

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

INDICADORES DE SÍNDROME METABÓLICA EM MENINAS
PÚBERES.

ADRIANA PELEGRINO PINHO RAMOS

TESE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM ANÁLISES CLÍNICAS, ÁREA:
ANÁLISES CLÍNICAS.

ORIENTADOR: PROF. DR. IGUATEMY LOURENÇO BRUNETTI

ARARAQUARA – SP

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

R175i Ramos, Adriana Pelegrino Pinho
Indicadores de síndrome metabólica em meninas púberes. / Adriana
Pelegrino Pinho Ramos. – Araraquara, 2005.
119 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de
Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós
Graduação em Análises Clínicas

Orientador: Iguatemy Lourenço Brunetti

1.Síndrome metabólica. 2.Adolescência. 3.Obesidade. 4.Insulina I.
Brunetti, Iguatemy Lourenço, orient. .II. Título.

CDD: 616.39

CAPES:40300005

TERMO DE APROVAÇÃO

Adriana Pelegriño Pinho Ramos

Indicadores de síndrome metabólica em meninas púberes.

Tese para a obtenção do título de doutor.

Presidente e orientador: Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Segundo examinador: Prof.^a Dr.^a Maria Teresa Pepato

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Terceiro Examinador: Prof.^a Dr.^aThaís Borges César

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

Quarto Examinador: Prof. Dr. Evandro José Cesarino

Instituição: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

Quinto Examinador: Prof. Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida

Instituição: Curso de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP.

Araraquara, 20 de Dezembro de 2005.

DADOS CURRICULARES

1. Dados Pessoais

Nome: Adriana Pelegrino Pinho Ramos

Nascimento: 23/03/1970

Nacionalidade: Brasileira

Naturalidade: Ribeirão Preto - SP

Estado Civil: Casada

Filiação

Pai: Antonio Alcides Pinho

Mãe: Jacira da Conceição Pelegrino Pinho

Profissão: Farmacêutica-Bioquímica

Documento de Identidade: 21.674.833

Cadastro de Pessoa Física: 138.851.538-58

Endereço Residencial: R. Paulo Marcelo Reis de Azevedo, 78

14021-240 Ribeirão Preto -SP

2. Formação Acadêmica

2.1. Bacharel em Farmácia-Bioquímica modalidade Análises Clínicas curso de Ciências Farmacêuticas, concluído em 07/12/1991, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

2.2. Mestre em Análises Clínicas

Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas

Área de Concentração Análises Clínicas concluído em 08/02/2002 na Faculdade de Ciências Farmacêuticas do campus de Araraquara da Universidade Estadual Paulista.

2.3. Doutor em Análises Clínicas

Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas

Área de Concentração Análises Clínicas, concluído em 20/12/2005 na Faculdade de Ciências Farmacêuticas do campus de Araraquara da Universidade Estadual Paulista.

3. Trabalhos Científicos

3.1. Trabalhos apresentados

3.1.1. Congressos

- AVALIAÇÃO DOS MARCADORES HEPÁTICOS NA CIRURGIA BARIÁTRICA. Abreu, M.R.A., Pinho, A.P; Vendramini, RC; Brunetti, IL; Pepato, MT.

Painel apresentado na XX Reunião Anual de Sociedades de Biologia Experimental –FeSBE, realizada na cidade de Águas de Lindóia – São Paulo, de 24 a 27 de agosto de 2005.

- AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO ENTRE A LEPTINEMIA DE JEJUM E INDICADORES DE COMPOSIÇÃO CORPORAL EM MULHERES OBESAS. De Almeida, CAN; Pinho, AP; João, CA; João, CR, João, CC, Barreto, RF; De Castro, GA.

Painel apresentado no IX Congresso Brasileiro de Nutrologia, realizado em São Paulo no período de 08 a 10 de setembro de 2005.

- AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE UMA SOLUÇÃO DE COLÁGENO HIDROLISADO DE INDUZIR A SECREÇÃO DE PYY EM MULHERES OBESAS. De Almeida, CAN; Pinho, AP; João, CC; Barreto, RF; João, CA; João, CR; De Castro, GA.

Painel apresentado no IX Congresso Brasileiro de Nutrologia, realizado em São Paulo no período de 08 a 10 de setembro de 2005.

- SHORT-TERM LEVELS OF SERUM INSULIN AND LEPTIN LEVELS FOLLOWING GASTRIC BYPASS SURGERY. Abreu, MRA; Pinho, APP; Vendramini, RC; Brunetti, IL; Pepato, MT.

Painel apresentado durante o 5th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 28 de setembro de 2005.

- PARÂMETROS LABORATORIAIS EM ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE – COMPARAÇÃO ENTRE OS SEXOS FEMININO E MASCULINO. Xavier, M.C; Pinho, A.P.; Almeida, C.A.N.; Ricco, R.C.

Apresentação oral no 6^o Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

- ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA OBESIDADE EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS NUMA UNIDADE PÚBLICA DE RIBEIRÃO PRETO. Ferreira, S.M.A; Zanelati, T.V.; Sarilho, A.P.; Ramos, A.P.P., Hayashida, M.; Nogueira, M.S.; Pyntiá, J.P.; Paula, C.S.; Garavazzo, T. L.; Cesarino, E.J.

Painel apresentado no 6 ° Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

- ANÁLISE DE POSSÍVEIS FATORES INFLUENTES NO CONTROLE TERAPÊUTICO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL EM UMA UNIDADE PÚBLICA DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO - SP. Sarilho, A.P; Zanelati, T.V; Ferreira, S.M.A; Garavazzo, T. L.; Hayashida, M.; Nogueira, M.S; Souza, L.; Ramos, A.P.P.; Pyntiá, J.P.; Paula, C.S.; Rodrigues, J.A.H; Cesarino, E.J.

Painel apresentado no 6 ° Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

- PREVALÊNCIA DO DIABETES MELLITUS EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL NUMA UNIDADE PÚBLICA DE SAÚDE DE RIBEIRÃO PRETO – SP. Zanelati, T.V; Ferreira, S.M.A; Sarilho, A.P; Ramos, A.P.P.; Hayashida, M; Pyntiá, J.P.; Paula, C.S; Garavazzo, T. L.; Rodrigues, J.A.H; Souza, L.; Cesarino, E.J.; Nogueira, M.S.

Painel apresentado no 6 ° Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

- FIBRINO GÊNIO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE SOBREPESO E OBESIDADE. Almeida, CAN; Matsudo, SV; Pinho, AP; Ricco, R.C.

Painel apresentado no 6 ° Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

- ESTUDO COMPARATIVO DE PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS NO CIAN-UNAERP. Ricco, R.C; Ricco, RG, De Almeida, CAN, Pinho, AP
Painel apresentado no 6 ° Congresso de Iniciação Científica e Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto – CONIC, realizado no dia 10 de novembro de 2005.

3.2. Trabalhos publicados

- FACTORS ASSOCIATED WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA IN BRAZILIAN PRESCHOOL CHILDREN. Carlos Alberto Nogueira de Almeida, Rubens G. Ricco, Luiz A. Del Ciampo, Ana M. Souza, Adriana P. Pinho, José E. Dutra de Oliveira.
Publicado no Jornal de Pediatria, v. 80, n.3, p. 229-234, 2004.

Local de desenvolvimento da Pesquisa: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP e Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho às pessoas mais importantes da minha vida:

Aos meus pais, Jacira (*in memorian*) e Antonio que me ensinaram a dar valor à vida e a cada conquista que fazemos.

Ao meu esposo Marcelo, companheiro de todas as horas.

A Renata, irmã e amiga.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Dermeval de Carvalho que me incentivou a trilhar os caminhos acadêmicos e cujo apoio foi fundamental para que eu conseguisse cumprir toda a minha jornada no Curso de Pós-Graduação.
- Ao meu orientador Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti por ter me acolhido, pelos seus ensinamentos e pela confiança que sempre depositou em mim.
- A Prof^a Maria Teresa Pepato pelos seus ensinamentos e apoio.
- Aos meus amigos e familiares que me apoiaram durante todo o caminho e tiveram a paciência de compreender os momentos em que precisei ausentar-me de suas companhias.
- À direção da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) que me permitiu desenvolver as atividades práticas do trabalho e que me concedeu a oportunidade de freqüentar as disciplinas do Curso de Pós-Graduação. Serei eternamente grata pelo apoio.
- Ao Dr. Carlos Alberto Nogueira de Almeida e a toda à equipe do CIAN UNAERP pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.
- À Enfermeira Maria Lúcia cuja colaboração foi fundamental na coleta de dados.
- Às direções das Escolas Estaduais Francisco da Cunha Junqueira e Cordélia Rago do Distrito de Bonfim Paulista por autorizarem a coleta de dados.
- À direção, aos docentes e aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP pela oportunidade de aprendizado teórico-prático.
- Às funcionárias da Secretaria de Pós-graduação: Cláudia Molina, Sônia Ornellas e Laura Rosim, por estarem sempre dispostas a nos auxiliar.
- À equipe do Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP, pelo companheirismo e pela disposição em colaborar na execução das análises.
- À minha amiga Jilmara Baptista de Oliveira Codarin, por ter me auxiliado na direção do Laboratório, tornando possível que eu freqüentasse as disciplinas do Curso de Pós-graduação.

"Ainda que eu fale a língua dos homens e dos anjos, se não tiver amor, serei como o bronze
que soa ou como címbalo que retine,
ainda que eu tenha o dom de profetizar e conheça todos os mistérios e toda a ciência,
ainda que eu tenha tamanha fé, a ponto de transportar montanhas,
se não tiver amor, nada serei.
E ainda que eu distribua todos os meus bens entre os pobres,
e ainda que eu entregue o meu corpo para ser queimado,
se não tiver amor, nada disso me aproveitará, tudo passa, tudo, só o amor jamais acaba."

1ª Epístola de São Paulo aos Coríntios.

RESUMO

O excesso de peso, classificado como sobrepeso ou obesidade, tem aumentado em grande proporção em todo o mundo e está associado à elevação da morbidade e da mortalidade, pois, é considerado um importante fator de risco para as Doenças Cardiovasculares (DCV). A epidemia do excesso de peso tem afetado indistintamente todos os grupos etários e classes sociais e está associado ao aumento da prevalência de síndrome metabólica e de *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), inclusive em crianças e adolescentes. Os critérios utilizados para a caracterização da síndrome metabólica têm variado em diversos países e alguns parâmetros têm sido propostos para a determinação do estado de resistência à insulina (RI). O objetivo geral desse trabalho foi avaliar os parâmetros metabólicos e os indicadores de RI associados à síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino. Foram incluídas no estudo 50 adolescentes do sexo feminino com excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) e 189 adolescentes com peso corporal normal. Os parâmetros determinados foram insulinemia de jejum, glicemia de jejum, glicemia pós-sobrecarga (TOTG), leptinemia, perfil lipídico, peptídeo C, ácido úrico, proteína C ultra-sensível (PCR-us), pressão arterial e circunferência abdominal e os índices de RI determinados foram QUICKI e HOMA. Os resultados encontrados mostraram que as adolescentes com excesso de peso apresentaram um maior número de alterações relacionadas à síndrome metabólica do que as do grupo controle (hipertrigliceridemia 24% e 10,1%, $p < 0,05$; colesterol HDL diminuído 34% e 12,7%, $p < 0,001$; hiperuricemia 10% e 0%, $p < 0,001$, obesidade abdominal 86% e 10,6%, $p < 0,001$; hiperinsulinemia 42% e 2,1%, $p < 0,001$; peptídeo C aumentado 18% e 1,1%, $p < 0,001$ e hiperleptinemia 80% e 2,1%, $p < 0,001$, respectivamente). A análise da insulinemia de jejum foi o indicador com as melhores sensibilidade e especificidade associadas à síndrome metabólica (85,7% e 75% respectivamente) e o valor preditivo negativo foi de 93,1%,

enquanto que o valor preditivo positivo foi de 57,1%. De acordo com os critérios mais utilizados para a caracterização da síndrome metabólica, pelo menos 28% das adolescentes com excesso de peso apresentavam síndrome metabólica. Entretanto, as adolescentes não classificadas com a síndrome metabólica também apresentaram alterações importantes como obesidade abdominal, hiperleptinemia, hiperuricemia e níveis de PCR-us aumentados. Em conclusão, as adolescentes do sexo feminino com excesso de peso apresentaram alterações importantes de fatores de risco cardiovascular especialmente hiperinsulinemia, hiperleptinemia e obesidade abdominal.

Palavras-chave: síndrome metabólica, resistência à insulina, adolescência, obesidade, sobrepeso, HOMA, QUICKI, insulina.

ABSTRACT

The excess of weight, meant as overweight or obesity, has grown greatly in the whole world and it is associated with the increase of morbidity and mortality. It has been considered an important risk factor for the cardiovascular diseases (CVD). The epidemic of obesity has indistinctly affected all ages and social categories and it is associated to the expansion of the metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2, including children and adolescents. The criteria used for the characterization of the metabolic syndrome has varied in several countries; some parameters have been proposed to determinate the state of the insulin resistance (IR). The main objective of this work was to analyze the metabolic parameters and the indicators of the IR associated to the metabolic syndrome in female adolescents. A total of 50 adolescents were included in this study with overweight or obesity and 189 adolescents with normal corporal weight. The determining parameters were: fasting insulin, fasting glucose, glucose tolerance test, leptin, lipidic profile, C-peptide, uric acid, ultra-sensitive C-reactive protein (CRP-us), blood pressure, abdominal circumference, and the IR indexes QUICKI and HOMA. The data showed that the adolescents with overweight or obesity presented larger number of alterations related to the metabolic syndrome than the control group (hypertriglyceridemia 24% and 10,1%, $p < 0.05$; low HDL cholesterol 34% and 12.7%, $p < 0.001$; hyperuricemia acid 10% and 0%, $p < 0.001$, abdominal obesity 86% and 10.6%, $p < 0.001$; hyperinsulinemia 42% and 2.1%, $p < 0.001$; high peptide C 18% and 1.1%, $p < 0.001$; hyperleptinemia 80% and 2.1%, $p < 0.001$, respectively). The analysis of the fasting insulin was the parameter with the best sensitivity and specificity associated to the metabolic syndrome (85.7% and 75% respectively), and the negative predictive value was 93.1%, while the positive predictive value was 57.1%. According to the most used criteria for the characterization of the metabolic syndrome, at least 28% of the adolescents who presented

overweight also presented the metabolic syndrome. However, the adolescents who were not classified as having the metabolic syndrome also showed important alterations such as abdominal obesity, high leptin and high PCR-us. In conclusion, the overweight female adolescents presented important risk factors for cardiovascular diseases especially abdominal obesity hyperinsulinemia and hyperleptinemia.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, adolescence, obesity, overweight, HOMA, QUICKI, insulin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	p.
Figura 1 - Gordura subcutânea x gordura visceral	05
Quadro 1 - Pontos de corte de circunferência abdominal para avaliar a adiposidade em adolescentes do sexo feminino, segundo Taylor et .al (2000).	39
Quadro 2 - Classificação da pressão arterial para adolescentes do sexo feminino, segundo as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002).	47
Figura 2 - Caracterização dos grupos controle e sobrepeso/obesidade através do Z IMC.	54
Figura 3 – Distribuição dos níveis séricos de triglicérides em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	55
Figura 4 - Distribuição dos níveis séricos de ácido úrico em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	55
Figura 5 - Distribuição dos níveis séricos de leptina em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	56
Figura 6 - Distribuição dos níveis séricos de insulina em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	56
Figura 7 - Distribuição dos níveis séricos de peptídeo C em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	57
Figura 8 - Distribuição dos níveis séricos de colesterol HDL em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	57
Figura 9 - Distribuição dos valores de HOMA em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	58

Figura 10 - Distribuição dos valores de QUICKI em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.	58
Figura 11 - Correlação entre HOMA e insulinemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	64
Figura 12 - Correlação entre QUICKI e insulinemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	64
Figura 13 - Correlação entre HOMA e glicemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	65
Figura 14 - Correlação entre QUICKI e glicemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	65
Figura 15 - Correlação entre HOMA e QUICKI na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	66
Figura 16 - Correlação entre PCR us (mg/L) e Z IMC em adolescentes do sexo feminino(grupo sobrepeso/obesidade).	69
Figura 17 - Correlação entre os níveis séricos de leptina e o Z IMC na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	70
Figura 18 - Correlação entre os níveis séricos de leptina e os de insulina na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)	70

LISTA DE TABELAS

	p.
Tabela 1 - Média e Desvio-padrão dos parâmetros analisados em adolescentes do sexo feminino, grupo controle, n = 189 e grupos sobrepeso/obesidade, n = 50.	53
Tabela 2 - Distribuição dos valores de insulina, HOMA, QUICKI, leptina e peptídeo C em adolescentes do sexo feminino, grupo controle.	59
Tabela 3 – Comparação da frequência de fatores de risco cardiovascular entre as adolescentes do sexo feminino dos grupos controle e sobrepeso/obesidade.	61
Tabela 4 - Valores de sensibilidade e especificidade de cada indicador para o diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso/obesidade.	63
Tabela 5 – Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada indicador para o diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso/obesidade.	66
Tabela 6 - Média e Desvio-padrão de parâmetros avaliados no grupo sobrepeso/obesidade de acordo com o quartil de insulina.	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
AGL	Ácidos Graxos Livres
ATP III	<i>Adult Treatment Program III</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CA	Circunferência Abdominal
CESNI	Centro de Estudos em Saúde e Nutrição Infante Juvenil
CIAN	Centro Interdisciplinar de Apoio Nutricional
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM 1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM 2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
EUA	Estados Unidos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL - 6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHANES III	<i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>
NHLBI	<i>National Heart Lung and Blood Institute</i>
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAI -1	<i>Plasminogen ativator inhibitor - 1</i>
PAS	Pressão Arterial Sistêmica
PCR	Proteína C Reativa
PCR us	Proteína C Reativa ultra-sensível
QUICKI	<i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
RI	Resistência à insulina
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SOCS-3	<i>Suppressor of cytokine signaling 3</i>
TNF - α	<i>Tumoral necrosis factor</i> alfa
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UNAERP	Universidade de Ribeirão Preto
Z IMC	Escore Z do Índice de Massa Corpórea

SUMÁRIO

	p.
Resumo	XI
Abstract	XIII
Lista de Ilustrações	XV
Lista de Tabelas	XVII
Lista de Abreviaturas	XVIII
1 Introdução	01
1.1 Conceito e fisiopatologia do sobrepeso e da obesidade.	02
1.2 Epidemiologia do sobrepeso e da obesidade	05
1.3 Excesso de peso na adolescência	07
1.4 Conceitos de resistência à insulina e de síndrome metabólica	08
1.5 Epidemiologia da síndrome metabólica	11
1.6 Componentes da síndrome metabólica	11
1.6.1 Tolerância à glicose diminuída e hiperglicemia	15
1.6.2 Índices de resistência à insulina	17
1.6.3 Hipertensão Arterial Sistêmica	18
1.6.4 Dislipidemias	19
1.6.5 Microalbuminúria	22
1.7 Outros parâmetros propostos como componentes da síndrome metabólica	22
1.7.1 Leptina	22
1.7.2 Peptídeo C	24
1.7.3 Estado pró-inflamatório	25
1.7.4 Estado pró-trombótico	27

1.7.5 Hiperuricemia	28
1.8 <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2 na infância	29
1.9 Síndrome metabólica, <i>Diabetes mellitus</i> e Doenças cardiovasculares.	30
1.10 Objetivos	33
1.10.1 Objetivo geral	33
1.10.2 Objetivos específicos	33
2 Casuística e métodos	34
2.1 Local e época de estudo	35
2.2 Casuística	35
2.2.1 Classificação dos grupos	35
2.2.2 Critérios de seleção	36
2.3 Métodos	37
2.3.1 Dados antropométricos	37
2.3.1.1 Determinação do índice de Massa Corpórea	37
2.3.1.2 Determinação da circunferência abdominal	38
2.3.2 Parâmetros laboratoriais	39
2.3.2.1 Coleta de materiais biológicos de adolescentes do grupo controle	39
2.3.2.2 Coleta de materiais biológicos de adolescentes com sobrepeso e obesidade	40
2.3.2.3 Processamento do material biológico	40
2.3.2.4 Glicemia	41
2.3.2.5 Insulina	42
2.3.2.6 Colesterol total	42
2.3.2.7 Colesterol HDL	43
2.3.2.8 Triglicérides	43

2.3.2.9 Colesterol LDL	44
2.3.2.10 Ácido úrico	44
2.3.2.11 Leptina	45
2.3.2.12 Peptídeo C	45
2.3.2.13 Determinação da resistência à insulina através do teste HOMA	46
2.3.2.14 Determinação da resistência à insulina através do teste QUICKI	46
2.3.2.15 Proteína C reativa ultra-sensível	46
2.3.3 Determinação da pressão arterial	47
2.3.4 Determinação de intervalos de referência	48
2.3.5 Determinação da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo	48
2.3.6 Análise estatística	50
2.3.7 Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa	50
3 Resultados	51
4 Discussão	71
5 Conclusão	86
Referências bibliográficas	89
Anexos	117
Termo de consentimento livre e esclarecido	118
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	119

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DO SOBREPESO E DA OBESIDADE

Há algum tempo, o tecido adiposo era considerado um local onde havia apenas uma importante reserva energética. Esse conceito começou a mudar em 1987 quando se verificou que o tecido adiposo constituía um importante sítio para o metabolismo de hormônios esteróides e que produzia um composto com ação endócrina denominado adiposina (FLIER et al, 1987; SIITERI, 1987). Essa idéia foi reforçada quando a leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos, foi identificada em 1994 (ZHANG et al, 1994).

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo é um órgão endócrino que produz e secreta vários compostos chamados de adipocinas. Além dos adipócitos, o tecido adiposo é constituído por células da matriz conectiva, células nervosas, células estromovasculares e células do sistema imune (FRAYN et al, 2003). Os adipócitos produzem e secretam hormônios como a adiposina, a leptina e a adiponectina e os demais tipos celulares secretam outras proteínas (FAIN et al, 2004). Através da produção desses hormônios, o tecido adiposo comunica-se com o cérebro e com os tecidos periféricos regulando o apetite e o metabolismo (KERSHAW et al., 2004). Essas funções endócrinas dependem do tamanho do adipócito e da localização dos depósitos de gordura, se na região subcutânea ou na região visceral (WEYER et al, 2001; DAS et al, 2004). O aumento dos depósitos de gordura corporal, especialmente do tecido adiposo visceral, está associado à elevação dos níveis de adipocinas (WINKLER et al., 2003).

Além de produzir e de secretar proteínas, o tecido adiposo possui receptores que respondem a hormônios bem conhecidos, como, por exemplo, a insulina e o glucagon participando da coordenação de processos metabólicos e da função imune (KERSHAW et al, 2004).

Tanto a escassez quanto o excesso de tecido adiposo acarretam problemas metabólicos para o indivíduo. O excesso de tecido adiposo, especialmente aquele localizado na região visceral, está relacionado a uma condição denominada resistência à insulina (RI) e a alterações metabólicas e imunológicas (GRUNDY et al, 2004a). Por outro lado, constatou-se que a redistribuição patológica de tecido adiposo, uma condição denominada lipodistrofia, também apresenta relação com a RI (LEOW et al, 2003).

O excesso de tecido adiposo é categorizado em duas situações: o sobrepeso e a obesidade. O sobrepeso é caracterizado em adultos através da obtenção de valores de índice de massa corpórea (IMC) iguais ou superiores a 25 kg/m^2 e na população juvenil através da obtenção de valores de IMC para a idade entre os percentis 85 e 95. Por outro lado, o indivíduo é considerado obeso quando, se adulto, possui valores de IMC iguais ou superiores a 30 Kg/m^2 e no caso de crianças e de adolescentes, valores de IMC acima do percentil 95 (HIMES et al, 1994; NATIONAL HEART LUNG AND BLOOD INSTITUTE - NHLBI, 1998).

O excesso de gordura corporal é um distúrbio nutricional e metabólico que pode ser resultado de um desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia ou secundário a outra doença (ZIOCHEVSKY, 1996). O tecido adiposo representa uma reserva energética para a manutenção das funções orgânicas. Há milhares de anos, os ancestrais dos seres humanos não possuíam alimentos em abundância e o nível de atividade física era alto. Desta forma, o acúmulo de gordura era uma vantagem para a sobrevivência em situações de escassez alimentar. Neel (1962), propôs a existência de genes “econômicos” que levavam ao uso eficiente da glicose como fonte de energia e que durante os períodos de escassez alimentar, promoviam a resistência periférica à insulina com o objetivo de preservar a glicose para as atividades cerebrais. Além disso, esses genes promoviam o aumento do tecido adiposo para estocar energia. Na atualidade, há maior oferta de alimentos ricos em energia e menores

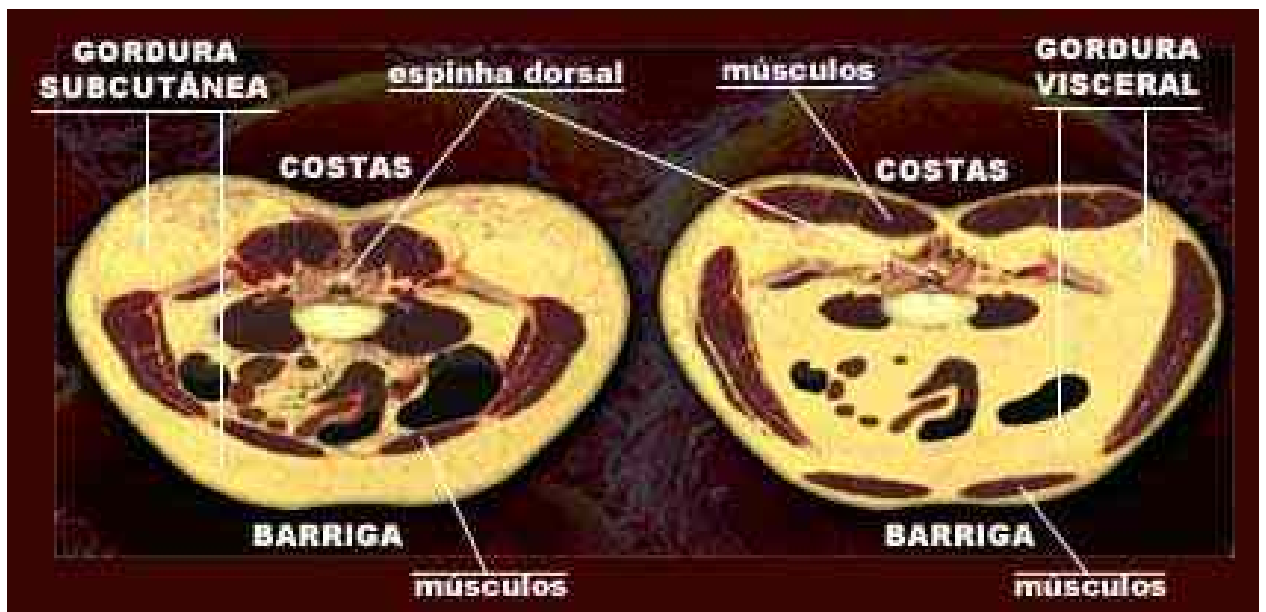
níveis de atividade física e, portanto esses genes que eram responsáveis pela sobrevivência de nossos ancestrais, hoje, parecem ser a ligação entre as epidemias de obesidade e de *Diabetes mellitus* (DM) (ECKEL, 2003; ZIMMET, 2003). Outros estudos estabeleceram que o desenvolvimento de obesidade no homem está associado a múltiplos componentes genéticos (O'RAHILLY et al, 2003) e que a presença de polimorfismos leva as diferentes susceptibilidades das populações à ocorrência de obesidade e de DM (DIAMOND, 2003).

O sobrepeso e a obesidade têm aumentado em grandes proporções em todo o mundo e têm acarretado elevadas morbidade e mortalidade, pois são importantes fatores de risco para as Doenças Cardiovasculares (DCV) (ECKEL et al, 1998; GRUNDY et al, 2004a). Isso decorre da associação da obesidade com um conjunto de fatores de risco cardiovasculares denominado síndrome metabólica e com o maior risco de desenvolvimento do *Diabete mellitus* tipo 2 (DM 2) (GRUNDY et al, 2004a).

Além de avaliar o peso e a altura do indivíduo para determinar a condição de sobrepeso ou de obesidade, é importante verificar a presença da gordura abdominal também chamada de gordura central, visceral ou obesidade abdominal. Essa pode ser avaliada através da relação entre as medidas da circunferência abdominal (CA) e do quadril (índice cintura/quadril) ou através apenas da medida da CA (NHLBI, 1998). Em adolescentes, é mais indicado o uso da medida da CA devido às alterações corporais próprias da idade que influenciam as medidas do quadril (OLIVEIRA et al, 2004).

A gordura abdominal é encontrada em dois compartimentos maiores, o subcutâneo e o visceral, sendo que o visceral é a soma da gordura que se localiza próxima ao peritônio (omento) e da gordura mesentérica (Figura 1). Apesar do tecido adiposo subcutâneo ser maior que o visceral, esse último está mais fortemente relacionado a fatores de risco cardiovasculares, pois os ácidos graxos liberados pela gordura visceral são drenados pelo sistema porta e exercem efeitos adversos sobre a ação da insulina (GORAN et al, 1999;

BOSELLO et al, 2000). Além disso, o tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo que o tecido adiposo subcutâneo, responde mais às ações lipolíticas das catecolaminas e possui menor sensibilidade à ação da insulina de suprimir a lipólise (HERMSDORFF et al., 2004).



Fonte: SPL/Stock Photos, Revista Época 19 de julho de 2004.

Figura 1- Gordura subcutânea x gordura visceral

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO SOBREPESO E DA OBESIDADE

O excesso de peso tornou-se nos últimos anos uma grande preocupação médica e social devido ao aumento da sua prevalência em todo o mundo, caracterizando uma verdadeira epidemia (STEIN, et al. 2004).

De acordo com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1995, havia aproximadamente 200 milhões de adultos obesos no mundo e no ano de 2000

esse número já era superior a 300 milhões (CHOPRA et al, 2002). A prevalência da obesidade entre os adultos nos Estados Unidos (EUA) foi estimada estar entre 22 e 30% (TROIANO et al., 1995) e tem aumentado em proporção acelerada nos últimos anos tanto na população adulta quanto na infantil (OGDEN et al., 1997). Em outras populações, a prevalência em adultos atinge níveis superiores a 30% (FREEDMAN et al., 1997).

A fisiopatologia da obesidade está relacionada a um desequilíbrio entre o consumo e o gasto de energia. Desta forma, a maior oferta de produtos industrializados a população, associada à diminuição da prática de atividades físicas contribuíram significativamente para a ocorrência da epidemia. Porém, o aumento do número de indivíduos com sobrepeso ou obesidade não tem sido verificado somente em países industrializados, mas também em países em desenvolvimento. As populações da China, da África do Sul e do Brasil são particularmente afetadas e têm uma prevalência aumentada de sobrepeso e obesidade em todos os níveis econômicos e grupos etários (POPKIN, 1994). Na China, aproximadamente 18 milhões de adultos são obesos e 137 milhões estão acima do peso (GU et al., 2005).

No Brasil, foi demonstrado um aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade no período compreendido entre os anos de 1975 e de 1997 (WANG et al., 2002). Na Pesquisa de Orçamentos Familiares, estudo recente conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), foi constatado que a freqüência do excesso de peso na população supera em oito vezes o déficit de peso entre as mulheres e em quinze vezes entre os homens (IBGE, 2004). Em 2003, 41,1% dos homens e 40% das mulheres estavam com excesso de peso e a obesidade afetava respectivamente 8,9 e 13,1% dos homens e mulheres adultos no Brasil (IBGE, 2004).

Em relação à população infantil dos EUA, a prevalência do excesso de peso triplicou entre 1980 e 2000 (OGDEN et al, 2002). Na Austrália, dados indicam que a prevalência do excesso de peso dobrou no período compreendido entre os anos de 1985 e

1995 (MAGAREY et al, 2001). Observações semelhantes também foram feitas em países como a Inglaterra, a China, a Alemanha, a França e a Finlândia (LOBSTEIN et al, 2004). No Brasil, a Pesquisa sobre Padrões de Vida, realizada no período entre 1975 e 1997, verificou um aumento na prevalência de excesso de peso de 4,1 para 13,9% em crianças e adolescentes de 6 a 18 anos em relação a estudo anterior (WANG et al, 2002). Outro estudo brasileiro mostrou que o sobrepeso e a obesidade já atingem mais de 20% das crianças e dos adolescentes na cidade de Recife (BALABAN et al, 2001).

1.3 EXCESSO DE PESO NA ADOLESCÊNCIA

O tecido adiposo começa a se desenvolver no feto na metade do terceiro trimestre de gestação e a diferenciação de células estromais em adipócitos ricos em triglicérides é facilitada na fase inicial da vida (DANIELS et al., 2005). No entanto, a idéia de que o número de adipócitos é imutável após o nascimento, não está de acordo com estudos que demonstram que há diferenciação de células em adipócitos na fase inicial da infância, na puberdade, após a administração de esteróides (andrógenos e estrógenos) e na fase adulta (HAUNER et al, 1987; ANDERSON et al, 2001). Por outro lado, quando o indivíduo apresenta uma redução do peso corporal, o número de adipócitos permanece constante, diminuindo apenas o seu conteúdo, ou seja, o seu volume (REYNISDOTTIR et al, 1995). Outros dados indicam que um ganho rápido de peso durante a infância está associado à obesidade na adolescência refletindo uma interação entre fatores genéticos e ambientais (STETTLER et al, 2002).

A adolescência é um período de transição marcado por mudanças fisiológicas em meninos e meninas. Através da mediação de hormônios, os padrões de

distribuição de gordura demonstram diferenças sexuais. Os estoques de gordura com aumento da gordura subcutânea e da gordura visceral são centralizados nos meninos ao contrário do que ocorre nas meninas, onde há maior deposição de gordura nas regiões periféricas, como nos seios e nos quadris (MUELLER, 1982). Contudo, quando o adolescente apresenta um excesso de gordura corporal há maior deposição dessa na região abdominal tanto em meninos quanto em meninas (MORENO, 1998).

O excesso de peso está relacionado a várias doenças em crianças e adolescentes (DANIELS et al, 2005). Dentre as co-morbidades metabólicas associadas estão a síndrome metabólica (WEISS et al, 2004) e o DM 2 (PINHAS-HAMIEL et al, 1996). Além disso, há grande probabilidade das crianças e dos adolescentes obesos tornarem-se adultos obesos e de desenvolverem DCV e DM tipo 2 na fase adulta (SRINIVASAN et al, 1996; DIETZ, 1999; MUST, 2003; DIETZ, 2004).

1.4 CONCEITOS DE RESISTÊNCIA À INSULINA E DE SÍNDROME METABÓLICA.

A RI está relacionada a um estado onde são necessárias concentrações elevadas de insulina para manter a homeostase da glicose (NUNES et al, 2000). Na RI, o organismo torna-se insensível à sua ação e as células β pancreáticas agem aumentando a produção e a secreção desse hormônio. Com o tempo, há esgotamento das células β acarretando um estado de hiperglicemia e, posteriormente, DM (CHEN et al., 1999).

Nos anos 80, foi estabelecida uma associação entre a obesidade, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), as DCV, a hiperuricemia e a RI (MODAN, et al., 1985). No *Fifth International Congress of Obesity* realizado em 1987, o termo obesidade

diabetogênica foi utilizado associando a obesidade abdominal como fator predisponente ao DM 2, a aterosclerose e a hiperuricemia (VAGUE, 1987). Em 1988, Reaven denominou a associação obesidade, HAS, tolerância à glicose diminuída, dislipidemia e RI de Síndrome X.

Em 1999, Reaven propôs um modelo teórico baseado em análises estatísticas e em dados epidemiológicos que sugere a ocorrência de *clusters* de fatores de risco associados a RI que se iniciam com o estado de tolerância à glicose diminuída e de hiperinsulinemia, evoluindo para a dislipidemia, a hiperuricemia, a disfibrinólise e culminando com a HAS. Essas alterações seriam o resultado de uma interação entre fatores genéticos e fatores ambientais, tais como, o consumo excessivo de alimentos altamente energéticos e os baixos níveis de atividade física.

A associação entre a RI e a obesidade é importante, principalmente se a obesidade abdominal estiver presente (KROTKIEWSKI et al, 1983). Indivíduos que apresentam a obesidade abdominal possuem um maior risco de apresentar tolerância à glicose diminuída, dislipidemia e DCV – fatores associados à Síndrome X (REAVEN, 1988). Uma explicação poderia ser a reduzida ação da insulina nos tecidos-alvo por uma diminuição do número de receptores (KOLTERMAN et al, 1983). Os mecanismos não estão inteiramente esclarecidos, mas uma hipótese sugere que a liberação de ácidos graxos livres (AGL) a partir dos depósitos de gordura abdominal para a circulação porta aumenta a produção endógena de glicose (gliconeogênese) e interfere com a ação da insulina (SALORANTA et al, 1991; KELLEY et al, 2000).

Após a proposição da Síndrome X por Reaven em 1988, essa passou a receber diversas denominações como síndrome metabólica cardiovascular (DE FRONZO, 1991), síndrome dismetabólica (GROOP et al., 2001), síndrome plurimetabólica (BONORA et al., 1998), síndrome de resistência à insulina (DE FRONZO et al, 1991), *clusters* de fatores de risco para DCV (ZIMMET, 1992) e diabetes (SHAFRIR, 1993). Porém, síndrome

metabólica é o termo recomendado pela OMS e o mais utilizado em publicações científicas (ALBERTI et al., 1998).

A síndrome metabólica é uma ocorrência cujas características, denominações, causas e tratamentos estão sendo muito estudados (HANSEN, 1999). Além dos componentes clássicos, a presença de partículas de colesterol LDL densas (FESTA et al., 1999), o aumento do inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1) (JUHAN-VAGUE et al., 1991) e o aumento do fibrinogênio (LANS et al., 1993) são fatores também associados a RI cuja presença tem sido postulada como elemento central da síndrome metabólica (CHEN et al., 1999).

Já está bem estabelecido que fatores genéticos estão associados a RI (REAVEN, 1999), mas o estilo de vida ocidental que combina vida sedentária, tabagismo e consumo de alimentos ricos em energia, pobres em nutrientes essenciais e com baixo teor de fibras, também exercem papel fundamental no desenvolvimento da síndrome (BARNARD et al., 1998; LUDWIG et al., 1999).

A RI varia com a idade, por exemplo, o início da adolescência é marcado por RI aumentada, uma condição fisiológica associada à fase de crescimento, mas que também pode estar relacionada aos hábitos alimentares (AMIEL et al., 1986).

Um estudo de Berenson et al (1998) demonstrou através de necropsia de jovens mortos em acidentes, que esses já possuíam aterosclerose na aorta e nas coronárias e a extensão das lesões era proporcional ao grau de obesidade e à presença de componentes da síndrome metabólica.

1.5 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Os dados de prevalência da síndrome metabólica na população adulta e infantil são bastante variáveis devido à falta de padronização de conceitos mundialmente aceitos que estabeleçam a sua definição e a sua correta caracterização.

Nos EUA, a prevalência da síndrome em adultos é estimada em aproximadamente 22% entre indivíduos com sobrepeso e 60% entre aqueles com obesidade (PARK et al, 2003) e em adolescentes é de aproximadamente 6,4% (DUNCAN et. Al, 2004). Outros estudos indicaram uma prevalência de 4% da síndrome metabólica na população adolescente, mas que atingia índices entre 30 e 50% nas crianças com excesso de peso (COOK et al, 2003; WEISS et al, 2004). Porém, devido à falta de um consenso no diagnóstico da síndrome metabólica em crianças e em adolescentes, os estudos mostram prevalências variáveis (4,2 a 32%) nas diferentes populações (INVITTI et al, 2003; CRUZ et al, 2004; KLEIN et al, 2004). Um estudo realizado no Brasil indicou uma prevalência de 6% em uma população de adolescentes (SILVA et al, 2005). No México, estudo realizado em crianças e adolescentes na faixa etária compreendida entre 10 e 18 anos identificou uma prevalência de síndrome metabólica de 21,3% nos indivíduos magros e de 26,1% nos indivíduos obesos (MORAN et al, 2004).

1.6 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

É consenso geral que a síndrome metabólica é uma constelação ou *cluster* de fatores de risco cardiovasculares já identificados e associados as DCV. Um tema que tem sido muito investigado é a relação entre esse *cluster*, a obesidade e o papel da RI

(GRUNDY et al, 2004b). Muitos indivíduos apresentam fatores de risco cardiovascular e são insulinoresistentes o que leva a idéia que a RI causa síndrome metabólica (EINHORN, 2003). É sabido que a RI é um fator de risco para a tolerância à glicose diminuída e para o DM 2, porém a relação da RI com outros fatores de risco ainda não está clara. As interações entre a RI e a obesidade são muito complexas e as formas genéticas de RI podem contribuir para a ocorrência simultânea de fatores de risco cardiovascular na população geral (FORD et al, 2002; GRUNDY et al, 2004b;).

Desta forma, não se conseguiu até o momento uma padronização para o diagnóstico da síndrome metabólica, mas esforços têm sido feitos nesse sentido.

Recentemente, quatro organizações recomendaram critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome metabólica que diferem entre si em alguns aspectos (ALBERTI et al, 1998; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2002; EINHORN et al, 2003, INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2004).

A OMS sugere que a caracterização obedeça aos seguintes critérios (ALBERTI et al., 1998): presença de DM tipo 2 ou glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída ou RI (definida pelo *Clamp Test*) associados a presença de dois ou mais dos seguintes fatores:

- Pressão arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg
- Triglicérides ≥ 150 mg/dL
- Colesterol-HDL < 35 mg/dL para homens e < 39 mg/dL para mulheres.
- IMC ≥ 30 Kg/m² e/ou índice C/Q $\geq 0,90$ para homens e $\geq 0,85$ para mulheres.
- Excreção urinária de albumina ≥ 20 ug/min ou albumina/creatinina ≥ 30 mg/g.

A recomendação do *National Cholesterol Education Program* (NCEP) através do *Adult Treatment Program-III* (ATP III) (THIRD REPORT OF THE NATIONAL

CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001) implica em detectar três ou mais dos cinco fatores abaixo relacionados:

- Obesidade abdominal: CA > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres.
- Triglicérides \geq 150 mg/dL.
- Colesterol HDL < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres.
- PA \geq 130/85 mmHg.
- Glicemia de jejum \geq 110 mg/dL.

No relatório de 2002, o ATP III identificou que os componentes da síndrome metabólica relacionados as DCV eram: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, HAS, RI, tolerância à glicose diminuída, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico.

O ATP III considera que o resultado primário da síndrome metabólica são as DCV, a obesidade abdominal é o fator com maior contribuição para a síndrome e a determinação da RI não é requerida para o diagnóstico. A OMS também reconhece as DCV como o resultado primário da síndrome metabólica, porém recomenda que a determinação da RI é fundamental para o diagnóstico. Nos critérios da OMS, os níveis de PA requeridos são maiores, a avaliação da obesidade é feita através do IMC e do índice C/Q ao invés da CA e a microalbuminúria é considerada um componente. Uma desvantagem dos critérios da OMS é a possível necessidade da utilização do *Clamp Test*, que é de difícil uso na prática clínica. O ATP III também não recomenda a identificação de tolerância à glicose diminuída através da realização do teste oral de tolerância à glicose (TOTG), pois entende que os indivíduos nessa situação já possuem um fator de risco importante para o desenvolvimento de DM 2 e a informação obtida não justifica os custos e a inconveniência do teste (GRUNDY et al, 2004a).

O grupo da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) propõe critérios que parecem ser uma composição entre os critérios da OMS e do ATP III. A recomendação é que o clínico verifique a presença dos fatores indicados abaixo e não estabelece um número de componentes necessários deixando, portanto, o diagnóstico sob critério médico (EINHORN et al, 2003):

- Sobrepeso/obesidade: $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$
- Triglicérides: $\geq 150 \text{ mg/dL}$
- Colesterol HDL: $< 40 \text{ mg/dL}$ (homens) e $< 50 \text{ mg/dL}$ (mulheres)
- Pressão arterial: $\geq 130/85 \text{ mmHg}$
- Glicemia 2 horas (TOTG): $\geq 140 \text{ mg/dL}$
- Glicemia de jejum: > 110 e $< 126 \text{ mg/dL}$
- Outros fatores de risco: história familiar de DM 2, HAS ou DCV; síndrome do ovário policístico, sedentarismo, idade avançada, grupos étnicos que apresentam alto risco para DM 2.

Pelos critérios utilizados pela AACE, o TOTG deve ser utilizado para identificar indivíduos com tolerância à glicose diminuída, mas aqueles com diagnóstico do DM 2 não são considerados como portadores de síndrome metabólica.

De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF, 2004), para que um indivíduo seja diagnosticado como portador de síndrome metabólica, deverá apresentar obesidade abdominal: $CA \geq 94 \text{ cm}$ para homens europeus e ≥ 80 para mulheres europeias, sendo que valores específicos devem ser utilizados para outras etnias, mais dois dos seguintes fatores abaixo relacionados:

- Triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ou em tratamento para hipertrigliceridemia.
- Colesterol HDL $< 40 \text{ mg/dL}$ para homens e $< 50 \text{ mg/dL}$ para mulheres ou em tratamento.

- PA \geq 130 mmHg (sistólica) ou \geq 85 mmHg (diastólica) ou em tratamento com anti-hipertensivos.
- Glicemia de jejum \geq 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM 2. Se a glicemia de jejum estiver igual ou acima de 100 mg/dL, a realização do TOTG é altamente recomendada, mas não é fundamental para definir a presença da síndrome metabólica.

Os critérios da IDF são muito próximos aos critérios do ATP III, exceto que apresenta pontos de corte para CA diferentes e também já utiliza o intervalo de referência para glicemia de jejum proposto em 2003 pelo *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*.

Desta forma, a síndrome metabólica apresenta três agentes que podem ser interdependentes ou não: alterações no tecido adiposo, RI e uma constelação de fatores de risco. Além disso, o estado pró-inflamatório, a idade e as mudanças hormonais também representam fatores que contribuem para a caracterização da síndrome metabólica (FORD et al, 2002).

1.6.1 TOLERÂNCIA À GLICOSE DIMINUÍDA E HIPERGLICEMIA

O DM é uma condição clínica associada a um maior risco do indivíduo desenvolver DCV. Porém, ainda é motivo de várias discussões se a hiperglicemia acelera diretamente a formação da aterosclerose. Vários mecanismos têm sido propostos como a glicação de lipídeos e de proteínas e o aumento do estresse oxidativo que promovem a doença microvascular (ARONSON, 2002).

A tolerância à glicose diminuída é uma condição que permite a classificação de indivíduos que possuem glicemia acima dos valores de referência, mas inferiores aos níveis considerados necessários para a caracterização clínica do DM. Esses indivíduos possuem risco aumentado de desenvolver DM, mas nem todos evoluirão para essa situação clínica. Alguns indivíduos reverterem para a normalidade e outros apresentam tolerância à glicose diminuída por vários anos. Em algumas populações, pessoas com tolerância à glicose diminuída parecem ter um maior risco de desenvolver alterações cardiovasculares, porém sem complicações mais específicas, a menos que desenvolvam DM (BENNETT et al., 1994).

A glicemia de jejum apresenta grande valor preditivo positivo e concentrações entre 110 e 125 mg/dL já foram relacionadas a hiperinsulinemia, porém não são marcadores sensíveis, pois a grande maioria de indivíduos com hiperinsulinemia apresenta glicemia de jejum entre 70 e 110 mg/dL (WEIR, 1994). A determinação da glicemia de jejum em crianças e adolescentes é pouco sensível para predizer a RI e o TOTG parece ser mais aplicável para a detecção precoce de tolerância à glicose diminuída em crianças e adolescentes com obesidade severa (SINHA et al., 2002).

Estudo recente propôs que o valor de referência para a glicemia de jejum fosse diminuído de 110 mg/dL para 100 mg/dL para melhor identificar os indivíduos com risco de desenvolvimento de DM (EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003). Na análise de prevalência da síndrome metabólica em adolescentes dos EUA, encontrou-se que 1,1% dos indivíduos apresentavam glicemia de jejum alterada quando o ponto de corte utilizado era de 110 mg/dL e que 7,6% apresentavam essa alteração quando o ponto de corte considerado era de 100 mg/dL (DUNCAN et al, 2004).

1.6.2 ÍNDICES DE RESISTÊNCIA À INSULINA

O método considerado de referência ou “padrão ouro” para a determinação da RI é o teste *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (técnica que utiliza infusões endovenosas de glicose e insulina) (DE FRONZO et al., 1979), pois investiga com exatidão a sensibilidade *in vivo* à insulina (ALBERTI et al., 1998). Porém, devido esse método ser trabalhoso, não se aplica a estudos em larga escala ou epidemiológicos (BONORA et al., 2000).

Uma alternativa ao *Clamp Test* é o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) que se fundamenta nas observações de que a glicemia e a insulinemia de jejum de indivíduos normais ou com DM 2, atingem níveis característicos para determinado estado de nutrição e que os níveis da insulinemia são determinados pelos da glicemia (MATHEUS et al., 1985). Apesar de o teste HOMA ser inferior ao *Clamp Test* em termos de exatidão, é mais indicado para estudos em larga escala devido requisitar uma coleta simples de sangue após um período de jejum. Além disso, estudos sugerem que o teste HOMA apresenta bons resultados na avaliação de grupos de indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose e, portanto, de sensibilidade à insulina (BONORA et al., 2000; HANSON et al., 2000; KATZ et al., 2000) e que se correlaciona significativamente com o *Clamp Test* apresentando baixos coeficientes de variação (UWAIFO et al., 2002; WALLACE et al., 2002). Também apresenta correlações significativas com o *Clamp Test* antes e depois do tratamento de pacientes com DM 2 indicando ser um bom índice para monitoramento da evolução clínica desses pacientes (KATSUKI et al., 2001).

Em relação à população pediátrica, a literatura mostra que a estimativa de RI em crianças e adolescentes obesos e não obesos, obtida através do teste HOMA,

apresentou boa correlação com o *Clamp Test* (BELFIORE et al, 1998; BONORA et al., 1998) validando o teste como índice de RI.

Outro teste que tem sido proposto para estudos de RI é o *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) que também associa os valores de glicemia e de insulinemia de jejum, mas através de outro modelo matemático (KATZ et al., 2000). Alguns estudos têm mostrado que o índice QUICKI é mais sensível que o HOMA na detecção de RI e se correlaciona mais fortemente com o *Clamp test* (HREBICEK et al., 2002; BRADY et al., 2004). Outros estudos indicam que o índice HOMA é mais confiável que o índice QUICKI para estudos epidemiológicos (KESKIN et al., 2005).

1.6.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de todas as manifestações clínicas da aterosclerose. É, portanto, condição predisponente poderosa e comum para o desenvolvimento de DCV (CHAVES JR, 2001). Os níveis pressóricos tendem a ser maiores em indivíduos obesos do que em indivíduos magros e o aumento da PA é um fator de risco importante para DCV (CHOBANIAN et al, 2003). Contudo, estudos indicam que a elevação da PA que acompanha a obesidade é menos deletéria do que as alterações da PA em indivíduos magros, mas esse conceito é alvo de controvérsias (BARRET-CONNOR et al, 1985; KANNEL et al, 1990; CARMAN et al, 1994).

A presença das alterações da PA como componente da síndrome metabólica deve-se ao fato de que a hiperinsulinemia tem um papel relevante no desenvolvimento da HAS (FERRANINI et al, 1987). Os níveis aumentados de insulina levam

a alterações metabólicas, como o aumento da reabsorção renal de sódio e de água, a ativação do sistema nervoso simpático (SNS) e a maior liberação de ácidos graxos livres (AGL) no sistema porta, que diminuem a produção de óxido nítrico (NO) e, portanto aumentam a vasoconstrição (SHEEHAN et al, 2000). Além disso, estudos demonstram que o tecido adiposo é capaz de produzir o angiotensinogênio, o receptor de angiotensina I, a enzima conversora de angiotensina e o receptor de angiotensina II sendo que esses parâmetros encontram-se elevados em indivíduos obesos (GIACHETTI et al., 2002). A angiotensina II, a principal substância vasoconstritora existente no organismo, está associada com o desenvolvimento da aterogênese, pois estimula a produção de moléculas de adesão no endotélio vascular, aumenta a produção de radicais livres, aumenta a atividade plaquetária e aumenta os níveis do inibidor do ativador de plasminogênio – 1 (PAI-1). (LYON et al., 2003).

1.6.4 DISLIPIDEMIAS

A dislipidemia aterogênica é uma condição caracterizada por um aumento nos níveis de triglicérides e de partículas de colesterol LDL densas e uma diminuição nos níveis de colesterol HDL (NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001). Esse tipo de dislipidemia é comumente encontrado em indivíduos obesos e que apresentam um estado de RI (JIANG et al, 1995; FACHINI et al, 2001). Essa constatação tem sido feita não apenas em adultos, mas também em crianças e adolescentes (BURKE et al, 1986; CHEN et al, 1999). A participação de lipoproteínas ricas em triglicérides nos processos aterogênicos tem sido cada vez mais aceita devido a estudos que comprovam essa hipótese (KRAUSS, 1998).

A insulina não regula somente o metabolismo da glicose, mas também o metabolismo dos AGL. Em situações de RI, há alterações no metabolismo de ácidos graxos nos músculos esqueléticos e na absorção intestinal (KELLEY et al, 1999; LEWIS et al, 2002). Por outro lado, indivíduos obesos liberam grande quantidade de AGL na circulação. O excessivo influxo de AGL nos músculos leva a RI por mecanismos não completamente identificados (HEPTULLA et al, 2001).

As concentrações dos AGL são o resultado de um balanço entre a liberação, a partir da lise de lipoproteínas ricas em triglicérides e da mobilização dos estoques de triglicérides do tecido adiposo, e a captação a partir da corrente circulatória para a reesterificação no fígado e oxidação em outros tecidos (LEWIS et al, 2002).

Em situações de RI, há uma esterificação e uma reesterificação defeituosas dos ácidos graxos no fígado bem como uma redução da supressão da lipase hormônio sensível no tecido adiposo, enzima chave na mobilização dessas substâncias a partir dos estoques no tecido adiposo (SNIDERMAN et al, 2001; JULIUS et al, 2003). Além disso, a captação e a oxidação muscular dos AGL está diminuída, pois a lipase lipoprotéica, enzima que promove a liberação dos AGL a partir dos triglicérides dos quilomícrons e das partículas de colesterol VLDL, está menos ativa (BLAAK et al, 2000). Desta forma, foi verificado que os níveis séricos de jejum dos AGL estão aumentados nos indivíduos obesos e com RI (LEWIS et al, 2002).

Os níveis aumentados dos AGL possuem impacto negativo na regulação da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos (LEWIS et al, 2002). Três mecanismos já foram propostos para explicar esta observação: i) inibição do transporte de glicose, ii) diminuição da atividade da glicogênio sintase e iii) diminuição da oxidação da glicose (RANDLE et al, 1963; BODEN, 1996; JULIUS, 2003). Um outro mecanismo

sugerido é que há aumento nos níveis musculares de diacilglicerol, o que estimula a fosforilação da serina nos receptores de insulina inibindo a sua sinalização (SULMAN, 2000).

O influxo excessivo de AGL no fígado leva a um aumento dos triglicérides hepáticos o que parece gerar uma situação de RI que aumenta a gliconeogênese e a dislipidemia aterogênica (GRUNDY, 2000). Portanto, a dislipidemia ocorre devido ao aumento da produção de colesterol VLDL que resulta em um aumento dos triglicérides e de partículas de colesterol LDL densas. Esse aumento da produção de partículas de colesterol VLDL ocorre como consequência do maior fluxo de AGL que são utilizados pelo fígado nessa síntese (JULIUS, 2003). Por outro lado, há diminuição nos níveis de colesterol HDL através da troca de triglicérides da partícula de VLDL com ésteres de colesterol da HDL. Além disso, a diminuição do colesterol HDL ocorre pela ação de uma lipase produzida no fígado em indivíduos obesos e que promove a sua degradação (GRUNDY, 2004a). Associado a isso, a atividade diminuída da lipase lipoprotéica nos tecidos periféricos diminui a depuração das partículas ricas em triglicérides (BAGDALE et al, 1968).

A diminuição nos níveis de colesterol HDL tem sido observada em adultos e adolescentes (GORAN, 2001). Estudos demonstram que a produção de colesterol HDL possui estreita ligação com a degradação de colesterol VLDL e em situações de RI ambas estariam, portanto, diminuídas (ASSMANN et al, 1992). Estudos realizados por Reaven (2002), mostraram que os níveis dos triglicérides e do colesterol-HDL se correlacionam positivamente com a insulinemia e estão fortemente associados a RI e, portanto, constituem-se importantes fatores de risco para DCV.

1.6.5 MICROALBUMINÚRIA

A microalbuminúria é um marcador reconhecido de complicações cardiovasculares futuras nas populações (ROSA, 2000). O termo microalbuminúria foi introduzido para descrever um aumento da medida de excreção urinária de albumina embora ainda dentro dos valores normais de excreção protéica (SHIHABI et al., 1991).

Os níveis de PA são os maiores determinantes da presença de microalbuminúria em pacientes com HAS e DM 2 (MOGENSEN et al., 1994). Há dados que sugerem que a microalbuminúria é um índice de dano vascular e há indicativos da sua associação com outros fatores de risco cardiovascular (LYDAKIS, 1998).

A inclusão da microalbuminúria como componente da síndrome metabólica é alvo de discussões (BALKAU et al., 1999), pois alguns estudos não associaram a microalbuminúria com a RI (BORCH-JOHNSEN et al., 1999). Por outro lado, foi verificada uma associação entre a microalbuminúria e a obesidade (BRAY, 1985) bem como com um estado pró-inflamatório relacionado à presença de componentes da síndrome metabólica (PRADHAN et al., 2003).

1.7 OUTROS PARÂMETROS PROPOSTOS COMO COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA

1.7.1 LEPTINA

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos que suprime o apetite e que promove a perda de peso (HALAAS et al., 1997; HAVEL, 1998). Estudos

realizados em ratos mostram que é uma proteína codificada pelo gene “ob” cuja mutação acarreta severa obesidade devido a hiperfagia e a diminuição do gasto energético (COLEMAN, 1978; PELLEYMOUNTER et al., 1995).

O mecanismo de ação parece ser uma sinalização ao sistema nervoso central (SNC) através do hipotálamo provocando uma resposta de saciedade que leva o indivíduo a reduzir o consumo cumulativo de alimentos. Além disso, a leptina apresenta um efeito de aumento do gasto energético (BASKIN et al., 2001). A ação da leptina é fundamental para manter o balanço energético através de um aumento no tônus simpático (PELLEYMOUNTER et al, 1995; HAVEL et al., 2000; HALL et al, 2002). Evidências sugerem que a hiperleptinemia está associada a hiperinsulinemia e que há uma relação entre a sinalização da leptina e a sinalização da insulina (HINTZ et al., 2003). A leptina exerce efeitos em vários órgãos como os sistemas reprodutor, renal e cardiovascular (FRIEDMAN et al, 2002). Exerce ainda um papel metabólico, pois estimula a gliconeogênese e inibe a glicogenólise. Também tem sido demonstrado que a leptina facilita o consumo de glicose e melhora a sensibilidade à insulina (HAVEL et al., 2000).

Os níveis plasmáticos de leptina também estão associados a diversos fatores relacionados à síndrome metabólica como o IMC, a insulinemia de jejum, a sensibilidade à insulina (medida através do *ClampTest*), os triglicérides e a PA (HAFFNER et al., 1999). Também já foi encontrada relação com a hiperuricemia (FRUEHWALD-SCHULTES et al., 1999).

Há evidências de que na síndrome metabólica os níveis de leptina estejam elevados e se correlacionem positivamente com os níveis de PA, com os triglicérides, com o IMC e com o teste HOMA (MATSUBARA et al., 2000). Desta forma, sugere-se que a resistência a leptina possa ser um componente importante da síndrome metabólica (DE COURTEN et al., 1997; VALLE et al., 2003).

As concentrações de leptina, geralmente, correlacionam-se com a obesidade em adultos (HAVEL et al., 1996) e em crianças (CAPRIO et al., 1996). A hiperfagia e o aumento nos níveis de leptina são características comuns na obesidade (IGEL et al., 1997). Embora, aparentemente contraditório, esse fato pode ser explicado pelo conceito de resistência seletiva a leptina, onde há a preservação dos efeitos de estimulação simpática e uma resistência às ações que controlam o balanço energético (MARK et al., 2002).

É discutido se a ausência do gene que codifica a leptina é o fator mais predisponente ao desenvolvimento da obesidade e da RI (LAZAR, 2005), pois estudos demonstraram que roedores e seres humanos com apenas uma cópia do gene da leptina apresentaram um aumento da gordura corporal (FAROOQI et al, 2001). Por outro lado, exceto em situações onde há completa ausência dos genes codificadores da leptina, os níveis desse hormônio estão aumentados na obesidade (FRIEDMAN et al., 2002). Isto pode ser explicado por uma resistência celular às ações da leptina que ocorre paralelamente a RI e que está relacionada ao aumento de AGL (RAJALA et al, 2003).

1.7.2 PEPTÍDEO C

A insulina é produzida no pâncreas e sua biossíntese envolve primeiramente a formação de uma molécula precursora – a pré-pró-insulina. Esse precursor carrega um peptídeo sinalizador que conduz a cadeia peptídica para o interior do retículo endoplasmático. No interior do retículo, há a liberação do peptídeo sinalizador e a formação da molécula de pró-insulina que se encaminha para o aparelho de Golgi. Finalmente, há a liberação do peptídeo de conexão ou peptídeo C e formação da insulina. Desta forma, a

produção de insulina envolve a produção de quantidades equimolares de peptídeo C (BEYER et al., 1979; BEISCHER, 1983)

Tem sido sugerido que a determinação sérica do peptídeo C parece ser mais vantajosa do que a determinação da insulinemia, pois, o peptídeo C, ao contrário da insulina, não é removido na primeira passagem através do fígado e, portanto, reflete a verdadeira secreção pancreática de insulina (CHEN et al, 1999). Outros estudos sugerem que o peptídeo C de jejum representa um marcador de risco cardiovascular associado à síndrome metabólica e clinicamente importante (RABAN et al, 2002).

1.7.3 ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO

O tecido adiposo sintetiza e secreta proteínas que não agem especificamente no próprio tecido adiposo e que exercem funções no sistema imune. As citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa ($TNF\alpha$) e a interleucina 6 (IL-6) são produzidas pelos macrófagos e também pelos adipócitos e desencadeiam a produção hepática de proteínas de fase aguda (GABAY et al., 1999). Além disso, essas citocinas induzem a produção de um supressor de sinalização de citocina 3 (SOCS-3) que prejudica as ações da insulina e da leptina e podem ser um ponto de ligação entre a obesidade e a resistência às ações da insulina e da leptina (SHI et al., 2004). Os indivíduos obesos apresentam aumento dessas citocinas circulantes, o que pode dificultar a ação de supressão da lipólise pela insulina e levar ao aumento na produção de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio (RIDKER et al, 2003).

A PCR é um reagente de fase aguda que há muito tempo tem sido utilizado como auxílio no diagnóstico e no monitoramento de infecções ativas e de doenças inflamatórias (VERMA et al, 2002).

As pesquisas na área cardiovascular têm aceitado que a aterogênese é um estado de inflamação crônica onde as lesões induzidas por lipídeos levam a invasão de macrófagos e a uma proliferação de células musculares lisas (GRUNDY et al, 2004a). Por outro lado, o estado inflamatório aumenta o estresse oxidativo, comum na obesidade, o que gera mais radicais livres e espécies ativas do oxigênio do que o sistema antioxidante do organismo é capaz de remover, acarretando em dano vascular que favorece a aterogênese (DANIELS, et al., 2005).

Recentemente, vários estudos têm demonstrado que a detecção de valores aumentados da PCR, porém ainda dentro do intervalo de referência (PCR ultrasensível – PCR-us), pode indicar um risco para o desenvolvimento de DM 2 e de DCV (PRADHAN et al, 2001; FESTA et al, 2002; PEARSON et al, 2003). Somado a isso, estudos sugerem que a PCR us está envolvida nos processos aterogênicos (VERMA et al, 2002) e, portanto, estaria associada a componentes da síndrome metabólica (VISSER et al, 1999; FESTA et al, 2000; FESTA et al, 2001). Koop et al (2003) sugerem que as alterações nos níveis da PCR-us são um evento precoce na síndrome metabólica. Corroborando com os dados mencionados, estudo com adolescentes canadenses com excesso de peso indicou que 8,9% dos indivíduos apresentavam PCR-us acima de 3,0 mg/L e com forte associação a níveis diminuídos de colesterol HDL e níveis aumentados de triglicérides (LAMBERT et al, 2004). Outro estudo com adolescentes dos EUA indicou que o percentual de indivíduos com PCR-us acima de 3,0 mg/L foi quatro vezes maior no grupo com síndrome metabólica do que no grupo sem a síndrome metabólica (FORD et al, 2005).

1.7.4 ESTADO PRÓ- TROMBÓTICO

O fibrinogênio é uma glicoproteína plasmática que é convertida em fibrina na via comum da coagulação. A fibrina constitui a base física de todos os coágulos sanguíneos e fornece a estrutura para a rolha hemostática permanente. O fibrinogênio também é essencial para a função plaquetária normal e para a cicatrização de ferimentos (BITHELL, 1998). Os elevados níveis plasmáticos de fibrinogênio e a ativação do sistema de coagulação são fatores de risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares na população em geral e estão associados com a presença e com a severidade de danos aos órgãos em pacientes com HAS (SECHI, 2000). Alguns autores consideram o fibrinogênio tão preditivo de eventos cardiovasculares como a hipercolesterolemia (MONTALESCOT et al., 1998). O fibrinogênio também é uma proteína de fase aguda e o aumento nos seus níveis ocorre em resposta ao aumento das citocinas indicando uma inter-relação entre os estados pró-trombótico e pró-inflamatório (GRUNDY et al, 2004a).

Os adipócitos sintetizam o inibidor do ativador de plasminogênio tecidual 1 (PAI-1) que é uma proteína que inibe a fibrinólise. Os níveis elevados de PAI-1 encontrados em indivíduos obesos, associados a um aumento nos níveis de fibrinogênio, levam a um estado pró-trombótico (ALESSI et al, 1997). Desta forma, o estado pró-trombótico inclui as anormalidades nos sistemas de coagulação e fibrinolítico (DE PERGOLA, 2002). Essas alterações estão relacionadas ao desenvolvimento da aterosclerose e conseqüentemente, da gênese das DCV. Acredita-se que a ligação entre o estado pró-trombótico e a aterosclerose seja a disfunção endotelial (WIDLANSKY et al, 2003).

1.7.5 HIPERURICEMIA

As purinas são bases nitrogenadas que fazem parte da estrutura dos ácidos nucleicos e cujo catabolismo leva a formação do ácido úrico. Esse é encontrado nos líquidos extracelulares sob a forma de urato de sódio e é removido através do processo de filtração glomerular (EMMERSON, 1996). Cerca de 90% do ácido úrico filtrado é reabsorvido nos túbulos proximais e há também um processo de secreção ativa nos túbulos distais (STEELE, 1999). Portanto, os níveis do ácido úrico séricos são o resultado do metabolismo das purinas e de uma eficiente depuração renal (EMMERSON, 1996).

O ácido úrico há muitos anos atrás, foi associado a alterações cardiovasculares (GERTLER et al., 1951). Porém, há controvérsias se deve ser considerado um fator ou um marcador de risco associado as DCV, ou seja, se contribui ou se está associado às doenças (CULLETON et al, 1999). De qualquer forma, indivíduos com hiperuricemia apresentam um maior risco de desenvolver doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) do que aqueles que apresentam níveis de ácido úrico dentro dos intervalos de referência (NISKANEN et al, 2004). A hiperuricemia tem sido relacionada a outras alterações metabólicas em pacientes não diabéticos e em pacientes com DM 2 (BO et al., 2001). O estudo de Bonora et al. (1998) sugere que a hiperuricemia seja um componente dos *clusters* de fatores de risco cardiovascular associados a hiperinsulinemia e a RI. Outros estudos sugerem que o ácido úrico está associado aos parâmetros da síndrome metabólica, especialmente os triglicérides e é importante determinar a prevalência de hiperuricemia uma vez que esta condição está associada a DCV (VUORINEN-MARKKOLA et al, 1994; CIGOLINI et al, 1995; CONEN et al., 2004).

Freqüentemente, a hiperuricemia tem sido associada com o aumento do IMC em adolescentes (BONORA et al, 1996; OGURA et al, 2004) e é possível que a leptina seja um regulador das concentrações de ácido úrico nessas situações (BEDIR et al, 2003).

O aumento nos níveis séricos de ácido úrico deve ser considerado como um estímulo deletério às paredes dos vasos e dos capilares devido ao aumento do estresse oxidativo (HAYDEN et al, 2002). Nos estágios iniciais do processo aterosclerótico, o ácido úrico age como um antioxidante (NYSSONEN et al., 1997). Entretanto, no processo aterosclerótico avançado, o ácido úrico em níveis elevados assume um papel pró-oxidante, agravando o processo (NAGHAVI et al., 2002).

1.8 DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA INFÂNCIA

Até recentemente, o *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM 1), de etiologia imune era o único tipo de DM considerado prevalente em crianças e somente de 1 a 2% das crianças diabéticas possuíam DM 2 ou outros tipos de Diabetes. Porém, tem sido verificado que com o aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade na infância houve também o aumento da ocorrência do DM 2 nesta faixa etária (PINHAS-HAMIEL et al, 1996).

Alguns estudos têm apontado que entre 8 e 45% das crianças com diagnóstico de DM apresentam a forma não imune (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2000). A prevalência do DM 2 em adolescentes dos EUA é estimada em 4,1 para 1.000 indivíduos e representa mais que o dobro da prevalência do DM tipo 1 (NHANES III).

A maior parte das crianças com DM 2 apresentam sobrepeso ou obesidade na época do diagnóstico, história familiar de DM 2, glicosúria sem cetonúria,

poliúria e polidipsia leves ou ausentes e perda de peso insignificante (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2000). Estudos realizados com as populações de índios Pima nos EUA e no México demonstraram que o aumento da prevalência da obesidade está estreitamente relacionado ao aumento do sedentarismo e da mudança do padrão alimentar tendo como consequência o aumento do número de casos de DM 2 (NESMITH, 2001).

Acredita-se que a puberdade exerça um papel importante no desenvolvimento do DM 2. Isto porque na puberdade há um aumento na resistência à ação da insulina que resulta em hiperinsulinemia (ARSLANIAN et al, 1994).

1.9 SÍNDROME METABÓLICA, DIABETES MELLITUS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As propostas para a definição clínica da síndrome metabólica concordam que as DCV são a principal consequência da síndrome (WILSON et al, 1998; GRUNDY et al, 2004b). Por outro lado, o risco de desenvolver DM 2 é maior nos indivíduos com síndrome metabólica e essa situação é um fator de risco importante para as DCV (GREENLAND et al, 2000). A importância conceitual da caracterização da síndrome metabólica é indicar que os fatores de risco para DCV ocorrem com maior frequência juntos do que separados e que este *cluster* de fatores geralmente está relacionado à hiperinsulinemia (REAVEN, 2002).

As DCV representam uma causa importante de morbidade e mortalidade em todo o mundo. As três principais manifestações clínicas das DCV ateroscleróticas são a DAC, o AVC e a doença arterial periférica (DAP) (FRIEDEWALD, 1997).

Estima-se que mais de 60 milhões de norte-americanos possuam alguma forma de alteração cardiovascular e que 40% das mortes resultem das patologias associadas (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2004).

As lesões arteriais iniciam-se como estrias gordurosas ainda na idade jovem. Estudos de necropsias realizadas em crianças e em adolescentes vítimas de acidentes já indicavam lesões endoteliais precoces dos vasos associadas à presença de fatores de risco (BERENSON, 1998).

Os componentes da síndrome metabólica já são identificados em crianças e adolescentes, mas a prevalência da síndrome aumenta com a idade (GRUNDY et al, 2004b). A mais alta prevalência está entre os indivíduos mais velhos, principalmente se há a ocorrência concomitante da obesidade (FORD et al, 2002).

Estudos clínicos e epidemiológicos têm demonstrado que a obesidade está fortemente associada a fatores de risco cardiovasculares e que o tecido adiposo, especialmente o visceral, é fonte de várias moléculas que podem contribuir para as alterações cardiovasculares (GRUNDY, 2004a).

A obesidade na infância e na adolescência também representa atualmente uma preocupação cada vez maior em Saúde Pública, pois vários estudos já demonstraram que crianças e adolescentes obesos possuem grande chance de se tornarem adultos obesos (CSÁBI et al., 2000) e fatores de risco para doenças cardiovasculares já podem ser encontrados nessa faixa etária (KRAUSS et al., 1998). As crianças e os adolescentes com sobrepeso ou obesidade freqüentemente apresentam anormalidades associadas a RI e a tolerância à glicose diminuída (BURKE, 1986).

O interesse na obesidade infantil é justificado pelo fato de que o sucesso no controle da obesidade é mais efetivo no início da infância e com isso diminuem as chances do indivíduo apresentar problemas cardiovasculares na fase adulta (UNGER et al., 1990).

Estudos realizados com crianças demonstram que um maior grau de RI está relacionado às medidas antropométricas e às alterações de parâmetros metabólicos avaliados pelas análises laboratoriais, confirmando a importância e o interesse do sobrepeso e da obesidade na fase inicial da vida (SINAIKO et al., 2001).

O Centro Interdisciplinar de Apoio Nutricional da Universidade de Ribeirão Preto (CIAN- UNAERP) tem por objetivo prestar atendimento nutricional a população infanto-juvenil e a população adulta. Possui um diretório oficial de pesquisa cadastrado no CNPQ – o Centro de Estudos em Saúde e Nutrição Infanto Juvenil (CESNI). Em trabalho anterior realizado com adolescentes do sexo feminino atendidas no CIAN, encontramos que 76,7% das adolescentes estudadas apresentavam duas ou mais alterações associadas à síndrome metabólica (PINHO-RAMOS, 2002).

A caracterização da síndrome metabólica em adolescentes na prática clínica tem sido difícil devido à falta de critérios próprios para esta faixa etária incluindo uma definição de um estado de RI, falta de intervalos de referência para os índices HOMA e QUICKI e pela dificuldade na utilização de outros indicadores.

A importância da realização de estudos de caracterização da síndrome metabólica nesse grupo etário reside no fato de que essa síndrome identifica indivíduos sem tolerância à glicose diminuída, mas com alto risco de desenvolver DM e/ou DCV no futuro. Portanto, a identificação precoce da síndrome metabólica em crianças e adolescentes possui um caráter preventivo de grande impacto (ZIMMET, 1999).

1.10 OBJETIVOS

1.10.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente estudo foi avaliar as alterações de parâmetros bioquímicos e metabólicos relacionados à síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso/obesidade.

1.10.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Propor intervalos de referência para os índices HOMA e QUICKI e para os parâmetros insulina, leptina e peptídeo C para as adolescentes do sexo feminino.
- Comparar a presença de fatores de risco cardiovascular entre as adolescentes com peso corporal normal e com sobrepeso/obesidade, tais como: glicemia de jejum alterada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colesterol HDL diminuído, colesterol LDL aumentado, hiperuricemia, obesidade abdominal, hiperinsulinemia, aumento de peptídeo C e hiperleptinemia.
- Avaliar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo dos índices HOMA e QUICKI e dos parâmetros insulina e peptídeo C como indicadores de síndrome metabólica.
- Avaliar a presença de glicemia de jejum alterada, tolerância à glicose diminuída, DM, alterações de PA e alterações de PCR us em adolescentes com sobrepeso/obesidade.
- Verificar o percentual de adolescentes do sexo feminino com diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com os critérios propostos na literatura.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1 LOCAL E ÉPOCA DO ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido em colaboração com a UNAERP. As adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade foram selecionadas no CIAN-UNAERP e as adolescentes do grupo controle (sem excesso de peso) eram alunas de duas escolas - Escola Estadual Dr. Francisco da Cunha Junqueira e Escola Estadual Cordélia Ragozo localizadas em Bonfim Paulista, distrito de Ribeirão Preto - SP.

Os dados foram obtidos no período de 25/10/2003 a 10/04/2005.

2.2 CASUÍSTICA

2.2.1 CLASSIFICAÇÃO DOS GRUPOS

As adolescentes atendidas no CIAN foram classificadas como pertencentes ao grupo com excesso de peso pelo pediatra do serviço através do uso de curvas de IMC de referência. O IMC foi obtido pela divisão do peso (quilogramas) pelo quadrado da altura (metros) e foi comparado com a curva. Adolescentes com valores de IMC (Kg/m^2) acima do percentil 85 foram selecionadas. Para avaliar a deposição abdominal de gordura foi utilizada a medida da CA. Essa medida é simples e melhor para a avaliação da adiposidade central que o índice cintura/quadril na faixa etária estudada (TAYLOR et al., 2000).

As adolescentes das Escolas Estaduais de Bonfim Paulista selecionadas para participar do grupo controle apresentavam IMC abaixo do percentil 85. A adiposidade abdominal também foi avaliada nesse grupo através da medida da CA.

2.2.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Para serem incluídas no estudo, as adolescentes de ambos os grupos deveriam apresentar as seguintes características:

- já terem tido a menarca;
- idade mínima de 11 anos completos;
- idade máxima de 17 anos e 11 meses;
- ausência de doenças agudas nas duas últimas semanas que antecediam a coleta;
- ausência de uso de medicamentos que pudessem interferir nas análises laboratoriais: anticoncepcionais, antiinflamatórios, hormônios e corticóides.
- apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo responsável (anexo 1);
- ausência de problemas que impedissem a correta aferição das medidas antropométricas, tais como, não estar com roupas leves ter dificuldade em ficar na postura ereta.
- Seguir corretamente as instruções de jejum para a coleta de sangue.

Dentre os 147 pacientes atendidos no ambulatório infanto-juvenil do CIAN no período de estudo (casos novos), 80 eram do sexo feminino, dentre elas 55 eram adolescentes e 53 atenderam aos critérios de inclusão para o grupo sobrepeso/obesidade. Três adolescentes foram excluídas, pois não conseguiram realizar o TTOG.

As escolas estaduais de Bonfim Paulista possuíam juntas 1.200 alunos e desses, 654 eram do sexo feminino. Dentre as meninas, 386 eram adolescentes e 210 concordaram em participar do estudo. Uma adolescente foi excluída por referir síndrome do

ovário policístico, 1 foi excluída por ter sido diagnosticada diabética e 19 foram excluídas por terem apresentado excesso de peso.

O número de adolescentes incluídas no grupo controle foi maior do que no grupo sobrepeso/obesidade, pois a metodologia empregada para a determinação dos intervalos de referência preconiza um mínimo de 120 indivíduos para a análise.

2.3 MÉTODOS

2.3.1 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Os dados antropométricos determinados para todas as adolescentes foram o IMC e a CA. Esses dados foram obtidos na mesma semana da obtenção do material biológico para as análises laboratoriais.

2.3.1.1 DETERMINAÇÃO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA

Com o objetivo de classificar as adolescentes no dois grupos controle e sobrepeso/obesidade, foi determinado o índice de massa corpórea (IMC):

IMC : Calculado a partir dos dados obtidos de peso (quilogramas) e altura (metros)

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura}^2 \text{ (m)}}$$

O peso foi obtido através do uso de balança marca Welmy modelo 110 aferida pelo INMETRO com capacidade de 150 kg e escala de 100 g. A pesagem foi realizada com as adolescentes vestindo bermudas e top e sem sapatos.

A altura foi medida através de escala acoplada a balança com a adolescente em pé, encostada no antropômetro nos dois calcanhares, nádegas, parte do dorso e região posterior da cabeça, sempre olhando para um ponto fixo imaginário na altura dos olhos a fim de se obter a parte superior da cabeça o mais horizontal possível.

Como o IMC varia de acordo com a idade, utilizou-se nas análises estatísticas o escore Z, que foi denominado nesse trabalho de Z IMC.

2.3.1.2 DETERMINAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

Para determinar a presença de obesidade abdominal, foi medida a circunferência do abdome (cm) realizada na cicatriz umbilical. Essas medidas foram realizadas com fita métrica tomando-se o cuidado de posicionar corretamente a fita não deixando frouxa ou exercendo pressão excessiva. Os pontos de corte utilizados foram os propostos por Taylor et al. (2000) que estão demonstrados no quadro 1.

Dois avaliadores treinados e acostumados a realizar rotineiramente estas medidas executaram os procedimentos descritos.

Idade (anos)	Ponto de corte Circunferência abdominal (cm)
11	71,8
12	73,8
13	75,6
14	77,0
15	78,3
16	79,1
17	79,8
18	80,1

TAYLOR, R.W.; JONES, I.E.; WILLIAMS, S.M.; GOULDING, A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *J Clin Nutr.* v. 72, p. 490-495, 2000.

Quadro 1: Pontos de corte de circunferência abdominal para avaliar adiposidade em adolescentes do sexo feminino, segundo Taylor et al, 2000.

2.3.2 PARÂMETROS LABORATORIAIS

2.3.2.1 COLETA DE MATERIAIS BIOLÓGICOS DE ADOLESCENTES DO GRUPO CONTROLE

Antes da coleta de materiais biológicos, as adolescentes e seus responsáveis foram esclarecidos a respeito do projeto verbalmente e através do termo de consentimento livre e esclarecido através do qual foi obtida a autorização para a coleta (Anexo 1). As adolescentes foram orientadas a fazer jejum de 12 horas e a coleta foi realizada pela manhã nas Escolas Estaduais colaboradoras do estudo, em salas cedidas pelas respectivas diretorias. Foram coletados 2 tubos de 4 mL de sangue em frasco sem aditivo e encaminhados em até duas horas ao Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP para o processamento das

amostras e a realização das análises bioquímicas e hormonais. O transporte foi realizado em caixas térmicas contendo gelo reciclável.

2.3.2.2 COLETA DE MATERIAIS BIOLÓGICOS DE ADOLESCENTES COM SOBREPESO OU OBESIDADE

Os pais ou responsáveis pelas adolescentes que frequentam o CIAN assinaram termos que permitem a utilização dos dados clínicos e laboratoriais em trabalhos científicos. Após a consulta inicial com o pediatra do serviço, as adolescentes com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade foram orientadas para a coleta de sangue. As coletas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP. Foram coletados dois tubos de 4 mL sem aditivo para as análises bioquímicas e hormonais após jejum de 12 horas. O TOTG foi realizado através da administração via oral de 1,75 g de glicose anidra por kilo de peso (máximo administrado 75 g) dissolvidas em 200 mL de água que deveriam ser ingeridos em no máximo cinco minutos. Após a ingestão da solução de glicose, o cronômetro foi acionado e as adolescentes foram orientadas a permanecer em repouso e a não ingerir alimentos sólidos ou líquidos. Ao término de duas horas, foi coletado um tubo de 4 mL de sangue sem aditivo para análise de glicemia pós sobrecarga (ALBERTI et al., 1998).

2.3.2.3 PROCESSAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO

O material biológico foi centrifugado em centrífuga Bio Eng modelo BE 4000 por 5 minutos a 3.500 rpm entre uma e duas horas e meia após a coleta (tempo suficiente para

a coagulação do sangue). Após a centrifugação, o soro foi separado e aliquotado em três amostras de 500 µL. As dosagens bioquímicas, da insulina e do peptídeo C foram realizadas em uma das alíquotas no mesmo dia da coleta. As outras alíquotas foram imediatamente armazenadas a -20°C para a análise posterior da leptina. O tempo máximo de armazenamento foi de três meses. A leptina é estável por vários meses quando o soro é armazenado na temperatura especificada (CONSIDINE, 1996).

O processamento do material bem como as análises laboratoriais foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas da UNAERP que possui Certificado de Ótimo Desempenho no Programa de Excelência para Laboratórios Médicos supervisionado pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e reconhecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2.3.2.4 GLICEMIA

Método: Enzimático da Hexoquinase, automação Cobas Mira Plus Roche

Princípio: A hexoquinase catalisou a transferência do fosfato do ATP para a glicose formando glicose-6-fosfato que foi oxidada a 6-fosfogluconato por ação da glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PDH) com produção da nicotinamida dinucleotídeo reduzida (NADH), a qual foi medida em 340 nm, cuja produção foi proporcional à concentração de glicose na amostra (BONDAR et al., 1974).

Intervalo de Referência: jejum - 70-100 mg/dL; 2 h pós sobrecarga (TOTG): < 140 mg/dL (EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS, 2003).

2.3.2.5 INSULINA

Método: Quimiluminescência, automação Immulitte DPC Medlab

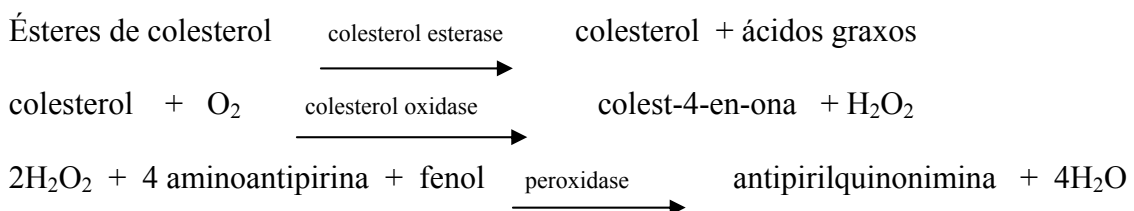
Princípio: A insulina foi determinada através de ensaio imunoenzimático ultra-sensível em etapa única (“sandwich”). À amostra foi adicionado anticorpo monoclonal de camundongo anti-insulina conjugado com fosfatase alcalina e partículas para-magnéticas recobertas de anticorpos monoclonais de camundongo anti-insulina. A insulina no soro se uniu ao anticorpo na fase sólida, pois o conjugado reagiu com um lugar antigênico diferente na molécula de insulina. Adicionou-se um substrato quimiluminescente para a fosfatase alcalina e a luz gerada foi proporcional à quantidade de conjugado ligado na fase sólida. A quantidade de insulina na amostra foi determinada mediante uma curva de calibração realizada previamente (MARSCHNER, 1974).

Intervalo de Referência: 1.9-23 μ UI/mL (adultos)

2.3.2.6 COLESTEROL TOTAL

Método: Enzimático COD-PAP, automação Cobas Mira Plus Roche

Princípio: O colesterol total foi determinado pelo acoplamento das seguintes reações:



A intensidade da cor vermelha da quinonimina formada foi diretamente proporcional à concentração de colesterol na amostra (TRINDER, 1969; ALAIN et al., 1974).

Intervalo de Referência: Desejável < 170 mg/dL (SANTOS, 2001).

2.3.2.7 COLESTEROL HDL

Método: Determinação direta por inibição seletiva, automação Cobas Mira Plus Roche.

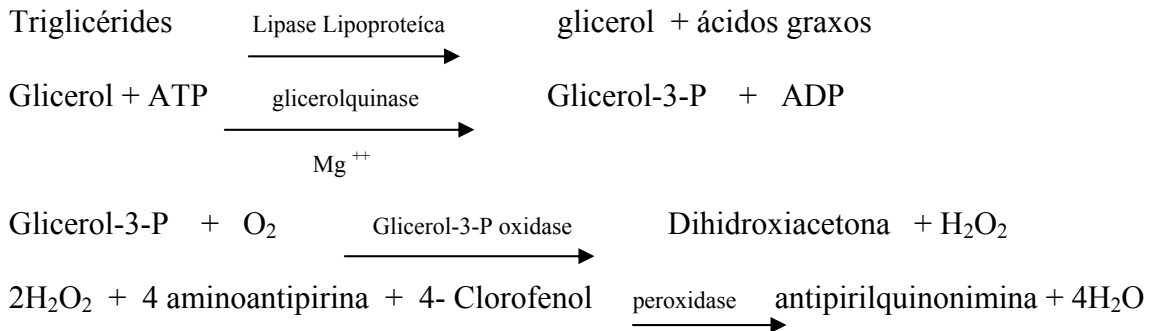
Princípio: O sistema utilizou um poliânion que formou complexos estáveis com a superfície das LDL e VLDL e dos quilomícrons. Por outro lado, os complexos formados com as partículas da HDL não foram estabilizados e se solubilizaram por ação de detergente, permitindo a reação com as enzimas presentes para dosar o colesterol (WARNICK, 1985).

Intervalo de Referência: Desejável > 35 mg/dL (SANTOS, 2001).

2.3.2.8 TRIGLICÉRIDES

Método: Enzimático de Trinder, automação Cobas Mira Plus Roche

Os triglicérides foram determinados pelo acoplamento das seguintes reações:



A intensidade da cor vermelha da quinonimina formada foi diretamente proporcional à concentração de triglicérides na amostra (TRINDER, 1969; FOSSATI et al., 1982).

Valor de Referência: Desejável < 130 mg/dL (SANTOS, 2001).

2.3.2.9 COLESTEROL LDL

Método: Cálculo proposto por Friedewald et al., 1972.

Colesterol LDL = Colesterol total - (Triglicérides/5 + HDL)

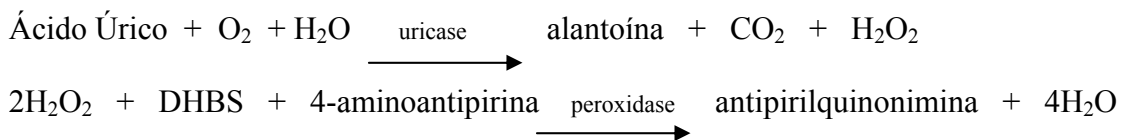
Intervalo de Referência: Desejável < 110 mg/dL (SANTOS, 2001).

OBS. Quando o valor de triglicérides for igual ou maior que 400 mg/dL, o cálculo não se aplica, pois a confiabilidade da determinação fica prejudicada. Porém, isso não ocorreu com nenhuma determinação nesse estudo.

2.3.2.10 ÁCIDO ÚRICO

Método: Enzimático Trinder, automação Cobas Mira Plus Roche

Princípio: O método enzimático foi baseado na reação de Trinder:



DHBS = ácido 3,5 diclorohidroxibenzeno

A intensidade da cor vermelha da quinonimina formada foi diretamente proporcional à concentração de ácido úrico na amostra (TRINDER, 1969).

Intervalo de Referência: 1.5-5,7 mg/dL (WARING et al., 2000).

2.3.2.11 LEPTINA

Método: Ensaio Imunoenzimático tipo sanduíche, leitura em leitora de ELISA Organon.

Princípio: No ensaio, amostras, padrões e controles foram incubados em poços os quais possuíam anticorpos anti-leptina humana aderidos. Após a incubação e as lavagens, os poços foram tratados com outros anticorpos anti-leptina marcados com a enzima horseradish peroxidase (HRP). Após uma segunda incubação e lavagem, o sistema foi incubado com o substrato tetrametilbenzidina e a formação do produto foi determinada pelas leituras das absorvâncias a 450 e a 620 nm. A quantidade de produto formado medida foi diretamente proporcional à concentração de leptina presente na amostra (CONSIDINE, 1996).

2.3.2.12 PEPTÍDEO C

Método: Ensaio Imunoenzimático quimioluminescente em fase sólida, automação Immulite DPC Medlab

Princípio: À amostra foi adicionado anticorpo monoclonal de camundongo anti-peptídeo C conjugado com fosfatase alcalina e partículas para-magnéticas recobertas de anticorpos monoclonais de camundongo anti-peptídeo-C. O peptídeo C do soro se uniu ao anticorpo na fase sólida, pois o conjugado reagiu com um lugar antigênico diferente na molécula de peptídeo-C. Adicionou-se um substrato quimiluminescente para a fosfatase alcalina e a luz gerada foi proporcional à quantidade de conjugado ligado na fase sólida. A quantidade de peptídeo-C na amostra foi determinada mediante uma curva de calibração realizada previamente (BONSER et al., 1984).

Intervalo de Referência: 1,1 a 5,0 ng/mL (adultos) (BONSER et al., 1984).

2.3.2.13 DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA À INSULINA ATRAVÉS DO TESTE HOMA

A determinação do HOMA R foi realizada aplicando-se a equação proposta por Matteus et al. (1985):

$$\text{HOMA} = \frac{\text{glicemia (mol/dL)} \times \text{insulinemia (\mu UI/mL)}}{22,5}$$

$$\text{glicemia mol/dL} = \frac{\text{glicemia mg/dL}}{18,182}$$

2.3.2.14 DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA À INSULINA ATRAVÉS DO TESTE QUICKI

A determinação do índice QUICKI foi feita através da equação proposta por Katz et al. (2000):

$$\text{QUICK} = \frac{1}{[\log \text{ insulina (\mu U/mL)} + \log \text{ glicemia (mg/dL)}]}$$

2.3.2.15 PROTEÍNA C REATIVA ULTRA-SENSÍVEL

Método: Nefelometria, automação DADE Behring

Princípio: Partículas de poliestireno marcadas com anticorpos monoclonais específicos contra PCR humana foram agregadas quando incubadas com soro humano contendo PCR. Esses

agregados desviaram a passagem da luz através da amostra. A intensidade do desvio da luz foi diretamente proporcional à concentração de PCR na amostra. O resultado foi avaliado por comparação com uma curva de concentração conhecida (PASSING et al., 1983).

Intervalo de Referência: 0 – 3 mg/L (PEARSON, 2003).

2.3.3 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A PA foi aferida utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio com critérios de certificação, (PRISANT et al, 1995) e de acordo com técnica de medição padronizada e com o uso de manguito apropriado (PERLOFF et al., 1993): Os valores de referência utilizados foram os propostos para crianças e adolescentes pelas IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002) que estão indicados no quadro 2.

Idade (anos)	Percentil (Estatura - cm)	PAS/PAD (mmHg)	
		Percentil 90	Percentil 95
12	50 (152)	119/76	123/80
	75 (155)	120/77	124/81
15	50 (161)	124/79	128/83
	75 (166)	125/80	129/84
17	50 (163)	125/80	129/84
	75 (167)	126/81	130/85

PAS = Pressão arterial sistólica PAD = Pressão arterial diastólica

Valores abaixo do percentil 90 = normotensão

Valores entre os percentis 90 e 95 = normal limítrofe

Valores acima do percentil 95 = HAS

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 82, suppl IV, 2004.

Quadro 2 - Classificação da pressão arterial para adolescentes do sexo feminino, segundo IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2002).

2.3.4 DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA

Os intervalos de referência dos parâmetros leptina, insulina e peptídeo C e dos índices e HOMA foram determinados utilizando-se os dados obtidos na população adolescente sem sobrepeso. Foi definido o intervalo interpercentil através de método não paramétrico conforme proposto pela *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) em 1987. O método consiste em estabelecer limites de porcentagens específicas dos valores em cada extremo da distribuição em ordem crescente ou decrescente. Desta forma, foram colocados os 189 valores de cada parâmetro em ordem crescente e determinados qual o ponto de corte onde 2,5% das adolescentes apresentavam valores mais baixos (percentil 2,5) e o ponto de corte onde 2,5% das adolescentes apresentavam os valores mais altos (percentil 97,5). Assim, o intervalo de referência foi aquele em que 95% da população adolescente sem sobrepeso estava inserida. O método também preconiza a determinação do intervalo de confiança que são limites dentro dos quais o verdadeiro valor de referência está localizado.

2.3.5 DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VALOR PREDITIVO POSITIVO E VALOR PREDITIVO NEGATIVO

Foram avaliadas algumas características dos parâmetros insulina, peptídeo C e dos índices HOMA e QUICKI para determinar a capacidade de cada um em indicar a síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso/obesidade:

- sensibilidade: Capacidade de detecção da doença pelo teste realizado ou fração de casos da doença específica que o teste prevê corretamente.

$$\text{Sensibilidade (\%)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FN}} \times 100$$

- especificidade: Capacidade de exclusão da doença pelo teste realizado ou fração de pacientes com ausência da doença que o ensaio prevê corretamente.

$$\text{Especificidade (\%)} = \frac{\text{VN}}{\text{FP} + \text{VN}} \times 100$$

- valor preditivo positivo: porcentagem de pacientes com resultados positivos que estão doentes.

$$\text{Valor Preditivo Positivo (\%)} = \frac{\text{VP}}{\text{VP} + \text{FP}} \times 100$$

- valor preditivo negativo: porcentagem de pacientes com resultados negativos quando não estão doentes.

$$\text{Valor Preditivo Negativo (\%)} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FN}} \times 100$$

Onde,

VP = verdadeiros positivos: número de adolescentes diagnosticadas com a síndrome metabólica através da aplicação dos Consensos propostos cujo teste previu corretamente.

FP = falsos positivos: número de adolescentes que não tem a síndrome metabólica de acordo com os Consensos propostos cujo teste indicou a síndrome.

VN = verdadeiros negativos: número de adolescentes que não tem a síndrome metabólica de acordo com os Consensos propostos cujo teste previu corretamente.

FN = falsos negativos: número de adolescentes diagnosticadas com a síndrome metabólica através da aplicação dos Consensos propostos cujo teste não indicou a síndrome.

2.3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa GraphPad Prism 4.00 para Windows[®]. Os parâmetros analisados foram testados para verificar se apresentavam distribuição normal (aplicação de testes paramétricos) ou não (aplicação de testes não paramétricos). As médias dos grupos foram comparadas através do teste t não pareado para os dados paramétricos e do teste Mann Whitney para os dados não paramétricos. As análises de correlação foram feitas através do cálculo do coeficiente de Pearson (paramétrico) ou de Spearman (não paramétrico). As análises de frequência foram efetuadas empregando-se o teste de Fischer e as análises de tendência através do teste ANOVA associado ao teste de tendência linear.

2.3.7 APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA

O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto tendo sido aprovado em 20 de outubro de 2003 conforme consta no parecer do memorando ComÉt/n^o 94/2003 (anexo 2).

3 RESULTADOS

O presente estudo foi conduzido com 239 adolescentes sendo que 189 apresentaram valores de IMC abaixo do percentil 85 e, portanto, constituíram o grupo controle e 50 apresentaram valores de IMC acima do percentil 85 sendo incluídas no grupo sobrepeso/obesidade. Dentre as 50 adolescentes incluídas no grupo sobrepeso/obesidade, 20 delas apresentaram valores de IMC entre os percentis 85 e 95, e portanto, possuíam sobrepeso e 30 apresentaram valores de IMC acima do percentil 95, ou seja, possuíam obesidade.

A subdivisão do grupo sobrepeso/obesidade em grupos sobrepeso e obesidade não foi realizada devido ao número de adolescentes estudadas que não permitiu um n apropriado para cada grupo. Além disso, era de interesse verificar o impacto do excesso de peso nos valores dos parâmetros laboratoriais e como se comportavam os indicadores de síndrome metabólica.

Em relação à diferença do número de indivíduos analisados em cada grupo, o grupo controle contou com um maior número de adolescentes, pois para cumprir uma das propostas desse estudo, ou seja, a determinação de intervalos de referência, houve a condição de avaliar no mínimo 120 adolescentes sem sobrepeso. Além disso, a seleção de adolescentes para esse grupo foi mais fácil, uma vez que a população inicial recrutada era bem maior do que a população de adolescentes com sobrepeso/obesidade que foram atendidas no CIAN no período de estudo.

Os valores encontrados para os parâmetros laboratoriais, os índices de RI e o Z IMC nos dois grupos encontram-se na tabela 1 apresentados na forma de média e desvio-padrão. No grupo controle, os parâmetros leptina e peptídeo C e o índice QUICKI não apresentaram distribuição normal e no grupo sobrepeso/obesidade apenas o parâmetro PCR não apresentou essa condição.

Tabela 1 - Média e Desvio-Padrão dos parâmetros analisados em adolescentes do sexo feminino, grupo controle (n = 189) e grupo sobrepeso/obesidade (n = 50).

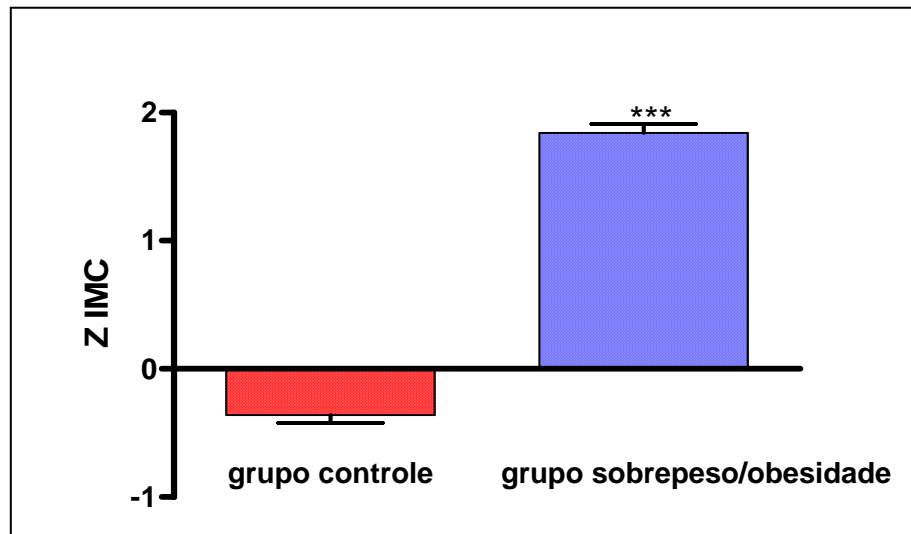
Parâmetro	Grupo	
	controle	sobrepeso/obesidade
Idade (anos)	13,86 ± 1,65	13,42 ± 1,80 ^{NS}
Glicemia de jejum (mg/dL)	89,13 ± 7,54	91,26 ± 8,84 ^{NS}
Glicemia 2 h (mg/dL)	-----	101,00 ± 18,62
Colesterol total (mg/dL)	153,30 ± 24,52	152,00 ± 28,92 ^{NS}
Triglicérides (mg/dL)	83,24 ± 30,62	95,30 ± 43,43 [*]
Colesterol HDL (mg/dL)	40,44 ± 7,11	36,94 ± 7,88 ^{**}
Colesterol LDL (mg/dL)	96,79 ± 23,09	96,48 ± 25,91 ^{NS}
Ácido Úrico (mg/dL)	3,85 ± 0,51	4,35 ± 1,16 ^{***}
Insulina (μU/mL)	6,87 ± 3,52	15,81 ± 7,12 ^{***}
HOMA (mol/L x μU/mL)	1,51 ± 0,82	3,61 ± 1,76 ^{***}
QUICKI ((μU/mL + mg/dL) ⁻¹)	0,38 ± 0,06	0,32 ± 0,02 ^{***}
Leptina (ng/mL)	15,04 ± 10,72	75,67 ± 34,75 ^{***}
Peptídeo C (ng/mL)	1,37 ± 0,51	2,0 ± 1,32 ^{**}
PCR (mg/dL)	-----	4,41 ± 6,13
Z IMC	- 0,36 ± 0,82	+ 1,84 ± 0,50 ^{***}

NS = p > 0,05; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

HOMA = *Homeostasis Model Assessment*; QUICKI = *Quantitative insulin sensitivity check index*; PCR = Proteína C reativa ultra-sensível; Z IMC = Escore Z do Índice de Massa Corpórea.

A idade das adolescentes não diferiu estatisticamente entre os grupos. Quanto aos parâmetros glicemia de jejum, colesterol total e colesterol LDL, também não foram encontradas diferenças significativas entre as adolescentes sem sobrepeso e as com sobrepeso/obesidade.

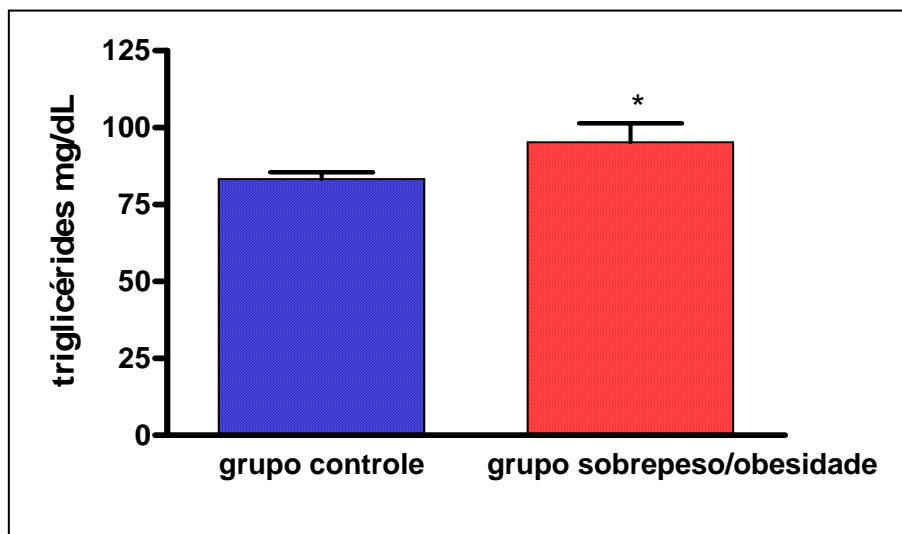
A diferença estatisticamente significativa encontrada para o Z IMC entre os grupos (p < 0,001) confirma a correta classificação das adolescentes quanto à presença ou não de sobrepeso/obesidade conforme mostrado na Figura 2.



*** $p < 0,001$

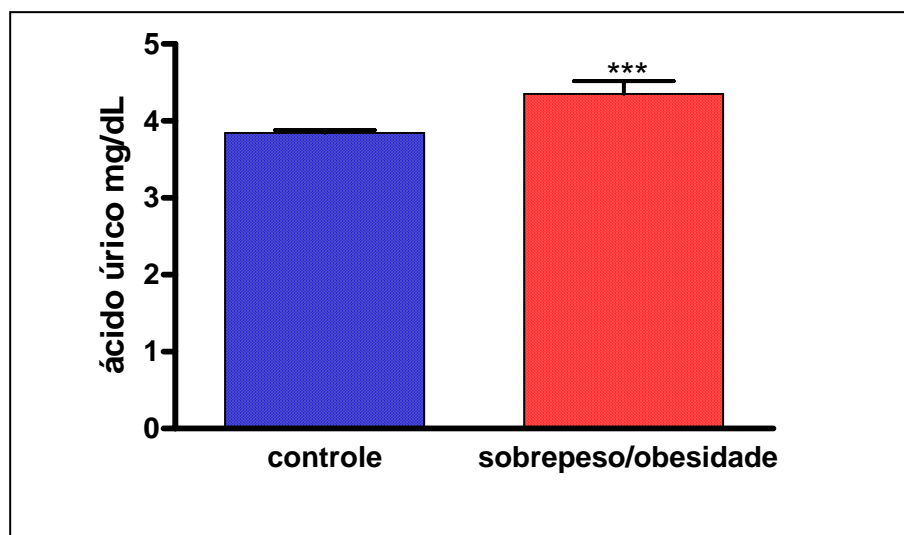
Figura 2 - Caracterização dos grupos controle e sobrepeso/obesidade através do Z IMC.

Por outro lado, o grupo sobrepeso/obesidade apresentou níveis séricos mais elevados de triglicérides, ácido úrico, leptina, insulina e peptídeo C do que o grupo controle. Os níveis séricos do colesterol HDL foram menores no grupo sobrepeso/obesidade. Em relação aos índices de RI, o grupo sobrepeso/obesidade apresentou maiores valores de HOMA e menores valores de QUICKI do que o grupo controle. Esses achados estão ilustrados através das figuras 3 a 10 mostradas a seguir.



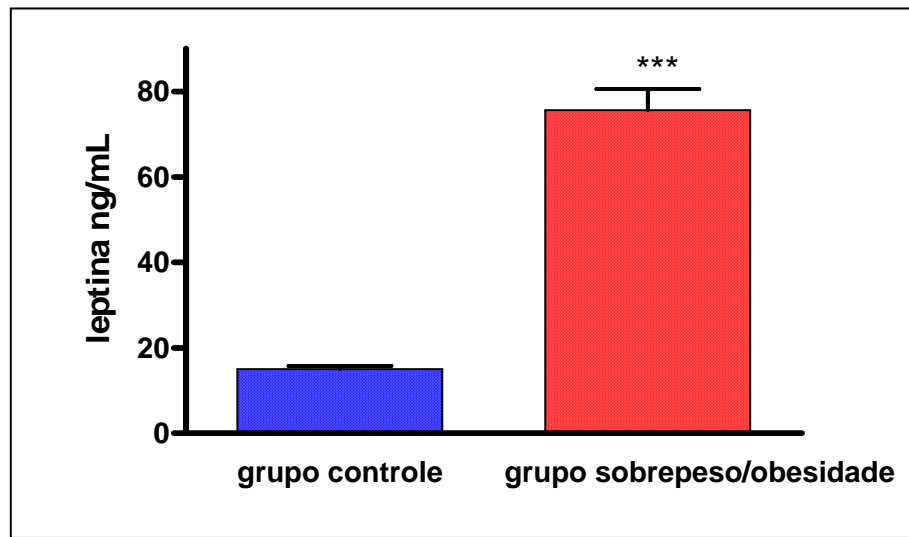
* $p < 0,05$

Figura 3 - Distribuição dos níveis séricos de triglicérides em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.



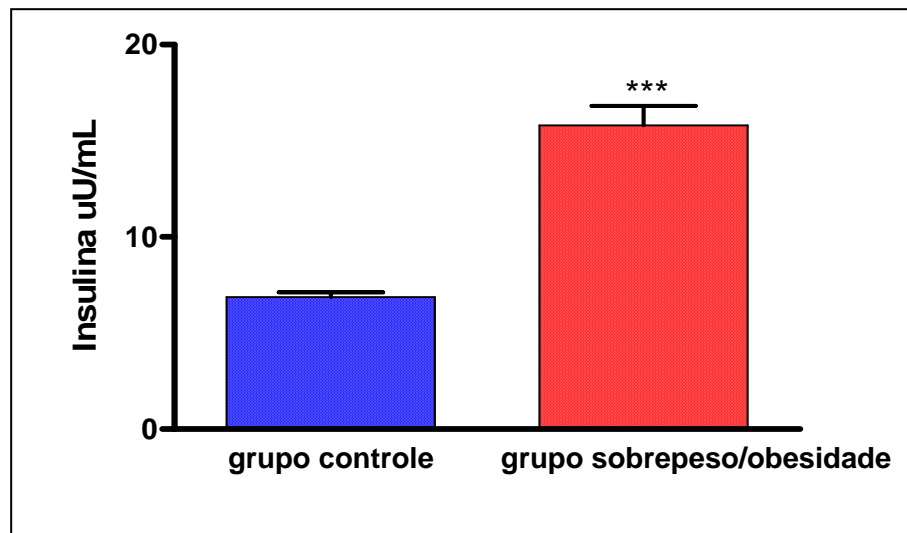
*** $p < 0,001$

Figura 4 - Distribuição dos níveis séricos de ácido úrico em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.



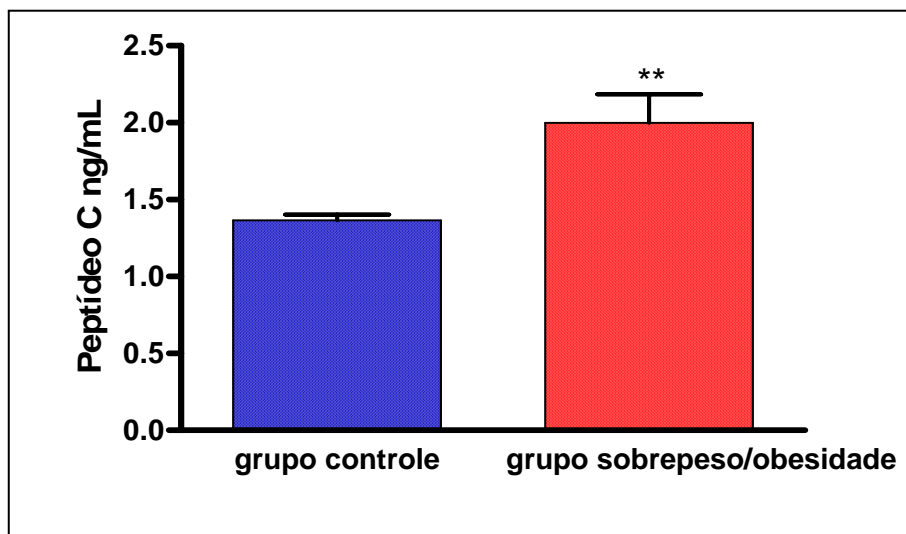
*** $p < 0,001$

Figura 5 - Distribuição dos níveis séricos de leptina em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.



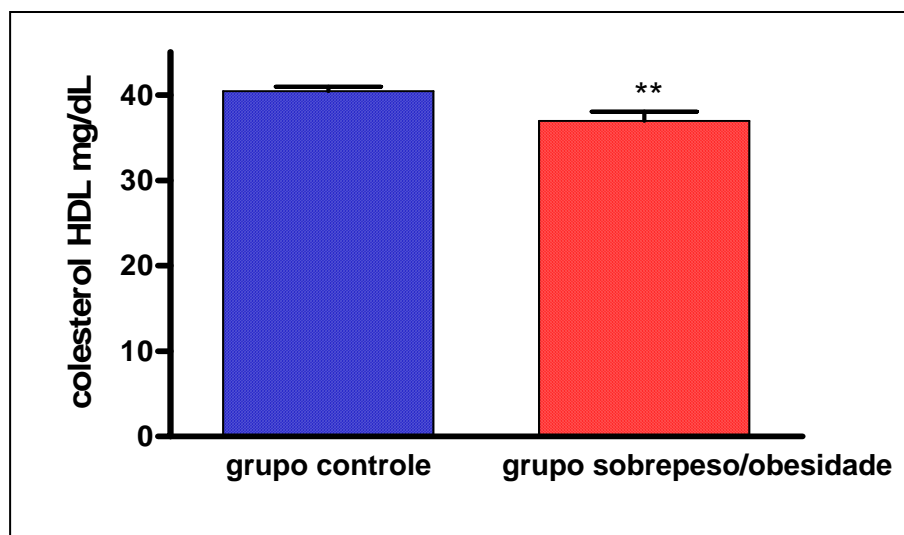
*** $p < 0,001$

Figura 6 - Distribuição dos níveis séricos de insulina em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade



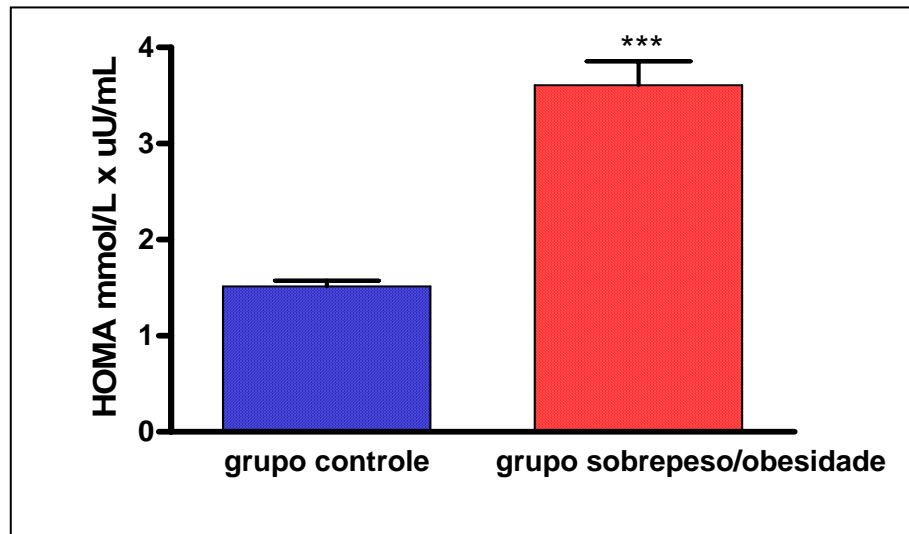
** p < 0,01

Figura 7 - Distribuição dos níveis séricos de peptídeo C em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.



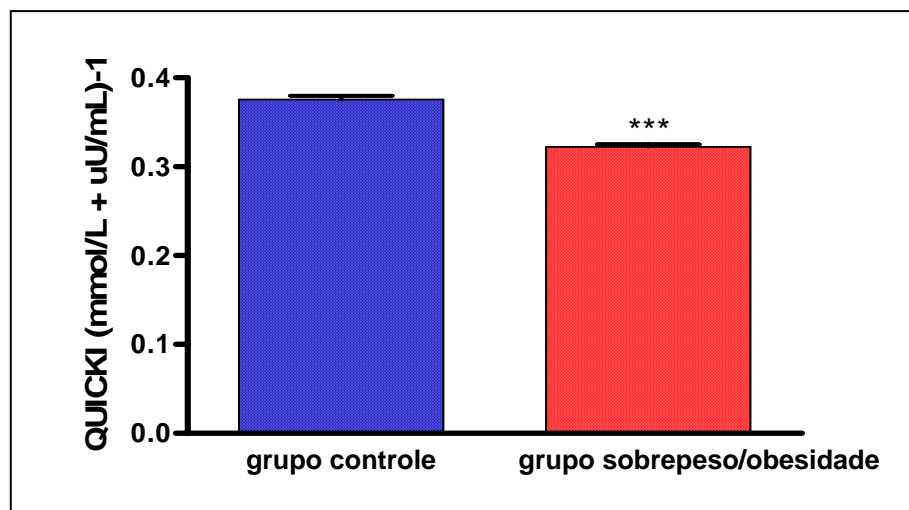
** p < 0,01

Figura 8 - Distribuição dos níveis séricos de colesterol HDL em adolescentes do sexo feminino dos grupos controle e sobrepeso/obesidade.



*** $p < 0,001$

Figura 9 - Distribuição dos valores de HOMA em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.



*** $p < 0,001$

Figura 10 - Distribuição dos valores de QUICKI em adolescentes do sexo feminino, grupos controle e sobrepeso/obesidade.

Em função de não se encontrar na literatura intervalos de referência para a insulina, a leptina e o peptídeo C bem como para os índices HOMA e QUICKI em meninas púberes, esses intervalos foram determinados pelo método proposto pela *Internacional Federation of Clinical Chemistry- IFCC* (1987). Para tanto, foram utilizados os dados obtidos no grupo controle e foram determinados para cada parâmetro: mediana, valor mínimo, valor máximo, percentil 2,5 e percentil 97,5. Os valores determinados para cada parâmetro estão demonstrados na tabela 2.

Após a aplicação do método da IFCC, foram encontrados os seguintes intervalos de referência: 0,50 – 14,5 $\mu\text{U/mL}$ (insulina); 0,10 – 3,33 $\mu\text{U/mL} \times \text{mg/dL}$ (HOMA); 0,32 – 0,61 ($(\mu\text{U/mL} + \text{mg/dL})^{-1}$) (QUICKI); 1,70-44,40 ng/mL (leptina) e 0,70-2,50 ng/mL (peptídeo C).

Tabela 2 - Distribuição dos valores de Insulina, HOMA, QUICK, Leptina e Peptídeo C em adolescentes do sexo feminino, grupo controle.

Parâmetro	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo	Percentil 2,5 (Intervalo de Confiança)	Percentil 97,5 (Intervalo de Confiança)
Insulina uU/mL	6,70	0,50	22,00	0,50 (0,50 – 0,80)	14,5 (12,9 – 21,40)
HOMA ($\mu\text{U/mL}$)	1,45	0,09	5,32	0,10 (0,09 – 0,17)	3,33 (3,08 – 4,71)
QUICKI ($(\mu\text{U/mL} + \text{mg/dL})^{-1}$)	0,36	0,30	0,65	0,32 (0,30 – 0,32)	0,61 (0,54 – 0,62)
Leptina ng/mL	12,30	0,10	54,10	1,70 (0,60 – 2,60)	44,40 (36,20 – 49,50)
Peptídeo C ng/mL	1,30	0,40	4,70	0,70 (0,50 – 0,70)	2,50 (2,20 – 3,10)

HOMA = *Homestasis model Assessment*; QUICKI = *Quantitative Insulin Check Index*

Tendo como base os intervalos de referência determinados para as adolescentes do sexo feminino sem sobrepeso, foi verificado para cada adolescente do grupo sobrepeso/obesidade se possuíam parâmetros alterados.

Desta forma, observou-se que 23 adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade apresentaram o índice HOMA acima do limite estabelecido (3,33 $\mu\text{U}/\text{mL}$). Analogamente, para um *cut off* de insulina igual a 14,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$, 21 adolescentes apresentaram esse parâmetro alterado. Um *cut off* de 44,40 ng/mL para a leptina evidenciou 40 adolescentes com alterações. Em relação ao peptídeo C, um *cut off* de 2,50 ng/mL mostrou apenas 12 adolescentes com valores alterados. Para a análise do QUICKI, como esse índice varia inversamente com a glicemia e a insulinemia, foram consideradas alterações, valores inferiores a $0,32 (\mu\text{U}/\text{mL} + \text{mg}/\text{dL})^{-1}$. Assim, 19 adolescentes apresentaram QUICKI com valores abaixo do limite estabelecido.

Os resultados encontrados mostram que a hiperleptinemia foi a alteração mais freqüente no grupo sobrepeso/obesidade e todas as adolescentes com hiperinsulinemia apresentaram hiperleptinemia associada.

Considerando os parâmetros estudados nos dois grupos, foi determinada a presença de alterações de fatores de risco cardiovascular para cada adolescente. Para tanto, foram considerados os intervalos de referência utilizados na literatura para os parâmetros como glicemia, glicemia 2 h pós-sobrecarga (TOTG), colesterol total, triglicérides, colesterol HDL, colesterol LDL, obesidade abdominal e ácido úrico. Para os parâmetros: insulina, peptídeo C, leptina, HOMA e QUICKI foram utilizados os intervalos de referência determinados nesse estudo. A tabela 3 mostra os parâmetros analisados nos dois grupos e o percentual de adolescentes com alterações em cada grupo.

Tabela 3 - Comparação da frequência de fatores de risco cardiovascular entre adolescentes do sexo feminino dos grupos controle e sobrepeso/obesidade.

Parâmetro	Grupo controle (%)	Grupo sobrepeso/obesidade (%)
Glicemia de jejum alterada	7,9	14,0 ^{NS}
Hipercolesterolemia	21,7	26,0 ^{NS}
Hipertrigliceridemia	10,1	24,0 [*]
Colesterol HDL diminuído	12,7	34,0 ^{***}
Colesterol LDL aumentado	23,3	26,0 ^{NS}
Hiperuricemia	0	10,0 ^{**}
Obesidade abdominal	10,6	86,0 ^{***}
Hiperinsulinemia	2,1	42,0 ^{***}
Peptídeo C aumentado	1,1	18,0 ^{***}
Hiperleptinemia	2,1	80,0 ^{***}
HOMA aumentado	1,6	46,0 ^{***}
QUICKI diminuído	1,6	38,0 ^{***}

HOMA = Homestasis model Assessment; QUICKI = Quantitative Insulin Check Index
 NS = não significativo, $p > 0,05$ * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Os resultados encontrados mostram que os fatores de risco cardiovascular não considerados como componentes da síndrome metabólica, como a hipercolesterolemia e o colesterol LDL aumentado não diferiram estatisticamente entre os grupos. Quanto aos demais parâmetros, apenas a glicemia de jejum alterada não diferiu entre os grupos. As diferenças estatisticamente mais significativas encontradas foram para o colesterol HDL diminuído, a presença de obesidade abdominal, a hiperinsulinemia, o peptídeo C aumentado, a hiperleptinemia, o HOMA aumentado e o QUICKI diminuído.

Além dos parâmetros descritos acima, para o grupo sobrepeso/obesidade foram analisados três parâmetros adicionais: PA, PCR-us e glicemia 2 horas pós-sobrecarga de glicose (TOTG). Considerando os intervalos de referência propostos na literatura, foram identificadas 11 adolescentes com níveis pressóricos elevados (22%), 19

(38%) com PCR-us acima de 3,0 mg/L (fator de risco para DCV) e apenas 2 (4%) com tolerância à glicose diminuída.

Levando-se em consideração as propostas existentes na literatura para o diagnóstico da síndrome metabólica em adultos, mas utilizando os intervalos de referência para adolescentes, foram diagnosticadas no grupo sobrepeso/obesidade: de acordo com os critérios da OMS, quatro adolescentes, de acordo com os critérios do ATP III, quatorze adolescentes e de acordo com os critérios da IDF, quatorze adolescentes com a síndrome metabólica.

Os critérios do ATP III e da IDF classificaram as mesmas quatorze adolescentes (28%) e incluíram as quatro adolescentes classificadas pelos critérios da OMS (8%). Em relação ao grupo controle, apenas duas adolescentes (1,1%) seriam diagnosticadas com a síndrome metabólica de acordo com as três proposições.

Uma vez que os critérios do ATP III e da IDF são concordantes e não exigem a definição de RI como o critério da OMS, adotou-se nesse estudo a classificação do ATP III para avaliar os indicadores de síndrome metabólica HOMA, QUICKI, insulinemia e peptídeo C.

A comparação entre os indicadores de síndrome metabólica foi feita através da determinação da sensibilidade, ou seja, o percentual de adolescentes com diagnóstico de síndrome metabólica que cada indicador previu corretamente, e da especificidade, ou seja, o percentual de adolescentes com ausência da síndrome prevista com exatidão pelos indicadores. Os resultados dessas análises estão demonstrados na tabela 4 e revelaram que o índice HOMA, o índice QUICKI e insulina não apresentaram sensibilidades e especificidades estatisticamente diferentes entre si ($p > 0,05$). Por outro lado, a sensibilidade do peptídeo C em diagnosticar a síndrome metabólica foi menor que a dos outros testes ($p < 0,0001$) e a especificidade foi maior apenas quando comparada a do teste HOMA ($p < 0,01$).

Tabela 4 - Valores de sensibilidade e especificidade de cada indicador para o diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso/obesidade.

	HOMA	QUICKI	Insulina	Peptídeo C
Sensibilidade (%)	85,7a	78,6a	85,7a	50,0b
Especificidade (%)	67,6c,d	77,8c,e	75,0c,e	86,1d,e

HOMA = *Homestasis model Assessment*; QUICKI = *Quantitative Insulin Check Index*
 a = NS; b = $p < 0,0001$; c = NS; d = $p < 0,01$; e = NS

Os índices HOMA e QUICKI são determinados a partir de cálculos matemáticos que levam em consideração os valores da glicemia e da insulinemia séricas. As figuras 11 e 13 mostram as correlações entre a HOMA e insulina ($r = 0,9898$, $p < 0,0001$) e entre HOMA e glicemia ($r = 0,3844$, $p < 0,0001$) respectivamente. As correlações foram estatisticamente significativas em ambas as análises, mas foi verificada uma correlação muito forte entre HOMA e insulinemia de jejum e regular entre HOMA e glicemia de jejum.

Resultados semelhantes foram encontrados na análise da correlação entre QUICKI e insulinemia de jejum ($r = -0,9842$, $p < 0,0001$) e entre QUICKI e glicemia de jejum ($r = -0,4064$, $p < 0,0001$) demonstrados nas figuras 12 e 14 respectivamente.

A análise de correlação entre QUICKI e HOMA mostrou-se muito forte ($r = -0,9949$, $p < 0,0001$) conforme demonstrado na figura 15.

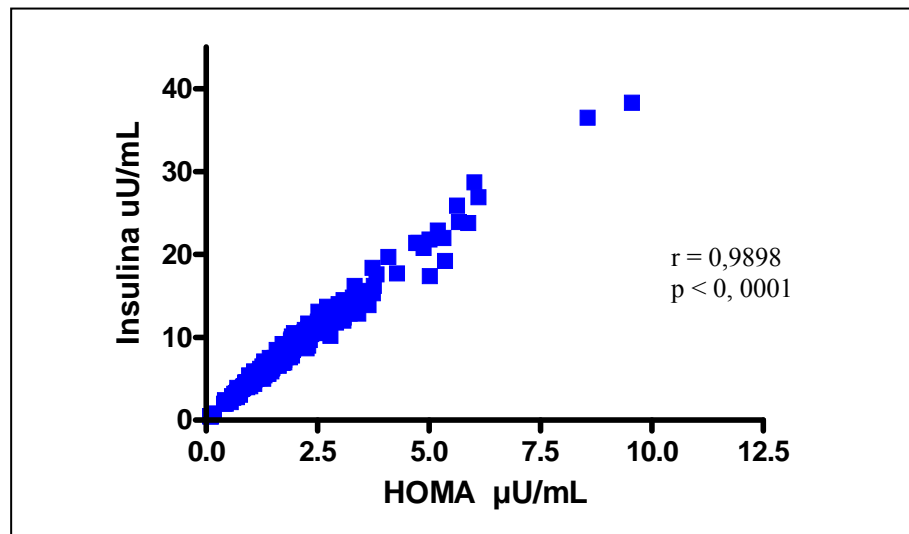


Figura 11- Correlação entre HOMA e insulinemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

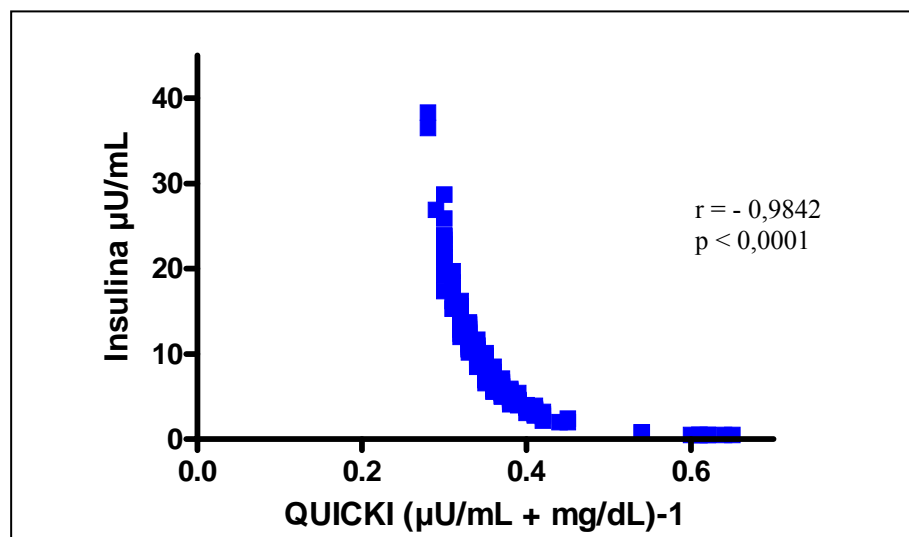


Figura 12 - Correlação entre QUICKI e insulinemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

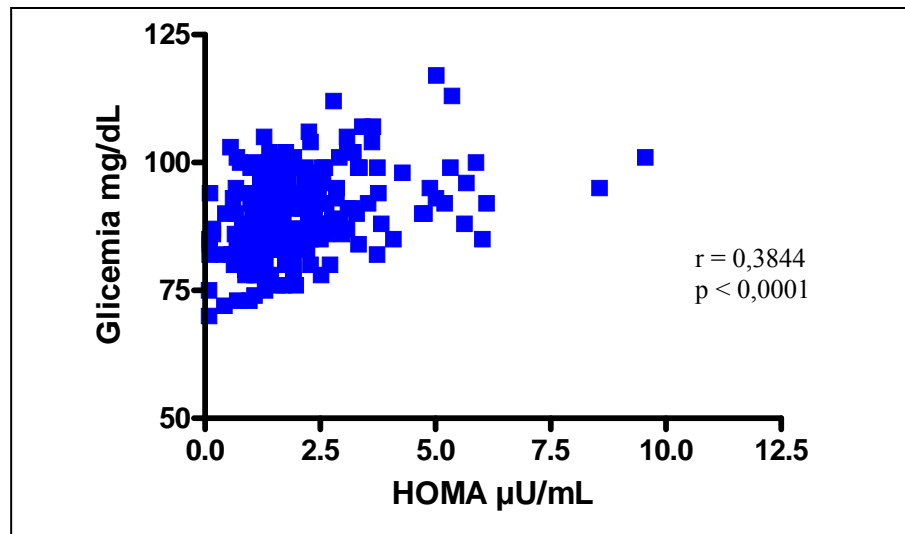


Figura 13 - Correlação entre HOMA e glicemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

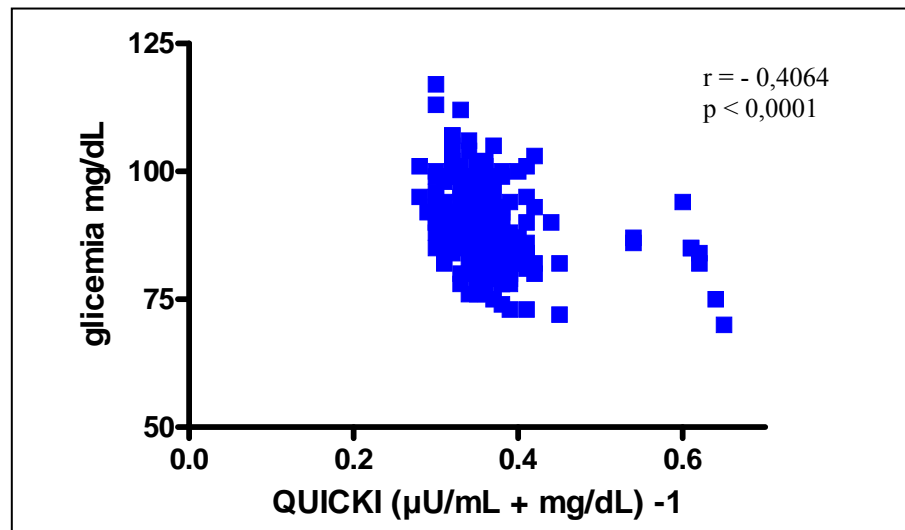


Figura 14 - Correlação entre QUICKI e glicemia de jejum na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

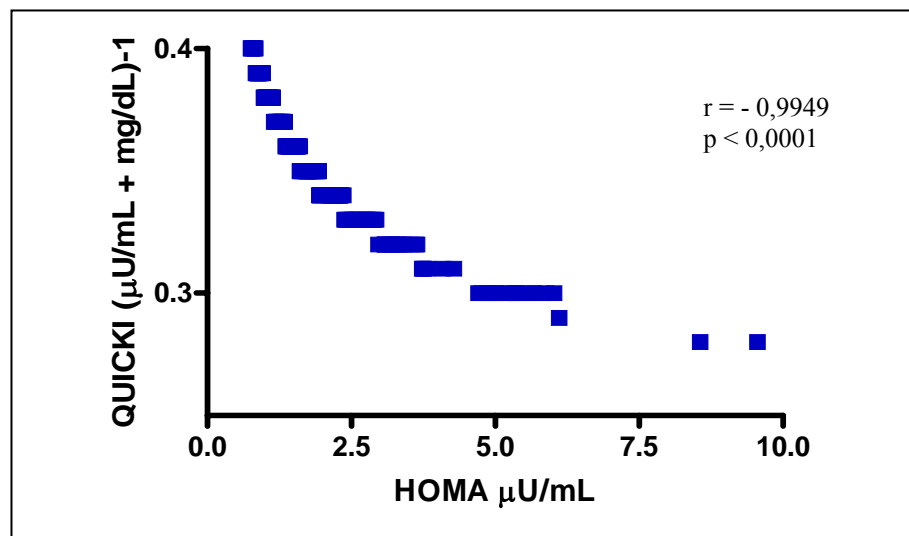


Figura 15 – Correlação entre QUICKI e HOMA na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade)

Uma comparação adicional entre os indicadores de síndrome metabólica foi realizada através da determinação do valor preditivo positivo e do valor preditivo negativo de cada indicador no grupo sobrepeso/obesidade. Os valores determinados estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 - Valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de cada indicador para o diagnóstico da síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso/obesidade.

	HOMA	QUICKI	Insulina	Peptídeo C
Valor Preditivo Positivo (%)	52,2a	57,9a	57,1a	58,3a
Valor Preditivo Negativo (%)	92,6a,b	90,3a,d	93,1a,c	81,6b,c,d

HOMA = *Homestasis model Assessment*; QUICKI = *Quantitative Insulin Check Index*
a= $p > 0,05$; b = $p < 0,05$; c = $p < 0,05$; d = $p > 0,05$

Os valores preditivos positivos, ou seja, os percentuais de adolescentes com resultado positivo para cada indicador e que possuíam síndrome metabólica de acordo com os critérios do ATP III, foram semelhantes para todos os indicadores ($p > 0,05$). Por outro lado, os percentuais de adolescentes com resultados negativos para os indicadores e que não tinham a síndrome metabólica (valores preditivos negativos) foram semelhantes para HOMA, QUICKI e insulina ($p > 0,05$), QUICKI e peptídeo C ($p > 0,05$), mas diferiram entre peptídeo C e HOMA ($p < 0,05$) e entre peptídeo C e insulina ($p < 0,05$).

Uma vez que a insulinemia de jejum, o HOMA e o QUICKI apresentaram sensibilidades e especificidades semelhantes e que os índices HOMA e QUICKI correlacionaram-se mais a insulinemia do que a glicemia de jejum, foi avaliado o comportamento dos diversos parâmetros analisados no grupo sobrepeso/obesidade de acordo com os quartis de insulina. A comparação das médias de cada parâmetro em cada quartil foi feita através do teste ANOVA e os resultados dessa análise estão indicados na tabela 6.

Tabela 6 - Média e Desvio-Padrão de parâmetros avaliados no grupo sobrepeso/obesidade de acordo com o quartil de insulina.

	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4
Insulina (μ U/mL)	8,8 \pm 1,7	12,8 \pm 0,9	15,3 \pm 1,7	26,2 \pm 5,7 ^{***}
Glicemia (mg/dL)	86,0 \pm 8,5	90,0 \pm 8,3	91,9 \pm 7,0	93,3 \pm 4,6 ^{NS}
Glicose 2 h (mg/dL)	93,5 \pm 13,6	93,3 \pm 14,9	106,3 \pm 24,2	103,1 \pm 15,5 ^{NS}
Colesterol total (mg/dL)	144,8 \pm 29,9	149,0 \pm 29,8	156,6 \pm 28,5	159,7 \pm 24,6 ^{NS}
Colesterol LDL (mg/dL)	87,1 \pm 30,0	97,9 \pm 25,2	99,9 \pm 39,8	102,7 \pm 23,4 ^{NS}
Colesterol HDL (mg/dL)	40,8 \pm 5,7	35,8 \pm 9,5	35,9 \pm 5,9	34,4 \pm 9,4 ^{NS}
Triglicérides (mg/dL)	85,2 \pm 51,9	76,6 \pm 21,5	100,8 \pm 22,2	121,8 \pm 43 [*]
Ácido úrico (mg/dL)	4,1 \pm 1,2	3,8 \pm 0,9	4,3 \pm 1,3	5,1 \pm 1,1 ^{NS}
Leptina (ng/mL)	65,9 \pm 31,7	56,8 \pm 30,6	93,0 \pm 35,7	85,0 \pm 29,0 [*]
PCR-us (mg/dL)	5,2 \pm 8,4	2,6 \pm 2,5	5,4 \pm 6,7	3,4 \pm 3,7 ^{NS}
Z IMC	1,6 \pm 0,6	1,8 \pm 0,4	1,9 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5 ^{NS}

NS = não significativo, $p > 0,05$ * $p < 0,05$ *** $p < 0,001$

Quartil 1 = 10,60 μ m/mL; quartil 2 = 13,75 μ m/mL; quartil 3 = 20,0 μ m/mL; quartil 4 = 38,3 μ m/mL.

PCR-us = Proteína C reativa ultra-sensível; Z IMC = escore Z do IMC.

Apenas, os parâmetros triglicérides e leptina apresentaram médias diferentes entre os quartis de insulina. Quando o teste de tendência linear foi aplicado, confirmou-se que esses parâmetros apresentavam uma tendência de aumento de suas médias de acordo com o aumento nos níveis de insulina. Isso também foi observado nos parâmetros glicemia ($p < 0,05$), ácido úrico ($p < 0,05$) e Z IMC ($p < 0,05$), ou seja, embora esses parâmetros tenham apresentado médias que não diferiram estatisticamente, houve uma tendência de aumento dessas médias paralelamente ao aumento da insulinemia.

A análise de correlação entre a PCR-us e o Z IMC no grupo sobrepeso/obesidade mostrou uma correlação regular ($r = 0,4892$, $p < 0,001$). Essa correlação esta ilustrada na figura 16. A PCR-us não se correlacionou com outros parâmetros.

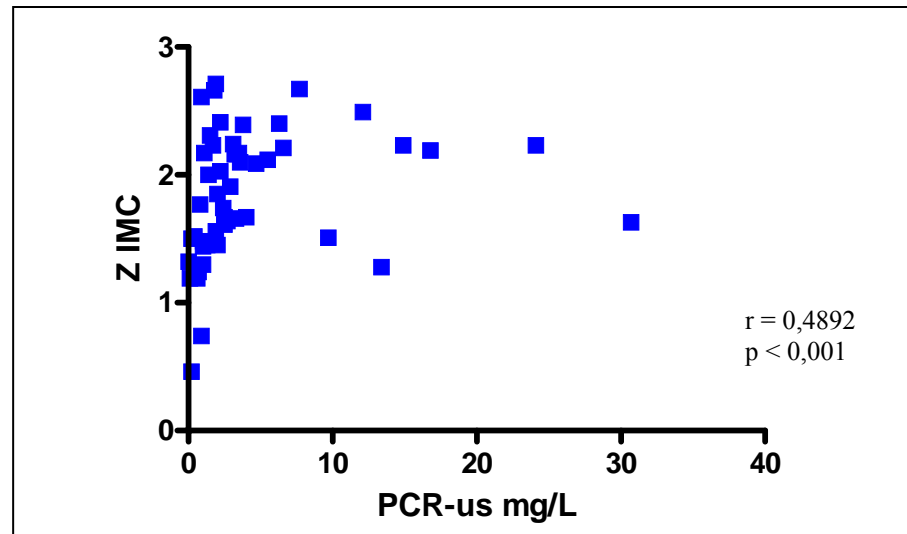


Figura 16: Correlação entre os níveis de PCR-us (mg/L) e Z IMC na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupo sobrepeso/obesidade).

Em relação a leptina, a análise de correlação envolvendo todos os indivíduos dos grupos controle e sobrepeso/obesidade mostrou uma correlação forte com Z IMC ($r = 0,7978$, $p < 0,0001$) e uma correlação regular e significativa com a insulinemia ($r = 0,5723$, $p < 0,0001$). Esses dados estão demonstrados nas figuras 17 e 18.

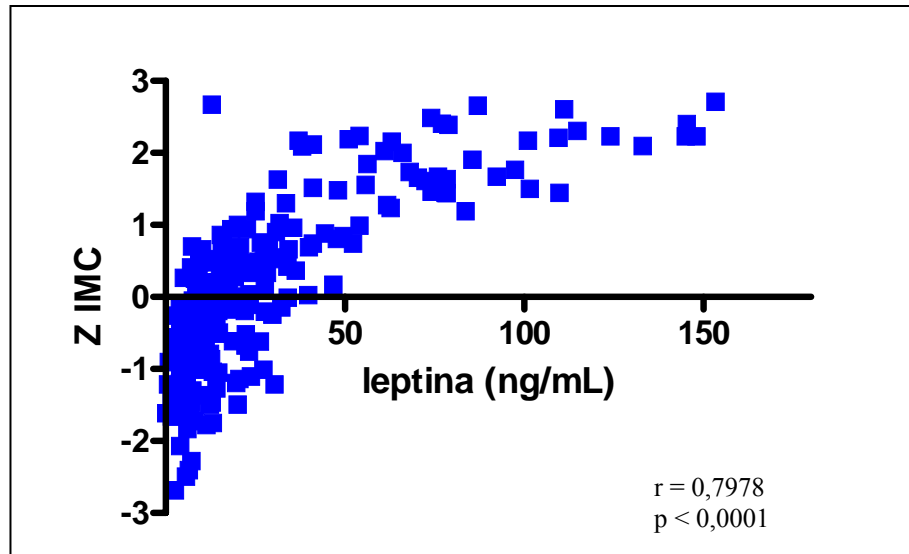


Figura 17 - Correlação entre os níveis séricos de leptina e o Z IMC na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

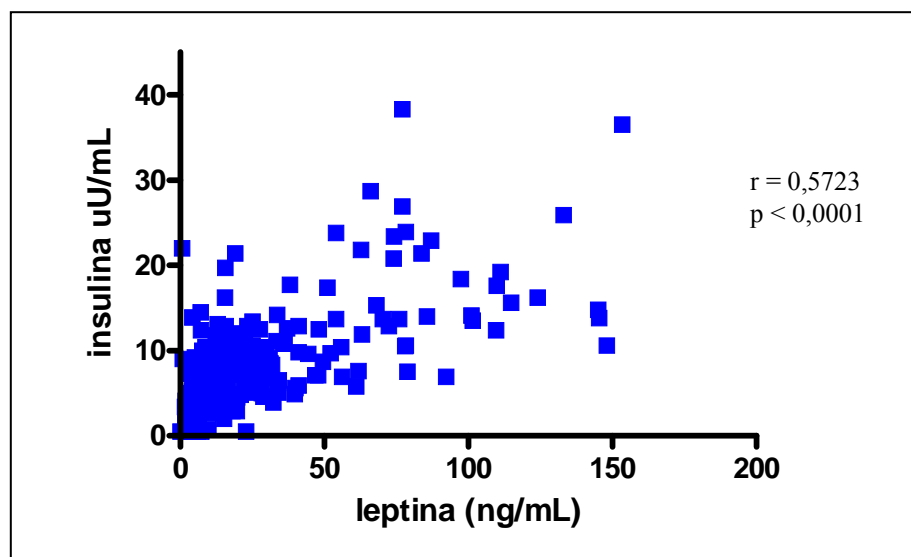


Figura 18 - Correlação entre os níveis séricos de leptina e os de insulina na análise global das adolescentes do sexo feminino (grupos controle e sobrepeso/obesidade).

4 DISCUSSÃO

O diagnóstico da síndrome metabólica não tem uma definição única e aceita mundialmente. Porém, esforços têm sido feitos para estabelecer padrões diagnósticos e linhas de tratamento, como as propostas pela OMS (ALBERTI et al., 1998), pelo ATP III (2002), pelo ACE (EINHORN et al., 2003) e pela IDF (2004).

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), com o apoio da Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e Associação Brasileira para Estudos da Obesidade (ABESO), publicaram a I Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento da síndrome metabólica. Essa Diretriz baseia-se nos critérios diagnósticos propostos pelo ATP III (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2004).

Apesar das diferenças encontradas entre os critérios propostos, esses esforços indicam a preocupação de pesquisadores e médicos com o aumento do número de indivíduos afetados pela síndrome metabólica. Vários estudos têm demonstrado que indivíduos com a síndrome apresentam um aumento da mortalidade cardiovascular cerca de 2,5 vezes maior que os indivíduos sem essa doença (LAKKA et al, 2002).

No presente estudo, foram analisados os índices antropométricos e os dados laboratoriais de 189 adolescentes do sexo feminino que estavam com pesos corporais dentro dos valores considerados normais para a idade e a estatura e 50 adolescentes do sexo feminino com sobrepeso ou obesidade avaliadas pelos mesmos critérios.

O tecido adiposo é um órgão que produz e secreta diversos compostos denominados de adipocinas e que na sua maioria estão relacionadas ao desenvolvimento de alterações cardiovasculares (LYON et al., 2003). O tipo de gordura que o indivíduo apresenta é importante na determinação do menor ou do maior risco para essas alterações. O tecido adiposo visceral tem maior relação com a ocorrência de problemas cardiovasculares, pois

secreta maiores quantidades das adipocinas pró-inflamatórias e também de AGL que são lançados no sistema porta (KELLEY et al., 2000).

Alguns estudos mostram que em programas de redução de peso, a perda de massa adiposa visceral apresenta um efeito mais benéfico na redução dos parâmetros relacionados à síndrome metabólica do que apenas a perda de massa adiposa subcutânea (PARK et al., 2005). A análise de uma população de crianças e adolescentes obesos no Canadá revelou que a obesidade abdominal contribuía para a presença de fatores de risco cardiovasculares (JANSSEN et al., 2005). O excesso de peso corporal na população juvenil, geralmente é acompanhado por aumento na deposição de gordura visceral que pode ser identificada pelo aumento na CA (MORENO, 1998).

No presente estudo, 86% das adolescentes com excesso de peso apresentaram um excesso de gordura abdominal demonstrado através da medida da CA enquanto que apenas 10,6% das adolescentes apresentaram essa alteração (Tabela 3). Portanto, no grupo com sobrepeso/obesidade é sugestiva a presença de gordura visceral com impacto negativo relevante sobre os parâmetros associados ao risco cardiovascular analisados.

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo com semelhança estrutural a citocinas como TNF α e IL-6 e com atividades regulatórias sobre o controle do apetite e o gasto energético (FRIEDMAN, 2002). A associação entre as sinalizações da leptina e da insulina já é conhecida (OOKUMA et al., 1998). A liberação de leptina pode ser estimulada quando o tecido adiposo é exposto a insulina e a glicose (MUELLER et al., 1998). Por outro lado, a leptina diminui os níveis plasmáticos da insulina ao inibir sua secreção e melhorar a sensibilidade tecidual a sua ação (CASES et al., 2001).

A leptina pode ser considerada como um hormônio antiobesidade devido suas propriedades metabólicas de controle do peso corporal, mas a hiperleptinemia está associada a uma resistência à ação da leptina por um mecanismo ainda não esclarecido

(REN, 2004). O desenvolvimento da resistência a leptina é seletiva e funções como a ativação simpática são preservadas (MARK et al., 2002).

Os resultados apresentados indicaram que 80% das adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade e apenas 2,1% das adolescentes do grupo controle apresentavam hiperleptinemia (Figura 5, Tabela 3). Além disso, o aumento nos níveis séricos de leptina acompanhava o aumento nos níveis séricos da insulina (Tabela 6) o que sugere alterações paralelas entre essas determinações.

A hiperleptinemia associada a hiperinsulinemia pode ser usada para explicar a ocorrência de valores aumentados de PA em 22% das adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade. Sugere-se que a hiperinsulinemia, de maneira análoga a hiperleptinemia, está associada a uma situação de resistência a ação do hormônio, mas que obesos não são resistentes ao efeito da insulina no SNS e que a atividade simpática está aumentada nesses indivíduos (LANDSBERG, 1986).

Nesse trabalho, foram encontradas 42% das adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade com hiperinsulinemia. Sendo que essa prevalência foi muito superior à encontrada no grupo controle (2,1%) (Figura 6, Tabela 3). Todas adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade com hiperinsulinemia apresentaram também hiperleptinemia associada, o que está de acordo com os dados da literatura que mostram uma relação entre hiperleptinemia e hiperinsulinemia (OOKUMA et al., 1998).

Os níveis séricos de colesterol total e de colesterol LDL foram semelhantes em ambos os grupos (Tabela 1) e os percentuais de adolescentes com hipercolesterolemia e com aumento de colesterol LDL não apresentaram diferenças estatisticamente significantes (Tabela 3). Desta forma, foram encontradas nos grupos controle e sobrepeso/obesidade, 21,7 e 26% respectivamente das adolescentes com hipercolesterolemia e 23,3 e 26% com colesterol LDL aumentado.

Dados da literatura indicam que a prevalência de dislipidemias na população infanto-juvenil varia entre 24 e 33%, com níveis maiores em países que possuem um perfil alimentar mais energético e com maiores taxas de sedentarismo (LAUER et al., 1975; GERBER et al., 1997; UCAR et al., 2000). Um estudo desenvolvido pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas de São Paulo com crianças e adolescentes filhos de cardiopatas identificou 42,7% de adolescentes com níveis de colesterol inadequados e 38,3% com níveis de colesterol LDL inadequados (FORTI et al, 1996). Uma análise do perfil lipídico de 1.600 escolares da cidade de Campinas detectou uma prevalência de 35% de hipercolesterolemia (MOURA et al., 2000). Outro estudo realizado na cidade de São Paulo avaliou o perfil alimentar de crianças e de adolescentes de 7 a 14 anos e verificou que aproximadamente 50% deles apresentaram consumo elevado de lipídeos e de colesterol (GARCIA et al, 2003).

SICHERI (1998), analisou o consumo alimentar de 540 adolescentes e verificou que havia uma ingestão de colesterol acima dos valores recomendados. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo com a população dos EUA (CAPPER et al., 1990).

Os níveis séricos de lipídeos e de lipoproteínas apresentam variações durante o crescimento e no período de maturação sexual há aumento dos seus níveis (BERTRAIS et. al, 2002). Por outro lado, dados revelam que a prevalência de hipercolesterolemia em crianças e adolescentes está diretamente relacionada à prevalência em adultos e a morbimortalidade por DCV na mesma população (KNUIMAN et al, 1980; SCHULPIS et al., 1998; FREEDMAN et al., 2001). Além disso, a presença de dislipidemias na infância pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade futura (TERSIAKOVIC et al., 2002). Contudo, estudos realizados na região sul do Brasil não encontraram associação entre a hipercolesterolemia e a obesidade em escolares indicando que outros fatores podem estar associados como o perfil alimentar e a inatividade física (GERBER

et al., 1997). Desta forma, os nossos resultados estão de acordo com aqueles da literatura que revelam uma prevalência de hipercolesterolemia na população adolescente, mas que não está relacionada à obesidade.

Os níveis séricos de colesterol HDL e de triglicérides foram diferentes entre os grupos (Tabela 1) sendo que as diminuições de colesterol HDL e a hipertrigliceridemia foram mais prevalentes no grupo sobrepeso/obesidade (Figuras 3 e 8).

As alterações no metabolismo lipídico podem ser encontradas em crianças obesas que apresentem hiperinsulinemia (VALLE et al., 2002). Uma avaliação de escolares com idade entre 7 e 14 anos feita em Santa Catarina mostrou uma prevalência de 4,7% de hipertrigliceridemia e 17,9% de níveis inadequados de colesterol HDL (GRILLO et al., 2005). Outro estudo brasileiro realizado pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas determinou uma prevalência de 31,9% de hipertrigliceridemia e 14,2% de colesterol HDL diminuído (FORTI et al., 1996). Em Londrina, Paraná, as prevalências foram de 14 e 19,2% respectivamente para hipertrigliceridemia e colesterol HDL diminuído (SEKI et al., 2001).

Os resultados indicados na literatura não são uniformes, o que pode ser atribuído a diferenças entre as populações estudadas, como por exemplo, perfil sócio-econômico, hábitos alimentares e nível de atividade física.

Nesse estudo foram determinadas prevalências de 10,1% e 12,7% de hipertrigliceridemia e de colesterol HDL diminuído respectivamente no grupo de escolares que constituíram o grupo controle (Tabela 3). Por outro lado, no grupo sobrepeso/obesidade as prevalências foram maiores 24% (hipertrigliceridemia) e 34% (colesterol HDL diminuído) (Tabela 3).

A dislipidemia caracterizada por um aumento de triglicérides e/ou diminuição do colesterol HDL é a principal alteração associada à obesidade (CARNEIRO et

al., 2000; SANTOS et al., 2002) e à síndrome metabólica devido o estado de RI acarretar em distúrbios do metabolismo lipídico (GRUNDY et al., 2000). Os resultados desse trabalho mostram que as adolescentes com sobrepeso ou obesidade apresentaram uma prevalência maior de hipertrigliceridemia e de colesterol-HDL diminuído do que adolescentes com peso corporal normal.

No presente estudo, os valores médios encontrados de glicemia de jejum e a presença de glicemia de jejum alterada não diferiram estatisticamente entre os grupos (Tabelas 1 e 3). Foram encontrados percentuais de 7,9 e 14% de glicemia de jejum alterada nos grupos controle e sobrepeso/obesidade, respectivamente. Em relação à tolerância à glicose diminuída, apenas duas adolescentes (4%) do grupo sobrepeso/obesidade apresentaram essa característica e nenhuma foi caracterizada como diabética.

Na Europa, a prevalência de glicemia de jejum alterada foi estimada em 2,4%, tolerância à glicose diminuída 7,5% e DM 2 0,4% em estudo realizado com crianças e adolescentes com obesidade (WIEGAND et al., 2004). Dados da população de adolescentes afro-americanos obesos indicaram uma prevalência de tolerância à glicose diminuída de 8,3% (DOLAN et al., 2005) e os dados da população infantil argentina mostraram que 7% apresentavam essa alteração (MAZZA et al., 2005). É importante ressaltar que esses estudos utilizaram 110 mg/dL como limite superior de referência para a glicemia de jejum e que nesse trabalho foi adotado o valor de 100 mg/dL. Isso pode explicar porque no presente estudo foi encontrada uma prevalência maior de glicemia de jejum alterada. Por outro lado, a literatura indica prevalências maiores de tolerância à glicose diminuída do que o dado de prevalência aqui apresentado. Talvez, se o estudo tivesse sido conduzido com um maior número de adolescentes com sobrepeso/obesidade ou com adolescentes com maior grau de obesidade, os dados se aproximassem mais aos relatados.

Os níveis séricos de glicose representam o mais poderoso estímulo para a secreção de insulina e essa, por sua vez, controla os níveis glicêmicos reduzindo a gliconeogênese e a glicogenólise, aumentando a captação de glicose pelos músculos e adipócitos (GALLI-TSINOPOULOU et al., 2003). Desta forma, as determinações da glicemia de jejum e da glicemia pós-sobrecarga de glicose ou ainda da glicemia pós-prandial representam uma medida indireta do estado de RI. Na última década, o aumento significativo da obesidade entre a população pediátrica acarretou em aumento da RI associada a prejuízo na secreção hormonal e a alterações nos níveis glicêmicos (ROSENBLOOM et al., 1999; SILVERSTEIN et al., 2001). Estudos indicam que a glicemia de jejum apresenta grande especificidade, porém, baixa sensibilidade para definir um estado de RI e que o uso da glicemia duas horas após uma sobrecarga de glicose (TOTG) é mais sensível (TUAN et al., 2003) e pode oferecer um dado de maior utilidade clínica (TAI et al, 2004; BORCH-JOHNSEN et al, 2004). O padrão ouro para a determinação da resistência à insulina é o *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* ou *Clamp Test*, porém essa técnica é muito invasiva para estudos em larga escala, especialmente com crianças (CONWELL et al., 2004).

Por ser uma técnica mais simples, o TOTG é mais aceitável para estudos populacionais. Porém, envolve um grau maior de dificuldade de realização do que as determinações de glicemia e de insulinemia de jejum (YECKEL et al., 2004). Os dados mostrados nesse estudo indicaram que a realização do TOTG identificou um número baixo de adolescentes com alterações no metabolismo glicídico.

Há muitos anos têm sido aceito que existe associação entre hiperuricemia e aumento do risco cardiovascular (KOHN et al., 1959; BEARD, 1983). Porém, há controvérsias se a hiperuricemia é um fator (condição que predispõe) ou um marcador de risco (condição associada) para o desenvolvimento de DCV (CULLETON et al., 1999; FANG et al., 2000; NISKANEN et al., 2004). Alguns estudos já demonstraram que os níveis séricos

de ácido úrico na infância estão relacionados aos níveis de PA na vida adulta (ALPER et al., 2005) e que o ácido úrico é um componente da síndrome metabólica, pois, reflete o estado de RI (SAGGIANI et al., 1996; SUNG et al., 2004, YOO et al., 2005). A associação entre a RI e a hiperuricemia provavelmente está relacionada à ação da insulina em reduzir o clearance renal de ácido úrico (MUSCELLI et al., 1996).

Um estudo com adolescentes obesos no Japão mostrou uma prevalência de hiperuricemia de 4,13% e que estava relacionada ao grau de obesidade (MATSUURA et al., 2004). Nesse trabalho, encontrou-se que os níveis de ácido úrico foram maiores no grupo de adolescentes com sobrepeso/obesidade (Tabela 1, Figura 4) e a prevalência de hiperuricemia foi de 10% (Tabela 3). No grupo de adolescentes com peso corporal normal, não foi verificada a hiperuricemia (Tabela 3). Esses dados indicam que apesar do número de adolescentes com sobrepeso/obesidade e com hiperuricemia não ter sido elevado ($n = 5$), as diferenças encontradas entre os grupos mostram uma possível associação da hiperuricemia com o sobrepeso e com o estado de RI.

A associação entre o aumento de IMC e a hiperuricemia em adolescentes tem sido sugerida (BONORA et al., 1996; OGURA et al., 2004). Há evidências de que a leptina possivelmente exerça efeitos regulatórios, por mecanismos não conhecidos, sobre os níveis de ácido úrico e que esse poderia ser o elo de ligação entre obesidade e hiperuricemia (BEDIR et al., 2003). Por outro lado, a hiperinsulinemia pode ser a responsável pela hiperuricemia, pois aumenta a retenção renal de urato (HAYDEN et al., 2004).

Apesar de não haver uma padronização do diagnóstico da síndrome metabólica, é consenso geral que os quatro principais componentes são a hiperinsulinemia, a HAS, a dislipidemia (hipertrigliceridemia associada à diminuição de colesterol HDL) e a hiperglicemia. Cada componente representa um fator de risco isolado para o desenvolvimento de DCV e em conjunto promovem uma aceleração do processo aterosclerótico. Outros

possíveis componentes como a hiperuricemia, a hiperleptinemia, o estado pró-trombótico e o estado pró-inflamatório poderiam interagir e contribuir para a progressão da aterosclerose (HAYDEN et al., 2004).

O estado pró-inflamatório representado por níveis de PCR us ainda dentro do intervalo de referência tem sido associado ao aumento do risco para doenças cardiovasculares (PRADHAN et al., 2001; DANESH et al., 2004). Crianças e adolescentes com obesidade e baixos níveis de atividade física têm apresentado níveis de PCR-us característicos de um estado pró-inflamatório (FORD et al., 2005).

Nesse estudo, foram realizadas as dosagens de PCR us apenas no grupo sobrepeso/obesidade e encontramos um percentual importante de adolescentes com PCR-us acima de 3,0 mg/L (38%). Os resultados encontrados indicam que os níveis de PCR-us estavam relacionados de maneira significativa ao grau de sobrepeso ou obesidade (Figura 16). As alterações da PCR-us não estavam relacionadas a hiperinsulinemia, a hiperleptinemia e a dislipidemia, pois não foram encontradas correlações significativas sugerindo que o excesso de peso pode ser a causa do estado pró-inflamatório evidenciado por níveis aumentados de PCR.

Esse achado está de acordo com estudos realizados no Canadá que revelaram que os índices de obesidade eram os maiores determinantes para os níveis de PCR-us (LAMBERT et al., 2004). O tecido adiposo, particularmente o visceral, secreta adipocinas como a IL-6 que estimula a produção da PCR (RIDKER et al., 2003; LYON et al., 2003). Além disso, a leptina apresenta uma semelhança estrutural a citocinas como o TNF α e a IL-6 (AKIMA et al., 2000) e há indícios de que a leptina faça parte da resposta imune (GUALILLO et al., 2000).

Como não há critérios diagnósticos diferenciados para a população adolescente, foram utilizados os critérios propostos pela OMS, ATP III e IDF para avaliar

quais meninas de cada grupo seriam diagnosticadas como portadoras da síndrome metabólica. Não foram levados em consideração os critérios da AACE, pois essa pressupõe que o número de alterações necessárias para a caracterização da síndrome metabólica depende do critério do médico e, portanto, é uma definição subjetiva. Os critérios propostos pela OMS têm sido criticados, pois há uma dificuldade em se estabelecer o estado de RI e deve ser empregado o teste de tolerância à glicose na rotina clínica (GRUNDY et al., 2004). Além disso, a OMS inclui a microalbuminúria como componente da síndrome e essa está relacionada a um estágio mais avançado de alterações cardiovasculares ou a uma disfunção do endotélio renal e pode não ser encontrada em idade tão jovem (JENES et al., 1995). Os resultados apresentados mostraram que para a população adolescente estudada, os critérios da OMS classificaram um número menor de adolescentes do que os critérios do ATP III e da IDF.

Os critérios propostos pelo ATP III são os mais aceitos, conforme relatado pela I Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2004). Portanto, foram aplicados a população adolescente estudada para avaliar a capacidade de alguns parâmetros e índices como indicadores de síndrome metabólica. Para tanto, foram determinadas as sensibilidades e as especificidades de HOMA, QUICKI, insulina e peptídeo C em prever corretamente que adolescentes apresentavam a síndrome metabólica.

Dados com a população adulta indicam que o teste HOMA é aplicável a estudos populacionais e que seu ponto de corte é de 2,5 (MATTEWS et al., 1985). Keskin et al (2005) propõe que o índice HOMA é mais adequado do que o índice QUICKI para avaliar a população adolescente e que deveria ser adotado um ponto de corte de 3,16 para o teste HOMA.

Os resultados desse trabalho mostraram que o ponto de corte para HOMA foi de 3,33 e que os índices HOMA e QUICKI apresentaram sensibilidades e

especificidades semelhantes como indicadores de síndrome metabólica (Tabela 4). Além disso, os dois índices mostraram uma correlação forte e significativa (Figura 15). Por outro lado, também foi verificado que esses índices não foram melhores do que a insulinemia de jejum na identificação da síndrome metabólica (Tabela 4). Isso pode ser devido ao fato que os índices são resultado de cálculos matemáticos que consideram os valores de glicemia e de insulinemia de jejum e no grupo estudado as alterações glicêmicas não foram significativas. Os índices HOMA e QUICKI apresentaram correlações mais fortes e significativas com a insulinemia de jejum do que com a glicemia de jejum (Figuras 11, 12, 13 e 14).

Também foi avaliado se a dosagem do peptídeo C poderia ser um indicador importante de síndrome metabólica e de maneira mais sensível e específica do que a própria dosagem da insulina. O peptídeo C e a insulina são liberados na circulação em concentrações equimolares, porém a insulina é extensamente metabolizada em sua primeira passagem pelo fígado, o que não ocorre com o peptídeo C. Portanto, o peptídeo C seria um marcador mais preciso da secreção endógena de insulina (CHEN e al., 1999). Foi verificado que a especificidade do peptídeo C foi semelhante aos demais indicadores exceto em relação ao HOMA que apresentou especificidade menor (Tabela 4). Por outro lado, a sensibilidade do peptídeo C foi inferior a dos demais indicadores (Tabela 4). Isso pode ter ocorrido por uma dificuldade metodológica, pois a estabilidade do peptídeo C no material biológico após a coleta é menor do que a estabilidade da insulina (BURTIS et al., 1994) e a insulina apresenta uma estabilidade muito boa inclusive a temperatura ambiente (VOGESER et al., 2005). Desta forma, a dosagem sérica da insulina representa uma vantagem, pois facilmente pode ser utilizada na caracterização e no seguimento de indivíduos em relação ao estado de RI (VOGESER et al., 2005).

O valor preditivo negativo da insulinemia, ou seja, sua capacidade em discriminar as adolescentes não portadoras de síndrome metabólica, foi bastante satisfatório

(93,1%) (Tabela 5). Por outro lado, o valor preditivo positivo foi regular (57,1%) mostrando que esse indicador apresenta um número significativo de falsos positivos. Se considerarmos o ponto de corte de 14,5 uU/mL estabelecido para a insulina (Tabela 2), o grupo sobrepeso/obesidade apresentou 21 adolescentes com aumentos de insulina sérica. Destas, 12 foram diagnosticadas com a síndrome metabólica pelos critérios do ATP III, as outras 9, então deveriam ser consideradas como falsos positivos.

Embora essas adolescentes não preenchessem todos os critérios diagnósticos de síndrome metabólica, apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular: obesidade abdominal (9 adolescentes), hiperleptinemia (8 adolescentes), níveis séricos de PCR-us acima de 3 mg/L (3 adolescentes), aumentos da PA (2 adolescentes), hipercolesterolemia (2 adolescentes), glicemia de jejum alterada (1 adolescente), tolerância à glicose diminuída (1 adolescente), hiperuricemia (1 adolescente) e hipertrigliceridemia (1 adolescente).

Além disso, ao ser considerado que a determinação da insulina foi o melhor indicador de síndrome metabólica (Tabelas 4 e 5) por refletir mais adequadamente o estado de RI, realizou-se uma avaliação dos parâmetros analisados de acordo com quartil de insulina. Foi verificado que, embora as alterações da glicemia de jejum não tenham sido significativas, há uma tendência de elevação dos níveis glicêmicos acompanhando o aumento da insulinemia. Essa tendência também foi observada nos parâmetros triglicérides, ácido úrico, leptina, CA, Z IMC e PAD (Tabela 6). Esses dados mostram que a avaliação da insulinemia no grupo de adolescentes estudado é importante para indicar a possível presença de fatores de risco cardiovascular.

Apesar dos critérios do ATP III serem os mais utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica, há estudos que colocam dúvidas quanto a sensibilidade desses critérios em identificar indivíduos com RI (CHEAL et al., 2004). Além disso, Reaven

(2005) questiona o valor clínico da proposta do ATP III para a caracterização da síndrome metabólica, pois considera que um indivíduo que apresente um ou dois fatores de risco não seria diagnosticado e, portanto, não seria alvo de intervenção terapêutica.

Outros estudos também demonstraram que a determinação de triglicérides e de colesterol HDL fornece uma informação útil para identificar indivíduos aparentemente saudáveis que apresentam RI e risco de desenvolver outras alterações relacionadas à síndrome metabólica (McLAUGHLIN et al, 2003). Outros dados demonstraram que a obesidade está mais fortemente associada a fatores de risco cardiovascular do que a hiperinsulinemia em adolescentes (GOODMAN et al, 2005). Somado a isso, os critérios do ATP III não incluem as alterações nos níveis de PCR como um componente da síndrome, mas dados da literatura relacionam a obesidade, a insulinemia de jejum e as alterações de PCR-us em crianças (SHEA et al., 2003).

Está bem fundamentado na literatura que a obesidade abdominal representa um fator de risco importante para a ocorrência de DCV, pois o tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo, secreta maior quantidade de adipocinas, é mais sensível à lipólise e mais resistente à ação da insulina (MONTAGUE et al., 1998; KELLEY et al., 2000; ARNER et al., 2003). Apesar do tecido adiposo subcutâneo apresentar maior expressão e secreção de leptina do que o tecido adiposo visceral (HUBE et al., 1996; PARK et al., 2004), a liberação de leptina por esse tecido está aumentada em indivíduos obesos (FAIN et al., 2004). Portanto, os indivíduos obesos apresentam hiperleptinemia, mas há uma resistência seletiva a leptina onde as ações do hormônio de controlar o peso corporal estão comprometidas e outros efeitos como a estimulação simpática estão mantidos (CORREIA et al., 2002, MARK et al., 2002). Desta forma, em indivíduos magros, a leptina apresenta funções fisiológicas, mas em indivíduos obesos a ocorrência de resistência a leptina pode ser um mecanismo patológico ligado às disfunções metabólicas e cardiovasculares relacionadas

(REN, 2004). Tem sido proposto que o excesso de ingestão alimentar ou o alto consumo de gorduras leva ao aumento nos níveis plasmáticos de leptina (FRIEDMAN et al., 1998) e que a hiperleptinemia acarreta resistência tecidual a leptina e a insulina por mecanismos ainda não esclarecidos (FREDERICH et al., 1995).

Portanto, parece ser útil na prática clínica, a determinação da obesidade abdominal, dos níveis de insulinemia e dos níveis de leptina sérica em adolescentes com sobrepeso/obesidade. Programas de redução de peso empregados em adolescentes mostram que a avaliação da leptina sérica é um parâmetro útil para verificar a efetividade da perda de peso (STEFANO et al., 2000) e que a redução da gordura visceral apresenta benefícios importantes sobre os parâmetros relacionados à síndrome metabólica (PARK et al., 2005).

O aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade na população juvenil associado ao aparecimento precoce de alterações metabólicas mostra que medidas intervencionistas são necessárias para evitar o aparecimento de complicações futuras. Esse estudo mostrou que as adolescentes com excesso de peso corporal apresentam, principalmente, obesidade abdominal, hiperinsulinemia e hiperleptinemia. Para essas adolescentes, a despeito de não terem o diagnóstico de síndrome metabólica, a adoção de medidas intervencionistas visando corrigir as alterações dos parâmetros estudados, será bastante benéfica na prevenção de complicações futuras e na melhoria da qualidade de vida.

5 CONCLUSÕES

Nesse estudo, concluiu-se que:

- Os intervalos de referência determinados foram: insulina 0,5 – 14,5 $\mu\text{U/mL}$, HOMA 0,10 – 3,33 $\text{mol/L} \times \mu\text{U/mL}$, QUICKI $0,32 - 0,61 (\mu\text{U/mL} + \text{mg/dL})^{-1}$, leptina 1,7 – 44,4 ng/mL e peptídeo C 0,7 – 2,5 ng/mL .
- Os percentuais de adolescentes com fatores de risco cardiovascular nos grupos controle e sobrepeso/ obesidade foram respectivamente: 7,9 e 14% para glicemia de jejum alterada, 21,7 e 26% para hipercolesterolemia, 10,1 e 24 % para hipertrigliceridemia, 12,7 e 34% para colesterol HDL diminuído, 23,3 e 26% para colesterol LDL aumentado, 0 e 10% para hiperuricemia, 10,6 e 86% para obesidade abdominal, 2,1 e 42% para hiperinsulinemia e 2,1, 80% para hiperleptinemia, 1,1 e 18% para peptídeo C aumentado, 1,6 e 38% para QUICKI diminuído e 1,6 e 46% para HOMA aumentado.
- O melhor indicador de síndrome metabólica no grupo sobrepeso/obesidade foi a insulinemia de jejum, pois apresentou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo semelhantes a QUICKI e HOMA e não envolveu o uso de equações matemáticas.
- O peptídeo C no grupo estudado não foi melhor do que a insulina como indicador de síndrome metabólica, pois apresentou sensibilidade e valor preditivo negativo inferiores aos da insulina.
- As frequências de outros fatores de risco cardiovascular no grupo sobrepeso/obesidade foram: glicemia de jejum alterada (14%), tolerância à glicose diminuída (4%), DM (0%), PA elevada (22%) e PCR-us > 3 mg/L (38%).

- A ocorrência de síndrome metabólica no grupo sobrepeso/obesidade determinada de acordo com as normas mais aceitas atualmente foi de: 8% (OMS) e 28% (ATP III, IDF).
- As adolescentes do grupo sobrepeso/obesidade apresentaram alterações mais significativas de parâmetros relacionados à síndrome metabólica.
- As alterações mais marcantes no grupo sobrepeso/obesidade foram a hiperinsulinemia, a hiperleptinemia e a obesidade abdominal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAIN, C.A.; POON L.S.; CAHN, C.S.G.; RICHMOND W.; FU P.C. **Clin Chem**, Washington, v. 20, p 470, 1974.

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z. For the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med.**, London, v. 15, p. 539-553, 1998

ALESSI, M.C.; PEIRETTI, F.; MORANGE, P.; HENRY, M.; NALBONE, G.; JUHAN-VAGUE, I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. **Diabetes**, New York, v. 46, p. 860-867, 1997.

ALPER, A.B. Jr.; CHEN, W.; YAU, L.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S., HAMM, L.L. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. **Hypertension**, Dallas, v. 45, n. 1, p. 34-38, 2005.

AKIMA, R.S.; FLIER, J.S. Leptin. **Annu Rev Physiol**, Palo Alto, v. 62, p. 413-437, 2000.

AMERICAN COLLEGE of ENDOCRINOLOGY: Insulin resistance syndrome Position Statement. **Endocr Pract**, Jacksonville, v. 9, suppl. 2, p. 9-21, 2003.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 Diabetes in children and adolescents. **Diabetes Care**, New York, v. 23, n. 3, p. 381-389, 2000.

AMIEL, S.A.; SHERWIN, R.S.; SIMONSON, D.C. Impaired insulin action in puberty, a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. **N Engl J Med**, Andover, v. 315, p. 215-219, 1986.

ANDERSON, L.A.; McTERNAN, P.G.; BARNETT, A.H.; KUMAR, S. The effects of androgens and estrogens on preadipocyte proliferation in human adipose tissue: influence of gender and site. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 86, p. 5045-5051, 2001.

ARNER, P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. **Trends Endocrinol Metab**, New York, v. 14, n. 3, p. 137-145, 2003.

ARONSON, D.; RAYFIELD, E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. **Cardiovasc Diabetol**, London, v. 1, p. 1, 2002.

ARSLANIAN, S.; DRASH, A.L. Insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents. **Curr Ther Endocrinol Metab**, Toronto, v. 5, p. 380-384, 1994.

ASSMANN, G.; SCHULTE, H. Obesity and hyperlipidemia: results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study: In BJÖRNTOFT, P.; BRODOFF, B.N., editors. **Obesity**. Philadelphia: Lippincott, 1992, p. 502-511.

BAGDALE, J.D.; PORTE, D.; BIERMAN, E.L. Acute insulin withdrawal and the regulation of plasma triglyceride removal in diabetic subjects. **Diabetes**, New York, v. 17, p. 127-132, 1968.

BALKAU, B.; CHARLES, M.A. The European Group for the study of insulin resistance (EGIR): Comment on the provisional report from the WHO consultation (Letter). **Diabet Med**, London, v. 16, p. 442-443, 1999.

BARNARD, R.J.; ROBERTS, C.K.; VARON, S.M.; BERGER, J.J. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. **J Appl Physiol**, Bethesda, v. 84, p. 1311-1315, 1998.

BARRET-CONNOR, E.; KHAW, K.T. Is hypertension more benign when associated with obesity? **Circulation**, Dallas, v. 72, p. 53-60, 1985.

BASKIN, D.G.; BLEVINS, J.E.; SCHWARTZ, M.W. How the brain regulates food intake and body weight: the role of leptin. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 14, suppl 6, p. 1417-1429, 2001.

BEARD, J.T. Serum acid and coronary heart disease. **Am Heart J**, Saint Louis, v. 106, p. 397-400, 1983.

BEDIR, A.; TOPBAS, M.; TANYERI, F.; ALVUR, M.; ARIK, N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. **Jpn Heart**, Tokyo, v. 44, n. 4, p. 527-536, 2003.

BEISCHER, W. Proinsulin and C-Peptide in humans. In: FOTHERBY, K; PAL, S, editors. **Hormones in normal and abnormal human tissues**, v. 3. Berlin: Walter DeGruyter, 1983, p. 1-43.

BELFIORE, F.; IANELLO, S.; VOLPICELLI, G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and oGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. **Mol Genet Metab**, Orlando, v. 63, p. 134-141, 1998.

BENNETT, P. H. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance. In: KAHN, R.C.; WEIR, G. C. **Joslin's Diabetes Mellitus**. 13 th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, , p. 193-200, 1994.

BERENSON, G.S.; SRINIVASAN, S.R.; BAO, W.; EWMAN, W.P.; TRACY, R.E.; WATTINGNEY, W.A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. **N Engl J Med**, Andover, v. 338, p. 1650-1656, 1998.

BEYER, J.; KRAUSE, U.; CORDES, U. C-Peptide: its biogenesis, structure, determination and clinical significance. **Giornale Ital Chem Clin**, Roma, v. 4, suppl 1, p. 9-22, 1979.

BITHELL, T.C.. Coagulation. In: LEE, G.R. **Wintrobe Clinical Haematology**. 9 th ed. São Paulo: Manole, 1998, v. 1, p. 615-668, 1998.

BLAAK, E.E.; WAGENMAKERS, A.J.; GLATZ, J.F. Plasma free acid utilization and fatty acid binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 279, p. E146-E154, 2000.

BO, S.; CAVALLO'PERIN, P.; GENTLE, L. REPETTI, E.; PAGANO, G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. **Eur J Clin Invest**, Berlin, v. 31, n. 4, p. 318-321, 2001.

BODEN, G. Fatty acids and insulin resistance. **Diabetes Care**, New York, v. 19, p. 394-395, 1996.

BONDAR, R.J.L.; MEAD, D.. Evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase from *leuconostoc mesenteroides* in the hexokinase method for determining glucose in serum. **Clin Chem**, Washington, v. 20, p. 586-590, 1974.

BONORA, E.; TARGHER, G.; ZENERE, M.M.; SAGGIANI, F.; CACCIATORYI, V.; TOSI, F.; TRAVIA, D.; ZENTI, M.G.; BRANZI, P.; SANTI, L.; MUGGEO, M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. The role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. **Int J Obes Relat Metab Disord**, London, v. 20, p 975-980, 1996.

BONORA, E.; TARGHER, G.; GIOVANNI, M.D., ALBERICHE, M.; BONADONNA, R.C. Homeostasis Model Assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 23, n. 1, p 57-63, 2000.

BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J. OBERHOLLENZER, F. EGGER, G. TARGHER, G. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. **Diabetes**, Alexandria, v. 47, p. 1643-1649, 1998.

BONSER, A.; GARCIA-WEBB, P.; C-Peptide measurement: methods and clinical utility. **CRC Crit Rev Clin Lab Sci.**, Cleveland, v. 19, p. 297-352, 1984.

BORCH-JOHNSEN, K.; FELDT-RASMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M.; JENSEN, J.S. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. **Arterioscl Thromb Vasc Biol**, Baltimore, v. 19, p. 1992-1997, 1999.

BORCH-JOHNSEN, K; COLAGIURI, S. BALKAU B.; GLUMER, C; CARSTENSEN, B.; RAMACHANDRAN, A.; Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. **Diabetologia**, Berlin, v. 47, p. 1396-1402, 2004.

BOSELLO, O.; ZAMBONI, M. Visceral obesity and metabolic syndrome. **Obes Rev**, Oxford, v.1, p. 47-56, 2000.

BRAY, GA. Complications of obesity. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v.103, p. 1052-1062, 1985.

BURKE, G.L.; WEBBER, L.S.; SRINIVASAN, S.R. Fasting plasma glucose and insulin levels and their relationship to cardiovascular risk factors in children: Bogalusa heart Study. **Metabolism**, New York, v. 35, p.441-446, 1986.

BURTIS, C.A.; ASHWOOD, E.R. **Tietz textbook of clinical chemistry**. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p. 943-944.

CASES, J.A.; GABRIELY, I.; MA, X.H.; YANG, X.M. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo. **Diabetes**, New York, v. 50, p. 348-352, 2001.

CAPPER, A.L.; ELLISON, R.C.; WITSCHI, J.C. Sources of fatty , fatty acids, and cholesterol in the diets of adolescents. **J Am Diet Assoc**, Chicago, v.90, n. 10, p. 1429-1431, 1990.

CAPRIO, S.; TAMBORLANE, W.V.; SILVER, D. Hyperleptinemia: na early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentrations. **Am J Physiol.**, Bethesda, v. 271, p. E626- E630, 1996.

CARMAN, W.J.; BARRET-CONNOR, E.; SOWERS, M.; KHAW, K.T. Higher risk of cardiovascular mortality among lean hypertensive individuals in Tecumseh, Michigan. **Circulation**, Dallas, v. 89, p. 703-711, 1994.

CASTELLI W.P. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham Study. **Am J Med**, San Francisco, v. 76, p4-12, 1984.

CHAVES JR, H. Hipertensão arterial: aspectos epidemiológicos e grupos especiais de hipertensos. **Revista ILIB**, v. 3, n.1, p. 5-11, 2001.

CHEN, W.; SRINIVASAN, S.R., ELKASABANY, A. Cardiovascular risk factors clustering features of insulin resistance syndrome (Syndrome X) in a biracial (black-white) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. **Am J Epidemiol**, Oxford, v. 150, p. 667-674, 1999.

CHEN, C.H.; TSAI, S.T.; CHOU, P. Correlation of fasting serum C-peptide and insulin with markers of metabolic syndrome-X in a homogeneous Chinese population with normal glucose tolerance. **Int J of Cardiol.**, Amsterdam, v. 68, p. 179-186, 1999.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZO, Jr, J.L., JONES, D.W., MATERSON, B.J., OPARIL, S.; WRIGHT Jr, J.T., ROCCELLA, E.J. Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High blood pressure; National Heart, Lung and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, Dallas, v. 42, p. 1206-1252, 2003.

CHOPRA, M.; GALBRAITH, S.; DARNTON-HILL, I. Aglobal response to a global problem: the epidemic of overnutrition. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 80, n. 12, 2002.

CIGOLINI, M.; TARGHER, G.; TONOLI, M.; MANARA, F.; MUGGEO, M.; De SANDRE, G. Hyperuricemia: Relationship to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 19, p. 92-96, 1995.

COLEMAN, D.L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. **Diabetologia**, Berlin, v. 14, p. 141-148, 1978.

CONEN, D.; WIETLISBACH, V.; BOVERT, P.; SHAMLAYE, C.; RIENSEN, W.; PACCAUD, F.; BURNIER, M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid

with cardiovascular risk factors in a developing country. **Bmc public health**, London, v. 4, n.1, p. 9, 2004.

CONWELL, L.S.; TROST, S.G.; BROWN, W.J.; BATCH, J.A. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. 314-319, 2004.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P. NGUYEN, M., DIETZ, W.H. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Pediatr Adolesc Med**, Seattle, v. 157, p. 821-827, 2003.

CONSIDINE, R.V. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, Boston, v. 334, p. 292-295, 1996.

CORREIA, M.L.G.; HAYNES, W.G.; RAHMOUNI, K.; MORGAN, D.A.; SIVITZ, W. I.; MARK, A.L. The concept of selective leptin resistance. Evidence from agouti yellow obese mice. **Diabetes**, Alexandria, v. 51, p. 439-442, 2002.

CRUZ, M.L., WEIGENBERG, M.J.; HUANG, T.T.K.; BALL, G.; SHAIBI, G.Q.; GORAN, M.I. The metabolic syndrome in overweight hispanic youth and the role of insulin sensitivity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, p. 108-113, 2004.

CSÁBI, G.; TOROK, K.; JEGES, S.; MOLNAR, D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. **Eur J Pediatric**, Berlin, v. 159, p. 91-94, 2000.

CULLETON, B.F.; LARSON, M.G.; KANNEL, W.B.; LEVY, D. Serum acid uric and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 131, n. 1, p. 7-13, 1999.

DANESH, J.; WHEELER, J.G.; HIRSCHFIELD, G.M.; EDA, S.; EIRIKSDOTTIR, G.; RUMLEY, A.; LOWE, G.D.; PEPYS, M.B.; GUDNASON, V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. **N Engl J Med**, Andover, v. 350, p. 1387-1397, 2004.

DANIELS, S.R.; ARNETT, D.K.; ECKEL, R.H.; GIDDING, S.S.; HAYMAN, L.L.; KUMANYIKA, S.; ROBINSON, T.N.; SCOTT, B.J.; JEOR, S.; WILLIAMS, C.L. Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention and treatment. **Circulation**, Dallas, v. 111, p. 1999-2012, 2005.

DAS, M.; GABRIELY, I.; BARZILAI, N. Caloric restriction, body fat and ageing in experimental models. **Obes Rev**, Oxford, v. 5, p. 13-19, 2004.

DE COURTEN, M.; ZIMMET, P; HODGE, A. Hyperleptinaemia: the missing link in the metabolic syndrome? **Diabet Med**, London, v. 14, p. 200-208, 1997

DE FRONZO, R. A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. The glucose clamp technique: a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and tissue insensitivity to insulin. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 237: E214-E223, 1979.

DE FRONZO, R.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. **Diabetes Care.**, Alexandria, v. 14, p. 173-194, 1991.

DE PERGOLA, G.; PANNACCIULLI, N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. **J Endocrinol Inv**, v. 25, p. 899-904, 2002.

DIAGNOSTIC PRODUCTS CORPORATION'S. **Operator's manual**, document number 600032, USA, 2000, 150 p.

DIAGNOSTIC SYSTEMS LABORATORIES - DSL. **Human Leptin ELISA**, Webster, 2001, 2 p.

DIAMOND, J. The double puzzle of diabetes. **Nature**, London, v. 423, p. 599-602, 2003.

DIETZ, W.H. Critical periods in childhood for the development of obesity. **Am J Clin Nutr**, v. 59, p. 955-999, 1994.

DIETZ, W.H. Prevalence of obesity in children. In: BRAY, G.; BOUCHARD, C.; JAMES, W.P.T. **Handbook of obesity**. New York: Marcel Decker. 1999, p. 93-102.

DIETZ, W.H. Overweight in childhood and adolescence. **N Engl J Med**, Andover, v. 350, p. 855-857, 2004.

DI STEFANO, G.; BINI, V.; PAPI, F.; CELI, F.; CONTESSA, G.; BERIOLI, M.G.; BACOSI, M.L.; FALORNI, A. Leptin serum concentrations predict the responsiveness of obese children and adolescents to weight excess reduction program. **Int J Obes**, London, v. 24, p. 1586-1591, 2000.

DOLAN, L.M.; BEAN, J.; D'ALESSIO, D.; COHEN, R.M., MORRISON, J.A.; GOODMAN, E.; DANIELS, S.R. Frequency of abnormal carbohydrate metabolism and diabetes in a population-based screening of adolescents. **J Pediatr**, Cincinnati, v. 146, n. 6, p. 751-758, 2005.

DULCIMETIERE, P.; ESCHWEGE, E.; PAPOZ, L.; RICHARD, J.L. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. **Diabetologia**, Vienna, v. 19, p.205-210, 1980.

ECKEL, R.H.; KRAUSS, R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. **Circulation**, Dallas, v. 97, p. 2099-2100, 1998.

ECKEL, R.H. Obesity: a disease or a physiologic adaptation for survival? In: ECKEL, R.H., ed **Obesity Mechanisms and Clinical Management**. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, p. 3-30.

EINHORN, D.; REAVEN, G.M.; COBIN, R.H. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocr Pract**, Jacksonville, v. 9, p. 237-252, 2003.

EMMERSON, B.T. The management of gout. **N Engl J Med**, Andover, v. 334, p. 445-451, 1996.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 11, p. 3160-3167, 2003.

FACCHINI, F.S.; HUA, N.; F. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 86, p. 3574-3578, 2001.

FAIN, J.N.; MADAN, A.K.; HILER, M.L.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S.W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. **Endocrinology**, Springfield, v. 1, p. 1-31, 2004.

FANG, J.; ALDERMAN, M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, Chicago, v. 283, n. 18, p. 2404-2410, 2000.

FAROOQI, I.S; KEOGH, J.M., KAMATH, S; JONES, S. Partial leptin deficiency and human adiposity. **Nature**, London, v. 414, p. 34, 2001.

FERRANINI, E.; BUZIGOLI, G.; BONADONNA, R. Insulin resistance in essential hypertension. **N Engl J Med**, Andover, v. 317, n. 6, p. 350-357, 1987.

FESTA, A., D'AGOSTINHO, R.; MYKKANEN, L., TRACY, B. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The insulin resistance atherosclerosis study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.**, Baltimore, v. 19, n. 3, p. 605-610, 1999.

FESTA, A., D'AGOSTINHO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.P., HAFFNER, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study IRAS. **Circulation**, Dallas, v. 102, p. 42-47, 2000.

FESTA, A., D'AGOSTINHO, R.; TRACY, B.; HAFFNER, S.M. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. **Diabetes.**, Alexandria, v. 51, p. 1131-1137, 2002.

FLIER, J.S.; COOK, K.S.; USHER, P.; SPIEGELMAN, B.M. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. **Science**, Washington, v. 237, p. 405-408, 1987.

FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 356-359, 2002.

FORTI, N.; GIANNINI, D.S.; DIAMENT, J. Fatores de risco para doenças arterial coronariana em crianças e adolescentes filhos de coronariopatas jovens. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 66, 119-123, 1996.

FOSSATI, P. Principle L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. **Clin Chem**, Washington, v.28, p. 2077- 2080, 1982.

FRAYN, K.N.; KARPE, F.; FIELDING, B.A.; MACDONALD, I.A.; COPPACK, S.W. Integrative physiology of human adipose tissue. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, p. 875-888, 2003.

FREDERICH, R.C.; HAMANN, A.; ANDERSON, S.; LOLLMANN, B.; LOWEL, B.B.; FLIER, J.S. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. **Nature Med**, New York, v. 1, p. 1311-1314, 1995.

FREEDMAN, D.S.; KHAN, L.K.; DIETZ, W.H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**, New York, v. 108, p. 712-718, 2001.

FRIEDMAN, J.M.; HALAAS, J.L.; Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, London, v. 395, p. 763-770, 1998.

FRIEDMAN, J.M. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. **Nutr Rev**, Boston, v. 60, p. S1, 2002.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the low density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, Washington, v.18, p. 499-502, 1972.

FORD, E.S.; AJANI, U.A.; MOKDAD, A.H. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, n. 4, p. 878-881, 2005.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and the other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, Andover, v. 340, n. 6, p. 448-454, 1999.

GALLI-TSINOPOULOU, A.; KARAMOUZIS, M.; ARVANITAKIS, S.N. Insulin resistance and hyperinsulinemia in prepubertal obese children. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 16, p. 555-560, 2003.

GARCIA, G.C.B., GARBARDELLA, A.M.D.; FRUTUOSO, M.F.P. Estado nutricional e consumo alimentar de adolescentes de um centro de juventude da cidade de São Paulo. **Rev Nutr**, Campinas, v. 16, n. 1, p. 41-50, 2003.

GERBER, Z.R.; ZIELINSKY, P. Fatores de risco de aterosclerose na infância. Um estudo epidemiológico. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 69, p. 231-236, 1997.

GERTLER, M.M.; DRISKELL, M.M.; BLAND, E.F.; GARN, S.M.; LEARMAN, J.; LEVINE, S.A., SPRAGUE, H.B., WHITE, P.D. Clinical aspects of coronary heart disease; an analysis of 100 cases in patients 23 to 40 years of age with myocardial infarction. **J Am Med Assoc**, v. 146, n. 14, p. 1291-1295, 1951.

GIACCHETTI, G.; FALOIA, E.; MARINIELLO, B.; SARDU, C.; GATTI, C.; CAMILONI, M.A. Overexpression of the rennin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. **Am J Hypertens**, New York, v. 15, p. 381-388, 2002.

GOODMAN, E.; DOLAN, L.M.; MORRISON, J.A.; DANIELS, S.R. Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence. Obesity is the predominant correlate of risk among youth. **Circulation**, Dallas, v. 111, p. 1970-1977, 2005.

GORAN, M.I. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990-1999. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 73, p. 158-171, 2001.

GROOP, L.; ORTHO-MELANDER, M. The dysmetabolic syndrome. **J Intern Med**, Stockholm, v. 250, p. 105-120, 2001.

GRUNDY, S.M. Metabolic complications of obesity. **Endocrine**, Totowa, v. 13, p. 155-165, 2000.

GRUNDY, S.M.; BREWER Jr, H.B.; CLEEMAN, J.I., SMITH Jr, S.C.; LENFANT, C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, Dallas, v. 109, p. 433-438, 2004.

GRUNDY, S.M.; HANSEN, B.; SMITH Jr, S.C.; CLEEMAN, J.I.; KAHN, R.A. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. **Circulation**, Dallas, v. 109, p. 551-556, 2004.

GRUNDY, S.M. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, n. 6, p. 2595-2600, 2005.

GU, D.; REYNOLDS, K.; WU, X.; CHEN, J.; DUAN, X.; REYNOLDS, R.F.; WHELTON, P.K.; HE, J. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1398-1405, 2005.

GUALILLO, O.; EIRAS, S.; LAGO, F.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F.F. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. **Life Sci**, v. 67, p. 2433-2441, 2000.

GUNGOR, N.; SAAD, R.; JANOSKY, J.; ARSLANIAN, S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. **J Pediatr**, Cincinnati, v. 144, p. 47-55, 2004.

HAFFNER, S.; MYKKANEN, D. L.; RAINWATER, P.; KARHAPAA, P.; LAAKSO, M. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? **Obes Res.**, Los Angeles, v. 7, n. 2, p. 164-169, 1999.

HAK, A.E.; STEHOUWER, C.D.; BOTS, M.L. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, Baltimore, v. 19, n. 8, p. 1986-191, 1999.

HALAAS, J.L.; BLOOZER, C.; BLAIR-WEST J.; FIDAHSEIN, N. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. **Proc Natl Acad Sci.**, Washington, v. 94, p.8878-8883, 1997.

HALL, J.E.; CROOK, E.D.; JONES, D.W. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. **Am J Med Sci**, Philadelphia, v. 324, p. 127-137, 2002.

HANSEN, B.C. The metabolic Syndrome X. **Ann NY Acad Sci**, New York, v. 892, p.1-23, 1999.

HANSON, R.L., PRATLEY, R.E.; BOGARDUS, C.; NARAYAN, K.M.V. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. **Am J Epidemiol**. Oxford, v. 151, p. 190-198, 2000.

HAUNER, H.; SCHIMID, P.; PFEIFFLER, E.F. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 64, p. 832-835, 1987.

HAVEL, P.J., KASIM-KARAKAS, S. MUELLER, W., JOHNSON, P.R. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. **J Clin Endocrinol Metab.**, Bethesda, v. 81, p. 4406-4413, 1996.

HAVEL, P.J. Leptin production and action: relevance to energy balance in humans. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 67, p. 355-356, 1998.

HAVEL, P.J. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. **Proc Nutr Soc**, London, v. 59, p. 359-371, 2000.

HAYDEN, M.R.; TYAGI, S.C. Intimal redox stress: Accelerated atherosclerosis in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. **Cardiovasc Diabetol**, London, v. 1, n. 1, p. 3, 2002.

HAYDEN, M.R.; TYAGI, S.C. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. **Nutr Metab**, New York, v. 1, n. 10, p. 1-15, 2004.

HAYDEN, M.R. Global risk reduction of reactive oxygen species in metabolic syndrome type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis. **Medical Hypotheses and Research**, v. 1, n. 2-3, p. 171-185, 2004.

HEPTULLA, R.; SMITTEN, A.; TEAGUE, B.; TAMBORLANE, W.V.; MA, Y.Z.; CAPRIO, S. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 90-96, 2001.

HERMSDORFF, H.H.M.; MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arq Bras Endocrinol Metab**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 6, p. 803-811, 2004.

HIMES, J.H.; DIETZ, W.H. Guidelines for overweight in adolescent preventive services: recommendations from an expert committee. The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Preventive Services. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 57, p. 307-316, 1994.

HINTZ, K.K.; ABERLE, N.S.; REN, J. Insulin resistance induces hyperleptinemia, cardiac contractile dysfunction but not cardiac leptin resistance in ventricular myocytes. **Int J Obes**, London, v. 27, p. 1196-1203, 2003.

HREBICEK, J.; JANOUT, V.; MALINCIKOVA, J.; HORAKOVA, D.; CIZEK, L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J Clin Endocrinol Metab**. Bethesda, v. 87, p. 144-147, 2002.

HUBE, F.; LIETZ, U.; IGEL, M.; JENSEN, P.B.; TORNQVIST, H.; H.G. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. **Horm Metab Res**, Stuttgart, v. 28, n. 12, p. 690-693, 1996.

HUBERT, H.B.; FEINLERB, M.; MCNAMARA, P.T.; CASTELL, W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. **Circulation**, Dallas, v. 65, p. 968-977, 1983.

IGEL, M.; BECKER, W.; HERBERG, L. Hyperleptinemia, leptin resistance, and polymorphic leptin receptor in the New Zealand obese mouse. **Endocrinology**, Springfield, v. 138, p. 4234-4239, 1997.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF 2002-2003. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/presidencia/noticias>. Acesso em 27/12/2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2004.

INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY. Expert Panel on Theory of Reference Values: Approved recommendation on the theory of reference values. **J Clin Chem Clin Biochem**, v. 25, p. 645-656, 1987.

INVITTI, C.; MAFFEIS, C.; GILARDINI, L.; PONTIGGIA, B.; MAZILLI, G.; MORABITO, F.; VIBERTI, G. Prevalence of metabolic syndrome in obese children: an analysis using children-specific criteria. **Diabetes**, Alexandria, v. 52, suppl 1, p. A70, 2003.

JANSSEN, I.; KATZMARZYK, P.T.; SRINIVASAN, S.R.; CHEN, W.; MALINA, R.M.; BOUCHARD, C.; BERENSON, G.S. Combined influence of body mass index and waist circumference on coronary artery disease risk factors among children and adolescents. **Pediatrics**, New York, v. 115, n. 6, p. 1623-1630, 2005.

JENSEN, J.S.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, G.; FELDT-RASMUSSEN, B. Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakiness in clinically healthy subjects. **Clin Sci**, London, v. 88, p. 629-633, 1995.

JIANG, X.; SRINIVASAN, S.R., WEBBER, L.S. Association of fasting insulin level with serum lipid and lipoprotein levels in children, adolescents, and young adults: the Bogalusa heart Study. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 23, p. 190-196, 1995.

JUHAN-VAGUE, I.; ALESSI, M.C.; VAGUE, P. Increased plasma plasminogen inhibitor 1 levels. A possible link between insulin resistance and atherotrombosis. **Diabetologia**, Vienna, v. 34, p. 457-462, 1991.

JULIUS, U. Influence of plasma free fatty acids on lipoprotein synthesis and diabetic dyslipidemia. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, Heidelberg, v. 111, p. 246-250, 2003.

KANNEL, W.B.; ZHANG, T.; GARRISON, R.J. Is obesity-related hypertension less of a cardiovascular risk? The Framingham study. **Am Heart J**, Saint Louis, v. 120, p. 1195-1201, 1990.

KATSUKI, A.; SUMIDA, Y.; GABAZZA, E.C.; YANO, Y. Homeostasis Model Assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 24, n. 2, p. 362-365, 2001.

KATZ, A.; NAMBI, S.S.; MATHER, K. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 85, p. 2402-2410, 2000.

KELLEY, D.E.; GOODPASTER, B.; WING, R.R. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. **Endocrinol Metab**, v. 40, p. 1130-1141, 1999.

KELLEY, D.E.; THAETE, F.L.; TROOST, F.; HUWE, T.; GOODPASTER, B.H. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 278, p. E941-E948, 2000.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose Tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, p. 2548-2556, 2004.

KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, E.; YAZICI, C. Homeostasis Model Assessment is more reliable than fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, New York, v. 115, n. 4, p. e500-e503, 2005.

KLEIN, D.J.; FRIEDMAN, L.A.; HARLAN, W.R.; BARTON, B.A.; SCHREIBER, G.B.; COHEN, R.M.; HARLAN, L.C.; MORRISON, J.A. Obesity and the development of insulin resistance and impaired fasting glucose in black and white adolescent girls: a longitudinal study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, p. 378-383, 2004.

KOLTERMAN, O.G.; INSEL, J.; SEAKOW, M.; OLEFSKY, J.M. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence of receptor and postreceptor defects. **J Clin Invest**, Ann Arbor, v. 72, p. 1150-1162, 1983.

KOHN, P.M.; PROZAN, G.B. Hyperuricemia: relationship to hypercholesterolemia and acute myocardial infarction. **JAMA**, Chicago, v. 170, p. 1909-1915, 1959.

KOOP, H.P.; KOOP, C.W.; FESTA, A.; KRZYZANOWSKA, K.; KRIWANEK, S.; MINAR, E. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, Baltimore, v. 23, p. 1042-1047, 2003.

KRAUSS, R.M. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. **Am J Cardiol**, new York, v. 81, p. 13B-17B, 1998.

KRAUSS, R.M.; WINSTON, M.; FLETCHER, B. J.; GRONDY, S.M. Obesity. Impact on cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 98, p. 1472-1476, 1998.

KROTKIEWSKI, M.; BJÖRNTORP, P.; SJÖSTROM, L.; SMITH, U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. **J Clin Invest.**, Ann Arbor, v. 72, p. 1150-1162, 1983.

KNUIMAN, J.T.; HERMUS, R.J.; HAUTVAST, J.G. Serum total and high density lipoprotein HDL cholesterol concentrations in rural and urban boys from 16 countries. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 36, p. 529-537, 1980.

LAKKA , H.M.; LAAKSONEN, D.E.; LAKKATA; NISKANEM, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality ind middle-aged men. **JAMA**, Chicago, v. 288, p. 2709-2716, 2002.

LAMBERT, M.; DELVIN, E.E.; PARADIS, G.; O' LOUGHLIN, J.; HANLEY, J.A.; LEVY, E. C-Reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population based sample of children and adolescents. **Clin Chem**, Washington, v. 50, n. 10, p. 1762-1768, 2004.

LAUER, R.M.; CONNOR, W.E.; LEAVERTON, P.E.; REITER, M.A.; CLARKE, W.R. Coronary heart disease risk factors in school children: the Muscatine study. **J Pediatr**, Cincinnati, v. 86, p. 697-706, 1975.

LEOW, M.K.; ADDY, C.L., MANTZOROS, C.S. Clinical review 159: human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome clinical presenetation, pathophysiology, and therapeutic strategies. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 88, p. 1961-1976, 2003.

LEWIS, G.F.; CARPENTIER, A.; ADELI, K. Disordered fat storage and mobilization in the pathogens of insulin resistance and type 2 diabetes. **Endocr Rev**, Baltimnore, n. 23, p. 201-229, 2002.

LOBSTEIN, T.; BAUR, L.; UAUY, R. IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obes Rev**, Oxford, suppl 1, p. 4-104, 2004.

LUDWIG, D.S.; PEREIRA, M.A.; KROENKE, C.H. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. **JAMA**, Chicago, v. 282, p. 669-672, 1999.

LYDAKIS, C.; LIP, G.H.Y. Microalbuminuria and cardiovascular risk. **Qjm**, Oxford, v. 91, p. 381-391, 1998.

LYON, C.J.; LAW, R.E.; HSUEH, W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, Springfield, v. 144, n. 6, p. 2195-2200, 2003.

MAGAREY, A.M.; DANIELS, L.A.; BOULTON, T.J. Prevalence of overweight and obesity in Australian children and adolescents: reassessment of 1985 and 1995 data against new standard international definitions. **Med J Aust**, Sydney, v. 174, p. 561-564, 2001.

MARK, A.L.; CORREIA, M.L.; RAHMOUNI, K. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. **J Hypertens**, London, v. 20, p. 1245-1250, 2002.

MARSCHNER, I. Group experiments on the radioimmunological insulin determination. **Horm Metabol Res**, Stuttgart, v. 6, p. 293-296, 1974.

MATSUBARA, M.; CHIBA, H.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Elevated serum leptin concentrations in women with components of multiple risk factor clustering syndrome. **J Atheroscler Thromb**, Tokyo, v. 7, n. 4, p. 231-237, 2000.

MATTEUS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TREACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Vienna, v. 28, p. 412-419, 1985.

MAZZA, C.S.; OZUNA, B.; KROCHICK, A.G.; ARAÚJO, M.B. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in obese Argentinean children and adolescents. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v. 18, n. 5, p. 491-498, 2005.

McLAUGHLIN, T.; ABBASI, F.; CHEAL, K.; CHU, J.; LAMENDOLA, C.; REAVEN G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 139, p. 802-809, 2003.

MOHAMED-ALI, V.; GOODRICK, S.; RAWESH, A.; KATZ, D.R.; MILES, J.M.; YUDKIN, J.S. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, p. 4196-4200, 1997.

MODAN, M.; HLKIN, H.; ALMOG, S.; ESHKOL, M.; SHEFI, M. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. **J Clin Invest.**, Ann Arbor, v. 75, p. 809-817, 1985.

MONTAGUE, C.T.; PRINS, J.B.; SANDRES, L.; ZHANG, J.; SEWTER, C.P., DIGBY, J. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, New York, v. 47, p. 1384-1390, 1998.

MONTALESCOT, G.; COLLET, J.P.; CHOSSAT R. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. **Eur Heart J**, London, v. 19, p. H11-H17, 1998.

MORENO, L.A. Fat distribution in obese and noobese children and adolescents. **J Gastroenterol Nutr**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 176-180, 1998.

MOURA, E.C.; CASTRO, C.M.; MELLIN, A.S., FIGUEIREDO, D.B.. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 499-505, 2000.

MULLER, W.H. The changes with age of the anatomical distribution of fat. **Soc Sci Med**, Oxford, v. 16, p. 191-196, 1982.

MUST, A.; JACQUES, P.F.; DALLAL, G.E.; BAJEMA, C.J.; DIETZ, W.H. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study 1922-1935. **N Engl J Med**, Andover, v. 327, p. 1350-1355, 1992.

MUST, A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? **Nutr Rev**, Boston, v. 61, p. 139-142, 2003.

NAGHAVI, M.; JOHN, R.; NAGUIB, S.; SIADATY, M.S.; GRASU, R.; KURIAN, K.C.; van WINKLE, W.B.; SOLLER, B.; LITOVSKY, S.; MADJID, M.; WILLERSON, J.T.; CASSCELLS, W. pH heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 164, n. 1, p. 27-35, 2002.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PANEL: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in children and adolescents. Bethesda, National Institutes of health, 1991.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). **JAMA**, Chicago, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

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**, Dallas, v. 106, p. 3143-3421, 2002.

NEEL, J.V. Diabetes Mellitus: "a thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? **Am J Hum Genet**, Chicago, v. 14, p. 353-362, 1962.

NESMITH, J.D. Type 2 Diabetes Mellitus in children and adolescents. **Pediatr Rev**, Evanston, v. 22, n. 5, p. 147-152, 2001.

NIH-NHLBI. **Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults**. Government Printing Office, Washington, DC, 1998.

NISKANEN, L.K.; LAAKSONEN, D.E.,K; ALFTHAN, G.; LAKKA, H.M; LAKKA, T.A.; SALONEN, J.T. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 164, n. 14, p. 1546-1551, 2004.

NUNES, J.S.; CORREIA, L. G.; CORRÊA, J.N. Insulino-resistência e aterosclerose. **Acta Med Port**, Lisboa, v. 13, p. 203-210, 2000.

NYSSONEN, K.; PORKKALA-SARATAHO, E.; KAIKKONEN, J.; SALONEN, J.T. Ascorbate and urate are strongest determinants of plasma antioxidative capacity and serum lipid resistance to oxidation in Finnish men. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 130, n. 1-2, p. 223-233, 1997.

OGDEN, C.L.; TROIANO, R. P.; BRIEFEL, R.R. Prevalence of overweight among preschool children in The United States, 1971 through 1994. **Pediatrics**, New York, v. 99, n. 4, p. E1, 1997.

OGDEN, C.L.; KUEZMARSKI, R.J.; FLEGAL, K.M.; MEI, Z.; GUO, S.; WEI, R.; GRUMMER-ATRAWN, L.M.; CURTIN, L.R., ROCHE, A.F.; JOHNSON, C.L. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for The United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. **Pediatrics**, New York, v. 109, p. 49-60, 2002.

OGURA, T.; MATSUURA, K.; MATSUMOTO, Y.; MIMURA, Y.; KISHIDA, M.; OTSUKA, F.; TOBE, K. Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. **Metabolism**, New York, v. 53, n. 4, p. 448-453, 2004.

OLIVEIRA, C.L.; MELLO, M.T.; CINTRA, I.P.; FISBERG, M. Obesidade e Síndrome Metabólica na infância e na adolescência. **Rev Nutr**, Campinas, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.

OOKUMA, M.; OOKUMA, K.; YORK, D. Effects of leptin on insulin secretion from isolated rat pancreatic islets. **Diabetes**, New York, v. 47, p. 219-223, 1998.

O'RAHILLY, S.; FAROOQI, I.S.; YEO, G.S.; CHALLIS, B.G. Minireview human obesity lessons from monogenic disorders. **Endocrinology**, Springfield, v. 144, n. 9, p. 3757-3764, 2003.

PARK, Y.W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HENSHKA, S.; CARNETHON, M.R.; HEYMSFIELD, S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the THIRD National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 163, p. 427-436, 2003.

PARK, K.G.; PARK, K.S.; KIM, M.J.; KIM, H.S.; SUH, Y.S.; AHN, J.D. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Res Clin Pract**, Amsterdam, v. 63, p. 135-142, 2004.

PARK, H.S.; LEE, K. Greater beneficial effects of visceral fat reduction compared with subcutaneous fat reduction on parameters of the metabolic syndrome: a study of weight reduction programmes in subjects with visceral and subcutaneous obesity. **Diabet Med**, London, v. 22, n. 3, p. 266-272, 2005.

PASSING, H.; BABLOK, W.A.. A new biometrical procedure for testing of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part 1. **J Clin Chem Clin Biochem**, Berlin, v.21, p. 709-720, 1983.

PEARSON, T.A.; MENSAH, G.A.; ALEXANDER, R.W.; ANDERSON, J.L., CANNON, R.O.; CRIQUI, M. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, Dallas, v. 107, p. 499-511, 2003.

PELLEYMOUNTER, M. CULLEN, M. BAKER, M. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science**, Washington, v. 269, p. 540-543, 1995.

PERLOFF, D.; GRIM, C; FLACK, J. For the writing group. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. **Circulation**, Dallas, v. 88, p. 2460-2467, 1993.

PINHAS-HAMIEL, O.;DOLAN, L.M.; DANIELS, S.R.; STANDIFORD, D.; KHOURY, P.R.; ZEITLER, P. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. **J Pediatr**, Cincinnati, v. 128, p. 608-615, 1996.

PINHO-RAMOS, A.P. **Parâmetros bioquímicos e fisiológicos relacionados à síndrome metabólica em adolescentes do sexo feminino com sobrepeso**. 2002. 89 p. Dissertação Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Júlio de Mesquita Filho – UNESP.

POPKIN, B.M. The nutrition transition in low-income countries: na emerging crisis. **Nutr Rev**, Boston, v. 52, p. 285-295, 1994.

POST, C. L.; VICTORA, C. G.; BARROS, F.C.; HORTA, B.L.; GUIMARÃES, P.R.V. Desnutrição e obesidade infantis em duas coortes de base populacional no sul do Brasil: tendências e diferenciais. **Cad Saude Publica**, Rio de Janeiro, v. 12, sup 1, p. 49-57, 1996.

PRADHAN, A.D.; MANSON, J.E.; RIFAI, N. BURING, J.E.; RIDKER, P.M. C-reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. **JAMA**, Chicago, v. 286, p. 327-334, 2001.

PRISANT, L.M; ALPERT, B.S; ROBLINS, C.B. American National Standard for nonautomated sphygmomanometers: summary report. **Am J Hypertens**, New York, v. 8, p.210-213, 1995.

RABAN, P.; SIMONCIC, R.; ZIDEKOVA, E.; OZDIN, L. Role of fasting serum C-peptide as a predictor of cardiovascular risk associated with the metabolic X-syndrome. **Med Sci Monit.**, Warsaw, v. 8, n. 3, p. CR175-CR179, 2002.

RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. Minireview, the adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Endocrinology**, Springfield, v. 144, n. 9, p. 3765-3773, 2003.

RANDLE, P.J.; GARLAND, P.B.; HALES, C.N.; NEWSHOLME, E.A. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. **Lancet**, v. 13, p. 785-789, 1963.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, Alexandria, v. 37, p. 1595-1607, 1988.

REAVEN, G.M. Insulin resistance: a chicken that has come to roost. **Ann NY Acad Sci**, New York, v. 892, p. 45-57, 1999.

REAVEN, G. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 106, p.286-288, 2002.

REN, J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. **J Endocrinol**, v. 171, p. 1-10, 2004.

REYNISDOTTIR, S.; LANGIN, D.; CARLSTROM, K.; HOLM, C.; ROSSNER, S.; ARNER, P. Effects of weight reduction on the regulation of lipolysis in adipocytes of women with upper-body obesity. **Clin Sci London**, London, v. 89, p. 421-429, 1995.

RIDKER, P.M.; MORROW, D.A. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. **Cardiol Clin**, Philadelphia, v. 21, p. 315-325, 2003.

RODRIGUEZ-MORAN, M.; SLAZAR-VASQUEZ, B.; VIOLANTE, R.; GUERRERO-ROMERO, F. Metabolic syndrome among children and adolescents aged 10-18 years. **Diabetes Care**, New York, v. 27, n. 10, p. 2516-2517, 2004.

ROSA, T.T.; PALATINI, P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. **J Hypertens**, London, v.18, n. 6, p. 645-654, 2000.

ROSENBLOOM, A. L.; JOE, J.R.; YOUNG, R. S., WINTER, W.E. Emerging epidemic of type 2diabetes in youth. **Diabetes Care**, New York, v. 22, p. 345-354, 1999.

SAGGIANI, F.; PILATI, S.; TARGHER, G.; BRANZI, P.; MUGGEO, M.; BONORA, E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. **Metabolism**, New York, v. 45, p. 1557-1561, 1996.

SALORANTA, C.; FRANSSILA-KALLUNKI, A.; EKSTRAND, A. Modulation of hepatic glucose production by non-esterified fatty acids in type 2 (non-insulin dependent) Diabettes Mellitus. **Diabetologia**, Vienna, v. 34, p.409-415, 1991.

SANTOS, R.D. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 77, supl. 3, p. 1-48, 2001.

SCHULPIS, K.; KARIKAS, G.A. Serum cholesterol and trygliceride distribution in 7767 scholl-aged Greek children. **Pediatrics**, New York, v. 101, p. 861-864, 1998.

SECHI, L.A.; CATENA, C.; CASACCIO, D.; ZINGARO, L. Lipoproteina (a), haemostatic variables and cardiovascular damage in hypertensive patients. **J Hypertens**, London, v. 18, n. 6, p. 709-716, 2000.

SHAFRIR, E. Animal models of syndrome X. **Curr Top Diabetes Res**, Cincinatti, v. 12, p. 165-181, 1993.

SHEA, S.; AYMONG, E.; ZYBERT, P., SHAMOON, H.; TRACY, R.P., DECKELBAUM, R.J.; BASCH, C.E. Obesity, fasting insulin, and C-reactive protein levels in healthy children. **Obes Res**, Silver Spring, v. 11, p. 95-103, 2003.

SHEEHAN, M.T.; MICHAEL, D.J. Metabolic complications of obesity. **Med Clin North Am**, Philadelphia, v. 84, n. 2, p. 363-385, 2000.

SHI, H.; TZAMELI, I; BJORBAER, J.S.; FLIER, S. Supressor of cytokine signaling 3 is a physiological regulator of adypocite insulin signaling. **J Biol Chem**, Baltimore, n. 279, p. 34733-34740, 2004.

SHIHABI, Z.; KONEN, J.; O'CONNOR, M. Albuminuria vs urinary total protein for detecting renal disorders. **Clin Chem**, Washington, v. 37, n. 5, p. 621-624, 1991.

SHIMOMURA, I.; HAMMER, R.E.; IKEMOTO, S., BROWN, M.S.; GOLDSTEIN, J.L. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodistrophy. **Nature**, v. 401, p. 73-76, 1999.

SICHERI, R. **Epidemiologia da Obesidade**. Rio de Janeiro: UERJ, 1998, 139 p.

SIITERI, P.K. Adipose tissue as a source of hormones. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 45, p. 277-282, 1987.

SILVA, R.C.Q.; MIRANDA, W.L.; CHACRA, A.R.; DIB, S.A. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in normal glucose tolerant brazilian adolescents with family history of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, p. 716-718, 2005.

SINAIKO, A.R.; JACOBS, D.R.; STEINBERGER, J.; MORAN, A. Insulin resistance syndrome in childhood: Associations of the euglycemic insulin clamp and fasting with fatness and other risk factors. **J Pediatr**, Cincinnati, v. 139, p. 700-707, 2001.

SINHA, R.; FISCH, G.; TEAGUE, B.; TAMBORLANE, W.V. BANYAS, B. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. **N Engl J Med**, Andover, v. 346, n. 11, p. 806-810, 2002.

SILVERSTEIN, J.H.; ROSENBLUM, A.L. Type 2 diabetes in children. **Curr Diab Rep**, Philadelphia, v. 1, p. 19-27, 2001.

SNIDERMAN, A.D.; SCANTLEBURY T.; CIANFLONE, K. Hypertriglyceridemic hyperabop: the unapprciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 135, p. 447-459, 2001.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 82, suppl IV, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Hipertensão**, São Paulo, v. 4, p. 123-159, 2004.

SRINIVASAN, S.R.; BAO, W.; WATTIGNEY, W.A.; BERENSON, G.S. Adolescent overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Study. **Metabolism**, New York, v. 45, p. 235-240, 1996.

STEELE, T.H. Hyperuricemic nephropathies. **Nephron**, New York, v. 81, s. 1, p. 45-49, 1999.

STEIN, C.J.; COLDITZ, G.A. The epidemic of obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 89, n. 6, p. 2522-2525, 2004.

STETTLER, N.; ZEMEL, B.S.; KUMANYIKA, S.; STALLINGS, V.A. Infant weight and body fat distribution in adolescents girls. **Arch Dis Child**, London, v. 77, p. 381-383, 2002.

SUNG, K.C.; KIM, B.J.; KIM, B.S.; KANG, J.H. In normoglycemic koreans, insulin resistance and adiposity are independently correlated with high blood pressure. **Circ J**, Kyoto, v. 68, p. 898-902, 2004.

TAI, E.S.; GOH, S.Y.; LEE, J.J.; WONG, M.S.; HANG, D.; HUGHES, K. Lowering the criterion for impaired fasting glucose: impact on disease prevalence and associated risk of diabetes and ischemic heart disease. **Diabetes Care**, New York, v. 27, p. 1728-1734, 2004.

TANNER, J.M.; WHITEHOUSE, R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. **Arch Dis Child**, London, v. 51, p. 170-176, 1976.

TAYLOR, R.W.; JONES, I.E.; WILLIAMS, S.M.; GOULDING, A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index 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**, Bethesda, v. 72, p. 490-495, 2000.

TUAN, C-Y; ABBASI, F. LAMENDOLA, C, McLAUGHLIN, T; REAVEN, G. Usefulness of plasma glucose and insulin concentrations in identifying patients with insulin resistance. **Am J Cardiol**, New York, v. 92, p. 606-610, 2003.

TRINDER, P. Determination of blood glucose using 4-aminophenazone as oxigen receptor. **Ann Clin Biochem**, London, v. 6, p. 24, 1969.

TROIANO, R.P.; FLEGAL, K.M.; KUCZMARSKI, R.J. Overweight prevalence and trends for childrens and adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, Seattle, v. 149, p. 1085-1091, 1995.

UCAR, B.; KILLIC, Z.; COLAK, O.; ONER, S.; KALYONCU, C. Coronary risk factors in Turkish schollchildren: randomized cross-sectional study. **Pediatr Int**, Carlton South, v. 42, p.259-267, 2000.

UNGER, R.; KREEGER, L.; CHRISTOFFEL, K.K. Childhood Obesity. Medical and familial correlates and age of onset. **Clin Pediatr**, Philadelphia, v. 29, n. 7, p. 368-373, 1990.

UWAIFO, G.L.; FALLON, E.M.; CHIN, J. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. **Diabetes care**, New York, v. 25, p. 2081-2087, 2002.

VAGUE, J.; VAGUE, P.; JUBELIN, J. A 35-year folow up of diabetogenic obesity. **Int J Obes**, London, v. 11, suppl. 2, p.38, 1987.

VERMA,S.; LI, S.H.; BADIWALA, M.V.; WEISEL, R.D.; FEDAK, P.W., LI, R.K. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. **Circulation**, Dallas, v. 105, p. 1890-1896, 2002.

VISSER, M.; BOUTER, L.M.; McQUILLAN, G.M.; WENER, M.H., HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA**, Chicago, v. 282, p. 2131-2135, 1999.

VOGESER, M.; PARHOFER, K.G. Limited preanalytical requirements for insulin measurement. **Clin Biochem**, Toronto, v. 38, p. 572-575, 2005.

VUORINEN-MARKKOLA, H.; YKI-JARVINEN, H. Hyperuricemia and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 78, p. 25-29, 1994.

WALLACE, T.M., MATTHEWS, D.R. The assessment of insulin resistance in man. **Diabet Med**, London, v. 19, p. 527-534, 2002.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in The United States, Brazil, China and Russia. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v. 75, n. 6, p. 971-977, 2002.

WARNICK, G.R.; NAGUYENT, T. ALBERS, A.A. Comparison of improved precipitation methods for quantification of high-density lipoprotein cholesterol. **Clin Chem**, Washington, v. 31, p. 217-222, 1985.

WEIR, G.C.; LEAHY, J.L. Pathogenesis of non-insulin dependent (type II). In: **Joslin's Diabetes Mellitus**. 13 th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1994, p. 240—264.

WEISS, R.; DZIURA, J.; BURGET, T.S.; TAMBORLANE, W.V.; TAKSALI, S.E.; YECKEL, C.W.; ALLEN, K.; LOPES, M.; SAVOYE, M.; MORRISON, J.; SHERWIN, R.S.; CAPRIO, S. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med**, Andover, v. 350, p. 2362-2374, 2004.

WIDLANSKY, M.E.; GOKCE, N.; KEANEY Jr, J.F.; VITA, J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 42, p. 1149-1160, 2003.

WIEGAND, S.; MAIAKOWSKI, U.; BLANKENSTEIN, O.; BIEBERMANN, H.; TARNOW, P.; GRUTERS, A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity – a problem that is no longer restricted to minority groups. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 151, n. 2, p. 199-206, 2004.

WILSON, P.W.; D'AGOSTINHO, R.B.; LEVY, D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, Dallas, v. 97, p. 1837-1847, 1998.

WINKLER, G.; KISS, S.; KETSZTHELYI, L.; SAPI, Z.; ORY, I; SALAMON, F. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. **Eur J Endocrinol**, Bristol, v. 149, n. 2, p. 129-135, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consultation on obesity**: preventing and managing in global epidemic. Geneva, 1997.

YOO, T.W.; SUNG, K.C.; SHIN, H.S.; KIM, H.S.; KIM, J.B. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. **Circ J**, Kyoto, v. 69, p. 928-933, 2005.

ZHANG, Y.; PROENÇA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, London, v. 372, p. 425-432, 1994.

ZIMMET, P.; THOMAS, C.R. Genotype obesity and cardiovascular disease – has technical and social advancement outstripped evolution? **J Intern Med**, Oxford, v. 254, n. 2, p. 114-125, 2003.

ZIMMET, P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. **Diabetologia**, Vienna, v. 42, p. 499-518, 1999.

ZIMMET, P.Z. Kelly West lecture. Challenges in diabetes epidemiology – from West to the rest. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, p. 232-252, 1992.

ZIOCHEVSKY, E.R.M. Obesidade na infância e adolescência. **Rev Paul Pediatr**, São Paulo, v. 14, n. 3, p. 50-56, 1996.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro pai, mãe ou responsável pela criança, _____

Somos da UNAERP e estamos realizando um trabalho com o objetivo de avaliar o tamanho da cintura abdominal (barriga) e a quantidade de gordura e açúcar no sangue das crianças e dos adolescentes da Escola Estadual _____, podendo conhecer, dessa maneira, a provável quantidade de gordura abdominal que é a gordura mais prejudicial para a saúde futura da criança e do adolescente bem como a quantidade de fatores de risco para doenças do coração e vasos sanguíneos. Esse projeto, portanto, tem por objetivo ser útil na prevenção das doenças do coração e vasos sanguíneos, pois através dos resultados dos exames que serão feitos na criança e no adolescente poderemos ajudá-lo encaminhando para tratamento e dando orientações para que tenha uma alimentação mais saudável.

Informamos que serão feitas medidas simples de peso, altura e da barriga com balança e fita métrica. Será feita uma única coleta de 6 mL de sangue pela manhã após jejum de 12 horas. As medidas corporais e a coleta de sangue não trarão nenhum risco para a criança ou adolescente.

Se não quiser participar, não haverá nenhum prejuízo para a criança ou adolescente.

Eu _____,
R.G. _____, abaixo assinado, tendo recebido as informações acima e ciente dos meus direitos abaixo relacionados, concordo que a criança ou adolescente participe .

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros relacionados com a pesquisa;
2. A liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e a criança ou adolescente deixar de participar no estudo sem que isso traga prejuízo à condição do seu cuidado e tratamento;
3. A segurança de que eu e a criança ou adolescente não seremos identificados e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a nossa privacidade;
4. O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar minha vontade de continuar autorizando a participação.
5. A disponibilidade de tratamento médico e a indenização que legalmente teria direito, por parte da Instituição à Saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa e;
6. Que se existirem gastos adicionais estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
7. Que o procedimento de coleta e o uso do material não trará riscos para a criança ou adolescente.
8. Que as dúvidas poderão ser esclarecidas a qualquer momento do Projeto pela Enfermeira Maria Lúcia através do telefone 672.0109 ou pela Farmacêutica Adriana Pinho através do telefone 603.6777.

Tenho ciência do exposto acima e concordo em autorizar a participação,

Ribeirão Preto (Bonfim Paulista), _____ de _____ de _____.

Adriana Pelegrino Pinho Ramos

Carlos Alberto Nogueira de Almeida

Assinatura do pai, mãe ou responsável pela criança ou adolescente



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: ANÁLISE DO TESTE "HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT" COMO PREDITOR DE RII EM ADOLESCENTES SEXO FEMININO			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) CIÊNCIAS DA SAÚDE - FARMÁCIA / MEDICINA		3. Código: 4.03 / 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 2 a 4)
5. Área(s) Temática(s) Especial (s)		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3) OBESIDADE, SOBREPESO, SÍNDROME METABÓLICA, RESISTÊNCIA À INSULINA, FADIGA DE ESTUDO			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro: Total: 150	10. Grupos Especiais: <18 anos (X) Portador de Deficiência Mental () Embrião/Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros () Não se aplica ()		
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: ADRIANA TE LÉGLINO PINHO - RAMOS			
12. Identidade: 21.674.833	13. CPF.: 138.851.538-58	19. Endereço (Rua, nº): R. PAULO HENRIQUE REIS AZEVEDO, 78	
14. Nacionalidade: BRASILEIRA	15. Profissão: Farmacêutica - Bióloga	20. CEP: 14021-240	21. Cidade: RIBEIRÃO PRETO 22. U.F. SP
16. Maior Titulação: MESTRE	17. Cargo: FARM. BIOL. RESPONSÁVEL	23. Fone: 16. 603.6777	24. Fax: 16. 603.2513
18. Instituição a que pertence: ASSOCIAÇÃO DE ENSINO DE RIBEIRÃO PRETO - UNAERP			25. E-mail: apinho@marp.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 02/04/03			
Assinatura:			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: LAC - UNAERP		29. Endereço (Rua, nº): AV. COSTA BILE ROMANO, 2201	
27. Unidade/Orgão: CURSO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS		30. CEP: 14096-380	31. Cidade: RIBEIRÃO PRETO 32. U.F. SP
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		33. Fone: 16. 603.6777	34. Fax: 16. 603.6999
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional (X) Internacional (). (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: PROF. DR. DERMEVAL DE CARVALHO Data: 02/04/03 Cargo: COORDENADOR DO CURSO CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS Assinatura:			
Assinatura			
PATROCINADOR			
36. Nome: Não se aplica (X)			
39. Endereço:			
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade:
38. Cargo/Função:		43. Fone:	44. Fax:
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: 03/04/03	46. Registro no CEP:	47. Conclusão: Aprovado (X) Data: 20/10/03	48. Não Aprovado (X) Data: 07/07/03
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / /			
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: / /		53. Coordenador: Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana Assinatura: _____	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente		55. Data Recebimento:	
55. Processo:		57. Registro na CONEP:	
58. Observações:			

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)