin-angiotensin system. *Journal of Endocrinology*. 128(1), 61-73, 2013.

Marcus Y, Shefer G, Stern N. Adipose tissue rennin-angiotensin-aldosterone system (RASS) and progression of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 378: 1-14, 2013.

Mayyas F, Alzoubi KH, Van Wagoner DR. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling. *Int J Cardiol*. 166(6):5135-5142, 2013.

Müller J. Aldosterone: The minority hormone of the adrenal cortex. *Steroids* 60:2-9, 1995.

Ori Y, Chagnac A, Korzets A. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in patients with primary aldosteronism/low-renin hypertension on low-dose spironolactone. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 28 (7,): 1787-1793, 2013.

Peer M, Boaz M, Zipora M, Shargorodsky M. Determinants of Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients: Identification of High-Risk Patients by Metabolic, Vascular, and Inflammatory Risk Factors. *Int J Angiol* 22(04): 223-228, 2013.

Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 48:2293-2300, 2006.

Savard S, Amar L, Plouin PF, Steicheb O. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: A controlled cross-sectional study. *Hypertension*, 62(2), 331-336, 2013.

Sherajee SJ, D Nakanoa, Rafiqan K. et al. Aldosterone aggravates glucose intolerance induced by high fructose. *European Journal of Pharmacology*. 720(15), 63–68, 2013.

Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev.* 9:43-51, 2004.

Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistance hypertension. *Ann Intern Med.* 150:776-783, 2009.

Strauch B, Zelinka T, Hampf M, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens.* 17(5):349-52, 2003.

Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone induced inflammation in the heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol.* 161:1773-81, 2002.

Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, Ilki K, Hatakeyama H, Blair IA, Hsieh FY, Takadar R. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension* 25: 170-173, 1995.

Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-induced cardiac aldosterone synthesis causes cardiac hypertrophy. *Endocrinology* 141: 1901-1994, 2000.

Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk Cardiovascular Health Study (LURIC) study. *European Heart Journal.* 1-11, 2010.

Tzamou V, Vyssoulis G, Karpanou E. et al. Aldosterone levels and inflammatory stimulation in essential hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension.* 27, 535-538, 2013.

Vasan RS, Evans JC, Larson MG. et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med.* 351:33-41, 2004.

Vogt B, Burnier M. Aldosterone and Cardiovascular Risk. *Current Hypertension Reports.* 11:450-455, 2009.

Wada TA, Miyashita YA, MA et al. Eplerenone ameliorates the phenotypes of metabolic syndrome with NASH in liver-specific SREBP-1c Tg mice fed high-fat and high-fructose diet. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism.* 305(11): 1415-1425, 2013.

Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 52(5):401-9, 2010.

Whaley-Connell AT, Habibi JACF, Aroor A. et al. Salt loading exacerbates diastolic dysfunction and cardiac remodeling in young female Ren2 rats. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 62(12): 1761-1771, 2013.

White BA, Porterfield SP. Endocrine and reproductive physiology. Monograph series. 4 ed. Elsevier. 2012. 297p.

White PC. Inherited Forms of Mineralocorticoid Hypertension. *Hypertension.* 28:927-936, 1996.

Yamashita R, Kikuchi T, Mori Y, et al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J.* 51:243-251, 2004.

Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocrine Journal*, 54(3):359-370, 2007.

Yu Z, Eckert GJ, Liu H, Pratt JH, Tu W. Adiposity has unique influence on the renin-aldosterone axis and blood pressure in black children. *J Pediatr.* 163(5):1317-22, 2013.

6.2) Capítulo 2

Artigo original 1

Perímetro da cintura como preditor de adiposidade e fatores de risco cardiometabólico nas três fases da adolescência: uma comparação entre quatro diferentes pontos anatômicos

Título abreviado: Perímetro da cintura como preditor de adiposidade e risco cardiometabólico.

Jornal de submissão: International Journal of Obesity (Qualis A1; Fator de Impacto: 5,221)

Patrícia F. Pereira, Franciane R. de Faria, Eliane R. de Faria, Helen Hermana M. Hermsdorff, Maria do Carmo G. Peluzio, Sylvia do Carmo C. Franceschini, Silvia E. Priore
Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG, Brasil.

Correspondência: Patrícia Feliciano Pereira. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs s/n, Viçosa (MG) 36570-900, Brasil.
E-mail: patricia.feliciano@ufv.br

Resumo

Fundamento: Diferentes pontos anatômicos de aferição do perímetro da cintura (PC) têm sido empregados na prática clínica e em estudos epidemiológicos.

Objetivos: Comparar os valores de PC aferido em quatro pontos anatômicos, bem como avaliar as relações entre os diferentes pontos com gordura corporal total e central, e com fatores de risco cardiometabólico, nas três fases da adolescência.

Desenho do estudo: Adolescentes (n=671; 353 meninas), de 10 a 19 anos (10 a 13: fase inicial; 14 a 16: fase intermediária e 17 a 19: fase final) tiveram o PC aferido em quatro pontos anatômicos: incisão umbilical (PC1), ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (PC2), 2,5 cm acima da cicatriz umbilical (PC3) e menor perímetro (PC4). A massa de gordura total e nas regiões androide e troncular foram determinadas pelo DXA. A glicemia, insulinemia, triglicerídeos, HDL, pressão arterial e nível de atividade física foram também avaliados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010).

Resultados: PC diferiu de acordo com o local de aferição, sendo $PC4 < PC3 < PC2 < PC1$ ($p < 0,05$), por sexo e fase. A análise de regressão linear e as curvas ROC indicaram que PC1 e PC2 foram de melhor desempenho para predizer adiposidade central, especialmente nas fases intermediária e final ($p < 0,05$). Os quatro pontos anatômicos apresentaram similar predição do risco cardiometabólico e de forma geral não diferiram em relação ao DXA ($p > 0,05$).

Conclusão: A localização do ponto anatômico não influenciou na sua relação com adiposidade e risco cardiometabólico no início da adolescência, mas nas fases intermediária e final o ponto médio e o ponto na incisão umbilical foram os melhores indicadores da adiposidade central, o que dá suporte preliminar de que sejam medidas mais efetivas para avaliação da obesidade juvenil.

Palavras-chave: perímetro da cintura, obesidade central, gordura corporal, Absortometria de Raios-X de Dupla Energia, adolescentes.

Introdução

Nos últimos anos, a prevalência de obesidade está aumentando em muitos países do mundo, sendo que a obesidade do tipo abdominal ou androide tem apresentado maior aumento que a obesidade geral entre adolescentes (Moraes et al, 2011; Mindell et al, 2012). Estudo longitudinal recente em Veranópolis/Brasil demonstrou que a adiposidade abdominal na adolescência tende a se manter na vida adulta, bem como prediz a ocorrência de síndrome metabólica nesta fase (Spolidoro et al, 2013).

O excesso de gordura abdominal na adolescência é considerado preditor de resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial (Caprio et al, 1996; Lee et al, 2006; Pereira et al, 2010; Pinto et al, 2011), os quais são componentes da síndrome metabólica (Zimmet et al, 2007). Ademais, a resistência insulínica e hipertrigliceridemia são os principais preditores do aumento da espessura da carótida em adolescentes, um importante marcador subclínico de aterosclerose (Fang et al, 2010).

Tendo em vista a associação entre obesidade central e fatores de risco cardiovasculares, o perímetro da cintura (PC) deve ser incorporado na rotina clínica pediátrica e na vigilância populacional (Wang et al, 2003; Lee et al, 2006; Horlick and Hediger, 2010; Schröder et al, 2014). Contudo, atualmente isto tem sido dificultado pela falta de padronização acerca do local de aferição do PC (Lohman et al, 1988; Rudolf et al, 2007; *World Health Organization*, 2008; *National Institutes of Health*, 2000; Yan et al, 2008; Camhi et al, 2008). De acordo com o *Anthropometric Standardization Reference Manual* (Lohman et al, 1988) o PC deveria ser aferido no menor perímetro da região troncular, a Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*, 2008) preconiza o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, o *National Institutes of Health* (*National Institutes of Health*, 2000) recomenda a incisão umbilical e outros utilizam como protocolo 2,5 cm acima da incisão umbilical (Camhi et al, 2008). O objetivo deste trabalho foi comparar os valores de PC aferido nestes quatro pontos anatômicos e avaliar as relações entre os diferentes pontos com gordura corporal total e central, e com fatores de risco cardiometabólico nas três fases da adolescência.

Métodos

Desenho e população de estudo

Este estudo epidemiológico com delineamento transversal e de base-populacional foi realizado com adolescentes (n=671) na faixa etária de 10 a 19 anos, extraídos da população escolar rural e urbana, pública e privada (5º ano do ensino fundamental ao 3º ano do ensino médio) do município de Viçosa/Brasil. O tamanho amostral foi calculado utilizando-se o programa Epi Info, versão 6,04 a partir de fórmula específica para estudos transversais, considerando-se a população total de adolescentes de 11.898 do município de Viçosa/MG (IBGE, 2010), prevalência esperada de 50% (Luiz e Magnanini, 2003), visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovasculares e variabilidade aceitável de 5%, totalizando amostra mínima de 663 adolescentes, com 99% de nível de confiança.

Após autorização da direção da escola, a pesquisa foi divulgada e os estudantes interessados, participaram do sorteio. Foi atribuído um número de ordem a cada elemento e por meio de dispositivo aleatório foi selecionada a quantidade desejada (Callegari-Jacques, 2003), respeitando-se a proporcionalidade da faixa etária estudada em cada escola.

Os critérios de inclusão foram: não fazer uso regular de medicamentos que alterassem a glicemia, insulinemia, o metabolismo lipídico e ou níveis pressóricos, não participar de programa de redução e controle de peso, não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e não estar grávida ou já ter engravidado. Os adolescentes que atendiam os critérios de inclusão e que fizeram parte do estudo foram subdivididos por sexo e agrupados por intervalos etários (10 a 13 anos: fase inicial; 14 a 16 anos: fase intermediária; 17 a 19 anos: fase final) (*World Health Organization*, 2005).

Todos os participantes e seus pais/ responsáveis, no caso de voluntários menores de 18 anos, assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido, de acordo com a Declaração de Helsinki. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010).

Avaliação antropométrica

O peso e altura foram aferidos mediante técnicas internacionais padronizadas (Lohman et al, 1988), utilizando balança digital eletrônica (LC 200PP, Marte®, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil (Altirexata®, Belo Horizonte, Brasil), com estas medidas calculou-se o

IMC utilizado para classificação do estado nutricional, segundo a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 2007).

O perímetro da cintura foi obtido no plano horizontal, no final de uma expiração normal, por um único avaliador treinado utilizando uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica (Cardiomed®, São Luiz, MA, Brasil). Quatro pontos anatômicos foram utilizados: PC1) Cicatriz umbilical (Asayama et al, 2000; *National Institutes of Health*, 2000; McCarthy et al, 2001), PC2) Ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca (Cameron, 1984; McCarthy et al, 2001; *World Health Organization*, 2008); PC3) 2,5 cm acima da incisão umbilical (Camhi et al, 2008); PC4) Menor cintura entre o tórax e o quadril (Callaway et al, 1988; Lohman et al, 1988; Taylor et l, 2000) (**Figura 1**).

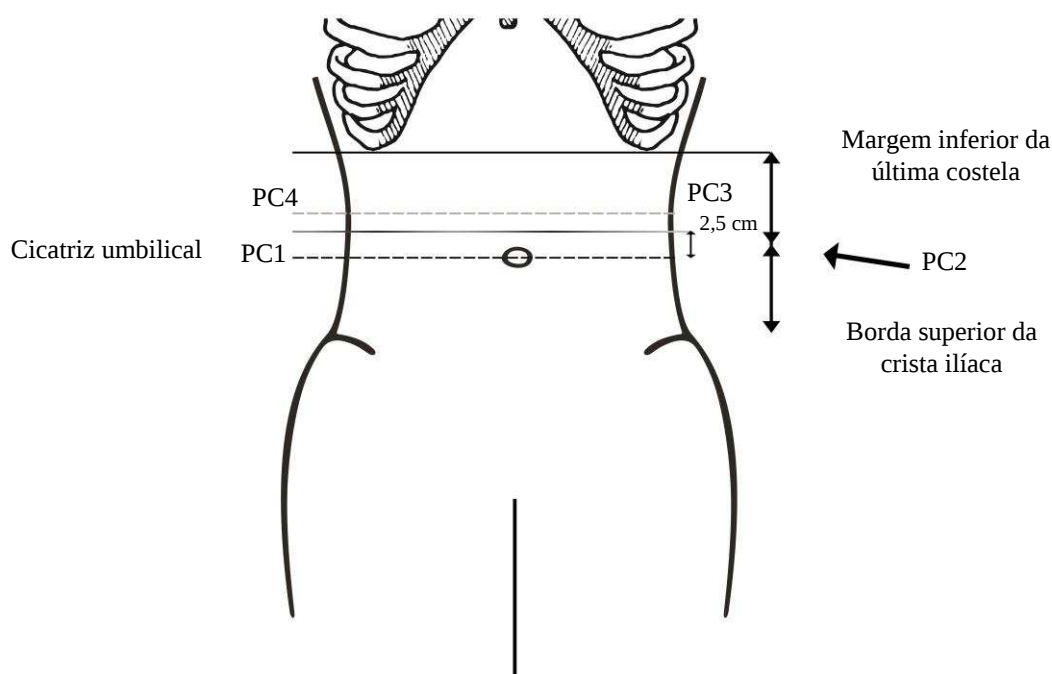


Figura 1. Perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos. PC1) Incisão umbilical; PC2) Ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca; PC3) 2,5 cm acima da incisão umbilical e PC4) menor cintura.

Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada utilizando-se o equipamento Absortometria de Raios-X de Dupla Energia (DXA) (*Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Madison, WCI, USA*). Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo técnico, usando procedimentos padrões descritos no *enCore Users Manual*. A gordura

corporal total (kg), troncular (kg) e androide (kg) foram obtidas de escâneres do corpo total. Determinou-se a gordura troncular e androide por meio da análise de regiões de interesse pelo *Lunar enCore software* em que a borda superior da região do tronco é delineada por uma linha horizontal abaixo do queixo, as fronteiras verticais são a lateral das costelas, e as bordas inferiores são formadas por linhas oblíquas que passam através do meio das cabeças femorais. Enquanto a região androide foi definida como um limite inferior para o corte pélvis e o limite superior acima da pélvis cortado por 20% da distância entre a pelve e os cortes no pescoço (Foo et al, 2013). Os adolescentes foram classificados quanto ao percentual de gordura, sendo que valores acima de 25% para meninos e de 30% para meninas foram considerados gordura corporal elevada (Willians, 1992). Os valores maiores que o percentil 75, por sexo, de gordura do tronco e androide foram utilizados para identificar adolescentes como verdadeiros positivos para excesso de adiposidade central.

Avaliação bioquímica e da pressão arterial

As amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12 horas, em veia anti-cubital e o soro foi separado por centrifugação a 2225 x g por 15 minutos, a temperatura ambiente (2–3 *Sigma, Sigma Laborzentrifuzen, Osterodeam Harz, Germany*).

A glicemia foi medida pelo método glicose oxidase usando o equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, GmbH, Montclair, NJ, USA)*. A hiperglicemia de jejum foi definida como valores ≥ 100 mg/dL (*American Diabetes Association, 2006*). A insulina de jejum foi dosada pelo método eletroquimioluminescência. A resistência à insulina foi calculada por meio do modelo matemático HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), utilizando as dosagens de insulina e glicemia de jejum: $HOMA-IR = [(insulina \text{ de jejum } (\mu U/mL) \times glicemia \text{ de jejum } [mmol/L])/22,5]$ (Matthews et al, 1985). Os valores de insulina $> 15 \mu U/mL$ e $HOMA-IR \geq 3,16$ foram considerados como presença de hiperinsulinemia e resistência à insulina, respectivamente (*Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005*).

As concentrações de HDL e triglicerídeos foram dosadas pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics GmbH, Montclair, NJ, USA) (Roche Corp.)*, e valores < 40 de HDL e ≥ 130 mg/dL de triglicerídeos foram considerados concentrações alteradas (*National Institutes of Health, 2012*).

A pressão arterial foi aferida após repouso mínimo de 15 minutos, utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (*Omron® Model HEM-741 CINT, Quioto*,

KYT, Japão) e manguito de tamanho adequado ao perímetro do braço. A medida foi aferida três vezes no braço com maior valor de pressão, com intervalo de 1 minuto entre elas, e foi utilizada a média das duas últimas medidas (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2010). Os níveis elevados de pressão arterial foram definidos como pressão arterial sistólica ou diastólica $\geq$ percentil 90 (*National Heart, Lung and Blood Institute*, 2004) por idade, sexo e estatura.

Avaliação da atividade física

O padrão de atividade física foi avaliado utilizando o questionário internacional de atividade física (IPAQ)– versão curta, validado para este grupo populacional (Guedes, 2005) como forma de se classificar os adolescentes em sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito ativo (Celafisc, 2010). Tendo em vista que a prevalência de sedentarismo foi baixa nesta população, optou-se por agrupar os indivíduos sedentários e irregularmente ativos em “insuficientemente ativos” e os considerados ativos e muito ativos foram agrupados em “fisicamente ativos”.

Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar as variáveis quanto à normalidade. De acordo com as análises, as variáveis deveriam ter um tratamento não paramétrico. O teste de Mann-Whitney foi usado para as comparações entre os sexos. Foram feitas análises de medidas repetidas utilizando o teste de Friedman, seguido por Wilcoxon para comparação dos quatro pontos de perímetro da cintura para cada sexo e fase da adolescência. Para a comparação dos indicadores antropométricos e de composição corporal e dos marcadores metabólicos, entre as três fases da adolescência, empregou-se o teste de Kruskal-Wallis seguido por Mann-Whitney com correção de Bonferroni.

Para avaliar a predição da gordura corporal total (kg), troncular (kg) e androide (kg) das quatro técnicas de perímetro de cintura foram elaboradas curvas ROC e utilizada análise de regressão linear múltipla, com ajuste por idade e atividade física. Todas as variáveis contínuas foram transformadas em log para as análises de regressão. As curvas ROC também foram empregadas para comparar o desempenho das medidas antropométricas e de composição corporal na predição dos fatores de risco cardiometabólico. Para comparação das

áreas abaixo da curva (AUCs) empregou-se o teste Z, utilizando-se o programa *MedCalc* versão 9.3.

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação, no *Microsoft Office Excel* 2007 e para as análises estatísticas foi utilizado o programa *SPSS for Windows*, versão 20.0. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

Características antropométricas e bioquímicas por sexo e fase da adolescência

As características dos participantes são apresentadas na **tabela 1**. O estudo incluiu 671 adolescentes (52,6% meninas), com idade média de 14,3 ($\pm 3,0$) anos. Destes, 0,9% apresentaram hiperglicemia; 2,4% pressão arterial elevada; 4,3% baixas concentrações de HDL; 5,8% hipertrigliceridemia; 9,2% hiperinsulinemia; 9,8% resistência à insulina e 20,3% excesso de peso.

O IMC (kg/m^2), perímetro da cintura em nível umbilical e ponto médio, gordura corporal total (kg), gordura troncular (kg) e gordura androide (kg) foram maiores nas meninas ($p < 0,05$). No geral, as análises por fase demonstram que os indicadores de adiposidade total e central apresentam um aumento com a idade nas meninas, sendo fase inicial < fase intermediária = fase final e nos meninos fase inicial < fase intermediária < fase final (exceto para gordura do tronco e gordura total que não diferiram entre a fase intermediária e final). A estatura diferiu entre os sexos, sendo maior nos meninos e aumentou com o avançar da idade nestes, sendo que nas meninas houve aumento da fase inicial para intermediária, mas fase intermediária e final não diferiram entre si. Finalmente, as comparações entre os quatro perímetros de cintura mostram que eles diferiram entre si, sendo $PC4 < PC3 < PC2 < PC1$, para ambos os sexos e em todas as fases da adolescência (**tabela 1**).

Os valores de glicemia e pressão arterial sistólica foram menores nas meninas, enquanto a insulinemia, resistência à insulina, HDL e pressão arterial diastólica foram menores nos meninos. Não houve diferença entre gênero quanto às concentrações de triglicerídeos. Nas análises por fase, observa-se que o sexo feminino apresentou maiores valores de glicemia, insulinemia e HOMA-IR, e menores de pressão arterial sistólica na fase inicial comparado as fases intermediária e final; enquanto que as concentrações de triglicerídeos foram menores e a pressão arterial diastólica foi maior na fase final. No sexo masculino, verifica-se que a glicemia foi maior e insulinemia e HOMA-IR menores na fase inicial, sendo que as fases intermediária e final não apresentaram diferenças entre si, ao

contrário os níveis de HDL foram maiores na fase inicial comparado a fase intermediária e final. A pressão arterial sistólica, mas não a diastólica apresentou tendência de aumento com o avançar da idade (**tabela 1**).

Tabela 1. Características dos adolescentes por sexo e faixa etária.

Variáveis	Meninas (n=353)	Meninas ^c			Meninos (n=318)	Meninos ^c		
		Fase inicial (n=157)	Fase intermediária (n=104)	Fase final (n=92)		Fase inicial (n=179)	Fase intermediária (n=54)	Fase final (n=85)
Idade (anos)	14,5 (2,9)	11,6 (1,1)*	15,4 (0,91) [†]	18,3 (0,6) [‡]	14,1 (3,1)	11,7 (1,1)*	15,2 (0,9) [†]	18,5 (0,8) [‡]
Peso (kg)	48,7 (11,7)	42,1 (9,9) *	55,2 (11,2)	52,8 (8,7) [‡]	50,6 (16,2)	41,5 (12,7)*	57,6 (13,3) [†]	65,1 (11,0) [‡]
Estatura (m)	1,56 (0,1) ^a	1,49 (0,09)*	1,61 (0,06)	1,60 (0,06) [‡]	1,59 (0,14)	1,49 (0,10)*	1,69 (0,08) [†]	1,73 (0,06) [‡]
IMC (kg/m ²)	19,9 (3,62) ^a	18,79 (3,37)*	21,12 (4,01)	20,41(2,98) [‡]	19,5 (3,8)	18,33 (3,72)*	19,93 (3,46) [†]	21,56 (3,33) [‡]
PC1 (cm)	73,5 (9,9) ^{ab}	69,9 (9,7) ^{b*}	77,22 (9,8) ^b	75,5 (8,3) ^{b‡}	71,1 (10,6) ^b	67,6 (10,6) ^{b*}	73,4 (9,1) ^{b†}	76,9 (8,2) ^{b‡}
PC2 (cm)	72 (9,6) ^{ab}	68,8 (9,6) ^{b*}	75,42 (9,4) ^b	73,7 (7,9) ^{b‡}	70,5 (10,6) ^b	67,1 (10,6) ^{b*}	72,6 (9,3) ^{b†}	76,2 (8,2) ^{b‡}
PC3(cm)	67,2 (9,1) ^{ab}	64,9 (8,9) ^{b*}	69,72 (10,0) ^b	68,0 (7,3) ^{b‡}	68 (10,3) ^b	64,7 (10,3) ^{b*}	70,0 (9,4) ^{b†}	73,8 (7,7) ^{b‡}
PC4 (cm)	65,2 (7,5) ^b	63,3 (7,6) ^b	67,3 (7,8) ^b	66,0 (6,0) ^{b‡}	67,2 (9,1) ^b	63,9 (8,7) ^{b*}	69,2 (8,3) ^{b†}	73,1 (7,1) ^{b‡}
Gordura total (kg)	13,0 (7,1) ^a	11,4 (6,3)*	16,5 (7,7)	15,3 (6,1) [‡]	8,9 (6,9)	8,4 (6,8)	9,5 (6,9)	9,7 (6,9) [‡]
Gordura troncular (kg)	4,4 (3,2) ^a	3,6 (2,8)*	5,2 (3,8)	4,8 (2,7) [‡]	1,8 (1,2-3,8)	2,8 (3,1)*	3,2 (3,0)	3,6 (2,9)
Gordura androide (kg)	0,48 (0,44) ^a	0,44 (0,41)*	0,55 (0,53)	0,49 (0,39)	0,18 (0,1-0,4)	0,32 (0,43)	0,36 (0,39) [†]	0,48 (0,77) [‡]
Glicemia (mg/dL)	83,9 (6,8) ^a	86,1 (6,5)*	82,7 (6,9)	81,6 (6,1) [‡]	86,2 (6,7)	86,7 (6,5)	87,12 (6,73)	84,4 (6,71) [‡]
Insulina (mcU/mL)	9,7 (5,0) ^a	10,3 (5,0)	10,2 (5,6) [†]	8,0 (3,8) [‡]	7,5 (4,69)	7,3 (5,3)*	8,41 (4,23)	7,39 (3,41)
HOMA-IR	2,01 (1,10) ^a	2,20 (1,14)	2,09 (1,19) [†]	1,61 (0,77) [‡]	1,62 (1,10)	1,59 (1,26)*	1,82 (0,97)	1,55 (0,76)
Triglicerídeos (mg/dL)	73,5 (35,7)	78,7 (37,2)	73,3 (37,7)	64,9 (28,4) [‡]	68,5 (33,5)	69,5 (33,5)	63,9 (26,9)	69,4 (33,6)
HDL (mg/dL)	52,9 (12,1) ^a	52,6 (12,3)	52,6 (12,3)	53,6 (11,4)	49,9 (12,5)	51,3 (13,7)*	49,5 (10,6)	47,2 (10,4) [‡]
PAS (mmHg)	97,8 (9,1) ^a	95,6 (9,9)*	99,0 (7,6)	100,2 (8,1) [‡]	101,2 (11,7)	96,2 (10,3)*	103,7 (10,6) [†]	110,2 (8,8) [‡]
PAD (mmHg)	61,3 (6,9) ^a	60,6 (7,4)	61,1 (6,3)	62,6 (6,6) [‡]	58,9 (7,1)	58,2 (6,8)	59,8 (7,9)	59,6 (6,9)

Dados expressos como média (desvio padrão). IMC: índice de massa corporal; PC1= incisão umbilical; PC2=ponto médio; PC3= 2,5cm acima do umbigo; PC4=menor cintura; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. ^a p<0,05 Teste Mann Whitney entre os sexos. ^b p<0,05 Teste de Friedman entre os quatro pontos anatômicos de cintura em cada sexo e fase, seguido pelo Teste de Wilcoxon. ^c Teste de Kruskal-Wallis seguido pelo Teste de Mann-Whitney com correção de Bon Ferroni (p<0,016). *Diferenças entre fase 1 e 2; [†] diferenças entre fase 2 e 3; [‡] diferenças entre fases 1 e 3.

Associações das medidas de perímetro da cintura com a massa de gordura corporal total, troncular e androide

Os resultados das análises de regressão relacionando gordura corporal total (kg), gordura troncular (kg) e gordura androide (kg) (variáveis dependentes) com cada perímetro de cintura (variável independente) são apresentados na **tabela 2**. Houve diferença entre cada perímetro e as medidas de gordura do DXA para ambos os gêneros e por fase da adolescência. As medidas de cintura foram capazes de predizer de 74 a 87% das variações nas medidas de adiposidade total, 75 a 87% da gordura troncular e 74 a 84% da gordura androide. A análise de cada perímetro demonstrou padrão similar para as medidas de adiposidade, sendo que o perímetro da incisão umbilical e do ponto médio apresentaram maiores valores de R^2 independentemente do sexo, da idade e do padrão de atividade física.

Tabela 2. Modelos de regressão para prever gordura corporal total, troncular e androide (variável dependente) usando o perímetro da cintura (variável independente) aferida em quatro pontos anatômicos por sexo e fase da adolescência.

Variáveis		Meninas ^a (n=353)				Meninos ^a (n=318)				Inicial ^b (n=336)				Intermediária ^b (n=158)				Final ^b (n=177)			
		PC1	PC2	PC3	PC4	PC1	PC2	PC3	PC4	PC1	PC2	PC3	PC4	PC1	PC2	PC3	PC4	PC1	PC2	PC3	PC4
T O T A L	β	3,46	3,44	3,22	3,76	4,74	4,69	4,23	5,13	4,06	4,04	3,68	4,46	3,46	3,43	3,04	3,53	4,33	4,34	4,27	4,82
	IC95%	3,31	3,23	3,03	3,53	4,49	4,44	3,92	4,81	3,87	3,85	3,42	4,19	3,16	3,12	2,70	3,14	3,97	3,97	3,85	4,37
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3,62	3,61	3,42	3,99	4,99	4,94	4,54	5,46	4,26	4,24	3,93	4,74	3,77	3,74	3,37	3,92	4,69	4,71	4,68	5,28
	R^{2*}	0,87 [†]	0,86 [†]	0,79 [†]	0,79 [†]	0,82 [†]	0,82 [†]	0,71 [†]	0,76 [†]	0,85 [†]	0,85 [†]	0,74 [†]	0,78 [†]	0,84 [†]	0,83 [†]	0,78 [†]	0,78 [†]	0,82 [†]	0,82 [†]	0,77 [†]	0,78 [†]
T R O N C O	β	4,63	4,63	4,39	5,10	5,72	5,68	5,16	6,25	5,18	5,17	4,75	5,74	4,50	4,46	3,99	4,64	5,28	5,31	5,27	5,93
	IC95%	4,43	4,42	4,14	4,81	5,45	5,42	4,81	5,89	4,95	4,94	4,45	5,41	4,15	4,11	3,62	4,20	4,88	4,91	4,82	5,43
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4,83	4,84	4,64	5,39	5,99	5,94	5,50	6,60	5,41	5,39	5,05	6,06	4,85	4,81	4,38	5,08	5,68	5,71	5,72	6,43
	R^{2*}	0,87 [†]	0,86 [†]	0,80 [†]	0,80 [†]	0,86 [†]	0,86 [†]	0,75 [†]	0,81 [†]	0,87 [†]	0,87 [†]	0,77 [†]	0,81 [†]	0,85 [†]	0,85 [†]	0,79 [†]	0,79 [†]	0,82 [†]	0,82 [†]	0,78 [†]	0,78 [†]
A N D R O I D E	β	5,68	5,70	5,45	6,33	6,28	6,23	5,72	6,89	5,80	5,79	5,38	6,45	5,52	5,47	4,94	5,77	6,45	6,47	6,49	7,24
	IC95%	5,37	5,38	5,11	5,93	5,96	5,91	5,33	6,48	5,50	5,50	5,03	6,06	5,07	5,02	4,47	5,22	5,94	5,95	5,93	6,60
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5,99	6,00	5,79	6,73	6,60	6,54	6,10	7,29	6,09	6,08	5,73	6,84	5,96	5,92	5,41	6,31	6,96	6,99	7,05	7,87
	R^{2*}	0,80 [†]	0,80 [†]	0,75 [†]	0,74 [†]	0,84 [†]	0,84 [†]	0,75 [†]	0,80 [†]	0,83 [†]	0,84 [†]	0,75 [†]	0,78 [†]	0,82 [†]	0,81 [†]	0,77 [†]	0,77 [†]	0,78 [†]	0,78 [†]	0,75 [†]	0,75 [†]

β : constante do modelo; IC: intervalo de confiança; R^2 : coeficiente de determinação; PC1= incisão umbilical; PC2= ponto médio; PC3= 2,5 cm acima do umbigo; PC4= menor cintura.

^a Modelos ajustados por idade (anos) e nível de atividade física (sedentário vs ativo). ^b Modelos ajustados por sexo e nível de atividade física (sedentário vs ativo). *p<0,05; [†]p<0,001

A **tabela 3** apresenta as áreas abaixo da curva e os intervalos de confiança para as curvas ROC construídas com base nas quatro medidas de perímetro da cintura. Todas as AUCs para os PC foram diferentes de 0,5. O teste Z não identificou diferença entre os PC por sexo e na fase inicial da adolescência. Na fase intermediária, o PC4 apresentou menor capacidade preditiva da gordura troncular comparada aos demais pontos anatômicos. Na fase final, PC3 e PC4 foram menos preditivas da gordura total, troncular e androide. Considerando a amostra total, PC3 teve menor habilidade para identificar excesso de adiposidade troncular e androide; e PC4 teve menor habilidade para identificar excesso de adiposidade total, troncular e androide. Então, de forma coerente com a análise de regressão linear, a análise ROC demonstrou que os PC1 e PC2 apresentaram maior capacidade preditiva do excesso de adiposidade central.

Tabela 3. Áreas abaixo da curva (AUCs) do perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos para predição de excesso de gordura corporal, troncular e androide.

	Meninas (n=353)		Meninos (n=318)		Fase Inicial (n=336)		Fase Intermediária (n=158)		Fase Final (n=177)		Todos (n=671)	
	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%
Gordura corporal elevada												
PC1	0,92 [†]	0,89-0,95	0,88 [†]	0,83-0,92	0,95 [†]	0,92-0,97	0,94 [†]	0,94-0,98	0,88 [†]	0,83-0,94	0,90 [†]	0,88-0,93
PC2	0,92 [†]	0,89-0,95	0,88 [†]	0,84-0,92	0,95 [†]	0,93-0,97	0,93 [†]	0,88-0,97	0,86 [†]	0,80-0,93	0,90 [†]	0,88-0,93
PC3	0,91 [†]	0,88-0,95	0,86 [†]	0,81-0,91	0,93 [†]	0,90-0,96	0,90 [†]	0,85-0,96	0,78 ^{†a}	0,70-0,86	0,87 [†]	0,85-0,90
PC4	0,90 [†]	0,87-0,94	0,83 [†]	0,78-0,89	0,92 [†]	0,89-0,95	0,87 [†]	0,82-0,93	0,73 ^{†ab}	0,64-0,82	0,85 ^{†ab}	0,82-0,88
Excesso gordura troncular												
PC1	0,99 [†]	0,98-0,99	0,96 [†]	0,94-0,98	0,96 [†]	0,95-0,97	0,98 [†]	0,96-0,99	0,97 [†]	0,95-0,99	0,97 [†]	0,96-0,98
PC2	0,99 [†]	0,98-0,99	0,96 [†]	0,95-0,98	0,97 [†]	0,95-0,96	0,98 [†]	0,96-0,99	0,97 [†]	0,94-0,99	0,97 [†]	0,96-0,98
PC3	0,99 [†]	0,98-0,99	0,97 [†]	0,95-0,99	0,96 [†]	0,94-0,98	0,94 [†]	0,91-0,98	0,87 ^{†ab}	0,81-0,94	0,94 ^{†ab}	0,92-0,96
PC4	0,98 [†]	0,97-0,99	0,97 [†]	0,95-0,98	0,96 [†]	0,94-0,98	0,92 ^{†ab}	0,88-0,96	0,84 ^{†ab}	0,77-0,90	0,92 ^{†ab}	0,92-0,96
Excesso gordura androide												
PC1	0,97 [†]	0,95-0,98	0,94 [†]	0,92-0,97	0,96 [†]	0,95-0,98	0,97 [†]	0,94-0,99	0,96 [†]	0,94-0,99	0,96 [†]	0,94-0,97
PC2	0,97 [†]	0,96-0,99	0,95 [†]	0,92-0,97	0,97 [†]	0,95-0,98	0,97 [†]	0,94-0,99	0,96 [†]	0,94-0,99	0,96 [†]	0,94-0,97
PC3	0,97 [†]	0,95-0,99	0,93 [†]	0,90-0,96	0,96 [†]	0,95-0,98	0,95 [†]	0,92-0,98	0,89 ^{†ab}	0,83-0,94	0,94 ^{†ab}	0,92-0,99
PC4	0,97 [†]	0,95-0,98	0,91 [†]	0,88-0,95	0,96 [†]	0,94-0,98	0,93 [†]	0,90-0,97	0,85 ^{†ab}	0,79-0,91	0,92 ^{†ab}	0,90-0,94

AUC: *p<0,05; [†]p<0,001. Teste Z. ^a diferença entre PC1 e PC2; ^b= diferença entre PC1 e PC3; ^c= diferença entre PC1 e PC4; ^d=diferença entre PC2 e PC3; ^e= diferença entre PC2 e PC4; ^f= diferença entre PC3 e PC4.

Comparação das medidas de gordura para prever fatores de risco cardiometabólico

A **tabela 4** apresenta os valores de AUCs das curvas ROC dos quatro perímetros de cintura e das medidas do DXA em relação aos fatores de risco cardiometabólico, estratificado por sexo, fase da adolescência e na amostra total. Nenhuma das medidas antropométricas e do DXA, exceto a gordura androide nas meninas, foi capaz de prever baixos níveis de HDL (dados não apresentados em tabela). Em relação à hipertrigliceridemia, apenas no sexo feminino e na fase intermediária da adolescência as medidas de cintura não apresentaram capacidade preditiva significativa, nas demais análises não houve diferenças pelo teste Z nas comparações das AUCs entre os perímetros de cintura para identificar hipertrigliceridemia, resistência à insulina e pressão arterial elevada.

Tabela 4. Áreas abaixo da curva (AUCs) do perímetro da cintura aferido em quatro pontos anatômicos para predição de fatores de risco cardiometabólico.

	Meninas (n=353)		Meninos (n=318)		Fase Inicial (n=336)		Fase Intermediária (n=158)		Fase Final (n=177)		Todos (671)	
	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%
Resistência à insulina												
PC1	0,68 [†]	0,59-0,76	0,94 [†]	0,91-0,97	0,84 [†]	0,78-0,89	0,72*	0,57-0,87	0,87 [†]	0,78-0,96	0,78 [†]	0,72-0,84
PC2	0,70 [†]	0,61-0,77	0,94 [†]	0,90-0,97	0,84 [†]	0,79-0,90	0,73*	0,58-0,88	0,88 [†]	0,81-0,95	0,79 [†]	0,73-0,85
PC3	0,70 [†]	0,62-0,78	0,93 [†]	0,89-0,97	0,82 [†]	0,75-0,88	0,74*	0,59-0,88	0,83 [†]	0,72-0,94	0,77 [†]	0,71-0,83
PC4	0,71 [†]	0,63-0,79	0,92 [†]	0,87-0,97	0,81 [†]	0,75-0,88	0,73*	0,58-0,88	0,81*	0,68-0,94	0,76 [†]	0,70-0,82
Hipertrigliceridemia												
PC1	0,58	0,46-0,71	0,83 [†]	0,74-0,92	0,74 [†]	0,64-0,84	0,68	0,46-0,89	0,81*	0,68-0,95	0,70 [†]	0,62-0,78
PC2	0,59	0,47-0,71	0,83 [†]	0,75-0,92	0,74 [†]	0,65-0,84	0,68	0,45-0,91	0,79*	0,62-0,95	0,70 [†]	0,62-0,79
PC3	0,59	0,47-0,71	0,82 [†]	0,71-0,90	0,72 [†]	0,62-0,83	0,66	0,45-0,87	0,72*	0,52-0,92	0,69 [†]	0,60-0,77
PC4	0,58	0,46-0,70	0,80 [†]	0,73-0,91	0,71*	0,60-0,82	0,66	0,44-0,88	0,72*	0,51-0,93	0,67 [†]	0,58-0,76
Pressão arterial elevada												
PC1	0,78*	0,55-1,00	0,67*	0,46-0,87	0,70	0,49-0,90	0,70*	0,00-1,00	0,77	0,70-0,84	0,70*	0,55-0,85
PC2	0,77*	0,55-0,99	0,67*	0,47-0,87	0,70	0,51-0,90	0,71*	0,00-1,00	0,77	0,66-0,88	0,70*	0,54-0,86
PC3	0,78*	0,57-0,98	0,68*	0,49-0,88	0,73	0,54-0,92	0,75*	0,00-1,00	0,71	0,50-0,92	0,72*	0,57-0,87
PC4	0,80*	0,58-1,00	0,67*	0,48-0,87	0,65	0,45-0,85	0,77*	0,00-1,00	0,78	0,72-0,85	0,73*	0,58-0,87

AUC: *p<0,05; [†]p<0,001. Teste Z. ^a=diferença entre PC1 e PC2; ^b= diferença entre PC1 e PC3; ^c= diferença entre PC1 e PC4; ^d=diferença entre PC2 e PC3; ^e= diferença entre PC2 e PC4; ^f= diferença entre PC3 e PC4.

Discussão

Nas últimas duas décadas a localização da gordura corporal tem sido associada com fatores de risco cardiovascular também em adolescentes (Zwiauer et al, 1990; Lurbe et al, 1998; Gillum, 1999; Asayama et al, 2000; Taylor et al, 2000; Esmailzadeh et al, 2006; Pereira et al, 2011; Khoury et al, 2013; Staiano et al, 2014), sendo que o padrão de distribuição de gordura, especialmente do tipo androide, é mais importante que a massa corporal para determinar o risco cardiovascular (Semiz et al, 2007). O perímetro da cintura tem sido considerado o indicador antropométrico de melhor desempenho para predizer a gordura abdominal e o risco cardiometabólico (Taylor et al, 2000; Pereira et al, 2011; McCarthy, 2014), além de ser uma medida relativamente simples e de baixo custo. Contudo, diversos locais anatômicos (Lohman et al, 1988; *World Health Organization*, 2008; *National Institutes of Health*, 2000; Yan et al, 2008; Camhi et al, 2008; Esmailzadeh et al, 2006) tem sido utilizados para aferir esta medida em crianças e adolescentes, não existindo até o momento padronização internacional.

Diante dessa lacuna na literatura pediátrica, este estudo de base escolar foi delineado para responder o questionamento de qual local anatômico da cintura melhor prediz excesso de gordura corporal total e central, além do risco cardiometabólico em adolescentes. Ao nosso saber, este é o primeiro estudo comparando diferentes protocolos de medida da cintura em amostra exclusiva de adolescentes, considerando as três fases da adolescência. Nesse contexto, observaram-se diferenças nos valores dos quatro pontos anatômicos avaliados $PC4 < PC3 < PC2 < PC1$ ($P < 0,05$), para ambos os sexos e em todas as fases da adolescência. Portanto, eles não são equivalentes entre si e não podem ser intercambiáveis. Estudos comparando diferentes protocolos de aferição da medida da cintura em adultos vêm sendo realizados (Wang et al, 2003; Willis et al, 2007; Mason e Katzmarzyk, 2009a; Vasques et al, 2009; Lemoncito et al, 2010), entretanto estudos com adolescentes são limitados (Wang et al, 2003; Jonhson et al, 2010; Bosy-Westphal et al, 2010; Harrington et al, 2013), e todos incluem na sua avaliação outros grupos etários, como Wang et al (2003) que incluíram a ampla faixa de 7 a 83 anos.

Jonhson et al (2010) também compararam quatro pontos anatômicos para aferir PC em 73 indivíduos de 8 a 17 anos, e observaram diferenças no sexo masculino (menor perímetro=ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca<incisura umbilical=imediatamente acima da crista ilíaca), e nas meninas somente o menor perímetro foi diferente das outras medidas. Harrington et al (2013) também observaram diferenças entre os mesmos perímetros de cintura citados acima, sendo que em meninas negras e meninos brancos a incisura umbilical e a crista ilíaca,

respectivamente, foram maiores, enquanto que em meninos negros apenas o menor perímetro foi significativamente menor.

Tendo em vista que os valores absolutos de perímetro de cintura diferem dependendo do local anatômico empregado na aferição, é importante ressaltar que a escolha de um método em detrimento do outro poderá subestimar ou superestimar a prevalência de obesidade abdominal e de síndrome metabólica (Bosy-Westphal et al, 2010; Jonhson et al, 2010; Harrington et al, 2013; Rosini et al, 2013). Isso dificulta as comparações entre populações, sendo que estas somente são válidas nos casos em que o mesmo local de aferição for utilizado (Wang et al, 2003). Além disso, é possível que diferenças de pequenas magnitudes entre os pontos anatômicos tenham implicação em nível ambulatorial no diagnóstico clínico de indivíduos com obesidade abdominal (Mason e Katzmarzyk, 2009b).

Outro importante achado foi que os valores de perímetro da cintura dos quatro pontos anatômicos não foram igualmente associados à adiposidade corporal. De forma geral, o PC1 e PC2 apresentaram capacidade superior às demais para identificar excesso de gordura troncular e androide na fase intermediária e final da adolescência. Em relação ao sexo, nas meninas os perímetros de cintura foram capazes de predizer melhor a adiposidade total e central. Poucos estudos tem comparado o perímetro da cintura com medidas correspondentes no tronco e no abdômen. Taylor et al (2000) avaliaram o menor perímetro do abdômen quanto a capacidade de identificar crianças e adolescentes de 3 a 19 anos com excesso de gordura no tronco e verificaram que esta medida resultou em AUCs de 0,97 tanto em meninos quanto em meninas, semelhante aos encontrados neste estudo. Em crianças e adolescentes diferentes pontos anatômicos de cintura apresentaram correlação semelhante com o tecido adiposo visceral ($r=0,82$ a $0,87$) (Harrington et al, 2013), assim como em pós púberes ($r=0,81$ a $0,89$) (Bosy-Wesphal et al, 2010).

As comparações entre as populações são dificultadas pelos diferentes locais anatômicos utilizados e às diferenças em idade, maturação sexual, gênero, raça/etnia, gordura corporal e estilo de vida que interferem na distribuição da gordura corporal. Por sua vez, no presente estudo observaram-se diferenças entre as fases da adolescência, sendo que para a fase inicial os quatro pontos anatômicos não diferiram entre si quanto à capacidade de predição de adiposidade, enquanto que nas demais fases o PC1 e PC2 apresentaram melhor desempenho, especialmente para identificar excesso de gordura central. Uma vez que é importante acompanhar o crescimento e desenvolvimento do adolescente ao longo do tempo (Harrington et al, 2013), é prudente ser consistente em utilizar um único ponto anatômico para aferição da cintura.

De forma geral, os diferentes perímetros de cintura apresentaram capacidade semelhante a um método de imagem para predizer o risco metabólico. E este resultado tem sido demonstrado

em estudos com adultos (Vatanparast et al, 2009; Sun et al, 2010) e com crianças e adolescentes (Harrington et al, 2013). Contudo, em outro estudo o ponto médio e o menor perímetro do abdômen foram mais fortemente associados a diversos parâmetros de risco metabólicos (pressão arterial, lipídios séricos, glicemia, insulinemia/resistência à insulina) (Jonhson et al, 2010). Em adultos, o ponto médio e a incisão umbilical foram os pontos anatômicos de melhor performance para identificar alterações nos componentes da síndrome metabólica, tanto em homens quanto em mulheres (Lin et al, 2012). Por outro lado, em revisão sistemática foi observado que as diferenças em oito protocolos de aferição da cintura não alterou substantivamente a relação entre perímetro de cintura com morbidade e mortalidade cardiovascular em adultos e idosos (Ross et al, 2008).

O emprego de pontos ósseos fixos pode minimizar erros quando comparado à determinação subjetiva do local apropriado, além de ser mais confiável na obtenção de medidas antes e após redução de peso (Ross et al, 2008). É importante ressaltar que a aferição do ponto médio requer a apalpação e a marcação de dois pontos anatômicos, sendo um método que consome mais tempo (Wang et al, 2003; Alvarado et al, 2009), além do que a aferição deste ponto anatômico em indivíduos com excesso de peso pode ser mais dificultada (Vasques et al, 2009; Jonhson et al, 2010). O perímetro na incisão umbilical, por sua vez, é uma medida fácil de ser localizada e que não necessita de apalpação, mas por outro lado, corresponde a uma massa de tecido maleável que pode variar com o crescimento e com a perda/e ou ganho de peso (Jonhson et al, 2010).

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, o DXA não informa sobre o tecido adiposo visceral e subcutâneo, portanto, não foi possível estabelecer qual localização anatômica está mais relacionada a cada tipo de tecido. Em segundo lugar, os efeitos de estilo de vida e raça não foram avaliados. A classificação racial pode ser imprecisa, devido à mistura de raças na população brasileira. Por fim, o desenho transversal não permite estabelecer relações de causa-efeito entre os fatores de risco cardiovasculares e PC. Por outro lado, os pontos fortes deste estudo incluem a avaliação de uma amostra representativa de escolares, o uso de protocolos padronizados para medir PC e DXA, a realização de todas as aferições por um único avaliador treinado, e a avaliação de biomarcadores de risco que permitem a análise mais abrangente dos dados. Pesquisas adicionais devem considerar o uso de um desenho longitudinal em outras populações para identificar o melhor ponto anatômico de perímetro da cintura.

Conclusão

No presente estudo, a magnitude do perímetro da cintura foi influenciada pelo ponto anatômico de aferição independentemente do sexo e da fase da adolescência, e tais diferenças

podem ter importantes implicações no diagnóstico da obesidade abdominal. A localização do ponto anatômico não influenciou na sua relação com a adiposidade e risco cardiometabólico na fase inicial da adolescência, mas nas fases intermediária e final o ponto médio e o ponto na incisão umbilical foram os melhores indicadores da adiposidade central. De forma geral, os quatro pontos anatômicos avaliados foram igualmente bons preditores do risco cardiometabólico, comparados ao DXA. Tendo em vista a conveniência do emprego da mesma medida em toda a adolescência, nossos achados contribuem para a utilização de protocolos mais específicos e dão suporte preliminar de que o ponto médio e o ponto na incisão umbilical sejam medidas mais efetivas para aplicação na rotina clínica de avaliação da obesidade juvenil.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os adolescentes e seus pais/responsáveis que permitiram o envolvimento neste trabalho, tornando-o possível. Ao CNPq (Nº 485986/2011-6) e à FAPEMIG (APQ-00872-12) pelo financiamento deste projeto, e a CAPES pela bolsa de doutorado concedida ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição.

Contribuição dos autores

PFP e HHMH: análise dos dados e redação do trabalho. PFP, FRF e ERF: desenho e coleta de dados. MCGP E SCCF: desenho do estudo e análise de dados. SEP: desenho do estudo, financiamento, análise de dados e redação do trabalho. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

Alvarado VJ, Mayorga E, Molina S, Solomons NW. Correspondence of two procedures to measure abdominal circumference in a convenience sample of urban, middle-class schoolchildren in Guatemala City. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19(1):14-21.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2006;43-48.

Asayama K, Oguni T, Hayashi K, Dobashi K, Fukunaga Y, Kodera K et al. Critical value for the index of body fat distribution based on Waist and hip circumferences and stature in obese girls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1026-1031.

Bosy-Westphal A, Booke C, Blocker T, Kossel E, Goele K, Later W et al. Measurement Site for Waist Circumference Affects Its Accuracy As an Index of Visceral and Abdominal Subcutaneous Fat in a Caucasian Population. *J Nutr* 2010;140:954-961.

Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin ADEA. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics: Champaign; 1988. p.39-54.

Callegari-Jacques SM. Bioestatística: princípios e aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003. 506p.

Cameron, N. The measurement of Human Growth. Ed. Croom Helm. 1984. 182p.

Camhi SM, Kuo J, Young DR. Identifying Adolescent Metabolic Syndrome Using Body Mass Index and Waist Circumference. *Prev Chronic Dis* 2008;5(4).

Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64(1):12-7.

Celafisc. Questionário internacional de atividade física - IPAQ (versão curta). Available from: <<http://www.celafiscs.institucional.ws/65/questionarios.html>> [2011 Sep 28].

Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Azizi F. Prevalence of the hypertriglyceridemic Waist phenotype in Iranian adolescents. *Am J Prev Med* 2006;30: 52-58.

Fang J, Zhang JP, Luo CX, Yu XM, Lv LQ. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance. *Int J Med Sci* 2010;7(5):278-283.

Foo LH, Teo PS, Abdullah NF, Aziz ME, Hills AP. Relationship between anthropometric and dual energy X-ray absorptiometry measures to assess total and regional adiposity in Malaysian adolescents. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22(3):348-356.

Gillum RF. Distribution of waist-to-hip ratio, other indices of body fat distribution and obesity and associations with HDL cholesterol in children and young adults aged 4-19 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:556-563.

Guedes DP, Lopes CC, Guedes JERP. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(2).

Harrington DM, Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Waist circumference measurement site does not affect relationships with visceral adiposity and cardiometabolic risk factors in children. *Pediatr Obes* 2013;8(3):199-206.

Horlick M, Hediger M. Measurement matters. Editorials. *J Pediatr* 2010;156:178-179.

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|viosa|censo-demografico-2010;-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acesso em: [02 Out 2011].

Johnson ST, Kuk JL, Mackenzie KA, Huang TTK, Rosychuk RJ, Ball GDC. Metabolic Risk Varies According to Waist Circumference Measurement Site in OverWeight Boys and Girls. *J Pediatr* 2010;156:247-52.

Khoury M, Manlhiot C, McCrindle BW. Role of the Waist/Height Ratio in the Cardiometabolic Risk Assessment of Children Classified by Body Mass Index. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1-10.

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.

Lemoncito MV, Paz-Pacheco E, Lim-Abraham MA, Jasul G, Isip-Tan IT, Sison CM. Impact of Waist Circumference Measurement Variation on the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Philippine Journal of Internal Medicine* 2010; 48(3): 1-17.

Lin C, Yu S, Wu B, Chang D. Measurement of Waist circumference at different sites affects the detection of abdominal obesity and metabolic syndrome among psychiatric patients. *Psychiatry Research* 2012; 197:322-326.

Lohman T. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.

Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, Taconis J, Cooper R, Cremades B et al. The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Am J Hypertens* 1998;11:418-424

Mason C, Katzmarzyk PT. Variability in waist circumference measurements according to anatomic measurement site. *Obesity* 2009;17(9):1789-95.a

Mason C, Katzmarzyk PT. Effect of the site of measurement of waist circumference on the prevalence of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103(12):1716-20.b

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-419.

McCarthy HD, Jarrett KV, Crawley HF. The development of Waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:902-907.

McCarthy HD. Conference on “Childhood nutrition and obesity: current status and future challenges” Symposium 2: Data collection. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014; 1-8.

Mindell JS, Dinsdale H, Ridler C, Rutter HR. Changes in Waist circumference among adolescents in England from 1977/1987 to 2005-2007. *Public Health* 2012;126:695-701.

Moraes ACF, Fadoni RP, Ricardi LM, Souza TC, Rosaneli CF, Nakashima ATA et al. Prevalence of abdominal obesity in adolescents: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:69-77.

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 No. 12-7486A, 2012.

NHLBI Obesity Education Initiative. The practical guide: Identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health (NIH Publication Number 004084), 2000.

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.

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.

Pinto KA, Priore SE, de Carvalho KM. Metabolic parameters and risk factors associated with abdominal obesity among female adolescents in public schools in the Distrito Federal (Brazil). *Arch Latinoam Nutr*. 2011;61(1):55-65.

Rosini N, Machado MJ, Webster I, Moura SAZO, Cavalcante LS, da Silva EL. Simultaneous prediction of hyperglycemia and dyslipidemia in school children in Santa Catarina State, Brazil based on Waist circumference measurement. *Clinical Biochemistry* 2013.

Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT et al. Does the relationship between Waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for Waist circumference? *Obes Rev* 2008;9:312-25.

Rudolf MC, Walker J, Cole TJ. What is the best Way to measure Waist circumference? *Int J Pediatr Obes* 2007;2:58-61.

Schröder H, Ribas L, Koebrick C, Funtikova A, Gomez SF, Fíto M et al. Prevalence of Abdominal Obesity in Spanish Children and Adolescents. Do We Need Waist Circumference Measurements in Pediatric Practice? *Plos one*, 2014.

Semiz S, Ozgoren E, Sabir N. Comparison of ultrasonographic and anthropometric methods to assess body fat in childhood obesity. *Int J Obes* 2007;31:53-58.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(6):1-36.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1):1-51.

Spolidoro JV, Filho MLP, Vargas LT, Santana JC, Pitrez E, Hauschild JA et al. Waist circumference in children and adolescents correlate With metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clinical Nutrition* 2013;32:93-97.

Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic Risk Factors and Fat Distribution in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2014;164:560-5.

Sun Q, van Dam RM, Spiegelman D, Heymsfield SB, Willet WC, Hu FB. Comparison of Dual-Energy X-Ray Absorptiometric and Anthropometric Measures of Adiposity in Relation to Adiposity-Related Biologic Factors. *Am J Epidemiol* 2010;172(12):1442-1454.

Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of Waist circumference, Waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-495.

The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.

Vasques ACJ, Rosado LEFP, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Geloneze B et al. Diferentes Aferições do Diâmetro Abdominal Sagital e do Perímetro da Cintura na Predição do HOMA-IR. *Arq Bras Cardiol* 2009; 1-8.

Vatanparast H, Chilibeck PD, Cornish SM, Little JP, Paus-Jenssen LS, Case AM, Biem HJ. DXA-derived Abdominal Fat Mass, Waist Circumference, and Blood Lipids in Postmenopausal Women. *Obesity* 2009;17:1635-40.

Wang J. Standardization of Waist circumference reference data. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 3-4.

WHO. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector. Geneva: World Health Organization; 2005.

WHO. Growth reference 5-19 years. Available from: http://who.org.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html [2013 Sep 10]; 2007.

WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.

Willians DP, Going SB, Lohman TH, Harsha DW, Snnivasan SR, Webber LS et al. Body Fatness and Risk for Elevated Blood Pressure, Total Cholesterol, and Serum Lipoprotein Ratios in Children and Adolescents. *Am J Public Health* 1992; 82:358-366.

Willis LH, Slentz CA, Houmard JA, Johnson JL, Duscha BD, Aiken LB, et al. Minimal versus umbilical waist circumference measures as indicators of cardiovascular disease risk. *Obesity* 2007;15:753-9.

Yan W, Yao H, Dai J, Cui J, Chen Y, Yang X et al. Waist Circumference Cutoff Points in School-aged Chinese Han and Uyghur Children. *Obesity* 2008;16:1687–1692.

Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299–306.

Zwiauer K, Widhalm K, Kerbl B. Relationship between body fat distribution and blood lipids in obese adolescents. *Int J Obes* 1990;14:271-277.

6.3) Capítulo 3

Artigo original 2

Indicadores antropométricos para identificar síndrome metabólica e fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: uma comparação entre as três fases da adolescência

Título resumido: Antropometria e fenótipos de risco cardiovascular

Jornal de submissão: Revista Paulista de Pediatria (Qualis: B2; Fator de impacto: 0,217)

Patrícia F. Pereira, Franciane R. de Faria, Eliane R. de Faria, Helen Hermana M. Hersmsdorff, Maria do Carmo G. Peluzio, Sylvia do Carmo C. Franceschini, Silvia E. Priore

Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brasil.

Correspondência: Patrícia Feliciano Pereira. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs s/n, Viçosa (MG) 36570-900, Brasil.

E-mail: patricia.feliciano@ufv.br

Número total de palavras (texto): 2825

Número total de palavras (resumo): 249

Resumo

Objetivo: Determinar a ocorrência de síndrome metabólica (SM) e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (CH) em uma amostra representativa de adolescentes; bem como, estabelecer qual indicador antropométrico melhor identifica SM e CH, de acordo com gênero e a fase da adolescência. **Métodos:** Este estudo transversal contou com 800 adolescentes (414 meninas) de 10 a 19 anos. Indicadores antropométricos [índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura (PC), relação cintura/estatura (RCE), relação cintura/quadril e relação pregas cutâneas centrais/periféricas (RCP)] foram determinados usando protocolos padronizados. Para diagnóstico da SM, foi utilizada a proposta de Ferranti *et al* (2004). A CH foi definida pela presença simultânea de PC aumentado (>percentil 75 por idade e sexo) e triglicerídeos elevados (> 100 mg/dL). A capacidade dos indicadores antropométricos foi avaliada por meio da curva *Receiver Operating Characteristic*. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010). **Resultados:** A prevalência de SM foi idêntica a de CH (6,4%), sem diferenças entre os gêneros e entre as fases da adolescência. O PC apresentou maior área abaixo da curva (AUC) no diagnóstico da SM, exceto para meninos na fase final para os quais a RCE exibiu melhor desempenho. No diagnóstico da CH, o PC também apresentou maior AUC, exceto para os meninos nas fases inicial e final, nos quais a RCE obteve maior AUC. A RCP apresentou as menores AUC, tanto para a presença de SM quanto da CH. **Conclusão:** o PC e a RCE constituem os indicadores antropométricos de melhor desempenho para identificar SM e CH em ambos os sexos e nas três fases da adolescência, o que reforça a importância de se incorporar a aferição desta medida na rotina clínica pediátrica.

Palavras chaves: antropometria, adolescente, obesidade abdominal, síndrome X Metabólica, cintura hipertrigliceridêmica.

Introdução

As doenças crônicas não transmissíveis são consideradas a principal causa de mortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento (*World Health Organization*, 2014), e estão aumentando rapidamente nestes últimos (Kelishadi, 2007). No Brasil, estas doenças correspondem a cerca de 70% da mortalidade (Brasil, 2011).

A síndrome metabólica (SM) é definida como um conjunto de alterações que incluem obesidade central, dislipidemias, hiperglicemia, resistência à insulina e hipertensão arterial (Alberti et al, 2009). O fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (CH), um dos componentes da SM, é identificado pela presença simultânea de perímetro da cintura (PC) e concentrações de triglicerídeos elevados (Lemieux et al, 2000). Ambos os fenótipos são importantes preditores das doenças cardiovasculares (Kelishadi, 2007), contudo a CH constitui um método mais simples para triagem de indivíduos com risco cardiometabólico aumentado (Alavian et al, 2007).

A prevalência de SM e CH vêm sendo amplamente investigada em adultos (Lemieux et al, 2000; Alberti et al, 2009; Rogowski et al, 2009; Radenkovic et al, 2011; Samadi et al, 2013; Li et al, 2014), mas estudos com crianças e adolescentes são limitados (Esmailzadeh et al, 2006; Alavian et al, 2007; Conceição-Machado et al, 2013). Pesquisas conduzidas no Irã com crianças e adolescentes de 6 a 18 anos, relataram prevalência de 14 e 8,5% de SM e CH, respectivamente (Kelishadi et al, 2006; Alavian et al, 2007). Esmailzadeh et al (2006) observaram prevalência de SM de 10,1% em adolescentes de 10 a 19 anos (10,3% nos meninos e 9,9% nas meninas) e 6,5% de CH (7,3% nos meninos e 5,6% nas meninas). Recentemente, encontrou-se prevalência de CH de 7,2% em adolescentes de 11 a 17 anos da cidade de Salvador/Bahia no Brasil (Conceição-Machado et al, 2013).

Diante da escassez de dados sobre o fenótipo CH na população adolescente e das evidências que a prevalência de SM em pediatria vem aumentando (Kelishadi, 2007), com tendência a persistir na vida adulta (de Ferranti et al, 2004), torna-se necessário estabelecer qual o melhor indicador de distribuição da gordura corporal que permite identificar precocemente adolescentes em risco para estabelecer intervenções e melhorar a saúde cardiovascular futura (McCarthy, 2014). Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de SM e do fenótipo CH em uma amostra representativa de adolescentes, bem como estabelecer qual indicador antropométrico melhor identifica a SM e o fenótipo CH, de acordo com gênero e fase da adolescência.

Métodos

Desenho e população de estudo

Estudo transversal, que compõe uma investigação mais ampla realizada com adolescentes de 10 a 19 anos, de ambos os sexos, extraídos da população escolar rural e urbana, pública e privada (5º ano do ensino fundamental ao 3º ano do médio) do município de Viçosa/MG. O tamanho amostral foi calculado utilizando-se o programa Epi Info, versão 6,04. Considerando-se a população na faixa etária de 10 a 19 anos e 11 meses residente no município no último censo, no total de 11.898 (IBGE, 2010), a prevalência esperada de 50% (Luis e Magnanini, 2003), visto que o estudo considera como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovasculares, 5% de variabilidade aceitável e 99% de nível de confiança. A este se acrescentou 20% para controle de possíveis fatores de confusão, chegando a 796 adolescentes.

Os critérios de inclusão foram: não fazer uso regular de medicamentos que alterassem a glicemia, insulinemia, o metabolismo lipídico e/ou níveis pressóricos; não participar de programa de redução e controle de peso; não fazer uso regular de diuréticos/laxantes e não estar grávida ou já ter engravidado. Os adolescentes que atendiam os critérios de inclusão e que fizeram parte do estudo foram subdivididos por sexo e agrupados por intervalos etários (10 a 13 anos: fase inicial; 14 a 16 anos: fase intermediária; 17 a 19 anos: fase final) (*World Health Organization*, 2005).

Os alunos foram selecionados entre aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), por meio de sorteio aleatório simples, respeitando a proporção de alunos de cada idade, em cada escola. Quando um participante recusou-se a participar em qualquer uma das fases de estudo ou desistiu, outro estudante foi selecionado para substituí-lo. Todos os participantes e seus pais/ responsáveis, no caso de voluntários menores de 18 anos, assinaram o TCLE, de acordo com a Declaração de Helsinki e com as normas da *Resolução nº. 466/2012* do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. Nº 0140/2010).

A coleta de dados ocorreu entre 7:00h e 9:00h na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, por profissionais qualificados e previamente treinados.

Avaliação antropométrica

O peso e altura foram aferidos mediante técnicas internacionais padronizadas com os adolescentes descalços e usando roupas leves (Lohman, 1988), utilizando-se de uma balança digital eletrônica (LC 200PP, Marte®, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil (Altuxata®,

Belo Horizonte, Brasil). O IMC foi calculado por meio da razão entre o peso corporal (kg) e estatura (m^2).

O PC foi aferido no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca, no plano horizontal e no final de uma expiração normal. O perímetro do quadril (PQ) foi verificado na região glútea sobre roupas leves, sendo circundado o maior perímetro horizontal entre a cintura e os joelhos (Lohman, 1988). Todas as aferições foram realizadas em duplicata por um único avaliador treinado, aceitando-se variações de 0,5 cm e calculada a média entre os valores, com uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica (Cardiomed®, São Luiz, MA, Brasil). A seguir, calculou-se a relação cintura estatura (RCE) e a relação cintura quadril (RCQ) pela divisão do PC (cm) pela estatura (cm) e pelo PQ (cm), respectivamente.

As pregas cutâneas subescapular, supra ilíaca, tricipital e bicipital foram verificadas no lado direito do corpo e todas as medidas foram tomadas três vezes de forma não consecutiva (utilizou-se a média) por um único avaliador treinado e o equipamento *Lange Skinfold Caliper* (Cambridge Scientific, Cambridge, MA, EUA) (Lohman, 1988). Considerou-se prega cutânea periférica a soma das pregas tricipital e bicipital, e como central ou troncular, o somatório da subescapular e supra ilíaca, a partir das quais calculou-se a relação RCP (razão prega cutânea central ou troncular/prega cutânea periférica) (Warnberg et al, 2006).

Avaliação bioquímica e pressão arterial

As amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12 horas, em veia anti-cubital e o soro foi separado por centrifugação a 2225 x g por 15 minutos, à temperatura ambiente (2–3 Sigma, Sigma Laborzentrifugen, OsterodeamHarz, Germany). A glicemia foi medida pelo método glicose oxidase usando o equipamento *Cobas Mira Plus* (Roche Diagnostics, GmbH, Montclair, NJ, USA). As concentrações de HDL e triglicerídeos (TG) foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus* (Roche Diagnostics GmbH, Montclair, NJ, USA) (Roche Corp.).

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi aferida após repouso mínimo de 15 minutos, utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron® Model HEM-741 CINT, Quioto, KYT, Japão) e manguito de tamanho adequado ao perímetro do braço. A medida foi repetida duas vezes no braço com maior valor de pressão, com intervalo de 1 minuto entre elas, e foi utilizada a média das duas últimas medidas (Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2010).

Definição da síndrome metabólica e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

Para o diagnóstico da SM empregou-se a definição proposta por de Ferranti et al (2004), a qual baseia-se na presença de três dos seguintes critérios: PC > percentil 75 segundo sexo e idade da própria população; HDL < 50 mg/dL (exceto para meninos de 15 a 19 anos, nos quais usou-se < 45 mg/dL); TG $\geq$ 100 mg/dL; PAS/PAD > percentil 90 por sexo, idade e altura; e glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL. Deve-se notar que o critério de Ferranti et al (2004) propõe glicemia $\geq$ 110, e optamos por utilizar a recomendação mais recente da Associação Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, 2006).

O fenótipo CH foi definido utilizando os pontos de corte para definição da SM. A presença simultânea do perímetro da cintura aumentado ($\geq$ percentil 75 por idade e sexo da própria população estudada) e de concentrações séricas elevadas de TG ($\geq$ 100 mg/dL) foi considerada CH (Hobkirk et al, 2013).

Análise estatística

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação, no *Microsoft Office Excel* 2007 e para as análises estatísticas foram utilizados os programas *SPSS for Windows*, versão 20.0 e *MedCalc* versão 9.3. O teste de Kolmogorov Smirnov, métodos gráficos (ex: histogramas) e o coeficiente de assimetria (*Skewness* > 1: assimétrico) foram utilizados para avaliar as variáveis quanto à normalidade. As variáveis antropométricas, clínicas e metabólicas foram comparadas entre as fases por ANOVA seguida do *post hoc* de Tukey ou pelo teste de Kruskal-Wallis seguido por Mann-Whitney com correção de Bonferroni para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. Para as comparações entre os sexos utilizou-se o Test t de Student ou de Mann Whitney para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente.

A ocorrência da SM e CH, bem como de seus componentes individuais, foi comparada entre as fases e entre os sexos através do teste do qui quadrado de Pearson.

Adicionalmente, foram elaboradas curvas ROC (*receiver operator characteristic*) e calculou-se a área abaixo da curva (AUC), a fim de identificar o melhor indicador antropométrico associado à SM e ao fenótipo CH, bem como, para calcular o ponto de corte ótimo, sensibilidade e especificidade para os indicadores antropométricos avaliados.

Resultados

Os adolescentes estudados incluíram 414 meninas e 383 meninos com idade média de 14,72 (desvio-padrão= 2,95). As características antropométricas, clínicas e metabólicas são apresentadas na tabela 1.

As meninas tiveram maiores valores de PQ, RCE, RCP, HDL e PAD comparadas aos meninos. Estes apresentaram maiores valores de glicemia e PAS. Os parâmetros IMC, PC, TG e idade não diferiram entre os sexos. Algumas variáveis não se modificaram com a idade, sendo RCE e HDL nas meninas e RCE, TG e PAD nos meninos. Comparando as fases da adolescência, observa-se que no sexo feminino a intermediária e final não diferem entre si (fase inicial<fase intermediária=fase final), enquanto que de forma geral nos meninos os parâmetros diferem entre as fases (fase inicial<fase intermediária<fase final, exceto glicemia, que diminuiu da fase intermediária para a final).

Tabela 1. Características (média±desvio padrão) dos adolescentes de acordo com gênero e fase de idade.

	Fase da Adolescência			
	Inicial	Intermediária	Final	Total
<i>Meninas</i>				
N	157	134	123	414
Idade (anos)	11,57 (1,07)*	15,67 (0,94) [†]	18,17 (0,65) [‡]	14,86 (2,90) ^c
IMC (kg/m ²)	18,80 (3,37)*	21,59 (3,99)	21,19 (3,32) [‡]	20,41 (3,78) ^c
PC (cm)	68,82 (9,66)*	76,22 (9,15)	75,48 (9,10) [‡]	73,20 (9,92) ^c
PQ (cm)	79,67 (9,17)*	93,01 (9,02)	92,88 (8,01) [‡]	87,91 (10,89) ^c
RCQ	0,86 (0,05)*	0,82 (0,05)	0,81 (0,05) [‡]	0,83 (0,06) ^c
RCE	0,46 (0,06)	0,47 (0,06)	0,47 (0,06)	0,47 (0,06)
RCP	1,61 (0,59)*	1,78 (0,44)	1,86 (0,48) [‡]	1,74 (0,52) ^c
Glicemia (mg/dL)	86,08 (6,55)*	82,49 (6,79)	81,74 (5,93) [‡]	83,63 (6,73) ^c
HDL (mg/dL)	52,56 (12,31)	51,35 (11,75)	51,86 (11,73)	51,96 (11,94)
TG (mg/dL)	78,70 (37,24)	71,38 (35,57)	67,54 (31,27) [‡]	73,01 (35,25) ^c
PAS (mmHg)	95,59 (9,93)*	99,61 (7,57)	100,86 (8,30) [‡]	98,46 (9,02) ^c
PAD (mmHg)	60,61 (7,42)	61,79 (6,75)	63,48 (6,79) [‡]	61,85 (7,10) ^c
<i>Meninos</i>				
N	179	95	112	386
Idade (anos)	11,71 (1,13)*	15,56 (0,89) [†]	18,29 (0,83) [‡]	14,57 (3,01) ^c
IMC (kg/m ²)	18,34 (3,73)*	20,88 (3,32) [†]	22,25 (3,85) [‡]	20,10 (4,04) ^c
PC (cm)	67,10 (10,61)*	74,47 (9,27)	77,79 (9,96) [‡]	72,02 (11,14) ^c
PQ (cm)	75,72 (9,73)*	89,40 (8,71) [†]	92,77 (9,22) [‡]	84,04 (12,18) ^c
RCQ	0,88 (0,04)*	0,83 (0,05)	0,84 (0,04) [‡]	0,86 (0,05) ^c
RCE	0,45 (0,06)	0,44 (0,05)	0,45 (0,05)	0,45 (0,06)
RCP	1,34 (0,47)*	1,67 (0,49) [†]	1,94 (0,54) [‡]	1,59 (0,56) ^c
Glicemia (mg/dL)	86,74 (6,56)	86,68 (6,23) [†]	83,74 (6,73) [‡]	85,86 (6,65) ^c
HDL (mg/dL)	51,31 (13,72)*	46,77 (11,01)	46,42 (10,48) [‡]	48,77 (12,41) ^c
TG (mg/dL)	69,54 (33,53)	66,56 (38,55)	66,88 (31,30)	68,03 (34,16)
PAS (mmHg)	96,17 (10,33)*	103,98 (10,50) [†]	110,21 (8,56) [‡]	102,17 (11,57) ^c
PAD (mmHg)	58,18 (6,85)	58,66 (7,92)	59,75 (8,08)	58,76 (7,50)
<i>Total</i>				
N	336	229	235	800
Idade (anos)	11,64 (1,10)*	15,63 (0,92) [†]	18,22 (0,74) ^{b‡}	14,72 (2,95) ^c
IMC (kg/m ²)	18,55 (3,57)*	21,30 (3,74)	21,69 (3,61) [‡]	20,26 (3,91) ^c
PC (cm)	67,91 (10,20)*	75,50 (9,22)	76,58 (9,56) [‡]	72,63 (10,53) ^c
PQ (cm)	77,57 (9,66)*	91,52 (9,05)	92,83 (8,59) [‡]	86,04 (11,68) ^{bc}
RCQ	0,87 (0,05) ^{b*}	0,82 (0,05)	0,82 (0,05) [‡]	0,84 (0,05) ^{bc}
RCE	0,45 (0,06)	0,46 (0,06)	0,46 (0,06)	0,46 (0,06) ^b
RCP	1,46 (0,54) ^{b*}	1,74 (0,46) [†]	1,90 (0,51) [‡]	1,67 (0,56) ^{bc}
Glicemia (mg/dL)	86,43 (6,55)*	84,23 (6,87) [†]	82,69 (6,39) ^{a‡}	84,70 (6,77) ^{bc}
HDL (mg/dL)	51,90 (13,08)	49,45 (11,65)	49,27 (11,46) [‡]	50,42 (12,26) ^{bc}
TG (mg/dL)	73,82 (35,55)	69,38 (36,83)	67,23 (31,21)	70,61 (34,79)
PAS (mmHg)	95,90 (10,13)*	101,42 (9,14) ^{b†}	105,32 (9,63) [‡]	100,25 (10,48) ^{bc}
PAD (mmHg)	59,32 (7,21)	60,49 (7,40)	61,70 (7,65) [‡]	60,35 (7,45) ^{bc}

IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; PQ: perímetro do quadril; RCQ: relação cintura/quadril; RCE: relação cintura/estatura; RCP: relação pregas centrais/periféricas; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. ^a p < 0,05 entre gêneros, ^b p < 0,01 entre gêneros, ^c p < 0,01 entre fases.

[†]Diferenças entre fase inicial e intermediária; [†] diferenças entre fase intermediária e final; [‡] diferenças entre fase inicial e final.

A tabela 2 indica a presença da SM, do fenótipo CH e dos seus componentes, de acordo com o gênero e fase da adolescência. A prevalência de SM foi idêntica a de CH (6,4%), sem diferenças entre os gêneros e entre as fases da adolescência. Dentre os componentes da SM, o mais prevalente foi baixo HDL. Em relação ao fenótipo CH, a prevalência de obesidade abdominal foi superior a de hipertrigliceridemia. A prevalência de pressão arterial elevada foi maior nos meninos ($p<0,01$), enquanto que a hipertrigliceridemia foi mais prevalente nas meninas ($p<0,01$).

Tabela 2. Prevalência de síndrome metabólica, cintura hipertrigliceridêmica e componentes individuais, de acordo com gênero e fase da adolescência.

Fase		Cintura ≥P75 n (%)	TG elevado n (%)	HDL baixo n (%)	Glicemia elevada n (%)	PA elevada n (%)	SM n (%)	CH n (%)
Meninas	Inicial (n=157)	38 (24,2)	35 (22,3)	70 (44,6)	3 (1,9)	4 (2,5)	15 (9,5)	11 (7,0)
	Intermediária (n=134)	34 (25,4)	22 (16,4)	64 (47,8)	0 (0)	2 (1,5)	7 (5,2)	9 (6,7)
	Final (n=123)	31 (25,2)	16 (13,0)	50 (40,7)	0 (0)	1 (0,8)	5 (4,1)	6 (4,9)
	Total (n= 414)	103 (24,9)	73 (17,6) ^d	184 (44,4)	3 (0,7)	7 (1,7) ^d	27 (6,5)	26 (6,3)
Meninos	Inicial (n=179)	134 (25,1)	22 (12,3)	88 (49,2)	1 (0,6)	6 (3,4)	14 (7,8)	12 (6,7)
	Intermediária (n=95)	24 (25,3)	10 (10,5)	45 (47,4)	1 (1,0)	6 (6,3)	4 (4,2)	5 (5,3)
	Final (n=112)	29 (25,9)	13 (11,6)	49 (43,8)	1 (0,9)	4 (3,6)	6 (5,4)	8 (7,1)
	Total (n=386)	98 (25,4)	45 (11,7) ^d	182 (47,2)	3 (0,8)	16 (4,2) ^d	24 (6,2)	25 (6,5)
Total	Inicial (n=336)	83 (24,7)	57 (16,9)	158 (47,0)	4 (1,2)	10 (2,9)	29 (8,6)	23 (6,9)
	Intermediária (n=229)	58 (25,3)	32 (13,9)	109 (47,6)	1 (0,4)	8 (3,5)	11 (4,8)	14 (6,1)
	Final (n=235)	60 (25,5)	29 (12,3)	99 (42,1)	1 (0,4)	5 (2,1)	11 (4,7)	14 (5,9)
	Total (n=800)	201 (25,1)	118 (14,8)	366 (45,8)	6 (0,8)	23 (2,9)	51 (6,4)	51 (6,4)

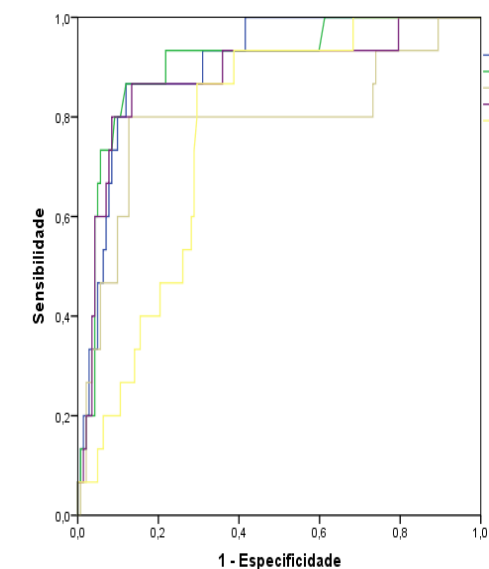
SM: síndrome metabólica; CH: cintura hipertrigliceridêmica; P: percentil; TG: triglicerídeos. HDL: lipoproteína de alta densidade; PA: pressão arterial. ^a p<0,05 entre grupos de idade; ^b p<0,01 entre grupos de idade; ^c p<0,05 entre gêneros; ^d p<0,01 entre gêneros.

Quando avaliou-se qual indicador antropométrico exibiu melhor desempenho na predição da SM e CH, o PC apresentou os maiores valores absolutos de AUC em todas as análises, exceto para meninos nas fase inicial e final no diagnóstico da CH e para meninos na fase final no diagnóstico da SM nos quais a RCE apresentou maior valor absoluto de AUC. Por sua vez, a RCP obteve as menores AUCs para a presença tanto de SM quanto da CH (**Tabela 3**). As AUCs foram calculadas mediante as curvas ROC (**Figuras 1 e 2 suplementares**).

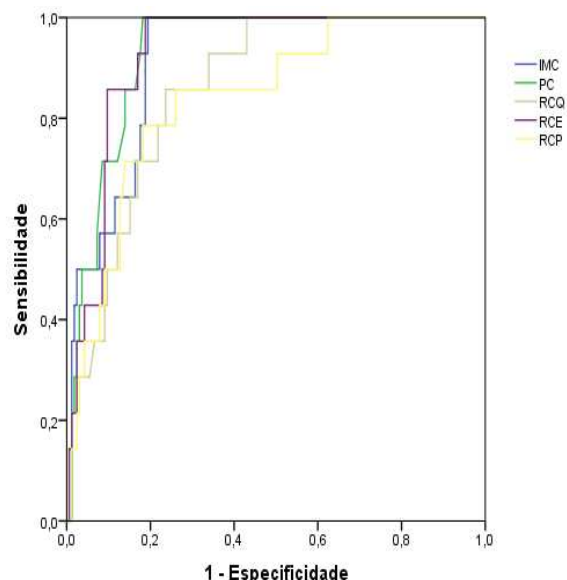
Tabela 3. Áreas abaixo da curva (IC 95%) dos indicadores antropométricos como preditores da síndrome metabólica e do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica.

Gênero	Fase	IMC	PC	RCQ	RCE	RCP
SM						
Meninas	Inicial	0,906 (0,849; 0,946) ^b	0,906 (0,849; 0,946) ^b	0,789 (0,717; 0,850) ^b	0,881 (0,819; 0,927) ^b	0,767 (0,693; 0,831) ^b
	Intermediária	0,778 (0,699; 0,846) ^a	0,835 (0,761; 0,894) ^b	0,706 (0,622; 0,782)	0,818 (0,742; 0,879) ^b	0,733 (0,650; 0,806) ^a
	Final	0,763 (0,678; 0,835) ^a	0,902 (0,835; 0,948) ^b	0,961 (0,910; 0,987) ^b	0,864 (0,790; 0,919) ^b	0,595 (0,503; 0,682)
Meninos	Inicial	0,914 (0,863; 0,951) ^b	0,929 (0,881; 0,962) ^b	0,861 (0,802; 0,908) ^b	0,924 (0,875; 0,958) ^b	0,839 (0,777; 0,890) ^b
	Intermediária	0,945 (0,878; 0,981) ^b	0,964 (0,904; 0,991) ^b	0,902 (0,824; 0,954) ^b	0,953 (0,889; 0,986) ^b	0,967 (0,908; 0,992) ^b
	Final	0,910 (0,841; 0,956) ^b	0,948 (0,889; 0,981) ^b	0,931 (0,867; 0,970) ^b	0,976 (0,928; 0,995) ^b	0,700 (0,607; 0,783)
CH						
Meninas	Inicial	0,926 (0,874; 0,962) ^a	0,959 (0,915; 0,984) ^a	0,944 (0,896; 0,975) ^a	0,954 (0,909; 0,981) ^a	0,815 (0,746; 0,873) ^a
	Intermediária	0,872 (0,815; 0,929)	0,917 (0,870; 0,965)	0,955 (0,920; 0,990)	0,970 (0,941; 0,999)	0,902 (0,852; 0,953)
	Final	0,994 (0,960; 0,998) ^b	1,000 (0,970; 1,000) ^b	0,917 (0,853; 0,959) ^b	0,999 (0,967; 1,000) ^a	0,575 (0,483; 0,664)
Meninos	Inicial	0,927 (0,878; 0,960) ^b	0,943 (0,898; 0,972) ^b	0,894 (0,839; 0,935) ^b	0,953 (0,911; 0,979) ^b	0,797 (0,730; 0,853) ^b
	Intermediária	0,967 (0,908; 0,992) ^b	0,978 (0,924; 0,997) ^b	0,984 (0,933; 0,998) ^b	0,977 (0,922; 0,996) ^b	0,885 (0,803; 0,941) ^b
	Final	0,965 (0,912; 0,990) ^b	0,961 (0,906; 0,988) ^b	0,867 (0,790; 0,924) ^b	0,977 (0,929; 0,996) ^a	0,512 (0,415; 0,607)

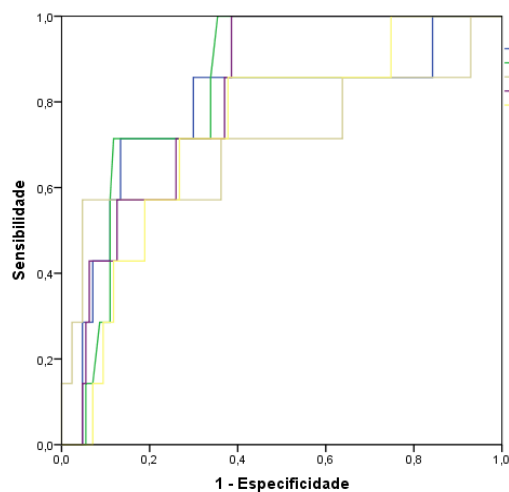
IC: intervalo de confiança; SM: síndrome metabólica; CH: cintura hipertrigliceridêmica; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; RCQ: relação cintura/quadril; RCE: relação cintura/estatura; RCP: relação pregas centrais/periféricas, ^a p<0,05, ^b p<0,01



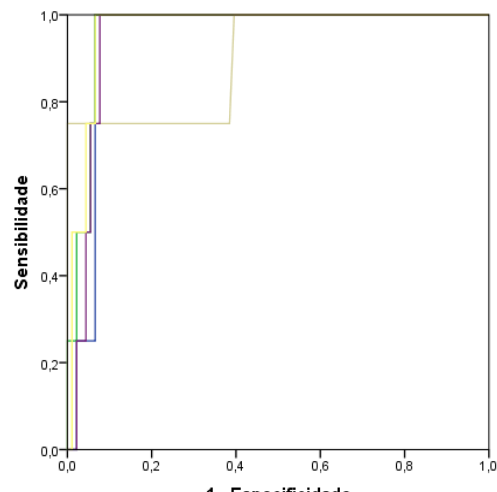
ROC: Meninas (10-13,9 anos)



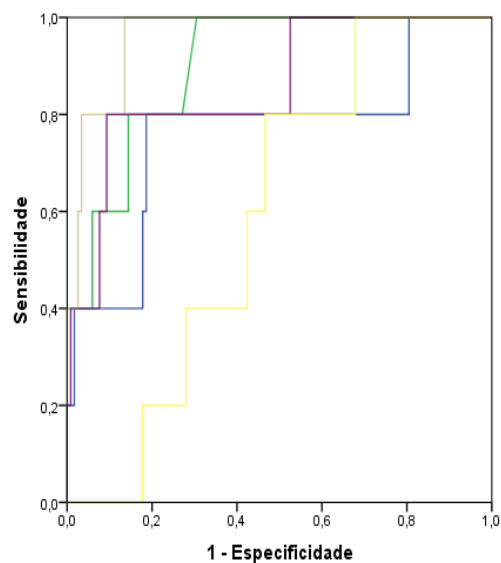
ROC: Meninos (10-13,9 anos)



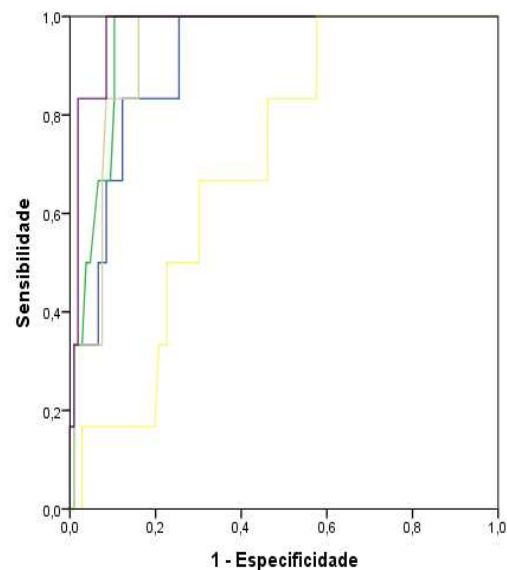
ROC: Meninas (14-16,9 anos)



ROC: Meninos (14-16,9 anos)

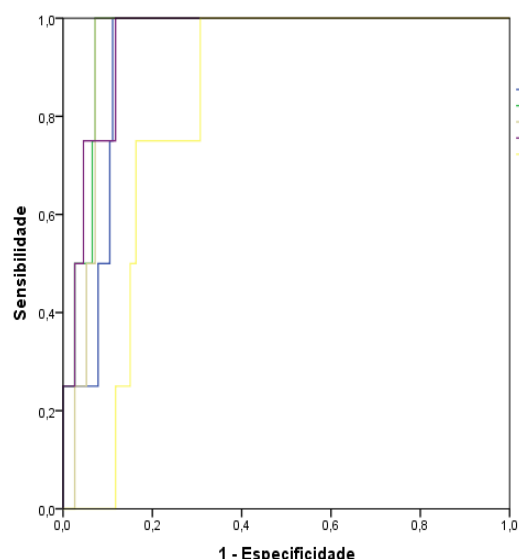


ROC: Meninas (17-19,9 anos)

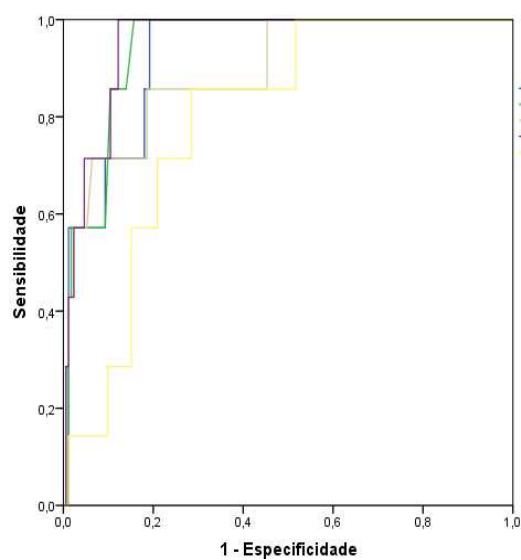


ROC: Meninos (17-19,9 anos)

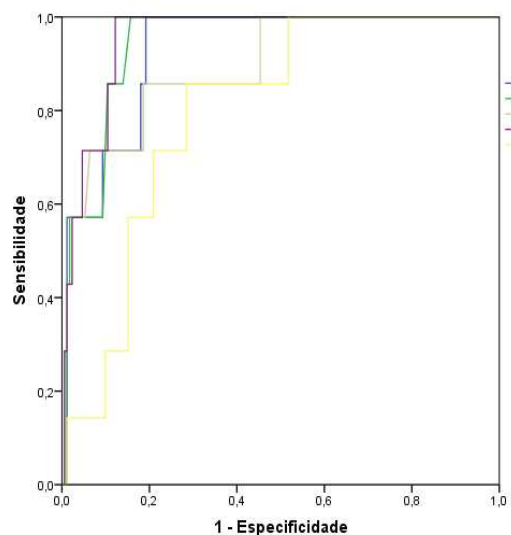
Figura 1. Curvas ROC para a síndrome metabólica de acordo com gênero e fase da adolescência. IMC: índice de massa corporal (kg/m^2); PC: perímetro da cintura (cm); RCQ: relação cintura quadril; RCE: relação cintura estatura; RCP: relação pregas centrais/periféricas.



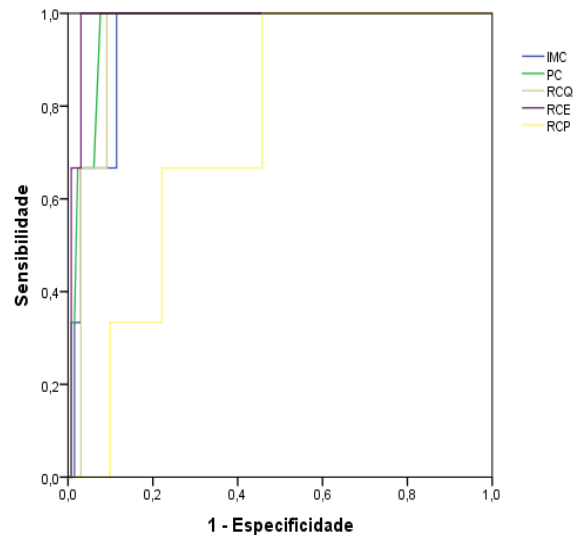
ROC: Meninas (10-13,9 anos)



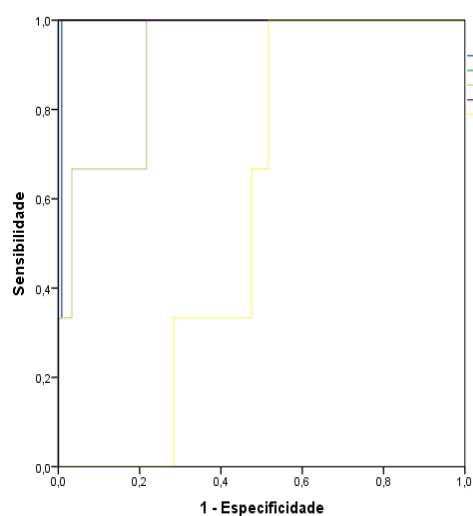
ROC: Meninos (10-13,9 anos)



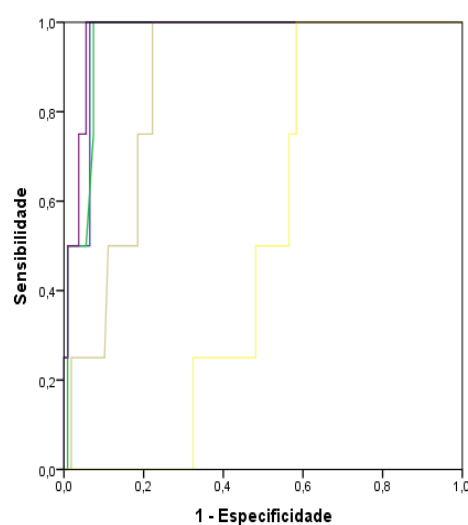
ROC: Meninas (14-16,9 anos)



ROC: Meninos (14-16,9 anos)



ROC: Meninas (17-19,9 anos)



ROC: Meninos (17-19,9 anos)

Figura 2. Curvas ROC para o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica de acordo com gênero e fase da adolescência. IMC: índice de massa corporal (kg/m^2); PC: perímetro da cintura (cm); RCQ: relação cintura/quadril; RCE: relação cintura/estatura; RCP: relação pregas centrais/periféricas.

Ademais, nós calculamos a sensibilidade, especificidade e pontos de corte ótimos desses indicadores antropométricos em relação à ocorrência de SM e do fenótipo CH (**Tabela 4**). Em ambos os gêneros e nas três fases, os pontos de corte ótimos para diagnóstico da SM e do fenótipo CH foram compatíveis com o percentil 75 de PC nos adolescentes estudados. Os pontos de corte ótimos para RCE permaneceram dentro da faixa 0,46 a 0,57. Para o diagnóstico da SM e da CH o IMC, PC e RCE apresentaram sensibilidade variando de 50 a 100. Enquanto RCQ variou de 57,1 a 100 e RCP de 71,5 a 100. Para as meninas na fase intermediária, os indicadores antropométricos apresentaram baixos valores de sensibilidade devido à baixa prevalência do fenótipo CH.

Tabela 4. Valores de pontos de corte^a, sensibilidade (Se) e especificidade (Ep) dos indicadores antropométricos para a síndrome metabólica e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica de acordo com gênero e fase da adolescência.

Metabólica e o fenotipo cintura-ímpulsão mecânica de acordo com gênero e fase da adolescência.																
		IMC (kg/m ²)			PC (cm)			RCQ			RCE			RCP		
	Fase	Ponto de corte	Se (%)	Ep (%)	Ponto de corte	Se (%)	Ep (%)	Ponto de corte	Se (%)	Ep (%)	Ponto de corte	Se (%)	Ep (%)	Ponto de corte	Se (%)	Ep (%)
SM																
Meninas	Inicial	21,42	86,7	88,0	77,50	86,7	88,0	0,91	80,0	87,3	0,50	86,7	86,6	1,82	86,7	70,4
	Intermediária	24,28	71,4	86,6	76,50	100	64,6	0,89	57,1	94,5	0,46	100	52,8	1,84	85,7	62,2
	Final	22,89	80,0	81,4	77,50	100	69,5	0,86	100	86,4	0,53	80,0	89,0	1,83	80,0	53,4
Meninos	Inicial	19,73	100	80,6	71,15	100	81,8	0,91	85,7	76,4	0,46	100	79,4	1,63	78,6	81,8
	Intermediária	25,07	100	93,4	83,50	100	93,4	0,94	75,0	100	0,49	100	92,3	2,18	100	93,4
	Final	23,71	100	74,5	86,75	100	89,6	0,87	100	83,0	0,50	100	90,6	1,75	100	42,5
CH																
Meninas	Inicial	22,89	100	88,9	83,50	100	92,8	0,94	100	92,8	0,53	100	88,2	1,85	100	69,3
	Intermediária	17,01	50,0	93,2	88,00	50,0	90,9	0,84	100	68,9	0,56	50	94,7	1,74	100	50,0
	Final	29,29	100	99,2	97,15	100	100	0,85	100	78,3	0,57	100	99,2	1,76	100	48,3
Meninos	Inicial	19,94	100	80,8	73,50	100	84,3	0,92	85,7	81,4	0,49	100	85,5	85,7	71,5	1,46
	Intermediária	25,16	100	94,5	90,50	100	95,6	0,90	100	93,4	0,52	100	94,5	2,37	75,0	95,6
	Final	26,80	100	93,5	90,00	100	92,6	0,86	100	77,8	0,51	100	93,5	1,75	100	41,7

^a Valores de ponto de corte foram definidos pelo valor que teve a maior soma de sensibilidade e especificidade. SM: síndrome metabólica; CH: cintura hipertrigliceridêmica; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; RCQ: relação cintura/quadril; RCE: relação cintura/estatura; RCP: relação pregas centrais/periféricas.

Discussão

No presente estudo conduzido com adolescentes em amostra representativa da população escolar rural e urbana, pública e privada do município de Viçosa/Minas Gerais, Brasil, foi identificada a prevalência de 6,4% para SM e fenótipo CH, sem diferenças entre os gêneros e as fases da adolescência.

A SM é um problema de saúde no grupo pediátrico nos países desenvolvidos e especialmente naqueles em desenvolvimento (Kelishadi, 2007), contudo ainda não existe um critério formal e unificado para diagnóstico da SM em crianças e adolescentes, e observa-se o emprego de diferentes critérios para esta definição em diferentes populações, o que dificulta a comparação das prevalências (Kelishadi et al, 2006). A prevalência da SM nos Estados Unidos, pelo mesmo critério utilizado no presente estudo, foi estimada em 12,9% nos mexicanos-americanos, 10,9% entre não hispânicos brancos e 2,5% nos não hispânicos negros (de Ferranti et al, 2004). Kelishadi et al (2006) observaram a prevalência de 14% (13% nas meninas e 14% nos meninos) de SM por critério análogo ao do presente estudo. No Brasil, um estudo realizado com crianças e adolescentes em Salvador/Bahia observou a prevalência de 6,6% (8,5% nas meninas e 4,7% nos meninos) (Ribeiro-Silva et al, 2014).

A prevalência do fenótipo CH neste estudo (6,4%) foi idêntica àquela observada em estudo realizado com adolescentes de 10 a 19 anos no Teerã (Irã) (6,4%) (Esmailzadeh et al, 2006), e semelhante àquela identificada em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos do Irã (8,5%) (Alavian et al, 2007), em adolescentes de 10 a 19 anos do Reino Unido (7,3%) (Bailey et al, 2013) e em adolescentes de 11 a 17 anos em Salvador/Bahia (7,2%) (Conceição-Machado et al, 2013). Contudo, em um estudo realizado na Inglaterra com crianças e adolescentes obesos, de 8 a 18 anos, foi encontrada prevalência de 40% do fenótipo CH (Hobkirk et al, 2013). As diferenças nas prevalências de SM e do fenótipo CH podem ser atribuídas às variações nos pontos de corte utilizados para classificar a obesidade central, hipertrigliceridemia e outros componentes da síndrome entre os diferentes estudos e suas diferenças no estado nutricional maturação sexual, raça/etnia e hábitos de vida entre as regiões (Pereira, 2008; Conceição-Machado et al, 2013).

Dentre os componentes da SM, a baixa concentração de HDL foi a mais prevalente, o que pode ser explicado pelo processo de transição nutricional vivenciado no Brasil, onde o consumo alimentar tem sido principalmente constituído de alimentos de alto teor energético e entre os adolescentes destaca-se a frequência elevada de consumo de biscoitos recheados, linguiça, salsicha, mortadela, sanduíches e salgados. A prevalência de

inadequação do consumo de gordura saturada foi superior a 80% e o consumo de biscoitos recheados que contém gorduras hidrogenadas e ácidos graxos *trans* foi 4 vezes maior neste grupo comparado aos adultos (POF, 2008/2009). A baixa prática de atividade física comumente observada neste grupo etário é outro fator que possivelmente está contribuindo para a alta prevalência encontrada de baixas concentrações de HDL (Fernandes et al, 2011).

Nesse sentido, embora a experiência da utilização do fenótipo CH como uma ferramenta de diagnóstico de risco cardiometabólico em adolescentes ainda seja limitada, está documentado que, em adultos, este fenótipo é capaz de identificar indivíduos com a tríade aterogênica, compreendendo concentrações aumentadas de LDL pequenas e densas, apolipoproteína B e hiperinsulinemia e que possuem alto risco para doenças cardiovasculares (Lemieux et al, 2000). Em estudo longitudinal com adultos do Teerã (n=6.834), observou-se que o fenótipo CH aumentou o risco de incidência de doenças cardiovasculares (Samadi et al, 2013). Os resultados deste estudo sugerem que estas duas medidas, PC e triglicerídeos, podem ser utilizadas em substituição aos indicadores de mais alto custo, para identificar adolescentes em risco de desordens metabólicas.

O segundo objetivo deste estudo foi verificar qual indicador antropométrico apresenta o melhor desempenho para identificar a ocorrência de SM e do fenótipo CH. As análises ROC indicaram que o PC e a RCE apresentaram maiores AUC, tanto para identificar SM quanto CH. Estudos têm demonstrado que o PC em adolescentes constitui um bom indicador do conteúdo de gordura abdominal visceral (Daniels et al, 2000) e de fatores de risco cardiovasculares (Kelishadi et al, 2006; Pereira et al, 2011; Harrington et al, 2013) e pode ser um instrumento simples para identificar SM em crianças e adolescentes (Kelishadi et al, 2006; Pereira, 2008; Ribeiro-Silva et al, 2014). Em um estudo realizado com crianças e adolescentes (8 a 18 anos), a RCE revelou-se levemente melhor preditora da SM [AUC= 0,83 (0,78-0,89)], que o PC [AUC= 0,79 (0,73-0,85)] e o IMC [AUC=0,79 (0,72-0,85)] (Ribeiro-Silva et al, 2014). Uma das vantagens da RCE é a possibilidade do uso do ponto de corte $\geq 0,5$, aplicável a ambos os sexos e a todas as idades, para identificar crianças e adolescentes em risco cardiovascular (McCarthy, 2014), e de forma interessante este valor esteve próximo à faixa dos pontos de corte de 0,46 a 0,57 observados neste estudo. O IMC, um indicador amplamente utilizado na rotina clínica pediátrica para a avaliação do estado nutricional, apresentou desempenho inferior ao PC e RCE, o que está de acordo com estudos prévios que apontaram a superioridade do PC isolado ou ajustado pela estatura (Daniels et al, 2000; Kelishadi et al, 2006; McCarthy,

2014). Além disso, o PC é menos afetado que o IMC pelo gênero, raça e adiposidade total (Daniels et al, 2000).

O índice de menor desempenho foi a RCP, o que pode ser explicado pelas pregas cutâneas estimarem a gordura subcutânea e não a visceral, e esta última é a que está associada ao maior risco (Orphanidou et al, 1994). Além disso, tem sido questionada a validade dos indicadores que se baseiam na relação entre medidas comparada às medidas isoladas para predizer risco cardiovascular (Sangi e Muller, 1991).

Esse estudo apresenta algumas limitações, como: a natureza transversal que não permite avaliar os efeitos precisos do crescimento na medida de cintura e a raça que constitui um dos fatores que interferem na distribuição de gordura corporal. Contudo, seus efeitos não foram avaliados, pois a classificação poderia ser imprecisa, devido à grande multiétnica da população brasileira. Outro ponto limitante é que não foi possível a avaliação do estágio de maturação sexual dos participantes e a puberdade interfere na distribuição da gordura corporal. Entretanto, buscou-se controlar estes efeitos pelo emprego de pontos de corte de perímetro da cintura específicos por idade e sexo. Finalmente, características do estilo de vida (hábitos alimentares e de atividade física) poderiam afetar a relação entre a ocorrência de obesidade e outras desordens metabólicas associadas, de modo que os mesmos devem ser incluídos em estudos futuros.

Conclusões

De acordo com os resultados do presente estudo, o fenótipo CH constitui uma ferramenta simples para a substituição da SM na triagem de indivíduos em risco cardiometabólico.

Em relação à capacidade dos indicadores antropométricos, o PC e a RCE apresentaram melhor desempenho para identificar SM e CH, dois fenótipos importantes de risco cardiometabólico, em ambos os sexos e em todas as fases da adolescência, o que enfatiza a importância de se incorporar a aferição desta medida na rotina clínica pediátrica.

Estas observações levam a demanda de uma curva de referência nacional de PC para adolescentes, a qual pode ser usada tanto no âmbito clínico quanto na vigilância populacional, para identificar jovens assintomáticos, mas com alto risco e que poderiam se beneficiar de uma intervenção precoce. Acredita-se que tais avanços trariam um impacto na prevenção primária em saúde pública.

Agradecimentos

Agradecimentos a todos os adolescentes e seus pais/responsáveis que permitiram o envolvimento neste trabalho tornando o possível. Ao CNPq (Nº 485986/2011-6) e à FAPEMIG (APQ-00872-12) pelo financiamento deste projeto e a CAPES pela bolsa de doutorado concedida ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição.

Contribuição dos autores

PFP e HHMH: análise dos dados e redação do trabalho. PFP, FRF e ERF: desenho e coleta de dados. MCGP E SCCF: desenho do estudo e análise de dados. SEP: desenho do estudo financiamento, análise de dados e redação do trabalho. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G, Motaghian M, Davarpanah AH, Kelishadi R. Hypertriglyceridemic Waist Phenotype and Associated Lifestyle Factors in a National Population of Youths: CASPIAN Study. *J Trop Pediatr* 2007;54(3): 169-177.

Alberti M, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato HKA *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009;120:1640-1645.

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2006; 35(Suppl 1):43-48.

Bailey DP, Savory LA, Denton SJ, Davies BR, Kerr CJ. The Hypertriglyceridemic Waist, Waist-to-Height Ratio, and Cardiometabolic Risk. *J Pediatr* 2013;162:746-52.

Brasil. Ministério da Saúde. 2011. Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil – 2011/2022. 148p. Disponível em: www.saude.gov.br/bvs

Conceição-Machado MEP, Silva LR, Santana MLP, Pinto EJ, Silva RCR, Moraes LT *et al.* Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. *J Pediatr* 2013; 89(1):56-63.

Daniels SR, Khoury PR, Morrison JA. Utility of Different Measures of Body Fat Distribution in Children and Adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;152:1179-84.

de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494-7.

Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L, Azizi F. Prevalence of the hypertriglyceridemic waist phenotype in Iranian adolescents. *Am J Prev Med* 2006;30: 52-58.

Fernandes RA, Christofaro DGD, Milanez VF, Casonatto J, Cardoso JR, Ronque ERV *et al* . Atividade física: prevalência, fatores relacionados e associação entre pais e filhos. *Rev paul pediatr* 2011; 29(1): 54-59.

Harrington DM, Staiano AE, Broyles ST, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Waist circumference measurement site does not affect relationships with visceral adiposity and cardiometabolic risk factors in children. *Pediatr Obes* 2013;8(3):199-206.

Hobkirk JP, King RF, Gately P, Pemberton P, Smith A, Barth JH *et al*. The predictive ability of triglycerides and waist (hypertriglyceridemic waist) in assessing metabolic triad change in obese children and adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(5):336-42.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br>.

Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Adeli K, Delavari A, Majdzadeh R *et al*. Paediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: The CASPIAN Study. *Acta Paediatr* 2006; 95:1625-1634.

Kelishadi R. Childhood Overweight, Obesity, and the Metabolic Syndrome in Developing Countries. *Epidemiol Rev* 2007; (1): 62-76.

Lemieux I, Pascot AS, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N *et al*. Hypertriglyceridemic Waist: A Marker of the Atherogenic Metabolic Triad (Hyperinsulinemia; Hyperapolipoprotein B; Small, Dense LDL) in Men? *Circulation* 2000;102:179-184.

Li Y, Chen S, Shao X, Guo J, Liu X, Liu A *et al*. Association of Uric Acid with Metabolic Syndrome in Men, Premenopausal Women and Postmenopausal Women. *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11(3): 2899-2910.

Lohman T. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.

Luiz RR, Magnanini MMF. O Tamanho da Amostra em Investigações Epidemiológicas. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.295-307.

McCarthy HD. Conference on “Childhood nutrition and obesity: currents status and future challenges” Symposium 2: Data collection. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proceedings of the Nutrition Society* 2014; 73(2):1-8.

Orphanidou C, McCargar L, Birmingham CL, Mathieson J, Goldner E. Accuracy of subcutaneous fat measurement: comparison of skinfold calipers, ultrasound, and computed tomography. *J Am Diet Assoc* 1994;94(8):855-8.

Pereira PF. Medidas de localização da gordura corporal e fatores de risco para doenças cardiovasculares em adolescentes do sexo feminino, Viçosa-MG [tese de mestrado]. Viçosa (MG): UFV; 2008.

Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, 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): 372-377.

Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

Radenkovic SP, Kocic RD, Pesic MM, Dimic DN, Golubovic MDV, Radojkovic DB *et al.* The hypertriglyceridemic waist phenotype and metabolic syndrome by differing criteria in type 2 diabetic patients and their relation to lipids and blood glucose control. *Pol J Endocrinol* 2011;62(4):316-323.

Ribeiro-Silva RC, Florence TCM, Conceição-Machado MEP, Fernandes GB, Couto RD. Indicadores antropométricos na predição de síndrome metabólica em crianças e adolescentes: um estudo de base populacional. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2014; 14 (2): 173-181.

Rogowski O, Shapira I, Steinvil A, Berliner S. Low-grade inflammation in individuals with the hypertriglyceridemic waist phenotype: Another feature of the atherogenic dysmetabolism. *Metabolism* 2009;58:661– 667.

Samadi S, Bozorgmanesh M, Khalili D, Momenan A, Sheikholeslami F, Azizi F *et al.* Hypertriglyceridemic waist: The point of divergence for prediction of CVD vs. mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Cardiol* 2013;165(2):260-265.

Sangi H, Muller WH. Which measure of body fat distribution is best for epidemiologic research among adolescents? *Am J Epidemiol* 1991;133:870-883.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1):1-51

Warnberg J, Nova E, Moreno LA, Romeo J, Mesana MI, Ruiz JR *et al.* Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:505–12.

World Health Organization (WHO). Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector. Geneva: World Health Organization; 2005.

World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2014. Geneva: World Health Organization; 2014. Available from: <http://www.who.int/gho/ncd/en/>.

6.4) Capítulo 4

Artigo original 3

Perímetro do pescoço como indicador de adiposidade e preditor do risco cardiometabólico em adolescentes.

Título abreviado: Perímetro do pescoço em adolescentes.

Jornal de submissão: Nutrición Hospitalaria (Qualis: B1; Fator de impacto: 1,305)

Patrícia F. Pereira, Helen Hermana M. Hermsdorff, Valter Paulo N. Miranda, Franciane R. de Faria, Eliane R. de Faria, Maria do Carmo G. Peluzio, Sylvia do Carmo C. Franceschini, Silvia E. Priore

Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG, Brasil.

Correspondência: Patrícia Feliciano Pereira. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs s/n, Viçosa (MG) 36570-900, Brasil.

E-mail: patricia.feliciano@ufv.br

Número de palavras (resumo): 331

Número de palavras (total): 4.409

Resumo

Objetivo: Investigar a associação do perímetro do pescoço (PP) com adiposidade total e central, bem como com fatores de risco cardiometabólico em adolescentes.

Métodos: Estudo transversal incluiu 476 escolares (53% meninos) de 10 a 19 anos da cidade de Viçosa, Minas Gerais. Peso, estatura, perímetro do pescoço e da cintura foram aferidos mediante protocolos padronizados e valores de gordura corporal total, troncular e androide foram obtidos pela absorptometria de raios X de dupla energia. Perfil glicídico, lipídico, ácido úrico e pressão arterial foram avaliados, e características do estilo de vida foram auto-relatadas. Os adolescentes foram classificados quanto à presença de resistência à insulina (RI) e de síndrome metabólica (SM). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 0140/2010).

Resultados: O PP apresentou associação positiva com gordura corporal total, troncular e androide ($p < 0,05$). A relação entre PP com HOMA-IR, ácido úrico e pressão arterial sistólica permaneceram quando a amostra foi categorizada por estado nutricional (eutrófico vs excesso de peso) e por ocorrência de obesidade abdominal (normal vs obeso). O PP apresentou associação positiva com triglicerídeos e negativa com HDL nos grupos sem excesso de peso e obesidade abdominal. Os valores de PP foram maiores ($p < 0,05$) no grupo com presença de ≥ 3 fatores de risco comparado com o de 0 a 2 fatores. Finalmente, o PP com ponto de corte de 28,8 e 29,9 cm para as meninas, bem como 31,7 e 30,4 cm para os meninos foi capaz de prever em ambos os sexos a RI e SM, respectivamente ($AUC > 0,5$; $p < 0,05$).

Conclusão: O PP foi associado com a adiposidade total e central, bem como com HOMA-IR, ácido úrico e pressão arterial sistólica independentemente do sexo, da presença de excesso de peso e de obesidade central. O PP pode ser um instrumento alternativo de triagem de obesidade e de risco cardiometabólico em adolescentes.

Palavras chave: perímetro do pescoço, obesidade central, fatores de risco cardiovasculares, síndrome metabólica, adolescente.

Introdução

A adolescência constitui o período da vida, de 10 a 19 anos, em que ocorre a transição da infância para a vida adulta, iniciada pelas mudanças corporais da puberdade e marcada por intensas transformações biológicas e psicossociais (*World Health Organization*, 2005). Estas mudanças, muitas vezes vivenciadas com conflitos e dificuldades, podem ser fator agravante ou desencadeante da obesidade (Lamounier et al, 2010), particularmente quando associadas a hábitos alimentares inadequados (Weaver, 2003; Chaves et al, 2013) e baixa frequência de atividade física (Giugliano e Carneiro, 2004). No Brasil, o número de adolescentes com excesso de peso passou de 3,7% para 21,7% entre os meninos e de 7,6% para 19,4% entre as meninas entre 1974-1975 e 2008-2009 (POF, 2009).

O excesso de adiposidade na adolescência, principalmente na região central, tende a se manter na vida adulta (Spolidoro et al, 2013) e está associado a diversas alterações metabólicas, tais como resistência à insulina, diabetes, pressão arterial elevada, dislipidemias, hiperuricemia e inflamação subclínica (Cardoso et al, 2013; Staiano et al, 2014). Com o aumento da obesidade e da manifestação dos fatores de risco para doenças cardiovasculares durante a adolescência, tem crescido a demanda por instrumentos capazes de avaliar e melhor definir a obesidade e o risco de morbidades associadas (McCarthy et al, 2014).

O Índice de Massa Corporal (IMC) é um dos recursos mais utilizados para avaliação do estado nutricional em estudos epidemiológicos, porém sabe-se das limitações desse índice em relação à avaliação da gordura corporal localizada (Brambilla et al, 2013). O perímetro da cintura e a relação cintura/estatura (RCE) são utilizados como indicadores da gordura central e parecem bons preditores dos fatores de riscos para doenças cardiovasculares em adolescentes (Burns e Arslanian, 2009; Pereira et al., 2012; Brambilla et al, 2013). Mais recentemente, o perímetro do pescoço (PP) também foi introduzido como um instrumento para triagem da obesidade em jovens e adultos (Nafiu et al, 2010; Androutsos et al, 2012; Li et al, 2014). O mesmo tem sido associado com vários fatores de risco cardiovasculares em adultos (Ben-Noun e Laour, 2004; Preis et al, 2010; Stabe et al, 2013; Zhou et al, 2013), crianças e adolescentes (Androutsos et al, 2012; Guo et al, 2012; Kurtoglu et al, 2012; Arnold et al, 2014; Nafiu et al, 2014) com a vantagem de ser uma medida constante ao longo do dia (Nafiu et al, 2010; Hingorjo et al, 2012).

Tendo em vista que a avaliação antropométrica é prática e de baixo custo, e que a identificação precoce da obesidade e morbidades associadas é importante, este estudo teve como objetivo investigar a associação do PP com adiposidade total e central, bem como com fatores de risco cardiometabólico em adolescentes.

Métodos

Desenho e população de estudo

Este estudo epidemiológico do tipo transversal foi realizado com adolescentes de 10 a 19 anos, de ambos os sexos selecionados por amostragem aleatória simples em todas as escolas públicas e privadas, nas áreas rurais e urbanas do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Os critérios de inclusão foram: não fazer uso regular de medicamentos que alterassem a glicemia, insulinemia, o metabolismo lipídico e ou níveis pressóricos, não ter deformidades no pescoço, não participar de programa de redução e controle de peso, não estar grávida ou já ter engravidado, não ter sido diagnosticado com infecções, inflamações agudas, doenças da tireoide e/ou outras doenças crônicas não transmissíveis.

O tamanho amostral foi calculado utilizando-se a ferramenta StatCalc do software Epi Info, versão 6,04 a partir de fórmula específica para estudos transversais, considerando-se a população total de adolescentes de 11.898 do município de Viçosa/MG (IBGE, 2010), prevalência esperada de 50% (Luiz e Magnanini, 2003), visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovasculares, variabilidade aceitável de 5% e nível de confiança de 95%. A este se acrescentou 20% para controle dos possíveis fatores de confusão, totalizando amostra mínima de 446 adolescentes.

Os alunos foram selecionados entre aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) respeitando a proporção de alunos de cada idade, em cada escola. Quando um participante recusou-se a participar em qualquer uma das fases de estudo ou desistiu, outro estudante foi selecionado para substituí-lo. Todos os participantes e seus pais/ responsáveis, no caso de voluntários menores de 18 anos, assinaram o TCLE, de acordo com a Declaração de Helsinki e com as normas da *Resolução nº. 466/12* do Conselho Nacional de Saúde. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. Nº 0140/2010).

A coleta de dados ocorreu entre 7:00 e 9:00h no Setor de Nutrição e no Laboratório de Análises Clínicas, localizados na Divisão de Saúde da UFV, por profissionais qualificados e previamente treinados, no período de janeiro de 2010 a março de 2012.

Avaliação antropométrica

O peso e altura foram aferidos mediante técnicas internacionais padronizadas (Lohman et al, 1988), utilizando balança digital eletrônica (LC 200PP, Marte®, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil (Altuxata®, Belo Horizonte, Brasil), com estas medidas calculou-se o IMC utilizado para classificação do estado nutricional, segundo a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 2007). O PP foi medido no ponto médio entre a espinha dorsal e o pescoço anterior, exceto quando o indivíduo tinha a cartilagem da tireoide (“maçã de Adão”) pronunciada, caso em que o PP foi aferido logo abaixo dela (Ben-Noun et al, 2001). O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca no final de uma expiração normal (*World Health Organization*, 2008). Todas as aferições foram realizadas no plano horizontal, estando o adolescente em pé e olhando para o horizonte, por um único avaliador treinado em duplicata (calculou-se a média entre os valores), aceitando-se variações de 0,5 cm, utilizando uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica (Cardiomed®, São Luiz, MA, Brasil). A seguir, obteve-se a RCE pela divisão do perímetro da cintura (cm) pela estatura (cm). Considerou-se a presença de obesidade abdominal valores de $RCE \geq 0,50$ (Brambilla et al, 2013).

Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada utilizando-se o equipamento Absortometria de Raios-X de Dupla Energia (DXA) (*Lunar Prodigy Advance DXA System - analysis version: 13.31, GE Healthcare, Madison, WI, USA*) no setor de Diagnóstico por Imagem da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo técnico, usando procedimentos padrões descritos no *enCore Users Manual*. A gordura corporal total (kg), troncular (kg) e androide (kg) foram obtidas de escâneres do corpo total. Determinou-se a gordura troncular e androide por meio da análise de regiões de interesse pelo *Lunar enCore software* em que a borda superior da região do tronco é delineada por uma linha horizontal abaixo do queixo, as fronteiras verticais são a

lateral das costelas, e as bordas inferiores são formadas por linhas oblíquas que passam através do meio das cabeças femorais. Enquanto a região androide foi definida como um limite inferior para o corte pélvis e o limite superior acima da pélvis cortado por 20% da distância entre a pelve e os cortes no pescoço (Foo et al, 2013).

Avaliação bioquímica e da pressão arterial

As amostras de sangue foram coletadas, após jejum de 12 horas, em veia anti-cubital e o soro foi separado por centrifugação a 2225 x g por 15 minutos, em temperatura ambiente (2–3 Sigma, *Sigma Laborzentrifuzen, Osterodeam Harz, Germany*).

A glicemia foi medida pelo método glicose oxidase usando o equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, GmbH, Montclair, NJ, USA)*. A insulina de jejum foi dosada pelo método eletroquimioluminescência.

O HDL e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Corp.)* e o LDL calculado pela fórmula de *Friedewald*, para valores de triglicerídeos menores que 400 mg/dL (Friedewald, 1972). A classificação do perfil lipídico foi realizada conforme o Painel de Especialistas e Guia integrado para a saúde cardiovascular e redução do risco em crianças e adolescentes (*National Heart, Lung and Blood Institute, 2012*). Os valores foram considerados alterados quando: LDL $\geq$ 130mg/dL, HDL $<$ 40mg/dL e triglicerídeos $\geq$ 130mg/dL.

O ácido úrico foi dosado pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Corp.)* e considerou-se concentrações elevadas $>$ 5,5mg/dL (Loeffler et al, 2012).

A pressão arterial foi aferida após repouso mínimo de 15 minutos, utilizando monitor de pressão sanguínea de inflação automática (*Omron® Model HEM-741 CINT, Quioto, KYT, Japão*) e manguito de tamanho adequado ao perímetro do braço. A medida foi aferida três vezes no braço com maior valor de pressão, com intervalo de 1 minuto entre elas, e foi utilizada a média das duas últimas medidas (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010). Os níveis elevados de pressão arterial foram definidos como pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD) $\geq$ percentil 90 por idade, sexo e estatura (*National Heart, Lung and Blood Institute's, 2004*).

Definição da resistência à insulina (RI) e da síndrome metabólica (SM)

A resistência à insulina (RI) foi calculada pelo modelo matemático HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), utilizando as dosagens de insulina e glicemia de jejum: $HOMA-IR = [(insulina \text{ de jejum } (\mu U/mL) \times glicemia \text{ de jejum } [mmol/L])/22,5]$ (Matthews et al, 1985). Os valores de $HOMA-IR \geq 3,16$ foram considerados como presença de RI (SBC, 2005).

Para o diagnóstico da SM empregou-se a definição proposta por de Ferranti et al (2004), a qual baseia-se na presença de três dos seguintes critérios: perímetro da cintura > percentil 75 segundo sexo e idade da própria população; HDL <50 mg/dL (exceto para meninos de 15 a 19 anos, nos quais usou-se <45 mg/dL); triglicerídeos ≥ 100 mg/dL; PAS/PAD > percentil 90 por sexo, idade e altura de acordo com o *National Heart, Lung and Blood Institute's* (NHLBI, 2004) e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. Nota-se que o critério de Ferranti et al (2004) propõe glicemia de jejum ≥ 110 , e optamos por utilizar a recomendação mais recente da Associação Americana de Diabetes (2006).

Estilo de vida

O padrão de atividade física foi avaliado utilizando o questionário internacional de atividade física (IPAQ)– versão curta, validado para este grupo populacional (Guedes, 2005) como forma de se classificar os adolescentes em sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito ativo (Celafisc, 2010). Tendo em vista que a prevalência de sedentarismo foi baixa nesta população, optou-se por agrupar os indivíduos sedentários e irregularmente ativos em “insuficientemente ativos” e os considerados ativos e muito ativos foram agrupados em “fisicamente ativos”. Os adolescentes também foram questionados quanto ao hábito de fumar e consumir álcool.

Análise estatística

Os resultados são apresentados em média $\pm$ desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou simétrica, em mediana (primeiro e terceiro quartil) para aquelas com distribuição assimétrica e em frequência [N(%)] para as variáveis categóricas. O teste de Shapiro-Wilk, métodos gráficos (ex: histogramas) e o coeficiente de assimetria ($Skewness > 1$: assimétrico) foram utilizados para avaliar as variáveis quanto à normalidade. O teste *t* de Student e o teste *U* de Mann-Whitney foram usados para as

comparações dos parâmetros antropométricos, de composição corporal e cardiometabólicos entre os sexos, para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente. A frequência das variáveis de estilo de vida foi comparada entre os sexos utilizando-se o teste do qui quadrado (χ^2).

A correlação entre PP e variáveis antropométricas, de composição corporal, bioquímicas e de pressão arterial foi obtida pelo coeficiente de correlação de Pearson ou de Spearman para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente.

Utilizou-se análise de regressão linear múltipla para analisar a associação entre PP (variável independente) com adiposidade total (kg), troncular (kg) e androide (kg) (variáveis dependentes). Os modelos foram ajustados por sexo, idade (log), consumo de álcool, hábito de fumar e prática de atividade física. A regressão linear também foi empregada para investigar a associação entre PP e parâmetros de risco cardiovascular: HOMA-IR (log), HDL (log), LDL, triglicerídeos (log), ácido úrico, PAS e PAD. Foram elaborados modelos sem ajuste (modelo 0), ajustados por sexo e idade (anos) (modelo 1) e ajustados por sexo, idade, consumo de álcool, hábito de fumar e prática de atividade física (modelo 2). Os resultados são apresentados como coeficiente $\beta \pm$ erro padrão junto com o respectivo intervalo de confiança de 95%. A presença de linearidade e multicolinearidade foram avaliadas por métodos gráficos (scatter plots) e testes (*variance inflation factor*). Os resíduos foram testados quanto à normalidade e homocedasticidade usando métodos gráficos (scatter plots e histogramas) e o teste de Breusch-Pagan/Cook-Weisberg.

Elaboraram-se curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) e obteve-se a AUC (área abaixo da curva), sensibilidade (Se), especificidade (Ep) e o ponto de corte ótimo (maior soma entre Se e Ep) de PP para prever a RI e a SM em cada sexo.

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação, no *Microsoft Office Excel* 2007 e para as análises estatísticas foram utilizados os programas *STATA*, versão 11.0 e *Med Calc*, versão 9.3. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

As características demográficas, de estilo de vida, clínicas, bioquímicas, antropométricas e de composição corporal são apresentadas na Tabela 1. Os participantes de ambos os sexos apresentaram distribuição homogênea de idade ($p=0,295$). Em relação ao estilo de vida, o sedentarismo foi mais frequente entre as participantes do sexo feminino

($p=0,042$), enquanto que o tabagismo apresentou tendência ($p=0,056$) de ser mais frequente no sexo masculino. Os demais parâmetros não diferiram entre os sexos ($p> 0,05$).

O PP médio para os do sexo feminino e masculino foi, respectivamente: 29,9 (2,1) cm e 31,4 (3,4) cm; sendo maiores para os meninos ($p <0,001$). A gordura corporal total, troncular e a androide foram maiores nas meninas ($p<0,001$). Estas também apresentaram maior frequência de hiperinsulinemia e resistência à insulina, enquanto que nos meninos foram mais frequentes os baixos níveis de HDL e hiperuricemia. As meninas apresentaram maiores valores de insulinemia, HOMA-IR, HDL e PAD. Os meninos apresentaram maiores valores de glicemia, ácido úrico e PAS (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características demográficas, estilo de vida, clínicas, antropométricas e de composição corporal na população estudada.

Características	Meninas	Meninos	P
N (%)	222 (47)	254 (53)	
<i>Demográfica</i>			
Idade (anos)	12,2 (10,9-14,2)	12,4 (11,0-14,3)	0,295
<i>Estilo de vida</i>			
“Atividade física insuficiente”	69 (31)	58 (23)	0,042
Tabagismo	8 (3,6)	18 (7,1)	0,056
Consumo de álcool	19 (8,6)	36 (14,2)	0,095
<i>Antropometria</i>			
Peso (kg)	44,8 (10,2)	47,1 (15,4)	0,809
Estatura (cm)	152,3 (9,8)	155,4 (13,6)	0,067
IMC (kg/m ²)	19,2 (3,2)	19,0 (3,8)	0,330
Cintura (cm)	70 (9,0)	69,3 (10,7)	0,244
RCE	0,49 (0,42-0,48)	0,43 (0,41-0,47)	0,116
PP (cm)	29,9 (2,1)	31,4 (3,4)	0,001
<i>Composição corporal</i>			
Gordura corporal (kg)	11,2 (8-15,5)	6,5 (4,3-11)	0,001
Gordura troncular (kg)	3,1 (2,1-4,8)	1,7 (1,1-3,7)	0,001
Gordura androide (kg)	0,31 (0,17-0,54)	0,17 (0,11-,42)	0,001
<i>Clínicos</i>			
Prevalência de, N(%)			
Sobrepeso/obesidade	47 (21,2)	56 (22,1)	0,817
Obesidade abdominal	45 (20,3)	35 (13,8)	0,059
Síndrome metabólica	19 (8,6)	19 (7,5)	0,665
Resistência à insulina	34 (15,3)	16 (6,3)	0,001
HDL baixo	25 (11,3)	53 (20,9)	0,005
LDL alto	21 (9,5)	21 (8,3)	0,647
Hipertrigliceridemia	21 (9,5)	17 (6,7)	0,267
Hiperuricemia	0 (0)	15 (5,9)	0,001
Hipertensão	6 (2,7)	9 (3,5)	0,600
Glicemia (mg/dL)	84,3 (7,2)	86,3 (6,9)	0,003
Insulinemia (mcU/mL)	9,2 (6,6-13)	6,5 (4,7-9,3)	0,001
HOMA-IR	1,92 (1,34-2,76)	1,38 (0,96-1,99)	0,001
HDL (mg/dL)	51 (44-59)	47,5 (41-58)	0,009
LDL (mg/dL)	95,7 (25,8)	94,7 (23,2)	0,696
Triglicerídeos (mg/dL)	66 (51-92)	63 (50-84)	0,106
Ácido úrico (mg/dL)	2,9 (0,7)	3,3 (1,1)	0,006
PAS (mmHg)	97,3 (10)	99,8 (12,1)	0,004
PAD (mmHg)	61,4 (7,3)	58,9 (7,2)	0,001

IMC: índice de massa corporal; RCE: relação cintura/estatura; PP: perímetro do pescoço; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Dados apresentados em média e desvio padrão (DP), mediana (percentil 25-percentil75) ou N (%) conforme característica das variáveis. Teste Mann Whitney para variáveis com distribuição assimétrica e Teste t de Student para variáveis com distribuição simétrica. Teste do Qui quadrado entre variáveis categóricas.

O PP apresentou correlações que variaram de 0,38-0,81 com os parâmetros relacionados à gordura e distribuição de gordura corporal, como perímetro da cintura,

RCE, IMC, gordura corporal total, gordura troncular e androide. Ele também se correlacionou positivamente com HOMA-IR, insulinemia, ácido úrico, PAS e PAD, com amplitudes variando de 0,28-0,74; e negativamente com HDL em ambos os sexos. Além disso, no sexo masculino o PP também apresentou correlação positiva com triglicerídeos (**Tabela 2**).

Tabela 2. Coeficiente de correlação do perímetro do pescoço com idade, parâmetros antropométricos, composição corporal e fatores de risco cardiometabólico na população estudada.

Parâmetros	Sexo feminino (r)	Sexo masculino (r)
Idade (anos)	0,48*	0,71*
IMC (kg/m ²) ^a	0,72*	0,80*
Cintura (cm) ^a	0,70*	0,81*
RCE ^b	0,46*	0,38*
Gordura corporal (kg) ^b	0,68*	0,58*
Gordura troncular (kg) ^b	0,66*	0,63*
Gordura androide (kg) ^b	0,57*	0,66*
Insulinemia (mcU/mL) ^b	0,39*	0,43*
HOMA-IR ^b	0,34*	0,40*
HDL (mg/dL) ^b	-0,19**	-0,28*
LDL (mg/dL) ^a	-0,04	-0,09
Triglicerídeos (mg/dL) ^b	0,04	0,22*
Ácido úrico (mg/dL) ^a	0,28*	0,68*
PAS (mg/dL) ^a	0,60*	0,74*
PAD (mg/dL) ^a	0,39*	0,35*

r=Coeficiente de correlação de Pearson^a ou Spearman^b. * p<0,001;

** p<0,05

A análise de regressão linear múltipla indicou que o PP é bom preditor do tecido adiposo total, troncular e androide em adolescentes independentemente da idade e do sexo, mesmo após ajuste para hábito de fumar, consumo de álcool e prática de atividade física (**Tabela 3**). Quando a análise foi realizada para cada sexo separadamente, todas as associações entre PP e medidas de adiposidade permaneceram significantes. Por causa da multicolinearidade entre indicadores antropométricos, a análise do PP como preditor da adiposidade foi estratificada por classificação do estado nutricional (sobrepeso/obesidade: IMC ≥ Escore-z +1 ou normal: IMC < Escore-z +1) e de obesidade abdominal (RCE ≥ 0,50 ou RCE < 0,50). Os resultados com relação à classe do IMC indicaram que o PP foi positivamente associado à gordura corporal total, troncular e androide (p < 0,001 para todos) tanto no grupo com IMC dentro da faixa de normalidade quanto no grupo com excesso de

peso. De acordo com a categoria da RCE, o PP foi positivamente associado ($p < 0,001$) com todos os parâmetros de adiposidade, tanto entre os adolescentes com RCE normal quanto naqueles com RCE elevada (dados não apresentados em tabela).

Tabela 3. Análise de regressão linear múltipla com o perímetro do pescoço como variável independente principal para prever gordura corporal total, troncular e andróide na população estudada.

Variáveis dependentes	$\beta \pm EP$	IC95%	R^2	P
Gordura corporal total (kg)	0,072 $\pm$ 0,004	0,064; 0,080	0,496	< 0,001
Gordura troncular (kg)	0,091 $\pm$ 0,005	0,081; 0,101	0,487	< 0,001
Gordura andróide (kg)	0,102 $\pm$ 0,006	0,090; 0,114	0,445	< 0,001

Resultados apresentados em β (coeficiente) $\pm$ EP (erro padrão) (Intervalo de Confiança 95%), valor de p e R^2 (coeficiente de determinação).

Modelo ajustado por idade, sexo, tabagismo, consumo de álcool e atividade física.

Transformação logarítmica foi aplicada às variáveis com distribuição assimétrica (idade, gordura corporal total, troncular e andróide).

Os modelos de regressão linear múltipla entre PP e fatores de risco cardiometabólico, ajustados por sexo e idade, indicaram associação positiva do PP com HOMA-IR, triglicerídeos, ácido úrico, PAS e PAD e negativa com HDL (**Tabela 4**). De fato, o PP foi melhor preditor do ácido úrico e da pressão arterial, sendo que cada aumento de 1 cm no PP foi relacionado ao aumento nas concentrações de ácido úrico de 0,2 mg/dL, ao aumento de 2,4 mmHg na PAS e 0,8 mmHg na PAD. Estas associações permaneceram significantes na mesma direção mesmo após ajuste por tabagismo, consumo de álcool e prática de atividade física. Quando a análise foi realizada para cada sexo separadamente, apenas a relação com triglicerídeos não permaneceu significativa para o feminino.

Quando as análises foram estratificadas por classificação do estado nutricional e de obesidade abdominal, em todas as estratificações o PP foi positivamente associado com HOMA-IR, ácido úrico e PAS. Além disso, o PP manteve a associação positiva com PAD e TG e negativa com HDL nos grupos com IMC adequado e RCE normal (**Tabela 5**).

Tabela 4. Resultados dos modelos de regressão linear para avaliar a associação entre perímetro do pescoço (cm) e parâmetros de risco cardiometabólico na população estudada.

Variável dependente		Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
HOMA-IR	$\beta \pm EP$	0,024 $\pm$ 0,003	0,047 $\pm$ 0,004	0,0457 $\pm$ 0,005
	IC 95%	0,017; 0,032	0,037; 0,056	0,036; 0,055
	R ²	0,083	0,232	0,235
	P	<0,001	<0,001	<0,001
HDL (mg/dL)	$\beta \pm EP$	-0,009 $\pm$ 0,001	-0,011 $\pm$ 0,002	-0,010 $\pm$ 0,002
	IC 95%	-0,012; -0,058	-0,015; -0,006	-0,014; -0,006
	R ²	0,065	0,068	0,069
	P	<0,001	<0,001	<0,001
LDL (mg/dL)	$\beta \pm EP$	-0,572 $\pm$ 0,380	-0,328 $\pm$ 0,518	-0,219 $\pm$ 0,527
	IC 95%	-1,312 ; 0,174	-1,347; 0,691	-1,255; 0,815
	R ²	0,004	-0,0004	-0,004
	P	0,132	0,426	0,692
TG (mg/dL)	$\beta \pm EP$	0,008 $\pm$ 0,003	0,015 $\pm$ 0,003	0,014 $\pm$ 0,003
	IC 95%	0,003; 0,014	0,007; 0,023	0,007 $\pm$ 0,022
	R ²	0,017	0,035	0,041
	P	0,0034	0,0002	0,0002
AU (mg/dL)	$\beta \pm EP$	0,199 $\pm$,0118	0,187 $\pm$ 0,016	0,184 $\pm$ 0,016
	IC 95%	0,176; 0,222	0,155; 0,219	0,152; 0,217
	R ²	0,374	0,372	0,371
	P	<0,001	<0,001	<0,001
PAS (mmHg)	$\beta \pm EP$	2,618 $\pm$ 0,127	2,361 $\pm$ 0,171	2,374 $\pm$ 0,174
	IC 95%	0,429; 0,862	2,024; 2,698	2,032; 2,716
	R ²	0,472	0,482	0,480
	P	<0,001	<0,001	<0,001
PAD (mmHg)	$\beta \pm EP$	0,645 $\pm$ 0,110	0,812 $\pm$ 0,146	0,811 $\pm$ 0,148
	IC 95%	0,429; 0,862	0,524 ; 1,098	0,519; 1,102
	R ²	0,067	0,118	0,113
	P	<0,001	<0,001	<0,001

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; AU: ácido úrico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Resultados apresentados em β (coeficiente) $\pm$ EP (erro padrão) (Intervalo de Confiança 95%), valor de p e R² (coeficiente de determinação).

Modelo 0: o perímetro do pescoço (cm) foi a única variável independente incluída no modelo.

Modelo 1: perímetro do pescoço (cm) com ajuste por idade e sexo.

Modelo 2: modelo 1 com ajuste adicional para tabagismo, consumo de álcool e atividade física.

Transformação logarítmica foi aplicada as variáveis com distribuição assimétrica (HOMA-IR, HDL, triglicerídeos e idade).

Tabela 5. Resultados dos modelos de regressão linear para avaliar a associação entre perímetro do pescoço (cm) e parâmetros de risco cardiometabólico na população estudada de acordo com a classificação do estado nutricional e de obesidade abdominal.

Variável dependente		IMC $\geq$ Escore-z +1	IMC< Escore-z +1	RCE $\geq$ 0,50	RCE< 0,50
HOMA-IR	$\beta \pm EP$	0,039 $\pm$ 0,012	0,030 $\pm$ 0,006	0,048 $\pm$ 0,012	0,031 $\pm$ 0,006
	IC 95%	0,015; 0,064	0,017; 0,043	0,024; 0,071	0,019; 0,043
	R ²	0,134	0,174	0,140	0,171
	P	0,0028	<0,001	0,0084	<0,001
HDL (mg/dL)	$\beta \pm EP$	-0,002 $\pm$ 0,005	-0,008 $\pm$ 0,003	-0,006 $\pm$ 0,004	-0,008 $\pm$ 0,003
	IC 95%	-0,012; 0,008	-0,014 $\pm$ 0,002	-0,016; 0,003	-0,013; -0,002
	R ²	-0,02	0,038	-0,044	0,048
	P	0,687	0,0025	0,8511	0,0003
LDL (mg/dL)	$\beta \pm EP$	-0,425 $\pm$ 1,405	-1,143 $\pm$ 0,735	-0,245 $\pm$ 1,385	-1,197 $\pm$ 0,660
	IC 95%	-3,214; 2,364	-2,589; 0,308	-3,006; 2,516	-2,496; 0,102
	R ²	-0,006	0,001	-0,002	0,015
	P	0,5001	0,3903	0,4514	0,0682
TG (mg/dL)	$\beta \pm EP$	0,010 $\pm$ 0,0117	0,006 $\pm$ 0,005	0,010 $\pm$ 0,011	0,005 $\pm$ 0,005
	IC 95%	-0,013; 0,033	-0,004; 0,0165	-0,011; 0,032	-0,004 $\pm$ 0,015
	R ²	-0,048	0,026	-0,055	0,021
	P	0,9702	0,0144	0,9337	0,0282
AU (mg/dL)	$\beta \pm EP$	0,149 $\pm$ 0,049	0,162 $\pm$ 0,021	0,172 $\pm$ 0,045	0,184 $\pm$ 0,021
	IC 95%	0,0507; 0,247	0,120; 0,205	0,081; 0,263	0,143; 0,224
	R ²	0,388	0,339	0,354	0,352
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PAS (mmHg)	$\beta \pm EP$	2,608 $\pm$ 0,418	2,033 $\pm$ 0,249	2,793 $\pm$ 0,389	2,062 $\pm$ 0,227
	IC 95%	1,778; 3,438	1,543; 2,522	2,016; 3,570	1,616; 2,508
	R ²	0,496	0,444	0,527	0,446
	P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PAD (mmHg)	$\beta \pm EP$	0,663 $\pm$ 0,350	0,574 $\pm$ 0,211	0,458 $\pm$ 0,318	0,613 $\pm$ 0,192
	IC 95%	-0,032; 1,359	0,160; 0,989	-0,176; 1,093	0,234; 0,991
	R ²	0,057	0,115	0,058	0,099
	P	0,0671	<0,001	0,1070	<0,001

HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; AU: ácido úrico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Resultados apresentados em β (coeficiente) $\pm$ EP (erro padrão) (Intervalo de Confiança 95%), valor de p e R² (coeficiente de determinação). Modelos com ajuste por sexo, idade, tabagismo, consumo de álcool e atividade física. Transformação logarítmica foi aplicada as variáveis com distribuição assimétrica (HOMA-IR, HDL, triglicerídeos e idade).

Foi analisada na população estudada a distribuição do PP de acordo com o número de fatores de risco cardiometabólico (Fatores de risco incluídos: HDL, triglicerídeos, pressão arterial, HOMA-IR e ácido úrico) e observou-se associação entre PP e o número de fatores de risco cardiometabólico, sendo que houve aumento médio deste perímetro com o acréscimo no número de fatores de risco. As médias de PP foram maiores (p<0,05) no grupo com ≥ 3 fatores de risco comparado àqueles com 0 a 2 fatores (dados não apresentados em tabela).

Adicionalmente nas Figuras 1 e 2 são apresentadas as curvas ROC do PP para prever RI e SM, respectivamente nos adolescentes. Para prever RI, no sexo feminino o PP apresentou sensibilidade de 94,1 e especificidade de 36,2. No masculino, a sensibilidade foi de 87,7 e especificidade de 64,3. O ponto de corte com melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi PP >28,8 cm para as meninas e >31,7 cm para os meninos. Em relação à SM, no sexo feminino, a sensibilidade foi de 89,5 e especificidade de 55,2. No masculino, a sensibilidade foi de 94,7 e especificidade de 49,4. O ponto de corte com melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade foi PP >29,9 cm para as meninas e >30,4 cm para os meninos. Para ambos os sexos e marcadores de risco, as áreas abaixo da curva foram $\geq 0,5$.

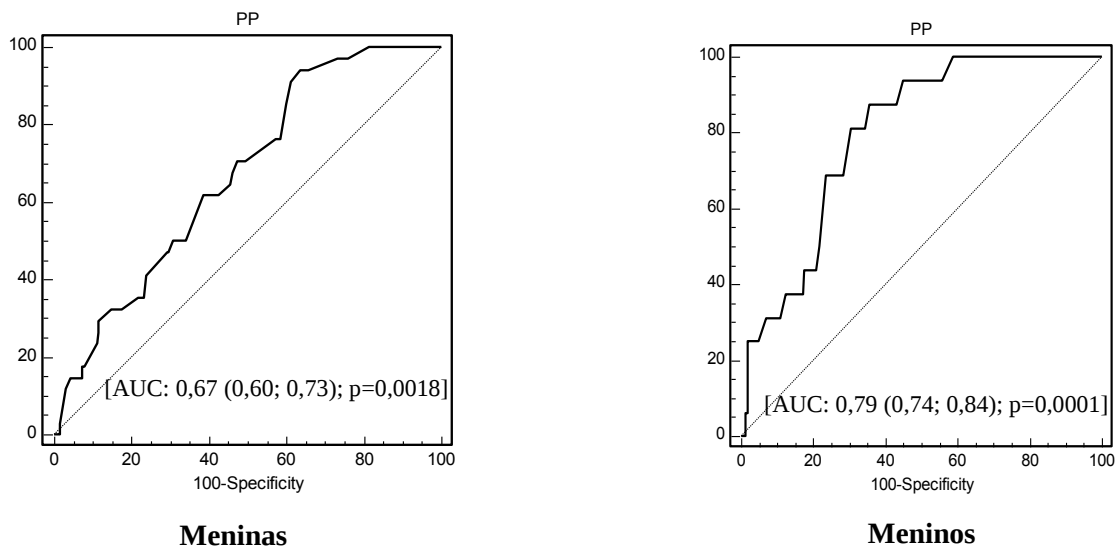


Figura 1. Curva ROC do perímetro do pescoço para prever resistência à insulina de acordo com o sexo. PP: perímetro do pescoço.

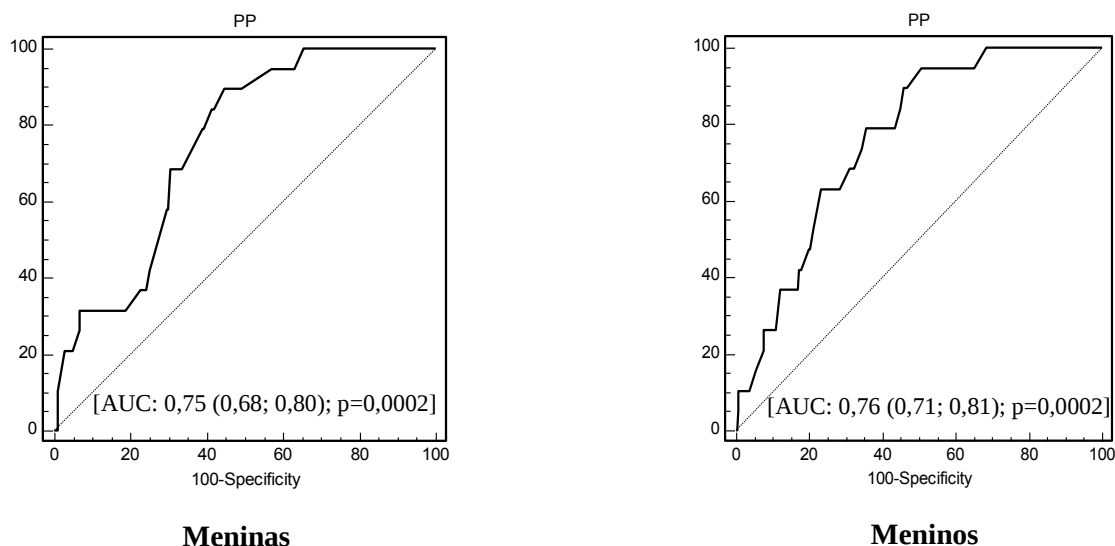


Figura 2. Curva ROC do perímetro do pescoço para prever síndrome metabólica de acordo com o sexo. PP: perímetro do pescoço.

Discussão

Sabe-se que o acúmulo de gordura na região superior do corpo, mais que a quantidade de gordura corporal total, está associado a desordens metabólicas e fatores de risco cardiovasculares (Kurtoglu et al, 2012). O perímetro da cintura tem sido considerado como o indicador antropométrico de melhor desempenho. Mais recentemente o PP tem sido proposto como uma medida alternativa ao perímetro da cintura, por não ser influenciado pelo grau de distensão abdominal posterior a alimentação nem mesmo pelos movimentos respiratórios e ser ao mesmo tempo um parâmetro simples, confiável e prático, além de apresentar boa confiabilidade inter-observador (Nafiu et al, 2010; Androutsos et al, 2012; Kurtoglu et al, 2012).

Neste estudo, observou-se maiores valores de PP no sexo masculino, o que está de acordo com estudos prévios em adultos (Stabe et al, 2013; Zhou et al, 2013) e jovens (5 a 18 anos) (Guo et al, 2012). Em estudo com 5.841 crianças e adolescentes (6 a 18 anos) da Turquia foi observado que até a idade de 12 anos não há diferenças entre os sexos no PP, mas a partir desta idade o PP é maior nos meninos, o que pode ser resultante de um aumento no tecido adiposo subcutâneo na região superior do corpo em meninos e um aumento desse tecido adiposo na região inferior do corpo nas meninas (Mazicioglu et al, 2010). Contudo, Androutsos et al (2012) não observaram diferença no PP entre os sexos, possivelmente devido a faixa etária estudada que foi de 9 a 13 anos.

O presente estudo revelou que o PP é um bom preditor da adiposidade total, troncular e androide em adolescentes de ambos os sexos pela análise de regressão linear múltipla (R^2 de 0,44 a 0,49). Sendo que as altas correlações ($0,70 \leq r \leq 0,81$) observadas do PP com IMC e perímetro da cintura reforçam que o PP pode ser uma medida confiável de obesidade. Estes resultados estão de acordo com a literatura, sendo que foi observada correlação significativa entre a área de gordura do pescoço e o tecido adiposo visceral abdominal em adultos e idosos Chineses, de ambos os sexos (Li et al, 2014). Em outra avaliação de adultos foi observada correlação do PP com tecido adiposo visceral ($r=0,63$ homens; $r=0,74$ mulheres) e IMC ($r=0,79$ homens; $r=0,80$ mulheres) (Preis et al, 2010). Em crianças e adolescentes, o PP apresentou correlação positiva com idade, IMC e perímetro da cintura em meninos e meninas, e foi capaz de identificar indivíduos com alto IMC (Nafiu et al, 2010). Também, quando se avaliou o PP para triagem de sobrepeso e obesidade na infância e adolescência verificou-se capacidade similar ao perímetro da cintura (Hatipoglu et al, 2010). Um ponto importante que se deve destacar é que a obesidade central tem associação positiva com a síndrome obstrutiva do sono ou apneia, e se o PP constitui um bom indicador desta adiposidade ele poderia ser usado na triagem de indivíduos com desordens do sono (Mazicioglu et al, 2010).

A gordura subcutânea na região superior do corpo é um depósito de gordura único que pode ser facilmente avaliado e parece ser importante preditor do risco cardiometabólico. A análise desse risco pode levar ao melhor entendimento dos efeitos diferenciais da adiposidade em homens e mulheres (Preis et al, 2010). No presente estudo, o PP foi associado com fatores de risco cardiometabólico estabelecidos, tais como insulina, HOMA-IR, triglicerídeos (apenas em meninos), HDL e pressão arterial em adolescentes. O PP também foi associado com ácido úrico, um fator de risco cardiometabólico emergente. Estas associações permaneceram significantes mesmo após ajuste por características demográficas e de estilo de vida. Quando as análises foram estratificadas por gênero, a associação com triglicerídeos nas meninas não permaneceu significativa. Quando os modelos foram estratificados por categoria de IMC e de RCE, as associações do PP com HOMA-IR, ácido úrico e PAS mantiveram a significância. Estes resultados confirmam a utilidade do PP para avaliar risco cardiometabólico, o que tem sido previamente demonstrado em adultos (Ben-Noun and Laour, 2004; Preis et al, 2010; Stabe et al, 2013; Zhou et al, 2013), bem como em crianças e adolescentes (Androutsos et al, 2012; Guo et al, 2012; Kurtoglu et al, 2012; Arnold et al, 2014; Nafiu et al, 2014).

O excesso de ácidos graxos livres provenientes da gordura subcutânea na região superior do corpo pode ser um dos mecanismos que explicam a relação entre PP e risco cardiometabólico (Preis et al, 2010). Esta região contribui com a maior parte dos ácidos graxos livres liberados na circulação sistêmica (Jensen et al, 2008), os quais em quantidade elevada podem acarretar RI, hipertensão arterial e dislipidemias (caracterizadas principalmente por hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e níveis aumentados de LDL pequenas e densas mais aterogênicas) que favorecem o dano vascular e a formação de placas ateroscleróticas (Bays et al, 2013).

No *Framingham Heart Study* conduzido com 3.307 adultos (48% mulheres) observou-se que o PP foi associado com níveis elevados de insulina, HOMA-IR, triglicerídeos e PAS; e com baixas concentrações de HDL, mesmo após ajuste por sexo, tecido adiposo visceral e IMC (Preis et al, 2010). Zhou et al (2013) encontraram em estudo com 4.201 adultos (20-85 anos) Chineses que o PP adiciona informação, independente de outras medidas antropométricas, para a identificação da síndrome cardiometabólica e outras doenças crônicas associadas. Em estudo longitudinal realizado em Israel com 364 adultos (209 mulheres), mudanças relativas no PP contribuíram para explicar a variabilidade da PAS apenas em homens (Ben-Noun e Laor, 2004). Em outro estudo com adultos, o PP foi preditor de dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL) e de uricemia, independentemente do IMC e do perímetro da cintura (Vallianou et al, 2013). Os resultados do presente estudo com relação à correlação entre PP e fatores de risco cardiometabólico foram similares ao encontrado por Androutsos et al (2012) estudando 324 crianças e adolescentes de 9 a 13 anos na Grécia.

Sabe-se que a Federação Internacional do Diabetes foca na importância do diagnóstico e do tratamento da SM em crianças e adolescentes para prevenir doenças cardiovasculares. Os elementos clínicos para o diagnóstico da SM incluem alteração em três dos seguintes componentes: cintura, HDL, triglicerídeos, pressão arterial e glicemia (Zimmet et al, 2007). No presente estudo, o PP apresentou correlação de moderada a forte com todos os fatores da SM em adolescentes, exceto com HDL em que a correlação foi considerada fraca para ambos os sexos. De fato, identificou-se que o ponto de corte de PP com melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da RI foi >28,8 cm para as meninas e >31,7 cm para os meninos, enquanto que para prever a SM foi >29,9 cm para as meninas e >30,4 cm para os meninos. Kurtoglu et al (2011) identificaram 35 cm e 36 cm de PP para meninas e meninos, respectivamente como ponto de corte ótimo para identificar SM em adolescentes de 10 a 18 anos.

Na prática, um instrumento para triagem populacional deve ser sensível, o que resulta no menor número possível de falsos-negativo, mesmo à custa de maior número de falsos-positivo pela perda de especificidade. Todavia, um instrumento para uso ambulatorial para avaliação dos riscos à saúde deve ter equilíbrio entre os dois parâmetros, uma vez que a especificidade auxilia na racionalização dos recursos em saúde (Barbosa et al, 2006). Os pontos de corte obtidos no presente estudo indicaram alta sensibilidade, mas baixa especificidade, o que sugere a utilidade dos mesmos para uso populacional e a limitação no uso como medida isolada no atendimento clínico.

A relevância deste estudo é que a amostra foi composta por adolescentes de todas as idades e também de todas as categorias de peso, aumentando a aplicabilidade dos achados. A taxa de excesso de peso na nossa população foi muito semelhante ao observado na população de adolescentes do Brasil de acordo com a última Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF, 2009). As limitações deste estudo incluem o delineamento de corte transversal que não permite estabelecer relação de causa e efeito dos resultados e ao tamanho relativo da amostra que não possibilitou as análises estratificadas por fases da adolescência, apesar dos modelos terem sido ajustados por idade. Outra limitação do estudo é o fato de não termos avaliado apneia do sono que permitiria associar o PP com as desordens metabólicas.

Conclusões

Nesse estudo, o PP se mostrou bom indicador da adiposidade total e central independentemente da idade e do sexo. Além disso, o PP foi preditor para valores de HOMA-IR, ácido úrico e pressão arterial sistólica em adolescentes, independentemente da presença de excesso de peso e de obesidade central. Por sua vez, a associação do PP com marcadores do perfil lipídico parece ser dependente do acúmulo de gordura corporal. Em conjunto nossos resultados indicam o PP como um instrumento adicional simples, de baixo custo e prático para triagem de obesidade e fatores de risco cardiometabólico em adolescentes, especialmente em estudos epidemiológicos.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os adolescentes e seus pais/responsáveis que permitiram o envolvimento neste trabalho, tornando-o possível. Ao CNPq (Nº 485986/2011-6) e à

FAPEMIG (APQ-00872-12) pelo financiamento deste projeto, e a CAPES pela bolsa de doutorado concedida ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição.

Contribuição dos autores

PFP: análise dos dados e redação do trabalho. VPNM e HHMH: redação do trabalho; PFP, FRF e ERF: desenho e coleta de dados. MCGP E SCCF: desenho do estudo e análise de dados. SEP: desenho do estudo, financiamento, análise de dados e redação do trabalho. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 2006;29(1):43–8.

Androutsos O, Grammatikaki E, Moschonis G, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Manios Y et al. Neck circumference: a useful screening tool of cardiovascular risk in children. *Pediatr Obes* 2012; 7: 187-195.

Arnold TJ, Schweitzer A, Hoffman HJ, Onyewu C, Hurtado ME, Hoffman EP, Klein CJ. Neck and waist circumference biomarkers of cardiovascular risk in a cohort of predominantly African-american college students: a preliminary study. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:107-116.

Barbosa PJB, Lessa Í, Almeida Filho N, Magalhães LBNC, Araújo J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(4): 407-14.

Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013; 7:304–383.

Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res* 2001; 9(1):470-78.

Ben-Noun L, Laour A. Relationship between changes in Neck Circumference and Changes in Blood Pressure. *AJH* 2004;17:409-414.

Brambilla P, Bedogni G, Heo M, Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *Int J Obes* 2013; 37(7): 943-46.

Burns SF, Arslanian SA. Waist circumference, atherogenic lipoproteins, and vascular smooth muscle biomarkers in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4914-22.

Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF. Relação entre ácido úrico e os componentes da síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. *J Pediatr* 2013; 89(4): 412-418.

Celafisc. Questionário internacional de atividade física - IPAQ (versão curta). Available from: <<http://WCWCWC.celafiscs.institucional.WCs/65/questionarios.html>> [2011 Sep 28].

Chaves OC, Franceschini SCC, Ribeiro SMR, Sant Ana LFR, de Faria CG, Priore SE. Anthropometric and biochemical parameters in adolescents and their relationship with eating habits and household food availability. *Nutr Hosp* 2013; 28(4):1352-1356.

de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110(16): 2494-7.

Foo LH, Teo PS, Abdullah NF, Aziz ME, Hills AP. Relationship between anthropometric and dual energy X-ray absorptiometry measures to assess total and regional adiposity in Malaysian adolescents. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22 (3): 348-356.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502

Giugliano R, Carneiro EC. Fatores associados à obesidade em escolares. *J Pediatr* 2004; 80(1):17-22.

Guedes DP, Lopes CC, Guedes JERP. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física em adolescentes. *Rev Bras Med Esporte* 2005;11(2):151-8.

Guo X, Li Y, Sun G, Yang Y, Zheng L, Zhang X et al. Prehypertension in Children and Adolescents: Association with Body Weight and Neck Circumference. *Intern Med* 2012;51(1):23-27.

Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169(6):733-39.

Hingorjo MR, Qureshi MA, Mehdi A. Neck circumference as a useful marker of obesity: a comparison with body mass index and waist circumference. *J Pak Med Assoc* 2012; 62(1): 36-40.

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|viosa|censo-demografico-2010:-resultados-do-universo-caracteristicas-da-populacao-e-dos-domicilios>. Acesso: [02 Oct 2011].

Jensen MD. Role of Body Fat Distribution and the Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11): S57-S63.

Kurtoglu S, Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kondolot M. Neck circumference as a novel parameter to determine metabolic risk factors in obese children. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(6): 623-630.

Lamounier JA, Weffort VRS, Parizzi MR, Lamounier FB. Obesidade na adolescência. In: Priore SE, Oliveira RM, Faria ER, Fransceschini SCC, Pereira PF. *Nutrição e Saúde na Adolescência*. Ed. Rubio; 2010. p.75-92.

Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, Wang SM et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health* 2014;14:311-318.

Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension* 2012;59(4):811-7.

Lohman T. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.

McCarthy HD. Conference on “Childhood nutrition and obesity: currents status and future challenges” Symposium 2: Data collection. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(2): 210-217.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412–419.

Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Ozturk A, Hatipoglu N, Cicik B, Ustunbas HB. Percentiles and mean values for neck circumference in turkish children aged 6–18 years. *Acta Paediatr* 2010; 99 (12): 1847-53.

Nafiu OO, Burke C, Lee J, Voepel-Lewis T, Malviya S, Tremper KK. Neck circumference as a screening measure for identifying children with high Body Mass Index. *Pediatrics* 2010; 126 (2): 306-310.

Nafiu OO, Zepeda A, Curcio C, Prasad Y. Association of neck circumference and obesity status with elevated blood pressure in children. *J Hum Hypertens* 2014; 28:263-268.

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 No. 12-7486A, 2012.

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. *Cardiol Young* 2012; 22(2):162-9.

Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1. Acesso em: [10 Fev 2013].

Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'AgostinoRB, Lwe D, Robins SJ et al. Neck circumference as a Novel Measure of Cardiometabolic Risk: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3701-3710.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005;85(supl.6):1-36.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(Supl.1):1-51.

Spolidoro J V, Pitrez FM, Vargas LT, Santana JC, Pitrez E, Hauschild JA et al. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clin Nutr* 2013;32:92-7.

Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol* 2013; 78(6): 874-81.

Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic Risk Factors and Fat Distribution in Children and Adolescents. *J Pediatr* 2014; 164(3): 560-5.

The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.

Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Bountziouka V, Vogiatzakis ED, Bonou MS, Barbetseas J et al. Neck circumference is correlated with triglycerides and inversely related with HDL cholesterol beyond BMI and waist circumference. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29(1): 90-97.

Weaver L. Feeding the normal infant, children and adolescent. *Paediatric Nutrition* 2003; 38-42.

WHO. World Health Organization. 2005. Nutrition in adolescence – issues and challenges for the health sector. Geneva: World Health Organization; 2005.

WHO. Growth reference 5-19 years. 2007. Disponível em: http://who.org.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html. Acesso em: [10 Sep 2013].

WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.

Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 299–306.

Zhou J, Ge H, Zhu M, Wang L, Chen L, Tan Y, Chen Y, Zhu H. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12:76.

6.5) Capítulo 5

Artigo Original 4

Inter-relação da relação cintura/estatura com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais em adolescentes.

Título abreviado: Obesidade abdominal e desordens metabólicas em adolescentes.

Patrícia F. Pereira¹, Franciane R. de Faria¹, Michele D. Oliveira², Roberto S. Dias², Sérgio O. de Paula², Leandro L. de Oliveira², Maria do Carmo G. Peluzio¹, Helen Hermana M. Hermsdorff¹, Sylvia do Carmo C. Franceschini¹, Silvia E. Priore¹

Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG, Brasil.

Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa/MG, Brasil.

Correspondência: Patrícia Feliciano Pereira. Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Av. PH Rolfs s/n, Viçosa (MG) 36570-900, Brasil.

E-mail: patricia.feliciano@ufv.br

Número de palavras (resumo): 341

Número de palavras (total): 4520

Resumo

Objetivo: investigar a relação da relação cintura/estatura com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais em adolescentes, bem como a interação dos marcadores entre si. **Métodos:** Estudo de corte transversal que incluiu 375 escolares (53,6% meninos) de 10 a 19 anos, do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Foram coletados os seguintes dados: peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), perímetro da cintura e relação cintura/estatura (RCE). Consideraram-se valores de RCE $\geq 0,50$ como presença de obesidade abdominal. Os fatores de risco cardiometabólico avaliados foram: glicemia, insulinemia, modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR), HDL, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Os marcadores inflamatórios foram proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), contagem total de leucócitos e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Os parâmetros hormonais foram cortisol e aldosterona. **Resultados:** O grupo com obesidade abdominal apresentou maiores valores de glicemia, insulina, HOMA-IR, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, PAS, PAD, PCR-us e leucócitos; e menores de HDL e ICAM-1. Além disso, no grupo obeso observaram-se as seguintes razões de prevalência: hiperinsulinemia (5,42; $p < 0,001$), resistência à insulina (5,07; $p < 0,001$), LDL alto (1,94; $p = 0,041$), HDL baixo (1,76; $p = 0,014$), hipertrigliceridemia (2,24; $p = 0,020$), hipeuricemia (1,92; $p = 0,032$), inflamação subclínica (4,18; $p < 0,001$) e contagem de leucócitos elevada (2,55; $p < 0,001$). Por outro lado, a expressão gênica da ICAM-1 foi inversamente associada à obesidade abdominal (0,45; $p = 0,039$). As concentrações de triglicerídeos foram associadas às concentrações de insulina ($\beta = 0,213$; $P < 0,001$), LDL ($\beta = 0,001$; $p < 0,001$), HDL ($\beta = -0,568$; $P < 0,001$) e ácido úrico ($\beta = 0,033$; $P = 0,001$). As concentrações de ácido úrico foram influenciadas pela PAS ($\beta = 0,010$; $P = 0,028$) e aldosterona ($\beta = 0,324$; $P = 0,002$). As concentrações de PCR-us foram associadas com o número de leucócitos ($\beta = 0,631$; $P = 0,003$). Enquanto que, as concentrações de cortisol influenciaram as concentrações de aldosterona ($\beta = 0,079$; $P < 0,001$), e ambos os hormônios foram associados com o ácido úrico ($\beta_{\text{CORTI}} = 0,021$; $P = 0,041$ e $\beta_{\text{ALDO}} = 0,067$; $P = 0,007$). **Conclusão:** A RCE pode ser um indicador simples e efetivo para identificar adolescentes em risco de desordens cardiometabólicas. Além disso, as inter-relações entre os marcadores de risco sugerem mecanismos complexos pelos quais a obesidade abdominal contribui para as alterações metabólicas, e requerem maiores investigações.

Palavras chave: adolescente, obesidade abdominal, risco cardiovascular, inflamação, disfunção endotelial.

Introdução

A obesidade do tipo central, avaliada pelo perímetro da cintura ou relação cintura/estatura (RCE), tem apresentado maior aumento que a obesidade total, avaliada pelo índice de massa corporal (IMC), no grupo adolescente (McCarthy et al, 2003; Moreno et al, 2005; Li et al, 2006; McCarthy e Ashwell, 2006; Singhal et al, 2010), com tendência a se manter na vida adulta (Oliveira et al, 2009; Spolidoro et al, 2013), aumentando a mortalidade por doenças cardiovasculares nesta etapa (Carmienske et al, 2013).

Estudos têm indicado que o processo de aterosclerose pode ter início na infância e na adolescência, desde que nestas fases haja a ocorrência da obesidade e outros componentes da síndrome metabólica (Berenson et al, 1998; McGill et al, 2000). A obesidade com acúmulo central de gordura tem um papel importante na produção aumentada de substâncias pró-inflamatórias e aterogênicas (Calabro e Yeh, 2008). De fato, o tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que secreta grande número de fatores e mediadores celulares, entre eles a proteína C reativa, interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (Hermsdorff et al, 2004; Hotamisligil, 2006), um fator solúvel em lipídio que é secretado pelo tecido adiposo (Funder e Reincke, 2010) e angiotensinogênio (Aubert et al, 1997).

Em adultos obesos, a maior concentração de gordura na região central e o aumento de um estado inflamatório subclínico têm sido relacionados ao aumento de concentrações circulantes de alguns marcadores cardiometabólicos (Hsu et al, 2009; Hermsdorff et al, 2010). Entre estes, as moléculas de adesão desempenham papel importante na formação inicial da placa aterosclerótica por promoverem a adesão dos monócitos e linfócitos às células endoteliais (Ross, 1999). A expressão gênica da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) está aumentada na aterogênese (Bielinski et al, 2008; Volcik et al, 2010), e a forma solúvel na circulação demonstrou ser preditora de eventos aterotrombóticos em adultos (Hwang et al, 1997; Albert et al, 2008; Fotis et al, 2012). Dois esteroides adrenais, cortisol e a aldosterona, têm sido envolvidos na patogênese da síndrome metabólica em adultos, de forma independente ou associada à obesidade abdominal (Whithworth et al, 1995; Lim, 2002; Kidambi et al, 2007). Contudo, resultados de estudos com adolescentes são controversos (Rocchini et al, 1988; Li et al, 2009; Hill et al, 2010; Hill et al, 2011; Guzzetti et al, 2014).

Diante desse cenário, tem crescido a demanda por instrumentos capazes de avaliar e melhor definir a obesidade e o risco de morbididades associadas em jovens (McCarthy, 2014). A RCE pode estimar de forma acurada o tecido adiposo visceral e tem sido

associada com risco cardiometabólico aumentado (Burns e Arslanian, 2009; Pereira et al, 2011; Brambilla et al, 2013). A vantagem do uso da RCE para diagnóstico da obesidade abdominal em relação à cintura isolada, é que o ajuste pela estatura permite o estabelecimento de um ponto de corte único e aplicável à população geral, independente do sexo, idade e etnia (Ashwell e Hsieh, 2005).

Tendo em vista a escassez de estudos que investigaram em adolescentes biomarcadores cardiometabólicos não tradicionais e que a avaliação antropométrica constitui um método simples, não-invasivo e de baixo custo fundamental na prevenção e no tratamento da obesidade juvenil, este estudo teve como objetivo investigar a relação da obesidade abdominal, avaliada pela RCE, com marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais em adolescentes, bem como a interação dos mesmos entre si.

Métodos

Desenho e população de estudo

Este estudo epidemiológico do tipo transversal foi realizado com adolescentes de 10 a 19 anos, de ambos os sexos selecionados por amostragem aleatória simples em todas as escolas públicas e privadas nas áreas rurais e urbanas do município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Os critérios de inclusão foram: não fazer uso regular de medicamentos que alterassem a glicemia, insulinemia, o metabolismo lipídico, níveis pressóricos, marcadores inflamatórios e ou hormonais, não ser fumante, não fazer uso de anticoncepcional, não participar de programa de redução e controle de peso, não estar grávida ou já ter engravidado, não ter sido diagnosticado com infecções, inflamações agudas ou doenças crônicas não transmissíveis.

O tamanho amostral foi calculado utilizando-se a ferramenta StatCalc do software Epi Info, versão 6,04 a partir de fórmula específica para estudos transversais, considerando-se a população total de adolescentes de 11.898 do município de Viçosa/MG (IBGE, 2010), prevalência esperada de 50% (Luiz e Magnanini, 2003), visto o estudo considerar como desfecho múltiplos fatores de risco cardiovasculares e variabilidade aceitável de 5%, totalizando amostra mínima de 372 adolescentes com 95% de nível de confiança.

Os alunos que aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram selecionados por método aleatório simples respeitando a proporção de alunos de cada idade, em cada escola. Quando um participante recusou-se a

participar em qualquer uma das fases de estudo ou desistiu, outro estudante foi selecionado para substituí-lo. Todos os participantes e seus pais/ responsáveis (para voluntários menores de 18 anos) assinaram o TCLE de acordo com a resolução CNS 466/2012. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Of. Ref. N° 674.045/2014), de acordo com a Declaração de Helsinki.

Avaliação antropométrica

O peso e altura foram aferidos mediante técnicas internacionais padronizadas (Lohman et al, 1988), utilizando balança digital eletrônica (LC 200PP, Marte®, São Paulo, Brasil) e estadiômetro portátil (Altuxata®, Belo Horizonte, Brasil), com estas medidas calculou-se o IMC utilizado para classificação do estado nutricional, segundo a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 2007). O perímetro da cintura foi aferido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca no final de uma expiração normal (*World Health Organization*, 2008). Todas as aferições foram realizadas no plano horizontal, estando o adolescente em pé e olhando para o horizonte, por um único avaliador treinado em duplicata (calculou-se a média entre os valores), aceitando-se variações de 0,5 cm, utilizando uma fita métrica com extensão de 2 metros, flexível e inelástica (Cardiomed®, São Luiz, MA, Brasil). A seguir, calculou-se a relação cintura estatura (RCE) pela divisão do perímetro da cintura (cm) pela estatura (cm). Considerou-se presença de obesidade abdominal valores de $RCE \geq 0,50$, para ambos os sexos e todas as idades (McCarthy e Ashwell, 2006).

Avaliação dos marcadores cardiometabólicos e inflamatórios

No período entre 07h às 09h da manhã, após jejum de 12 horas, foram coletados 12 mL de sangue em veia anti-cubital e o soro foi separado por centrifugação a 2225 x g por 15 minutos, em temperatura ambiente (2–3 Sigma, *Sigma Laborzentrifugen, Osterode am Harz, Germany*) no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

A glicemia foi medida pelo método glicose oxidase usando o equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, GmbH, Montclair, NJ, USA)*. A insulina de jejum foi dosada pelo método eletroquimioluminescência. A resistência à insulina foi calculada por

meio do modelo matemático HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), utilizando as dosagens de insulina e glicemia de jejum: $\text{HOMA-IR} = [(\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum [mmol/L]})/22,5]$ (Matthews et al, 1985). Os valores de insulina $> 15\mu\text{U/mL}$ e $\text{HOMA-IR} \geq 3,16$ foram considerados como presença de hiperinsulinemia e resistência à insulina, respectivamente (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005).

O HDL e triglicerídeos foram dosados pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Corp.)* e o LDL calculado pela fórmula de *Friedewald*, para valores de triglicerídeos menores que 400 mg/dL (Friedewald, 1972). A classificação do perfil lipídico foi realizada conforme o Painel de Especialistas e Guia integrado para a saúde cardiovascular e redução do risco em crianças e adolescentes (*National Heart, Lung and Blood Institute*, 2012). Os valores foram considerados elevados quando: $\text{LDL} \geq 130\text{mg/dL}$, $\text{HDL} < 40\text{mg/dL}$, triglicerídeos $\geq 130\text{mg/dL}$.

O ácido úrico foi dosado pelo método colorimétrico enzimático, com automação pelo equipamento *Cobas Mira Plus (Roche Corp.)* e consideraram-se concentrações elevadas valores $\geq$ percentil 75 (específico por sexo e fase da adolescência).

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) foi dosada por imunoturbidimetria no plasma sanguíneo. Sendo que valores acima de 0,3mg/dL, mesmo ponto de corte para adultos, foram considerados presença de inflamação subclínica (Ridker, 2003). Foram excluídos das análises dos parâmetros inflamatórios nove participantes com $\text{PCR-us} \geq 1\text{mg/dL}$, o que indica presença de infecção atual ou recente.

Os leucócitos foram dosados no soro pelo método impedância, no equipamento *Coulter® T890* utilizando o *Kit Beckman Coulter®* (USA, Brea, CA). Tendo em vista a inexistência de pontos de corte para este grupo populacional, considerou-se valores aumentados $\geq$ percentil 75 (específico por sexo e fase da adolescência).

Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi aferida após repouso mínimo de 15 minutos, utilizando monitor de pressão sanguínea de insuflação automática (Omron® Model HEM-741 CINT, Quioto, KYT, Japão) e manguito de tamanho adequado ao perímetro do braço. A medida foi aferida três vezes no braço com maior valor de pressão, com intervalo de 1 minuto entre elas, e foi utilizada a média das duas últimas medidas (Sociedade Brasileira de

Cardiologia, 2010). Os níveis elevados de pressão arterial foram definidos como pressão arterial sistólica (PAS) ou diastólica (PAD) $\geq$ percentil 90 por idade, sexo e estatura (National Heart, Lung and Blood Institute's, 2004).

Avaliação da molécula de adesão intercelular-1

A molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) foi avaliada segundo sua expressão gênica em leucócitos. Para tal, foi realizada a quantificação do RNA mensageiro (RNAm) por meio da técnica quantitativa de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). Usando esta técnica, o concentrado de leucócitos "buffy coat" do sangue foi recolhido para obter as células polimorfonucleares, após a centrifugação do sangue venoso a 2260xg por 10 min em tubo contendo anticoagulante (tubo *vacutainer* com EDTA) (Belo Horizonte, MG, Brasil). Após a coleta, o "buffy coat" foi armazenado à - 80°C, até análises posteriores.

O RNAm foi extraído utilizando o método do Trizol® (Invitrogen, São Paulo, Brasil). O DNA complementar (DNAc) foi preparado utilizando ~2 µg de RNAm, empregando a enzima transcriptase reversa (Fermentas, São Paulo, Brasil). Para cada reação, foram utilizados os seguintes reagentes: 1,6 µL de oligonucleotídeos iniciadores (primers), 400 ng de DNAc, 10 µL de FastEva Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, São Paulo, Brasil) e água ultra pura (volume necessário para completar 20µL de reação), utilizando o Eco Real-Time PCR System (Illumina, San Diego, CA. USA). A reação envolveu uma desnaturação inicial a 95°C (10 min) e depois 40 ciclos consistindo de 94 °C, durante 1 minuto, para 60 °C durante 1 min, e 72 °C, durante 2 minutos. As médias dos valores das duplicatas do Cq (*quantification cycle*) das amostras foram utilizadas para calcular a expressão de gene de interesse, com a normalização de um controle interno (β -actina). As análises relativas da expressão gênica foram feitas utilizando o método $2^{-\Delta\Delta Cq}$ (Livak e Schmittgen, 2001; Carvalho, 2008).

As sequências dos "primers" utilizados (sense e antisense) estão descritas a seguir: ICAM-1 5'-CGATGACCATCTACAGCTTTCCGG-3'; 3'-GCTGCTACCACAGTGATG-ATGACAA-5'; β -actina 5'-GACTACCTCATGAAGATC-3'; 5'-GATCCACATCTGCTG-GAA-3' (Kim et al, 2008; Zhong et al, 2012).

Avaliação dos marcadores hormonais

A dosagem hormonal foi realizada no plasma sanguíneo coletado após centrifugação do sangue venoso a 2.260g por 10 minutos em tubo contendo anticoagulante (tubo vacutainer[®] com EDTA). As concentrações de cortisol foram determinadas pelo método quimioluminescência, utilizando o *Kit Access Cortisol (Beckman Coulter[®])*, com sensibilidade analítica de 0,4µg/dL, coeficiente de variação intra e inter ensaio de 4,4% e 6,4%, respectivamente. As concentrações de aldosterona foram determinadas pelo método enzimaímunoensaio, com sensibilidade de 15pg/mL, coeficiente de variação médio intra e interensaio de 6,5% e 8,6%, respectivamente.

A coleta de sangue foi realizada com todos os adolescentes na posição sentada. Foram considerados valores aumentados $\geq$ percentil75 da amostra estudada (específico por sexo e fase da adolescência).

Análise estatística

Os resultados são apresentados em média $\pm$ desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição normal ou simétrica e em mediana (percentil 25 e 75) para aquelas com distribuição assimétrica. A simetria das variáveis foi avaliada pelo teste *Kolmogorov Smirnov*, *bloxplots*, histogramas e ou coeficiente de assimetria (*Skewness*>1: assimétrico).

O teste t de Student e o teste de Mann-Whitney foram usados para as comparações dos parâmetros antropométricos, cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais entre os sexos, para variáveis com distribuição paramétrica e não paramétrica, respectivamente.

A correlação entre a relação cintura/estatura com variáveis cardiometabólicas, inflamatórias e hormonais foi obtida pelo coeficiente de correlação parcial, com ajuste por sexo e fase da adolescência.

A regressão de Poisson foi empregada para investigar a associação entre obesidade abdominal e alterações nos marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais com ajuste por sexo e fase da adolescência. Os adolescentes sem obesidade abdominal (RCE<0,50) foram considerados o grupo de referência. A consistência do ajuste dos modelos foi avaliada pelo teste de *Hosmer & Lemeshow* (considerou-se bom ajuste quando $p>0,05$).

Para estimar a inter-relação entre os marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais foi realizada análise de regressão linear univariada entre as variáveis, sendo que aquelas que apresentaram $p < 0,20$ foram selecionadas para a análise multivariada. Foi elaborado um modelo linear múltiplo para cada marcador cardiometabólico, inflamatório ou hormonal (variável dependente) com ajuste para os demais marcadores associados pela análise univariada (variáveis independentes), com ajuste adicional por sexo, fase da adolescência, RCE e IMC. A presença de linearidade e multicolinearidade foram avaliadas por métodos gráficos (scatter plots) e testes (vif: *variance inflation factor*). Os resíduos foram testados quanto à normalidade e homocedasticidade, usando métodos gráficos (scatter plots e histogramas) e o teste de *Breusch-Pagan/Cook-Weisberg*.

O banco de dados foi elaborado com dupla digitação, no *Microsoft Office Excel* 2007 e para as análises estatísticas foi utilizado o programa *STATA*, versão 11.0. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

Os adolescentes estudados incluíram 174 meninas e 201 meninos com idade média de 15 ± 3 anos. As características dos participantes são apresentadas na tabela 1. Destes, 1,3% apresentaram hiperglicemia; 3,2% pressão arterial elevada; 5,3% hipertrigliceridemia; 6,9% LDL elevado; 8,2% PCR-us elevado; 9,3% hiperinsulinemia; 10,1% resistência à insulina; 15,7% cortisol aumentado; 18,1% obesidade abdominal; 19,8% excesso de peso; 20% baixas concentrações de HDL; 22,7% ICAM-1 aumentada; 28,4% aldosterona aumentada e 31,7% leucócitos aumentados.

As meninas tiveram maiores valores de RCE, insulina, HOMA-IR, LDL, HDL, PAD e leucócitos. Os meninos apresentaram maiores valores de peso, estatura, glicemia, ácido úrico, PAS e ICAM-1. Os parâmetros IMC, perímetro da cintura, LDL/HDL, triglicerídeos, PCR-us, cortisol, aldosterona e idade não diferiram entre os sexos.

Tabela 1. Características dos adolescentes de acordo com o sexo.

<i>Variáveis</i>	<i>Feminino</i>	<i>N</i>	<i>Masculino</i>	<i>N</i>	<i>P</i>
Idade (anos)	14,8 ± 2,80	174	15,0 ± 2,86	201	0,337
Peso (kg)	51,1 ± 11,3	174	55,8 ± 15,8	201	0,001
Estatura (m)	1,57 ± 0,08	174	1,64 ± 0,13	201	<0,001
IMC (kg/m ²)	20,6 ± 3,6	174	20,2 ± 3,8	201	0,397
Cintura (cm)	73,7 ± 10,1	174	72,6 ± 10,6	201	0,254
RCE	0,46 (0,42-0,49)	174	0,43 (0,40-0,46)	201	<0,001
Glicemia (mg/dL)	83,9 ± 7,1	174	85,6 ± 6,7	201	0,017
Insulina (mcU/mL)	8,9 (6,6-12,1)	174	6,7 (4,8-9,8)	201	<0,001
HOMA-IR	1,8 (1,3-2,5)	174	1,4 (1,0-2,1)	201	<0,001
LDL (mg/dL)	96,4 ± 28,3	174	88,6 ± 22,3	201	0,003
HDL (mg/dL)	51 (45-58)	174	47 (41-57)	201	0,001
LDL/HDL	1,92 ± 0,7	174	1,91 ± 0,6	201	0,941
Triglicerídeos (mg/dL)	64,5 (50-89,3)	174	61 (45-83)	201	0,082
Ácido úrico (mg/dL)	3,0 ± 0,8	174	3,8 ± 1,1	201	<0,001
PAS (mmHg)	99,0 ± 9,2	174	103,5 ± 11,3	201	<0,001
PAD (mmHg)	61,9 ± 7,1	174	58,9 ± 7,7	201	<0,001
PCR-us (mg/dL)	0,03(0,02-0,09)	169	0,03 (0,02-0,08)	197	0,955
Leucócitos (/mm ³)	5900 (5100-7200)	169	5400 (4800-6300)	197	0,001
ICAM-1* u.a.	0,17 (0,02-0,89)	169	0,26 (0,04-1,04)	197	0,035
Cortisol (µg/dL)	10,8 (8,3-14,1)	174	11,4 (8,4-14,0)	201	0,678
Aldosterona (pg/mL)	190 (84-312,5)	172	199,5 (98-336)	201	0,662

Dados são apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (percentil 25-percentil 75). Teste t de Student ou Teste de Mann Whitney. IMC: índice de massa corporal; RCE: relação cintura/estatura; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; ICAM-1: molécula de adesão interceular-1. U.a: unidades arbitrárias. *expressão gênica.

A distribuição dos fatores de risco cardiometabólicos e dos marcadores inflamatórios e hormonais nos grupos sem e com obesidade abdominal, classificada pela RCE, está apresentada na tabela 2. Foram encontrados valores significantemente maiores de glicemia, insulina, HOMA-IR, LDL, LDL/HDL, triglicerídeos, ácido úrico, PAS, PAD, PCR-us e leucócitos; e menores de HDL e ICAM-1 no grupo com obesidade abdominal. Os parâmetros hormonais não diferiram entre os grupos.

Tabela 2. Características clínicas e bioquímicas dos adolescentes por categorias de relação cintura/estatura.

	<i>RCE<0,50</i>	<i>RCE≥0,50</i>	<i>p</i>
<i>N (feminino/masculino)</i>	133/174	41/27	
Glicemia (mg/dL)	84,5 ± 6,6	86,4 ± 8,01	0,043
Insulina (μU/mL)	7,3 (5,4-9,7)	12,1 (9,1-16,2)	<0,001
HOMA-IR	1,5 (1,1-2,0)	2,6 (1,7-3,4)	<0,001
LDL (mg/dL)	90,2 ± 25,2	98,9 ± 23,1	0,009
HDL (mg/dL)	50 (43-59)	44,5 (39,5-51,5)	<0,001
LDL/HDL	1,83 ± 0,6	2,27 ± 0,7	<0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	59 (45-82)	70,5 (56,5-102)	<0,001
Ácido úrico (mg/dL)	3,3 ± 1,0	3,7 ± 1,1	0,004
PAS (mmHg)	100,6 ± 10,6	104,9 ± 8,8	0,002
PAD (mmHg)	59,8 ± 7,5	62,6 ± 7,1	0,006
PCR-us (mg/dL)	0,03 (0,02-0,07)	0,09 (0,03-0,35)	<0,001
Leucócitos (/mm ³)	5500 (4800-6400)	6700 (5400-8100)	<0,001
ICAM-1* u.a	0,24 (0,03-1,08)	0,13 (0,02-0,51)	0,012
Cortisol (μg/dL)	11,7 (8,3-14,2)	10,7 (8,9-13,2)	0,536
Aldosterona (pg/mL)	195,5 (87-325)	190 (110-331)	0,300

RCE: relação cintura/estatura; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PCR-us: proteína C reativa ultra sensível; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1; U.a: unidade arbitrária. * expressão gênica.

A tabela 3 apresenta a matriz de correlação entre a RCE, marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais, com ajuste por sexo e fase da adolescência. A RCE apresentou correlações positivas que variaram de 0,12 a 0,52 com os marcadores de risco; e negativa com HDL e ICAM-1. A insulina e o HOMA-IR, apresentaram correlação positiva com glicemia, triglicerídeos, ácido úrico, PAS, PAD e leucócitos; e negativa com HDL. Com relação ao perfil lipídico, houve correlação positiva do LDL com glicemia, triglicerídeos e pressão arterial. Os triglicerídeos e HDL também apresentaram correlação positiva e negativa, respectivamente, com ácido úrico. Além das correlações anteriores, a PAS apresentou correlação positiva com ácido úrico. A PCR-us apresentou correlação positiva com o número de leucócitos; enquanto que a ICAM-1 apresentou correlação negativa com a glicemia. O cortisol apresentou correlação positiva com HDL e a aldosterona teve correlação positiva com ácido úrico.

Tabela 3. Correlação parcial entre relação cintura/estatura e marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais, ajustados por sexo e fase da adolescência.

	Glicemia	Insulina	HOMA-IR	LDL	HDL	TG	AU	PAS	PAD	PCR-us	Leuco	ICAM-1	Cortisol	Aldo
RCE	0,12*	0,52**	0,50**	0,15*	-0,23**	0,24**	0,24**	0,19**	0,13*	0,17**	0,24**	-0,11*	-0,09	0,02
Glicemia		0,29**	0,43**	0,13*	0,02	0,09	0,07	0,11*	0,05	-0,01	-0,05	-0,11*	-0,03	-0,07
Insulina			0,98**	0,09	-0,16*	0,28**	0,27**	0,25**	0,12*	0,07	0,14*	-0,09	-0,07	0,02
HOMA-IR				0,09	-0,14*	0,26**	0,26**	0,25**	0,12*	0,07	0,12*	-0,09	-0,06	0,01
LDL					-0,03	0,23**	0,06	0,12*	0,12*	0,01	-0,05	-0,03	-0,02	0,03
HDL						-0,32**	-0,18*	-0,03	0,07	-0,01	0,03	-0,02	0,12*	0,04
TG							0,24**	0,03	-0,03	-0,07	0,06	0,02	-0,01	-0,02
AU								0,23**	0,09	0,09	0,08	-0,03	0,02	0,15*
PAS									0,57**	-0,02	0,09	-0,06	-0,04	0,01
PAD										0,04	0,03	-0,07	-0,01	0,09
PCR-us											0,36**	-0,04	0,01	-0,01
Leuco												-0,05	-0,07	0,05
ICAM-1													-0,01	-0,10
Cortisol														0,03

*p<0,05 ** p<0,001. RCE: relação cintura/estatura; HOMA-IR: modelo homeostático de avaliação da resistência à insulina; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial sistólica; AU: ácido úrico; Leuco: leucócitos; PAD: pressão arterial diastólica; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; ICAM-1: molécula de adesão interceular-1; Aldo: aldosterona.

Em relação à associação entre obesidade abdominal e os marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais pode-se observar que a hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemias, ácido úrico, contagem de leucócitos elevados e inflamação subclínica foram positivamente associados com obesidade abdominal. Por outro lado, a expressão gênica da ICAM-1 aumentada foi inversamente associada à obesidade abdominal. Neste modelo multivariado, a obesidade abdominal não apresentou associação com pressão arterial, cortisol e aldosterona elevados (**tabela 4**).

Tabela 4. Estimativas da razão de prevalência e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) para a associação entre alterações em fatores de risco cardiometabólico, inflamatórios e hormonais com a categoria de relação cintura/estatura.

<i>Fatores de risco</i>	<i>RP (IC 95%)</i>	<i>P</i>
Hiperinsulinemia	5,42 (3,76; 7,83)	<0,001
Resistência à insulina	5,07 (3,51; 7,32)	<0,001
LDL alto	1,94 (1,02; 3,66)	0,041
HDL baixo	1,76 (1,12; 2,76)	0,014
Hipertrigliceridemia	2,24 (1,13; 4,42)	0,020
Ácido úrico (<P75 versus ≥P75)	1,92 (1,05; 3,50)	0,032
Pressão arterial elevada	1,16 (0,32; 4,19)	0,820
PCR-us elevada	4,18 (2,73; 6,42)	<0,001
Leucócitos (<P75 versus ≥P75)	2,55 (1,63; 3,99)	<0,001
ICAM-1 (<P75 versus ≥P75)	0,45 (0,21; 0,96)	0,039
Cortisol (<P75 versus ≥P75)	0,86 (0,47; 1,59)	0,645
Aldosterona (<P75 versus ≥P75)	1,25 (0,79; 1,97)	0,322

Todos os modelos foram ajustados por sexo e fase da adolescência. RP: razão de prevalência; RCE: relação cintura/estatura; IC: intervalo de confiança; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; ICAM-1: molécula de adesão intercelular-1. RCE: grupo de referência = RCE<0,50 (não obeso).

O segundo conjunto de regressões acerca da inter-relação dos marcadores cardiometabólicos, inflamatórios e hormonais demonstrou que as concentrações de insulina e HOMA-IR foram influenciadas pelos triglicerídeos ($\beta_{\text{Ins}}=0,206$; $P<0,001/\beta_{\text{HOMA-IR}}=0,477$; $P<0,001$) e glicemia ($\beta_{\text{Ins}}=0,006$; $P<0,001/\beta_{\text{HOMA-IR}}=0,025$; $P<0,001$) após ajuste por sexo, fase da adolescência, RCE e IMC. Por sua vez, as concentrações de triglicerídeos foram associadas às concentrações de insulina ($\beta=0,213$; $P<0,001$), LDL ($\beta=0,001$; $p<0,001$), HDL ($\beta=-0,568$;

$P<0,001$) e ácido úrico ($\beta=0,033$; $P=0,001$). As concentrações de ácido úrico foram associadas com PAS ($\beta=0,010$; $P=0,028$) e aldosterona ($\beta=0,324$; $P=0,002$). As concentrações de PCR-us foram influenciadas pela contagem de leucócitos ($\beta=0,631$; $P=0,003$). As concentrações de cortisol influenciaram as concentrações de aldosterona ($\beta=0,079$; $P<0,001$), e ambos os hormônios foram associados ao ácido úrico ($\beta_{\text{CORTI}}=0,021$; $P=0,041$ e $\beta_{\text{ALDO}}=0,067$; $P=0,007$). Todos os modelos apresentaram o $\text{vif}<4$, indicando baixos níveis de multicolinearidade.

Discussão

O principal achado deste estudo foi que a obesidade abdominal, avaliada pela RCE, se mostrou associada a diversos parâmetros de risco cardiometabólico. Foram encontrados maiores valores de glicemia, insulina, HOMA-IR, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, PAS, PAD, PCR-us e leucócitos no grupo com RCE acima do ponto de corte proposto, bem como menores de HDL e ICAM-1. Estes resultados foram confirmados após ajuste por sexo e fase da adolescência, sendo que as alterações cardiometabólicas e inflamatórias foram mais prevalentes no grupo obeso. Estes resultados estão em concordância com outros estudos (Savva et al, 2000; Srinivasan et al, 2009; Pereira et al, 2010; Wu et al, 2012; Bailey et al, 2013).

Uma das hipóteses que explicam a relação entre obesidade abdominal e risco cardiovascular propõe que o excesso de tecido adiposo visceral constitui um marcador da inabilidade do tecido adiposo subcutâneo em estocar excesso de energia e a disfunção dos adipócitos aumenta a liberação de ácidos graxos livres, que pode levar a resistência à insulina e maior síntese de VLDL, com consequente esteatose hepática e acúmulo de gordura ectópica. A produção aumentada de VLDL pelo fígado vai para a circulação onde, ocorrem trocas de lipídios entre as subclasses LDL e HDL que ficam menores e mais densas. Desta forma, há maior captação das HDL para serem excretadas pelos rins, com consequente diminuição das concentrações séricas e da proteção associada, enquanto que as partículas de LDL se tornam mais facilmente oxidadas e, portanto, mais aterogênicas (Bays et al, 2013). Além disso, os adipócitos e macrófagos presentes no tecido adiposo liberam interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), os quais estimulam o fígado produzir PCR, favorecem a disfunção endotelial (ex: ICAM-1) e a aterosclerose (Balagopal et al, 2011).

Neste estudo foram avaliados três marcadores de inflamação subclínica. Contudo, nem todos os parâmetros apresentaram o mesmo padrão de associação com a obesidade abdominal,

sendo que uma relação inversa com a ICAM-1 foi encontrada. Esta relação inversa e não esperada pode ser explicada de duas maneiras. Primeiro, a ICAM-1 é uma proteína envolvida na adesão e migração de leucócitos às paredes endoteliais como é visto na aterosclerose (Hillis e Flapan, 1998). Ela é expressa por diversos tipos celulares, incluindo células endoteliais, leucócitos e células musculares lisas em reação a um grande número de estímulos, tais como estresse de “cisalhamento”, toxinas bacterianas, citocinas pró-inflamatórias e oxidantes (Roebuck e Finnegan, 1999; Stoner et al, 2013), e neste estudo foi avaliada a expressão gênica da ICAM-1 apenas de leucócitos circulantes, o que não permite prever a resposta de leucócitos em outros tecidos, como o tecido adiposo, nem dos outros tipos celulares que expressam esta proteína (Kempf et al, 2007). Segundo, não é possível a quantificação da ICAM-1 nas membranas endoteliais sem o uso de técnicas invasivas (Wijnstok et al, 2010). Desta forma, a forma solúvel encontrada na circulação, resultante da clivagem proteolítica do domínio transmembrana, tem sido utilizada como um indicativo das concentrações em nível celular. Em alguns estudos tem sido observada concentração circulante de ICAM-1 aumentada em adolescentes obesos e/ou com síndrome metabólica (Garanty-Bogacka et al, 2005; Glowinska et al, 2005; Wijnstok et al, 2010) e em estudo com crianças e adolescentes não foi observada correlação entre ICAM-1 solúvel no plasma e a proteína presente na membrana de monócitos (Cserti-Gazdewich et al, 2010), o que sugere um *feed back* negativo para a expressão gênica desta proteína. É importante colocar que por ser um estudo transversal entre expressão de ICAM-1 e obesidade abdominal, as associações podem ser confundidas por outros fatores não avaliados. Além disso, a expressão gênica foi avaliada em um único momento, não sendo possível saber se a obtenção de medidas seriadas acarretaria em resultados diferentes.

Sabe-se que a prevalência de hipertensão arterial em obesos é maior quando comparado aos adolescentes com peso normal. Contudo, no presente estudo a pressão arterial elevada não permaneceu associada à obesidade abdominal após ajuste na análise multivariada, o que foi atribuído à baixa frequência de hipertensão arterial na população estudada. Por outro lado, as médias de PAS e PAD foram maiores no grupo com obesidade abdominal. Gilardini et al (2008) estudando 89 crianças e adolescentes obesos (7 a 18 anos), verificaram que o aumento no IMC e no perímetro da cintura aumentaram a chance de apresentar hipertensão sistólica e diastólica, respectivamente. De forma coerente, estudo realizado com 234 adolescentes (10 a 19 anos) identificou que aqueles com $RCE \geq 0,50$ apresentaram 3,21 vezes mais chance de ter

pressão arterial diastólica elevada (Bailey et al, 2013). A anormalidade da pressão sanguínea no estado da obesidade tem sido atribuída a vários fatores interferentes, incluindo ativação do sistema nervoso simpático, hiperinsulinemia, inflamação subclínica crônica e à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Sarzani et al, 2008). Contudo, no presente estudo, a aldosterona não foi associada com pressão arterial e obesidade, o que já foi demonstrado em estudos prévios no grupo pediátrico (Gilardini et al, 2008; Li et al, 2009; Shatat e Flynn, 2011). A falta de associação tem sido atribuída a avaliações únicas da aldosterona e da pressão arterial, bem como a falta de controle de outros fatores interferentes como a ingestão de sal (Shatat e Flynn, 2011). Estudos adicionais são necessários para a melhor compreensão destas relações.

Por sua vez, o cortisol também não demonstrou diferença nos grupos de RCE. Ainda não se tem estabelecido se este hormônio está relacionado, de fato, ao desenvolvimento da obesidade e da síndrome metabólica. Alguns estudos apresentam evidências da relação entre cortisol e obesidade (independentemente da distribuição do tecido adiposo) (Weigensberg et al, 2008; Veldhorst et al, 2014), mas de forma semelhante ao presente estudo, alguns pesquisadores relatam nenhuma relação entre cortisol e adiposidade abdominal (Hill et al, 2010; Abraham et al, 2013; Guzzetti et al, 2014), enquanto outros observaram concentrações de cortisol mais baixas em adultos obesos comparado aos sujeitos magros (Walker et al, 2000; Travison et al, 2007). Isto pode ser parcialmente explicado pelo aumento na excreção urinária de cortisol livre e metabólitos em obesos (Travison et al, 2007).

Adicionalmente, há outros determinantes da ação do cortisol além dos níveis circulantes, como a expressão local da enzima 11 beta-hidroxi-esteróide desidrogenase (catalisa a reação da forma inativa para ativa) que interfere na forma ativa do cortisol dentro dos tecidos e é esta forma que parece promover a patogênese da obesidade visceral. Embora uma inibição da forma ativa para inativa aumenta a vida média da forma ativa, o ritmo de secreção cai concomitantemente, então as concentrações circulantes normais são mantidas. Desta forma, pode se levantar a hipótese de que o aumento no ritmo de secreção do cortisol e não as concentrações séricas é que refletem a ativação do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal (Stewart et al, 1999). Além disso, na maioria dos estudos, as concentrações de cortisol têm sido avaliadas por uma única medida na saliva, urina ou soro. Entretanto, devido ao ritmo circadiano, secreção pulsátil, e a variação diária na secreção de cortisol, estas formas de coleta podem não ser representativas das concentrações crônicas de cortisol (Veldhorst et al, 2014).

Um importante achado deste estudo foi que os hormônios cortisol e aldosterona estão associados ao ácido úrico. De acordo com Teng et al (2011) a uricemia induz a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além disso, a concentração de ácido úrico foi associada com triglicerídeos e PAS. Estes resultados foram semelhantes aos de Cardoso et al (2013) que verificaram que valores superiores de ácido úrico associaram-se à adolescência, PAS alterada, hipertrigliceridemia e síndrome metabólica. Em outro estudo o ácido úrico foi o melhor preditor de síndrome metabólica com *odds ratio* de 2,2 (IC: 1,5-3,2) em jovens de 8 a 18 anos e >18 anos, sendo que os parâmetros cortisol e aldosterona permaneceram no modelo apenas de adultos (Mangge et al, 2013). A explicação biológica para tal fato é que a hiperuricemia promove o desenvolvimento da hipertensão arterial por estímulo direto do sistema renina-angiotensina-aldosterona e por uma provável redução do óxido nítrico na mácula densa renal (Choi e Ford, 2007). O segundo mecanismo diz respeito aos triglicerídeos induzirem o aumento do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida-adenina (NADPH) necessário na síntese de ácidos graxos, aumentando a produção de ácido úrico (Teng et al, 2011).

Neste estudo, a concentração elevada de PCR-us, ainda que subclínica, apresentou-se associada à obesidade abdominal e a contagem de leucócitos. Esta associação indica que em adolescentes o processo inflamatório não é mediado apenas pelas interleucinas e que a contagem de leucócitos fornece importante informação sobre o estado de inflamação. Este resultado é importante do ponto de vista clínico, pois o leucograma é um exame comumente realizado e apresenta baixo custo (Kim e Park, 2008). Finalmente, as associações mais fortes entre RCE e insulina/HOMA-IR confirmam que medidas antropométricas simples são também confiáveis para avaliar a associação entre adiposidade abdominal (sem distinção dos depósitos subcutâneos e visceral) e resistência à insulina. Além disso, as associações mais fortes para insulina/HOMA-IR levam a acreditar que esta seria uma das alterações metabólicas mais precoces e constitui um importante link da obesidade com hipertensão, dislipidemia aterogênica, inflamação subclínica e disfunção endotelial (Lee et al, 2007). Contudo, a natureza transversal deste estudo não permite estabelecer relação causa e efeito.

A RCE tem sido considerada melhor preditor de fatores de risco cardiometabólico comparada ao perímetro da cintura e ao IMC, tanto em adultos (Ashwell et al, 2012) quanto em jovens (Savva et al, 2000; Hara et al, 2002; Maffeis et al, 2008; Srinivasan et al, 2009; Ribeiro et al, 2010; Wu et al, 2012). Além disso, a correção pela estatura possibilita o emprego de um

ponto de corte único, correspondente a 0,50, no diagnóstico do excesso de gordura abdominal com a seguinte mensagem de educação em saúde: “mantenha a sua cintura a menos da metade da sua estatura” (McCarthy e Ashwell, 2006). A vantagem do ponto de corte aplicável a todas as idades (>5anos), independentemente do sexo e da raça/etnia, é a praticidade na prática clínica, não requerendo os gráficos de percentis que são utilizados para perímetro da cintura e IMC (Ashwell e Hsieh, 2005).

Alguns autores questionam a utilização deste ponto de corte, como um indicador universal de risco cardiometabólico (Hara et al, 2002). Apesar desta discordância, os fatores de risco cardiometabólico tendem a se agrupar mais frequentemente com valor de RCE acima de 0,5 (Maffeis et al, 2008; Srinivasan et al, 2009; Pereira et al, 2010; Bailey et al, 2013), como observamos no presente estudo. Ressalta-se a importância da avaliação da estatura isoladamente em uma fase de intenso crescimento, pois um mesmo valor de cintura poderia ser considerado normal para um indivíduo alto e ao mesmo tempo relacionado com predisposição a doenças em um indivíduo de baixa estatura (Wang et al, 2006).

Diante do impacto da obesidade abdominal nos componentes da síndrome metabólica e por ser a adolescência uma fase pré-clínica longa, este período constitui um excelente momento para a detecção de indivíduos em alto risco para desenvolver aterosclerose (Berenson et al, 1998). Esforços deveriam ser feitos no sentido de se aumentar e difundir o emprego da RCE na avaliação e no acompanhamento do estado nutricional de adolescentes. Além disso, a população jovem como um todo deveria ser foco de medidas de educação em saúde, promovendo mudança nos hábitos alimentares e na prática de atividade física.

Conclusões

A RCE pode ser um indicador simples e efetivo para identificar adolescentes em risco de desordens cardiometabólicas. A utilização de um ponto de corte único ($RCE \geq 0,50$), independente do sexo, idade e raça/etnia foi capaz de identificar adolescentes com maior prevalência de resistência à insulina, dislipidemias (baixas concentrações de HDL, LDL e triglicerídeos aumentados), hipeuricemia e inflamação subclínica. O emprego amplo da RCE deve ser encorajado na rotina da avaliação da saúde dos adolescentes, buscando a identificação precoce de indivíduos com risco aumentado para doenças cardiovasculares que poderiam se beneficiar de intervenções no estilo de vida.

As inter-relações entre os marcadores de risco sugerem mecanismos complexos pelos quais a obesidade abdominal contribui para as alterações metabólicas. Pesquisas futuras deveriam avaliar melhor tais relações em outras populações.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os adolescentes e seus pais/responsáveis que permitiram o envolvimento neste trabalho, tornando-o possível. Ao CNPq (Nº 485986/2011-6) e à FAPEMIG (APQ-00872-12) pelo financiamento deste projeto, e à CAPES pela bolsa de doutorado concedida ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição.

Contribuição dos autores

PFP, HHMH e RSD: análise dos dados e redação do trabalho; PFP, FRF, MDO, RSD, SOP, LLO: desenho e coleta de dados. MC GP e SCCF: desenho do estudo e análise de dados. SEP: desenho do estudo, financiamento, análise de dados e redação do trabalho. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity* 2013;21(1):E105-E117.

Albert MA, Glynn RJ, Buring JE, Ridker PM. Differential Effect of soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 on the Progression of Atherosclerosis as Compared to Arterial Thrombosis: A Prospective Analysis of the Women's Health Study. *Atherosclerosis* 2008; 197 (1): 297-302.

Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews* 2012;13(3):275-286.

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): 303-307.

Aubert J, Darimont C, Safonova I, Ailhaud G, Négrel R. Regulation by glucocorticoids of angiotensinogen gene expression and secretion in adipose cells. *Biochem J* 1997;328 (2):701-6.

Bailey DP, Savory LA, Denton SJ, Davies BR, Kerr CJ. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. *J Pediatr* 2013;162(4):746-52.

Balogopal P, Ferranti 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. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(23):2749-2769.

Bays HE, Chair FNLA, Toth PP, Abate N, Aronne LJ, Brown WV et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. *Journal of Clinical Lipidology* 2013; 7(4):304-383.

Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-1656.

Bielinski SJ, Pankow JS, Li N, Hsu F, Adar SD, Jenny NS et al. ICAM1 and VCAM1 polymorphisms, coronary artery calcium, and circulating levels of soluble ICAM-1: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2008; 201(2): 339–344.

Brambilla P, Bedogni G, Heo M, Pietrobelli A. Waist circumference-to-height ratio predicts adiposity better than body mass index in children and adolescents. *Int J Obes* 2013;37(7):943-6.

Burns SF, Arslanian SA. Waist Circumference, Atherogenic Lipoproteins, and Vascular Smooth Muscle Biomarkers in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4914-4922.

Calabro P, Yeh E. Intra-abdominal Adiposity, Inflammation, and Cardiovascular Risk: New Insight into global Cardiometabolic Risk. *Curr Hypertens Rep* 2008;10(1):32-38.

Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF. Relação entre ácido úrico e os componentes da síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. *J Pediatr* 2013; 89(4):412-8.

Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(6):573-85.

Carvalho GQ. Estudo de alguns marcadores inflamatórios e de síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e naquelas metabolicamente obesas de peso normal. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa, MG, 2008.

Choi HK, Ford ES. Prevalence of metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med* 2007;120(5):442-7.

Cserti-Gazdewich CM, Dzik WH, Erdman L, Ssewanyana I, Dhabangi A, Musoke C, Kain KC. Combined measurement of soluble and cellular ICAM-1 among children with *Plasmodium falciparum* malaria in Uganda. *Malaria Journal* 2010; 9:233.

Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, Pantopoulou A, Margoni A, Kostaki M. Intercellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM)-1 at the Early Stages of Atherosclerosis in a Rat Model. *In vivo* 2012; 26 (2):243-250.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502

Funder JW, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta* 2010;1802(12):1188-92.

Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Syrenicz A, Gebala A, Lulka D, Walczak M. Serum markers of inflammation and endothelial activation in children with obesity-related hypertension. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26(3):242–246.

Gilardini L, Parati G, Sartorio A, Mazzilli G, Pontiggia B, Invitti C. Sympathoadrenergic and metabolic factors are involved in ambulatory blood pressure rise in childhood obesity. *J Hum Hypertens* 2008;22(2):75-82.

Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys J. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism* 2005; 54 (8):1020 – 1026.

Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Loche S. Correlation between cortisol and components of the metabolic syndrome in obese children and adolescents. *J Endocrinol Invest* 2014;37(1):51-6.

Hara M, Saitou E, Iwata F, Okada T, Harada K. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese schoolchildren. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9(3):127-132.

Hernsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(6):803-811.

Hernsdorff HHM, Puchau B, Zulet MA, Martinez JA. Association of Body Fat Distribution with Proinflammatory Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Young Adult Subjects. *OMICS* 2010;14(3):297-307.

Hill EE, Eisenmann JC, Holmes ME, Heelan KA. Morning cortisol is not associated with truncal fatness or resting blood pressure in children: cross-sectional and 1-2 year follow-up analyses. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23(10):1031-7

Hill EE, Eisenmann JC, Gentile D, Holmes ME, Walsh D. The association between morning cortisol and adiposity in children varies by weight status. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 709-13.

Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998;79(5):429-31.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444 (7121): 860–867.

Hsu LA, Ko Y, Wu S, Teng M, Chou H, Chang C et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule – 1 with insulin resistance and metabolic syndrome in Taiwanese. *Metabolism* 2009; 58(7): 983– 988.

Hwang S, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto Jr AM et al. Circulating adhesion molecules vcam-1, icam-1, and e-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96 (12):4219-4225.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico, 2010. Disponível em:
<http://WCWCWC.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>

Kempf K, Rose B, Herder C, Haastert B, Fusbahn-Laufenburg A, Reifferscheid A et al. The metabolic syndrome sensitizes leukocytes for glucose-induced immune gene expression. *J Mol Med* 2007; 85(4):389-396.

Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, Raff H, Mao J, Ravinder JS et al. Association of Adrenal Steroids With Hypertension and the Metabolic Syndrome in Blacks. *Hypertension* 2007; 49(3):704-711.

Kim S, Bae Y, Bae S, Choi K, Yoon K, Koo TH et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783 (5):886-895.

Kim JA, Park HS. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism* 2008;57(10):1375-9.

Lee S, Gungor N, Bacha F, Arslanian S. Insulin resistance: link to the components of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007;30(8):2091-7.

Li C, Ford ES, Mokdad AH, Cook S. Recent trends in waist circumference and waist-height ratio among US children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118 (5):1390-8.

Li R, Richey PA, DiSessa TG, Alpert BS, Jones DP. Blood aldosterone-to-renin ratio, ambulatory blood pressure, and left ventricular mass in children. *J Pediatr* 2009;155(2):170-5.

Lim PO. Role of aldosterone in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 2002;39(2):E14.

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(4):402-408.

Lohman T. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.

Luiz RR, Magnanini MMF. O Tamanho da Amostra em Investigações Epidemiológicas. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luiz RR, Werneck GL. *Epidemiologia*. São Paulo: Atheneu; 2003. p.295-307.

Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-Height Ratio, a Useful Index to Identify High Metabolic Risk in Overweight Children. *J Pediatr* 2008;152 (2):207-213.

Mangge H, Zelzer S, Puerstner P, Schnedl WJ, Reeves G, Postolache TT et al. Uric acid best predicts metabolically unhealthy obesity with increased cardiovascular risk in youth and adults. *Obesity* 2013;21(1):E71-7

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412–419.

McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *British Medical Journal* 2003;22:624-6.

McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message-“keep your waist circumference to less than half your height”. *Int J Obes* 2006; 30(6): 988-992.

McCarthy HD. Conference on “Childhood nutrition and obesity: currents status and future challenges” Symposium 2: Data collection. Measuring growth and obesity across childhood and adolescence. *Proc Nutr Soc* 2014; 73(2):210-217.

McGill HC, Jr., McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (5): 1307S-1315S.

Moreno LA, Sarria A, Fleta J, Marcos A, Bueno M. Secular trends in waist circumference in Spanish adolescents, 1995 to 2000-02. *Arch Dis Child* 2005; 90(8): 818-819.

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 No. 12-7486A, 2012.

Oliveira RM, Franceschini SCC, Rosado GP, Priore SE. Influência do Estado Nutricional Progresso sobre o Desenvolvimento da Síndrome Metabólica em Adultos. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92(2):107-12.

Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. 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.

Pereira PF, Serrano HMS, Carvalho GQ, Lamounier JA, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. 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; 22(2): 162-9.

Ribeiro RC, Coutinho M, Bramorski MA, Giuliano IC, Pavan J. Association of the Waist-to-Height Ratio with Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: The Three Cities Heart Study. *Int J Prev Med* 2010; 1(1): 39–49.

Rocchini AP, Katch V, Anderson J, Hinderliter J, Becque D, Martin M et al. Blood pressure in obese adolescents: The effect of weight loss. *Pediatrics* 1988;82(1):16-24.

Roebuck KA, Finnegan A. Regulation of intercelular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *J Leukoc Biol* 1999;66 (6):876-888.

Ross R. Atherosclerosis —an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2):115 - 26.

Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens* 2008;26(5):831-43.

Savva SC, Tornaritis M, Savva ME, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (11): 1453-1458.

Shatat IF, Flynn JT. Relationships between renin, aldosterone, and 24-hour ambulatory blood pressure in obese adolescents. *Pediatr Res* 2011; 69(4):336-40.

Singhal N, Misra A, Shal P, Rastogi K, Vikram NK. Secular Trends in Obesity, Regional Adiposity and Metabolic Parameters among Asian Indian Adolescents in North India: A Comparative Data Analysis of tho Selective Samples 5 Years Apart (2003, 2008). *Ann Nutr Metab* 2010;56 (3):176-81.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(6):1-36.

Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(1):1-51.

Spolidoro JV, Pitrez Filho ML, Vargas LT, Santana JC, Pitrez E, Hauschild J.A et al. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clin Nutr* 2013; 32 (1):93- 97.

Srinivasan SR, Wang R, Chen W, Wei CY, Xu J, Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in detecting central obesity and related adverse cardiovascular risk profile among normal weight younger adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2009;104 (5):721-724.

Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Shackleton CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):1022-7.

Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2013; 46(15):1353:71.

Teng F, Zhu R, Zou C, Xue Y, Yang M, Song H, Liang J. Interaction between serum uric acid and triglycerides in relation to blood pressure. *J Hum Hypertens* 2011; 25(11):686-91.

The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-76.

Travison TG, O'Donnell AB, Araujo AB, Matsumoto AM, McKinlay JB. Cortisol levels and measures of body composition in middle-aged and older men. *Clin Endocrinol* 2007; 67 (1):71-77.

Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation* 2003;107 (3):363-369.

Veldhorst MA, Noppe G, Jongejan MH, Kok CB, Mekic S, Koper JW, van Rossum EF, van den Akker EL. Increased scalp hair cortisol concentrations in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):285-90.

Volcik KA, Ballantyne CM, Hoogeveen R, Folsom AR, Boerwinkle E, Human G. ICAM-1 G241R Polymorphism Predicts Risk of Incident Ischemic Stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 2010; 41(5): 1038–1040.

Walker BR, Soderberg S, Lindahl B, Olsson T. Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. *J Intern Med* 2000; 247 (2):198 –204.

Wang J. Standardization of waist circumference reference data. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (1): 3-4.

Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4):1372-8.

Whitworth JA, Brown MA, Kelly JJ, Williamson PM. Mechanisms of cortisol-induced hypertension in humans. *Steroids*. 1995;60 (1):76 – 80.

WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization; 2008.

WHO. Growth reference 5-19 years. 2007. Available from: http://who.org.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html [2013 Sep 10].

Wijnstok NJ, Twisk JWR, Young IS, Woodside JV, Mcfarlane C, Mceneny J. Inflammation Markers are Associated with Cardiovascular Diseases Risk in Adolescents: The Young Hearts Project 2000. *J Adolesc Health* 2010; 47 (4):346–351.

Wu X, Hu C, Wan Y, Su P, Xing C, Qi X, Tao F. Higher waist-to-height ratio and waist circumference are predictive of metabolic syndrome and elevated sérum alanine aminotransferase in adolescents and Young adults in mainland China. *Public Health* 2012; 126 (2):135-142.

Zhong X, Li X, Liu F, Tan H, Shang D. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cell via ERK/NF- $\kappa\beta$ pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;425 (2):401-406.

7) CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, a magnitude do perímetro de cintura foi influenciada pelo ponto anatômico de aferição, independentemente do sexo e da fase da adolescência. O conhecimento deste fato é importante, pois as prevalências de obesidade abdominal e de síndrome metabólica podem estar sub ou superestimadas pelo emprego de um ponto de aferição em detrimento do outro. As comparações de resultados entre diferentes estudos são válidas, somente, nos casos em que o local de aferição da cintura for o mesmo.

Em relação à capacidade dos pontos anatômicos para predição da adiposidade total e de depósitos específicos de gordura, observou-se que o ponto médio e o ponto na incisão umbilical foram os melhores indicadores da adiposidade central, sem diferenças, contudo, na predição do risco cardiometabólico. Para acompanhar o crescimento e desenvolvimento do adolescente ao longo do tempo, é prudente utilizar um único ponto anatômico para aferição da cintura. Sugere-se a padronização do ponto médio como medida a ser adotada, uma vez que ela é comumente utilizada e o uso de pontos ósseos fixos pode minimizar erros, comparado à incisura umbilical, que corresponde a uma massa de tecido maleável passível de variação com o crescimento e com a perda/e ou ganho de peso.

De acordo com os resultados do presente estudo, o perímetro da cintura e a relação cintura/estatura constituem os indicadores antropométricos de melhor desempenho para identificar síndrome metabólica e cintura hipertrigliceridêmica, dois fenótipos importantes de risco cardiometabólico, em ambos os sexos e em todas as fases da adolescência. Estas observações levam a demanda de uma curva de referência nacional de perímetro da cintura para adolescentes, a qual pode ser usada tanto no âmbito clínico quanto na vigilância populacional.

Observou-se também que o perímetro do pescoço constitui um bom indicador da adiposidade total e central, independentemente da idade e do sexo. Além disso, ele foi preditor para valores de HOMA-IR, ácido úrico e pressão arterial sistólica em adolescentes, independentemente da presença de excesso de peso e de obesidade central. Por sua vez, a associação do perímetro do pescoço com marcadores do perfil lipídico parece ser dependente do acúmulo de gordura corporal. Em conjunto, nossos resultados indicam que o perímetro do pescoço pode ser um instrumento adicional simples, de baixo custo e prático para triagem de

obesidade e fatores de risco cardiometabólico em adolescentes, especialmente em estudos epidemiológicos.

Tendo em vista que a relação cintura/estatura tem sido proposta para diagnóstico da obesidade abdominal com a utilização de um ponto de corte único ($\geq 0,50$), independente do sexo, idade e raça/etnia, buscou-se avaliar a validade deste ponto para identificar adolescentes com desordens em parâmetros cardiometabólicos tradicionais e não tradicionais. A resistência à insulina, dislipidemias (baixas concentrações de HDL, LDL e triglicerídeos aumentados), hipeuricemia e inflamação subclínica foram positivamente associados com obesidade abdominal; enquanto que a expressão gênica da molécula de adesão intercelular-1 foi inversamente associada com este tipo de obesidade. O cortisol e aldosterona não apresentaram associação com a obesidade abdominal.

O emprego amplo da cintura ajustada pela estatura deve ser encorajado na rotina da avaliação da saúde dos adolescentes, tendo em vista a praticidade de uso e o baixo custo, buscando a identificação precoce de indivíduos com risco aumentado para doenças cardiovasculares que poderiam se beneficiar de intervenções no estilo de vida, incluindo a prática de atividade física e alimentação saudável.

Diante do aumento crescente da obesidade total, especialmente da abdominal, e das complicações associadas já na primeira fase da adolescência, torna-se fundamental prevenir o excesso de peso em idades cada vez mais precoces. A escola constitui um espaço importante para a realização de triagens e atividades educativas. Recomenda-se a divulgação da mensagem: “mantenha a sua cintura menos da metade da sua estatura”.

Finalmente, as inter-relações entre os marcadores de risco sugerem mecanismos complexos pelos quais a obesidade abdominal contribui para as alterações metabólicas e pesquisas futuras deveriam avaliar melhor tais relações em outras populações.

Anexos/Apêndices

Anexo 1

Recomendações para a realização do exame de sangue

- 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.

Anexo 2

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADES FÍSICAS – IPAQ

1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades vigorosas por pelo menos 10 min contínuos, como por exemplo, correr, fazer ginástica, aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar bastante ou aumentem muito sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por semana () nenhum

1b – No dia em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 min contínuos, quanto tempo total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

2a – Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades moderadas por pelo menos 10 min contínuos, como, por exemplo, pedalar leve ou na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça suar leve ou aumentem moderadamente sua respiração ou batimentos cardíacos (por favor, não inclua caminhada).

Dias _____ por semana () nenhum

2b – Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 min contínuos, quanto tempo total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

3a – Em quantos dias da semana normal, você caminha por pelo menos 10 min contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por semana () nenhum

Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou na faculdade durante o tempo livre, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentando ou deitando assistindo televisão, computador, vídeo game. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a – Quanto tempo por dia você fica sentado em um dia de semana?

Horas: _____ Minutos: _____

4b - Quanto tempo por dia você fica sentado no final de semana? Horas: _____

Minutos: _____

CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

1. Muito Ativo: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) Vigorosa: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão

b) Vigorosa: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

2. Ativo: aquele que cumpriu as recomendações de:

a) Vigorosa: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; **ou**

b) Moderada ou Caminhada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou

c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).

3. Irregularmente Ativo: aquele que realiza atividade física, porém insuficiente para ser classificado como ativo pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa). Este grupo foi dividido em dois sub-grupos de acordo com o cumprimento ou não de alguns dos critérios de recomendação:

Irregularmente Ativo A: aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade:

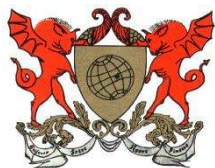
a) Frequência: 5 dias /semana **ou**

b) Duração: 150 min / semana

Irregularmente Ativo B: aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.

4. Sedentário: aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Apêndice 1



Universidade Federal de Viçosa - UFV
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Nutrição e Saúde
Av. P.H. Rolfs S/N - Campus Universitário. Viçosa, MG.
CEP.: 36570.000 Tel.: 031 3899-2542 Fax: 031 3899-2545

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Líder do projeto: Prof^a Dr^a Silvia Eloíza Priore – DNS/UFV. (31) 3899-1266. Email: sepriore@ufv.br. **Equipe:** Patrícia Feliciano Pereira (pesquisadora responsável)–Doutoranda em Ciência da Nutrição /UFV. (31) 9103-6481. Email: patricia.feliciano@ufv.br; Franciane Rocha de Faria - Doutoranda em Ciência da Nutrição, Prof^a Dr^a Sylvia do Carmo Castro Franceschini, Profa. Dr^a Maria do Carmo Gouveia Peluzio; Prof^a Dr^a Helen Hermana Miranda Hersmsdorff.

Você está sendo convidado (a) para participar do estudo “Inter-relação da adiposidade regional, dieta e estilo de vida com marcadores cardiometabólicos e hormonais nas três fases da adolescência” que será desenvolvido pelo Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa. O objetivo do estudo é avaliar se em adolescentes a obesidade abdominal aumenta o risco para doenças cardiovasculares como ocorre com adultos e verificar de que forma que a alimentação e a prática de atividade física interferem no acúmulo dessa gordura.

1) No estudo serão avaliados: o estado nutricional por meio de métodos não invasivos (peso, altura, perímetros da cintura, quadril, pescoço, pregas cutâneas, gordura corporal por bioimpedância elétrica e pressão arterial). A quantidade de gordura corporal total e por região do corpo serão avaliadas pela absorptometria de raios x-DXA que é um método muito preciso e rápido (necessário o adolescente ficar deitado e imóvel por cerca de 8 minutos), com emissão de baixos níveis de radiação, os quais oferecem um risco mínimo à saúde, sendo considerado seguro para crianças e adolescentes. Mas o exame DXA é totalmente contra-indicado no caso de gravidez, sobretudo na adolescência, podendo causar danos irreversíveis ao feto. Todos os dados serão coletados no setor de Nutrição da Divisão de Saúde da UFV. Serão questionadas informações sobre alimentação e exercícios físicos. A coleta e análise de sangue serão realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV por bioquímicos do setor, após jejum de 12 horas. Uma parte das análises de sangue será realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Departamento de Nutrição e no Laboratório de

Imunovirologia do Departamento de Biologia Geral da UFV. Nesta pesquisa pretende-se estudar o perfil de gorduras no sangue (colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos), glicose sanguínea, insulina, ácido úrico, proteína C reativa, níveis hormonais (cortisol e aldosterona) e níveis no sangue da ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1).

2) A participação na pesquisa não implicará em nenhum ônus ou vantagem econômica ou material para os participantes.

3) Não será realizada nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à saúde dos voluntários.

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

5) Todos os participantes receberão retorno sobre as condições nutricionais e de saúde, e os casos que apresentarem alguma alteração clínica, bioquímica, hormonal, dietética e/ou do estado nutricional será disponibilizado acompanhamento nutricional e encaminhados para acompanhamento médico, de acordo com a necessidade.

6) A participação é voluntária, sendo que em qualquer momento o participante poderá solicitar novas informações e modificar sua decisão de participar se assim o desejar, sem qualquer prejuízo.

7) A participação será mantida em sigilo e os dados serão confidenciais, os quais serão divulgados no meio científico resguardando a identificação.

Declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro que concordo em participar desse estudo, que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e em caso de dúvidas não esclarecidas de maneira adequada pelo pesquisador responsável, de discordância com procedimentos ou irregularidade de natureza ética poderei recorrer ao **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa** no seguinte endereço e contatos: campus Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior, telefone 3899-2492, correio eletrônico: cep@ufv.br.

Viçosa, ____ de _____ de _____

Silvia Eloiza Priore
Docente da UFV/ Orientadora

Patrícia Feliciano Pereira
Estudante de Doutorado - UFV

Franciane Rocha de Faria
Estudante de Doutorado - UFV

Sylvia do Carmo Castro Franceschini
Docente da UFV/ Co-orientadora

Maria do Carmo Gouveia Peluzio
Docente da UFV/ Co-orientadora

Helen Hermana Miranda Hermdorff
Docente da UFV/ Co-orientadora

Pais/responsáveis

TERMO DE ASSENTIMENTO

Você está sendo convidado(a) com autorização dos seus pais/responsáveis para participar da pesquisa “Inter-relação da adiposidade regional, dieta e estilo de vida com marcadores cardiometabólicos e hormonais nas três fases da adolescência”. Neste estudo pretendemos avaliar se gordura da cintura e do quadril faz mal para a saúde do jovem. O motivo para fazermos essa pesquisa é que não sabemos até agora se essas gorduras prejudicam o funcionamento do corpo como já se sabe que acontece nos adultos. É importante sabermos para tentar modificar o local de acúmulo da gordura pela alimentação e prática de exercício físico.

Para isso nos precisamos avaliar o peso, altura, medida da cintura, medida do quadril, medida da circunferência do pescoço, medidas de gordura no corpo inteiro e também da gordura nos braços e nas costas. Para as medidas de gordura no corpo todo e por região do corpo será necessário ficar parado e deitado por aproximadamente 8 minutos em um equipamento chamado DXA (absortometria de raios X de dupla energia) que emite doses pequenas de radiação, oferecendo risco mínimo à saúde sendo considerado seguro para crianças e adolescentes. Mas no caso de gravidez, sobretudo na adolescência, o exame DXA é totalmente contra-indicado pois pode causar danos irreversíveis ao feto. Precisamos também medir a pressão sanguínea e perguntar sobre sua alimentação e se você vai para a escola a pé, de bicicleta, de carro ou de ônibus e outras atividades físicas. Todas essas medidas serão feitas no Setor de Nutrição da Divisão de Saúde na Universidade Federal de Viçosa. Será necessário realizar uma coleta de sangue no laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde, por uma pessoa que já é treinada e alguém da pesquisa irá te acompanhar. Depois de todas as medidas você vai receber todos os seus resultados e iremos te dar orientações para melhorar a sua saúde. Se algum valor não estiver normal nós iremos te acompanhar até a sua melhora, caso você deseje e seu pais/responsáveis estejam de acordo. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. A sua participação é voluntária ou livre, ou seja, você não é obrigado a participar, mesmo que seus pais queiram que você participe. Além disso, você pode decidir sair a qualquer momento da pesquisa caso você ou seus pais/responsáveis assim desejem. Para participar deste estudo, você e o responsável por você deverá autorizar e assinar este termo de assentimento. Pode haver algumas palavras que você não entenda ou coisas que

você quer que eu explique mais detalhadamente porque você ficou mais interessado ou preocupado. Por favor, peça que a qualquer momento eu explicarei. Não falaremos para outras pessoas que você está nesta pesquisa e também não compartilharemos informação sobre você para qualquer um que não trabalha na pesquisa.

Eu entendi que a pesquisa é sobre o local de acúmulo da gordura no corpo e males à saúde em adolescentes. Eu compreendi que serão feitas medidas dos tamanhos corporais e da gordura do corpo, bem como da minha alimentação e da minha rotina de vida, e aceito realizar o exame da sangue.

Assinatura do adolescente:_____

Assinatura dos pais/responsáveis:_____

Ass. Pesquisadores:_____

Data: ____/____/____

Apêndice 2

QUESTIONÁRIO

I) IDENTIFICAÇÃO

Data da avaliação: ____/____/____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____

Nome: _____ Sexo: _____

Nome da mãe: _____

Nome do pai: _____

Escola _____ Série: _____ Telefone: _____

Endereço: _____

II) CONDIÇÕES DE SAÚDE

Apresenta alguma enfermidade? () sim () não

Se sim, qual enfermidade? _____

No caso de adolescentes do SEXO FEMININO:

Já apresentou a primeira menstruação? () sim () não

Se sim: Data 1ª menstruação: _____ Data última menstruação: _____

Faz uso de anticoncepcional? () Sim () Não **Há quanto tempo?** _____

2) Faz uso de bebidas alcoólicas? () Sim () Não

- Se sim, qual bebida (s): _____ Frequência de consumo: _____

3) Hábito de fumar: () Sim () Não

Com que idade começou a fumar? _____ Frequência: _____

III) HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS

PARENTESCO	PAI	MÃE	IRMÃOS	AVÓ		AVÔ		TIOS	
DOENÇA				M	P	M	P	M	P
Obesidade									
Diabetes									
Dislipidemias									
Hipertensão									
DCV									

(Marcar com um x; M = materno; P = paterno)

IV) AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, BIOQUÍMICA E CLÍNICA

1) Avaliação Nutricional:

Variáveis Antropométricas	Medidas	Composição corporal	Medidas
Peso (kg)		PCT	
Altura (m)		PCB	
IMC (kg/m ²)		PCSE	
Classificação IMC		PCSI	
Cintura no ponto médio		$PCC = \sum PCT + PCB$	
Cintura na menor circunferência		$PCP = \sum PCSE + PCSI$	
Cintura em nível umbilical		$RCP = PCC / PCP$	
Cintura 2,5 cm acima do umbigo		%Gordura corporal	
RCE		Classificação %GC	
Perímetro do quadril		Gordura corporal total (kg)	
Relação Cintura/Quadril		Gordura do tronco (Kg)	
Perímetro do Pescoço		Gordura androide (kg)	

2) Avaliação Bioquímica:

Parâmetros Bioquímicos	Resultados	Parâmetros Bioquímicos	Resultados	Parâmetros Bioquímicos	Resultados
Colesterol Total (mg/dL)		Triglicerídeos (mg/dL)		Ácido úrico (mg/dL)	
LDL (mg/dL)		Glicemia (mg/dL)		PCR-US (mg/dL)	
HDL (mg/dL)		Insulina (µm/L)		Cortisol (µg/dl)	
VLDL (mg/dL)		HOMA-IR		Aldosterona (pg/ml)	

3) Avaliação Clínica:

Avaliação Clínica	Medida 1	Medida 2	Medida 3	Média (mmHg)
Pressão Arterial (mmHg)				