

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

**“ASSOCIAÇÃO DA PROTEÍNA LIGANTE DE RETINOL 4  
(RBP-4) E DA RESISTÊNCIA À INSULINA COM A  
OBESIDADE EM ESCOLARES DO ENSINO  
FUNDAMENTAL DE OURO PRETO, MINAS GERAIS”**

OURO PRETO, 2010

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

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

**“ASSOCIAÇÃO DA PROTEÍNA LIGANTE DE RETINOL 4  
(RBP-4) E DA RESISTÊNCIA A INSULINA COM A  
OBESIDADE EM ESCOLARES DO ENSINO  
FUNDAMENTAL DE OURO PRETO, MINAS GERAIS”**

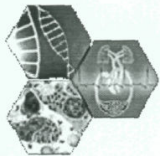
**ALUNA:** ANA PAULA PEREIRA CASTRO

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. GEORGE LUIZ LINS MACHADO COELHO

**CO-ORIENTADORA:** Profa. Dr. ANA PAULA CARLOS CÂNDIDO

**Dissertação apresentada no  
Programa de Pós-Graduação do  
Núcleo de Pesquisas em Ciências  
Biológicas da Universidade Federal  
de Ouro Preto, como parte  
integrante dos requisitos para  
obtenção do título de Mestre em  
Ciências Biológicas, área de  
concentração: Bioquímica Estrutural  
e Fisiológica**

Ouro Preto, 2010



Universidade Federal de Ouro Preto  
Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas - NUPEB  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

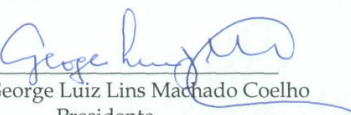


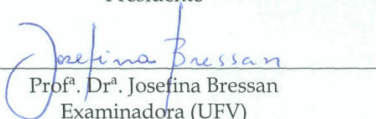
Ata da Banca Examinadora de Defesa de Dissertação Intitulada:

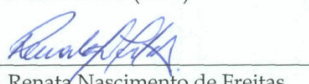
“Associação da Proteína Ligante de Retinol 4 (RBP-4) e da Resistência à Insulina com a Obesidade em Escolares do Ensino Fundamental de Ouro Preto, Minas Gerais”

Aos 21 dias do mês de maio de 2010, às 14:00h, na Sala de Seminários do Núcleo de Pesquisa em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, reuniu-se a Comissão Examinadora da Dissertação da aluna Ana Paula Pereira Castro. A defesa da tese iniciou-se pela apresentação oral feita pela candidata e, em seguida, arguição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e decidiram por aprovada a candidata. A concessão do título está condicionada ao cumprimento das demais exigências previstas no Regimento deste Programa.

Membros da Banca Examinadora:

  
Prof. Dr. George Luiz Lins Machado Coelho  
Presidente

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Josefina Bressan  
Examinadora (UFV)

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Renata Nascimento de Freitas  
Examinadora (UFOP)

DATA DA DEFESA: 21/05/2010

Este trabalho foi realizado no *Laboratório de Epidemiologia* do departamento de Ciências Médicas da Universidade Federal de Ouro Preto, com auxílio da FAPEMIG e UFOP.

---

Dedicatória

Aos meus pais **Lêoncio** e **Ana Lúcia**, meu porto seguro. Sem vocês não teria chegado até aqui.

---

Agradecimientos



- ❖ Aos meus pais **Lêncio** e **Ana Lúcia**, pelo apoio e amor incondicional.
- ❖ Ao meu orientador **Prof. Dr George Luiz Lins Machado Coelho**, pelos ensinamentos, pela paciência, confiança em mim depositada, pela acolhida no laboratório e pelo apoio. Com a sua humildade consegue passar para seus alunos muito mais do que o conhecimento científico. Obrigada pelos conselhos e amizade. “Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”
- ❖ A minha co-orientadora e amiga **Prof. Dra. Ana Paula Carlos Cândido**, por acreditar em mim, pelo respeito e amizade desde a Iniciação Científica, por me escolher no meio de tantas outras meninas para ser sua bolsista e por me deixar continuar a realizar este grandioso trabalho.
- ❖ Ao prof **Roney Luiz de Carvalho Nicolato** e sua equipe pela acolhida no LAPAC e por me ajudar na realização dos exames bioquímicos
- ❖ Ao **Ivo** pela paciência e ajuda na realização dos experimentos
- ❖ A professora **Sílvia Nascimento de Freitas** pelo auxílio, apoio, bom humor e pelas críticas sempre construtivas.
- ❖ Ao professor **Luiz Fernando** pela gentil acolhida na Escola de Farmácia.
- ❖ Aos amigos do Laboratório de Epidemiologia, **Gabriela, Marília, Júlio, Júlia, André, Cristiane e Ana Maria** pela amizade, companheirismo, por tornar o laboratório um ambiente tão agradável.
- ❖ À **Alexandra, Juliana, Aleckson, Liliane, Joseane e Cléia** pelos bons momentos compartilhados.
- ❖ Aos amigos do mestrado, **Luis Henrique, Paula Maria e Vanessa** pela convivência agradável.
- ❖ As responsáveis técnicas do laboratório de Epidemiologia **Vivian e Irisa**, pelo constante incentivo, ajuda e amizade.
- ❖ À minha irmã **Alexandra**, minha avó **Laly** e ao Tio **César** pela torcida.

- ❖ Aos **professores** do curso de **Pós-Graduação em Ciências Biológicas** pela valiosa contribuição na minha formação.
- ❖ Aos professores da **Escola de Nutrição**, pela formação profissional e por despertar em mim o interesse acadêmico.
- ❖ A **Maria Aparecida (Cida)**, secretária do NUPEB, pela dedicação e ajuda sempre constante.
- ❖ À **FAPEMIG** pela concessão do financiamento do projeto
- ❖ Aos **funcionários do transporte da UFOP** por transportar os materiais e equipamentos para escola.
- ❖ Ao **Edmar** pelo auxílio na coleta do sangue.
- ❖ A todos os **voluntários** do projeto pela ajuda na coleta de dados.
- ❖ Ao **ensino público** gratuito por me dar mais esta oportunidade.
- ❖ A todos que contribuíram para realização deste sonho.



A prevalência mundial da obesidade infantil vem apresentando um rápido aumento nas últimas décadas, sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia mundial. Uma das complicações decorrente da obesidade é a resistência à insulina, e entender os processos que levam a esta condição é importante para compreender e ter ações preventivas para o surgimento do diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. O tecido adiposo é capaz de secretar várias adipocinas que estão relacionadas com a resistência à insulina, uma delas é a proteína ligante do retinol 4 (RBP4). Estudos em camundongos mostraram que a RBP4 atua na via de sinalização da insulina inibindo a fosforilação da PI3K e suprimindo a translocação celular do GLUT-4. Alguns trabalhos envolvendo a RBP4 têm sido realizados em indivíduos eutróficos e obesos, e os resultados são bastante controversos. Foi realizado um estudo caso-controle aninhado a um estudo transversal, com o objetivo de avaliar a frequência da resistência à insulina em escolares de 7 a 14 anos residentes na cidade de Ouro Preto, e o perfil da proteína ligante de retinol 4 (RBP4) nesta população. A amostra foi composta por 222 escolares, 137 (60,4%) casos e 90 (39,6%) controles. Os casos e controles foram classificados de acordo com o percentual de gordura corporal mensurado pela bioimpedância tetrapolar. O HOMA-IR foi utilizado para avaliação da resistência à insulina. A insulina de jejum foi dosada pelo método da quimioluminescência e a RBP4 sérica pelo ELISA *sandwich*. A resistência à insulina foi observada em 24 escolares (10,8%). O percentual de escolares com alterações da RBP4 e da insulina de jejum foi 25% e 8,5%, respectivamente. Mediante a análise da regressão logística, as variáveis que melhor explicaram a ocorrência da obesidade nesta população foram a RBP-4 alta (OR: 3,11; IC: 1,46-6,55) e HOMA-IR alto (OR: 4,92 IC: 1,32-18) para  $p < 0,05$ . O sexo masculino mostrou ser um marcador de risco (OR: 2,81; IC: 1,51-5,21) ( $p < 0,05$ ). Os níveis séricos médios da RBP4 foram maiores nos indivíduos com renda familiar baixa, nas meninas que haviam passado pela menarca e naqueles com percentual de gordura corporal elevado ( $p < 0,05$ ). Após o ajuste para sexo, idade e HDL-c, os fatores que melhor explicaram a variabilidade da resistência à insulina nesta população foram o triglicérideo alterado (OR: 3,65; IC: 1,39-9,60) e o percentual de gordura corporal elevado (OR: 5,09; IC: 1,39-18,59) para  $p < 0,05$ . Concluímos que na população analisada a RBP-4 esteve associada com o percentual de gordura corporal, entretanto não foi capaz de explicar a resistência à insulina.

---

Abstract

The worldwide prevalence of childhood obesity has shown a rapid increase in recent decades, characterized as a truly global epidemic. One of the complications arising from obesity is insulin resistance, and understand the processes that lead to this condition is important to understand and take preventive actions for the emergence of type 2 diabetes and diseases cardiovasculares. O adipose tissue is capable of secreting several adipocytokines that are related to insulin resistance, one of them is the retinol binding protein 4 (RBP4). Studies in mice showed that RBP4 acts in the insulin signaling pathway by inhibiting the phosphorylation of PI3K and suppressing the cellular translocation of GLUT-4. Some studies involving RBP4 have been conducted in normal and obese individuals, and the results are quite controversial. We conducted a case-control study nested in a cross-sectional study aimed to assess the frequency of insulin resistance in schoolchildren 7-14 years living in the city of Ouro Preto, and the profile of retinol binding protein 4 (RBP4) in this population. The sample comprised 222 students, 137 (60.4%) cases and 90 (39.6%) controls. The cases and controls were classified according to the percentage of body fat measured by tetrapolar bioelectrical impedance. HOMA-IR was used to assess insulin resistance. The fasting insulin concentration was measured by the method of chemiluminescence and RBP4 serum by sandwich ELISA. Insulin resistance was observed in 24 students (10.8%). The percentage of students with changes in RBP4 and fasting insulin was 25% and 8.5% respectively. By logistic regression analysis, the variables that best explained the occurrence of obesity in this population were high RBP-4 (OR: 3.11 CI: 1.46 to 6.55) and HOMA-IR level (OR: 4,92 CI: 1.32 to 18) for  $p < 0.05$ . The male proved to be a risk marker (OR: 2.81 CI: 1.51 to 5.21) ( $p < 0.05$ ). The mean serum levels of RBP4 were higher in subjects with low family income, in girls who had passed the menarche and those with high body fat percentage ( $p < 0.05$ ). After adjusting for sex, age and HDL-c, the factors that best explained the variability of insulin resistance in this population were the amended triglyceride (OR: 3.65 CI: 1.39 to 9.60) and percentage of fat high body (OR 5.09, CI: 1.39 to 18.59) for  $p < 0.05$ . We conclude that the population analyzed RBP-4 was associated with percentage of body fat, but was unable to explain the resistance to insulin.



<b>Figura 1:</b> Associação entre gordura visceral, secreção de citocinas inflamatórias, resistência à insulina e síndrome metabólica.	14
<b>Figura 2:</b> Via de sinalização da insulina.	17
<b>Figura 3:</b> Ação da RBP4 no fluxo da glicose no músculo e no fígado.	19
<b>Figura 4:</b> Resistência à insulina mediada pela obesidade e complicações associadas.	23
<b>Figura 5:</b> Delineamento do estudo.	32
<b>Figura 6:</b> Ensaio imunoenzimático simultâneo de fase única (“sandwiche”)	36
<b>Figura 7:</b> Elisa “sandwiche”	37
<b>Figura 8:</b> Distribuição da proteína ligante de retinol 4, do percentual de gordura corporal, da ( $\geq$ insulina +1) e do (HOMA-IR +1) na população	52





<b>Quadro 1:</b> Equação preditiva para estimativa do percentual de gordura corporal.	39
<b>Quadro 2:</b> Valores de referência lipídica para faixa etária de 2 a 19 anos.	40
<b>Quadro 3:</b> Valores de glicose plasmática( em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.	41
<b>Quadro 4:</b> Classificação da pressão arterial em < 18 anos.	42
<b>Quadro 5:</b> Classificação do índice de massa corporal.	43
<b>Quadro 6:</b> Percentual de gordura corporal correspondente aos pontos de corte de IMC de acordo com sexo e idade.	44
<b>Tabela 1:</b> Descrição da subamostra em relação à população do estudo.	48
<b>Tabela 2:</b> Análise das variáveis bioquímicas, antropométricas e clínicas em escolares de 7 a 14 anos do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	51
<b>Tabela 3:</b> Distribuição do percentual de gordura corporal de acordo com as variáveis sociais, clínicas e bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	54
<b>Tabela 4:</b> Modelo de regressão logística binária para crianças e adolescentes com percentual de gordura corporal elevado e normal em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	55
<b>Tabela 5:</b> Análise bivariada para RBP4( $\mu$ g/ml) e HOMA-IR em 222 crianças e adolescentes do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	56
<b>Tabela 6:</b> Descrição da RBP4 na população segundo as variáveis socioeconômicas, clínicas e antropométricas de escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	57
<b>Tabela 7:</b> Concentração plasmática da insulina na população de acordo com as variáveis demográficas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	60

<b>Tabela 8:</b> Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	61
<b>Tabela 9:</b> Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	62
<b>Tabela 10:</b> Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis sócio-demográficas, clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	63
<b>Tabela 11:</b> Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.	64
<b>Tabela 12:</b> Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006	65
<b>Tabela 13:</b> Distribuição da resistência à insulina de acordo com as variáveis bioquímicas e antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006	66
<b>Tabela 14:</b> Distribuição da resistência à insulina de acordo com as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006	67
<b>Tabela 15:</b> Modelo da regressão logística binária para crianças e adolescentes com resistência à insulina em escolares de Ouro Preto, 2006	68



<b>Anti-RBP</b>	Anticorpo anti-RBP
<b>APAE</b>	Associação de pais e amigos dos alunos excepcionais
<b>APOE</b>	Apolipoproteína E
<b>AT</b>	Atividade Física
<b>BcC</b>	Capacidade funcional das células $\beta$ pancreáticas
<b>BIA</b>	Bioimpedância
<b>BIA-B</b>	Bioimpedância bipolar
<b>BIA-T</b>	Bioimpedância tetrapolar
<b>CC</b>	Circunferência da cintura
<b>CRH</b>	Hormônio liberador de corticotropina
<b>CRP</b>	Proteína de fase aguda
<b>CT</b>	Colesterol total
<b>DM2</b>	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
<b>EDTA</b>	Ácido etilenodiaminotetracético
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme linked Immuno Sorbent Assay</i>
<b>FFM</b>	Massa livre de gordura
<b>FRDCV</b>	Fatores de risco para as doenças cardiovasculares
<b>FSIVGTT</b>	Teste de tolerância endovenosa à glicose com amostras frequentes
<b>GC-B</b>	Gordura corporal mensurada pela bioimpedância bipolar
<b>GC-T</b>	Gordura corporal mensurada pela bioimpedância tetrapolar.
<b>GK</b>	Glicoquinase
<b>GI</b>	Glicemia
<b>GLUT-4</b>	Transportador de glicose 4

<b>GOD</b>	Glicose oxidase
<b>GPO</b>	Fosfato glicerol oxidase
<b>HDL-C</b>	<i>high density lipoprotein</i>
<b>HOMA-IR</b>	Índice de homeostase de resistência à insulina
<b>HRP</b>	<i>Horseradish peroxidase</i>
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina
<b>IGT</b>	Tolerância à glicose prejudicada
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IRS-1</b>	Substrato do receptor de insulina 1
<b>IRS-2</b>	Substrato do receptor de insulina 2
<b>IRS-3</b>	Substrato do receptor de insulina 3
<b>IRS-4</b>	Substrato do receptor de insulina 4
<b>LAPAC</b>	Laboratório piloto de análises clínicas
<b>LDL-c</b>	<i>low density lipoprotein</i>
<b>Lpl</b>	Lípase lipoproteíca
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PA</b>	Pressão arterial
<b>PAD</b>	Pressão arterial diastólica
<b>PAI-1</b>	Ativador inibidor do plasminogênio 1
<b>PAS</b>	Pressão arterial sistólica

<b>PCOS</b>	Síndrome dos ovários policísticos
<b>PEPCK</b>	Fosfoenolpiruvato carboxiquinase
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol 3-quinase
<b>POD</b>	Peroxidase
<b>RBP-4</b>	Proteína ligante de retinol 4
<b>RI</b>	Resistência à insulina
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucléico mensageiro
<b>SAT</b>	Tecido adiposo subcutâneo
<b>SBC</b>	Sociedade Brasileira de Cardiologia
<b>SBD</b>	Sociedade Brasileira de Diabetes
<b>SRI</b>	Síndrome da resistência à insulina
<b>TAD</b>	Tensão arterial diastólica
<b>TAS</b>	Tensão arterial sistólica
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral $\alpha$
<b>TNF-<math>\beta</math></b>	Fator de crescimento transformante $\beta$
<b>TTR</b>	Transtiretina
<b>VAT</b>	Tecido adiposo visceral
<b>VEGF</b>	Fator de crescimento do endotélio vascular
<b>VLDL-c</b>	<i>very low density lipoprotein</i>
<b>WHO</b>	World Health Organization

**$\alpha$ -MSH**      Hormônio estimulante  $\alpha$  melanócito





<b>Anexo 1</b>	Tabelas adicionais	100
<b>Anexo 2</b>	Questionário e termo de consentimento livre e esclarecido	103
<b>Anexo 3</b>	Parecer do Comitê de Ética nº 020/2005	142

*"Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá."*

*Ayrton Senna*

---

## SUMÁRIO

<b>1.0.Introdução</b>	6
<b>2.0.Revisão da literatura</b>	9
<b>2.1.1.Prevalência da obesidade na infância e na adolescência</b>	9
<b>2.1.2.Fisiopatologia da obesidade</b>	11
<b>2.1.3.Doenças relacionadas com a obesidade</b>	14
<b>2.2.A proteína ligante de retinol 4 (RBP4)</b>	16
<b>2.2.1.A proteína ligante de retinol 4(Breve histórico)</b>	16
<b>2.2.2.Sinalização da insulina e mecanismo de ação da proteína ligante de retinol 4 (RBP-4)</b>	17
<b>2.2.3.Principais achados clínicos envolvendo a proteína ligante de retinol 4(RBP4)</b>	20
<b>2.3.Resistência à insulina</b>	21
<b>2.3.1. Fisiopatologia da resistência à insulina</b>	21
<b>2.3.2. Diagnóstico da resistência à insulina</b>	24
<b>2.3.3. Estudos envolvendo a resistência à insulina em crianças e adolescentes</b>	25
<b>3.0.Objetivos</b>	28
<b>4.0.Materiais e Métodos</b>	30
<b>4.1.Área do estudo</b>	30
<b>4.2.População do estudo</b>	30
<b>4.3.Delineamento do estudo</b>	30
<b>4.4.Instrumento de coleta de dados</b>	33

<b>4.4.1.Amostra biológicas e dosagens bioquímicas</b>	33
4.4.1.1.Colesterol total e frações	33
4.4.1.2.Triglicerídeos	34
4.4.1.3.Glicemia de jejum	35
4.4.1.4.Insulina de jejum	35
4.4.1.5.Resistência à insulina	36
4.4.1.6.Proteína ligante de retinol 4(RBP4)	37
<b>4.4.2.Aferição da pressão arterial</b>	37
<b>4.4.3.Variáveis nutricionais</b>	38
4.4.3.1.Peso	38
4.4.3.2.Altura	38
4.4.3.3.Circunferência da cintura	38
4.4.3.4.Percentual de gordura corporal	38
4.4.3.5.Variáveis comportamentais e cor da pele	39
<b>4.4.4.Classificação das variáveis analisadas</b>	40
4.4.4.1.Lipídeos séricos	40
4.4.4.2.Glicemia de jejum	41
4.4.4.3.Proteína ligante de retinol 4 (RBP4)	41
4.4.4.4.Pressão arterial	41
4.4.4.5.Insulina	42
4.4.4.6.Resistência à insulina	42

4.4.4.7.Circunferência da cintura	42
4.4.4.8.Índice de massa corporal	43
4.4.4.9.Percentual de gordura corporal	43
4.4.4.10.Atividade física	45
4.5.Consentimento	45
4.6.Comitê de ética	45
4.7.Análise dos dados	45
5.0.Resultados	47
5.1.Descrição da população do estudo	48
5.2.Análise descritiva das variáveis bioquímicas, antropométricas e clínicas	49
5.3.Análise univariada dos fatores de risco para a obesidade	53
5.3.1.Análise da regressão logística binária	55
5.3.2.Análise bivariada para a RBP4 e HOMA-IR	55
5.4.Variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas associadas à RBP4	56
5.5.Variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas associadas à insulina e ao HOMA-IR	58
5.6.Análise univariada dos fatores de risco para a resistência à insulina e ao HOMA-IR	66
5.6.1.Análise da regressão logística binária	68
6.0.Discussão	70

<b>6.1. Marcadores de risco para a obesidade</b>	71
<b>6.2. Caracterização da RBP4 na população estudada</b>	72
<b>6.3. Caracterização da resistência à insulina na população estudada</b>	73
<b>6.4. Marcadores de risco para a resistência à insulina</b>	76
<b>7.0.Limitação do estudo</b>	79
<b>8.0. Conclusão</b>	80
<b>9.0.Perspectivas</b>	82
<b>10.Referências bibliográficas</b>	84
<b>11.Anexos</b>	99



---

## INTRODUÇÃO

## **1.0 Introdução**

A obesidade tem se tornado uma epidemia mundial, sendo também observada na faixa etária jovem. Aliado a ela surgem outras morbidades como a hipertensão, dislipidemia e a diabetes (Styne, 2001).

Em 2001 foi realizado um estudo na área urbana do município de Ouro Preto com a população a partir dos 15 anos de idade que mostrou uma alta prevalência de sobrepeso (11%); obesidade (3,9%); hipertensão leve (17,4%) e dislipidemia (6,6%) (Freitas, 2006). Outros estudos mostraram que nesta população ocorre alta frequência de alelos do gene da apolipoproteína E (APOE) e a associação do alelo 4 com maior risco para ocorrência de dislipidemia (Mendes –Lana *et al*, 2007). Foi observado também uma associação com significativa entre os níveis séricos de lipoproteína (a) e o escore de risco de Framingham (Cândido *et al*, 2007).

Diante desses resultados, em 2005, iniciou-se um estudo transversal para identificação dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares na população escolar (6 a 14 anos). Neste estudo foi observado que a prevalência do sobrepeso foi de 8,7% e de obesos foi de 6,2% e a prevalência de dislipidemia (colesterol elevado, 39,6% e LDL-c elevado, 5,8% e baixos níveis de HDL-c, 18,6%) foi alta. A prevalência da pré-hipertensão, hipertensão leve do tipo 1, hipertensão leve do tipo 2 foi de 1,2%, 1,2% e 1,5%, respectivamente. Quase metade dos indivíduos apresentaram uma combinação de dois ou três fatores de risco para doenças cardiovasculares e, ainda 8,2% desses indivíduos tinham de quatro a seis fatores de risco. Este número de fatores de risco aumentou significativamente com a idade (Cândido *et al*, 2009).

Apesar de não haver alterações da glicemia de jejum na população de escolares de Ouro Preto, este fato não significava a ausência de risco para o desenvolvimento do diabetes e outras doenças associadas. Uma das complicações decorrente da obesidade, prevalente nesta população, poderia ser a resistência à insulina, e entender os processos que levam a esta condição é importante para compreender e ter ações preventivas para o surgimento do diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Vários autores têm

observado uma prevalência elevada da resistência à insulina em populações jovens (Souza *et al*, 2004). Além desta ser um indicador de um estado pré-diabetogênico, está relacionado com o desenvolvimento da hipertensão arterial (Ferrannini, 1991).

Diante do complexo processo multifatorial das doenças cardiovasculares e da importância da adoção de medidas preventivas, faz-se necessário identificar outros marcadores de risco para as doenças cardiovasculares presentes nesta população. A proteína ligante de retinol 4 (RBP-4) tem sido considerado por alguns autores como um marcador de risco para as doenças cardiovasculares (Lee *et al*, 2007). Entretanto existem poucos trabalhos que avaliam o perfil desta proteína na população pediátrica. Sabe-se que a RBP-4 está relacionado com a resistência à insulina em animais (Yang *et al*, 2005), entretanto, os estudos em humanos ainda são controversos (Gavi *et al*, 2008; Aerbeli *et al*, 2007). A discrepância nos resultados pode ser devido a diferenças potenciais nas características dos pacientes (sexo, raça, grau de tolerância à glicose ou obesidade). Alguns autores têm sugerido que a relação da RBP-4 pode ser influenciada pela idade (Gavi *et al*, 2008).

Portanto, no presente trabalho nos propusemos a avaliar os níveis plasmáticos da proteína ligante de retinol 4 (RBP-4) e sua possível associação com a resistência à insulina e a distribuição destas frente a outras variáveis clínicas, bioquímicas, comportamentais, socioeconômicas e antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto.



## **2. Revisão da literatura**

### **2.1 Obesidade na infância e adolescência**

#### **2.1.1 Prevalência da obesidade na infância e adolescência**

A obesidade é definida como excesso de gordura corporal ou de tecido adiposo que representa risco à saúde (World Health Organization, 2003). Trata-se de uma doença complexa, com etiologia multifatorial e consequências metabólicas heterogêneas (Oliveira *et al*, 2004).

A prevalência mundial da obesidade infantil vem apresentando um rápido aumento nas últimas décadas, sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia mundial. Este fato é bastante preocupante, pois a associação da obesidade com as alterações metabólicas como a dislipidemia, a hipertensão e a intolerância a glicose, considerados fatores de risco para o diabetes *mellitus* tipo 2 e para as doenças cardiovasculares até alguns anos atrás, eram mais evidentes em adultos; no entanto, hoje já pode ser observadas na faixa etária jovem (Styne, 2001).

Na Europa, os países onde há maior prevalência de sobrepeso em adolescentes de 14 a 17 anos são no Reino Unido (21%), Espanha (21%), Grécia (22%) e Chipre (23%) (Popkin & Gordon-Larsen, 2004).

No Brasil, a Pesquisa de Orçamento Familiar realizada pelo IBGE nos anos 2002-2003, indicou que a prevalência de sobrepeso em adolescentes foi de 16,7% sendo a frequência maior em meninos do que em meninas (17,9 e 15,4%, respectivamente). A frequência de adolescentes do sexo masculino com excesso de peso foi maior nas Regiões Sul (22,6%), Sudeste (21,5%) e Centro-Oeste (19,3%) do que nas Regiões Norte (15,3%) e Nordeste (11,8%). Dentro de cada região, o problema em meninos foi mais frequente no meio urbano do que no meio rural. Em relação a obesidade, cerca de 2% dos adolescentes brasileiros foram diagnosticados como obesos, sendo 1,8% de meninos e 2,9% de meninas. Em ambos os sexos, a frequência da obesidade foi maior na Região Sul, Sudeste e Centro-Oeste do que nas Regiões Norte e Nordeste (IBGE,2006).

Há uma grande variabilidade entre os resultados de prevalência de obesidade em escolares quando comparado os diferentes estudos realizados no Brasil e no mundo. Em

Apucarana, Paraná a prevalência de sobrepeso em crianças e adolescentes foi de 24,7% entre as meninas e 21,9% entre os meninos, dos quais 5,9% e 4,1%, respectivamente, apresentavam obesidade (Guedes *et al*, 2006). Em Santos, São Paulo, a prevalência de sobrepeso em crianças foi de 15,7 % e de obesidade de 18% (Costa *et al*, 2006). Já em Belém, Pará, a prevalência de sobrepeso em crianças e adolescentes foi de 28,8% e de obesidade 36,2% (Ribas & Santana da Silva, 2009). Na cidade de São Paulo, a taxa de obesidade entre adolescentes de 10 a 14 anos, foi de aproximadamente 10% (Cintra *et al*, 2007).

### 2.1.2 Fisiopatologia da obesidade

A obesidade é de etiologia multicausal, podendo ser determinada por fatores genéticos, fisiológicos (fatores endócrino-metabólicos), ambientais (prática alimentar e atividade física) e psicológicos, que proporcionam acúmulo excessivo de energia sob a forma de gordura no organismo (WHO, 2000). O fator ambiental, caracterizado pela ingestão de alimentos de alto valor calórico, pela redução da atividade física, pela estrutura familiar e os fatores emocionais, culturais, econômicos e sociais, são cada vez mais permissivos à expressão das tendências genéticas da obesidade (Sigulem *et al*, 2000).

Além de ser o principal órgão para estoque de energia, o tecido adiposo é também capaz de sintetizar e secretar vários hormônios- as adipocinas. Estas podem estar relacionadas com o sistema imune - fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), com fatores de crescimento - fator de crescimento transformante  $\beta$  (TNF- $\beta$ ) e com proteínas da via do complemento alternativo (adipisina). Existem várias citocinas envolvidas na regulação da pressão (angiotensinogênio), da coagulação sanguínea (ativador inibidor do plasminogênio-1, PAI-1), da homeostase da glicemia (adiponectina, resistina, visfatina, leptina ) e da angiogênese ( fator de crescimento do endotélio vascular-VEGF) ( Fruhbeck *et al*, 2001).

A leptina reduz o apetite a partir da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y, e também a partir do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos (hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócito,  $\alpha$ -MSH), hormônio liberador de corticotropina (CRH) e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína (Friedmann & Halaas, 1998). Assim, altos níveis de

leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia. A leptina atua no metabolismo de lipídeos ativando a adenilatociclase, aumentando a oxidação lipídica no músculo esquelético e reduzindo a síntese de triacilglicerol no fígado (Fonseca-Alaniz *et al*, 2007). No entanto, alguns estudos mostraram que indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em magros (Considini *et al*, 1996). Esses contrastes indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal em humanos são mais complexos do que se imagina, e maiores investigações relacionadas ao gênero e à espécie são necessárias.

O fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é um imunomodulador e citocina pró-inflamatória e sua expressão e secreção estão aumentadas na obesidade. Correlaciona-se positivamente com o IMC, com seu RNAm e com o volume do adipócito. Por outro lado, correlaciona-se inversamente com o metabolismo da glicose, devido a supressão da sinalização da insulina, redução da fosforilação do receptor do substrato 1 (IRS1) e da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), com redução da síntese e translocação do GLUT-4 da membrana (Hotamisligil *et al*, 1995).

A adiponectina melhora a sensibilidade à insulina através da inibição do TNF- $\alpha$ . Existe uma correlação inversa entre a circulação do hormônio e o risco de obesidade, resistência à insulina e doença cardiovascular. Atua no metabolismo energético aumentando a oxidação de ácidos graxos, a captura e utilização da glicose no tecido adiposo e músculo esquelético e reduzindo a saída da glicose do fígado. Sendo assim este hormônio melhora o controle da glicemia, ácidos graxos livres e triacilglicerol, contribuindo para melhora da sensibilidade à insulina (Fonseca-Alaniz *et al*, 2007).

A ocorrência das complicações da obesidade depende não apenas do excesso de peso, mas também da distribuição da gordura corporal, a qual pode estar localizada na região central ou abdominal (conhecida como obesidade em forma de maçã ou andróide) ou na região inferior ou do quadril (conhecida como em forma de pêra ou ginóide) (Francischi *et al*, 2000).

A obesidade central associa-se com a dislipidemia, hipertensão, resistência à insulina/hiperinsulinemia, intolerância a glicose e diabetes *mellitus* tipo 2. Esse conjunto de anormalidades metabólicas pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (Rodriguez *et al*, 2004).

O tecido adiposo é classificado anatomicamente como tecido adiposo subcutâneo (SAT) e tecido adiposo visceral (VAT). O subcutâneo está depositado abaixo da pele, na área abdominal, glúteos e fêmur. Já o visceral se encontra perto das vísceras da cavidade abdominal, e um bom exemplo são as gorduras mesentéricas, omental e retroperitoneal. Existe um dimorfismo sexual na região de distribuição do tecido adiposo branco, com mulheres em geral tendo melhor perfil de adiposidade do que os homens e melhores taxas de SAT/VAT (Rosenbaum *et al*, 2001).

O padrão da expressão das adipocinas é diferente no tecido adiposo subcutâneo e visceral. O tecido adiposo visceral desempenha um papel importante para patogênese da doença cardiovascular devido a expressão de vários componentes envolvidos, como a IL-6, PAI-1 e glicocorticóides, enquanto o tecido adiposo subcutâneo produz muitas substâncias que exercem papel de proteção, tais como a leptina e a adiponectina, além de serem menos sensíveis aos glicocorticóides. (Wajchenberg, 2000). As adipocinas liberadas pelo tecido adiposo visceral via veia porta, tem acesso direto ao fígado, portanto, exerce grande impacto no processo inflamatório (Wajchenberg *et al*, 2009).

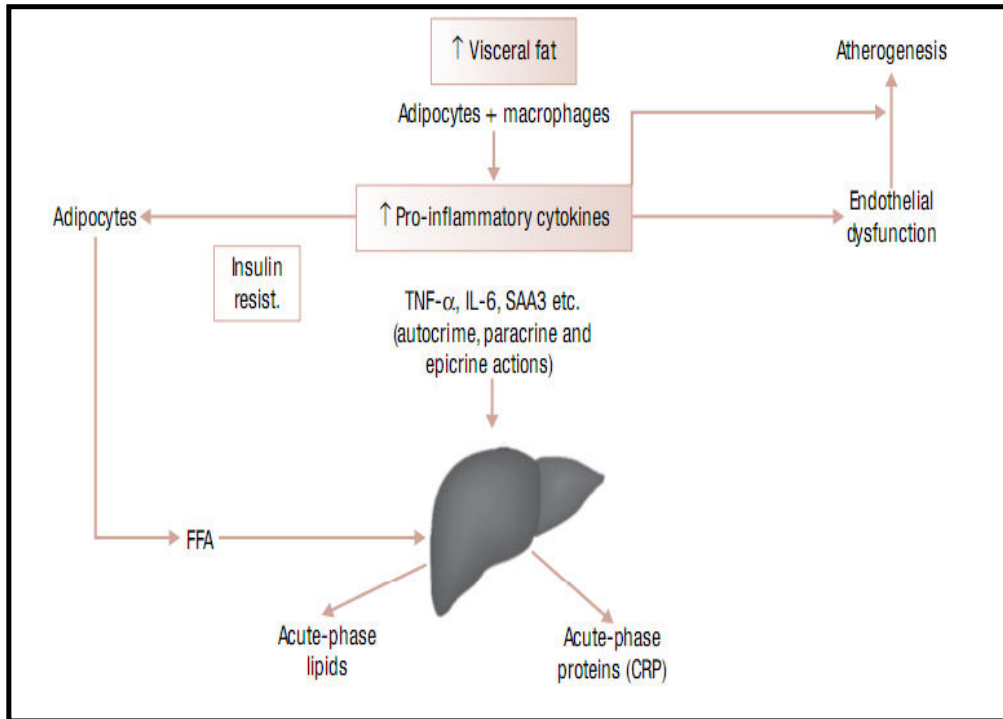
Karelis *et al* (2004) em um trabalho de revisão, observaram que aproximadamente 20% da população estavam obesas, entretanto, eram metabolicamente saudáveis, pois apesar de apresentarem alto índice de massa corporal (IMC), apresentavam baixo percentual gordura visceral e alta sensibilidade a insulina. Por outro lado, 18% da população estavam com peso normal ou em leve sobrepeso (metabolicamente obeso com peso normal), com alto percentual de gordura visceral, baixo IMC, baixa sensibilidade à insulina e altos níveis de ácidos graxos livres, além do mais, apresentavam severas anormalidades metabólicas.

As adipocinas liberadas pelos depósitos viscerais exercem grande efeito nos carboidratos hepáticos e no metabolismo de lipídeos, estimulando a liberação de proteínas de fase aguda no fígado (como as CRP, um reagente inespecífico de fase aguda que serve como indicador sistêmico da inflamação) (Yang & Smith, 2007).

Recentes estudos mostraram a associação da obesidade abdominal com o aumento da quantidade de macrófagos no tecido adiposo (Kamei *et al*, 2006). Estes macrófagos estão envolvidos na secreção de várias citocinas inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-6) atuando de maneira endócrina e parácrina, contribuindo para o estado permanente dos baixos níveis de inflamação em obesos. A figura 1 ilustra a associação entre o tecido



adiposo visceral, secreção das adipocinas inflamatórias, resistência à insulina e síndrome metabólica.



Fonte: Wajchenberg *et al.*, 2009.p.147

**Figura 1:** Associação entre gordura visceral, secreção de citocinas inflamatórias, resistência a insulina e síndrome metabólica. As adipocinas secretadas pelo tecido adiposo de indivíduos obesos podem promover a infiltração de macrófagos e a acumulação de tecido adiposo no espaço subendotelial. Estes macrófagos secretam várias citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, PAI-1) que agem de maneira parácrina e endócrina levando ao estado permanente de baixa inflamação no indivíduo obeso. Este estado inflamatório está relacionado com as doenças cardiovasculares levando a lesões endoteliais favorecendo a formação de ateromas.

### 2.1.3 Doenças relacionadas com a obesidade

A obesidade está associada a algumas das mais prevalentes doenças crônicas não-transmissíveis na sociedade moderna como a hipertensão, dislipidemias, diabetes e doenças cardiovasculares (Vendrell *et al*, 2004).

O desenvolvimento do diabetes *mellitus* apresenta maior probabilidade de ocorrência em adultos quando o IMC está acima de 35. O risco de seu desenvolvimento

pode estar elevado em até 93 vezes em mulheres e em 42 vezes em homens (Jung, 1997).

No desenvolvimento do diabetes, o tecido adiposo atua aumentando a demanda por insulina; os pacientes obesos desenvolvem resistência a esta, o que ocasiona aumento na glicemia e, conseqüente hiperinsulinemia. No entanto, a sensibilidade do tecido adiposo pode permanecer alta, o que sugere que a lipogênese possa estar favorecida. Em alguns casos, essa resistência pode ser atribuída à diminuição na concentração de receptores de insulina, ou em falha no mecanismo de trânsito celular (Francischi *et al*, 2000, Cook *et al*, 2003).

O conjunto de desordens metabólicas e de complicações vasculares decorrentes da obesidade é denominado Síndrome Metabólica, Síndrome X ou Síndrome de Resistência à Insulina (SRI) (Francischi *et al*, 2000). Segundo a WHO (2000), a síndrome metabólica nos adultos é caracterizada por diabetes/tolerância prejudicada à glicose ou resistência à insulina e pelo menos dois dos seguintes itens: dislipidemias, hipertensão, microalbuminúria e obesidade. O **European Group for the Study of Insulin Resistance** inclui resistência à insulina ou hiperinsulinemia no diagnóstico da SRI e mais duas destas condições: glicemia de jejum elevada, dislipidemia, hipertensão e obesidade central. O **National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III** inclui qualquer uma das três condições: glicemia de jejum elevada, hipertigliceridemia, baixo HDL-c, hipertensão e obesidade central. Portanto todas as três definições para o diagnóstico da SRI incluem a hipertensão e alterações dos lipídeos séricos e duas delas a adiposidade central (Steinbeck, 2004).

Higgins *et al* (2001) sugerem que em crianças, o percentual de gordura corporal superior a 33% e circunferência da cintura acima de 71 cm funcionam como bons indicadores de um perfil metabólico de risco. Da mesma forma, a circunferência da cintura, em um estudo conduzido por Moreno *et al* (2002), foi o melhor preditor da presença da síndrome metabólica em crianças.

A síndrome da resistência à insulina apresenta difícil caracterização na adolescência, uma vez que a puberdade está associada com modesta resistência à insulina, que é compensada pelo aumento da secreção e concentrações séricas deste hormônio (Molnár, 2004). Acredita-se que a resistência ocorra pelo aumento da adiposidade total característica desta fase, modificações da distribuição da gordura

corporal, liberação do hormônio do crescimento (efeitos antagônicos à insulina), aumento das concentrações do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e liberação de leptina. Nos adolescentes obesos os mecanismos compensatórios à resistência estão diminuídos e os riscos associados ao excesso de peso estão aumentados (Roemmich *et al*, 2002).

## **2.2 A proteína ligante de retinol 4 (RBP-4)**

### **2.2.1 A proteína ligante de retinol 4 (RBP-4): Breve histórico**

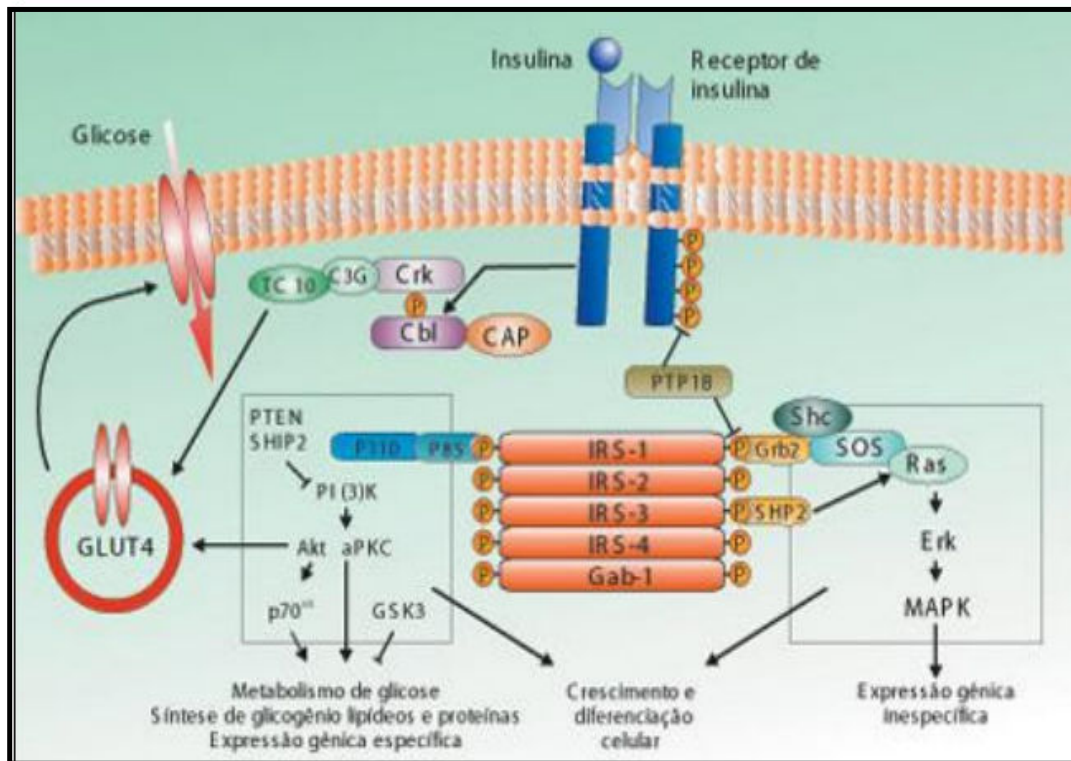
Há quatro décadas quando a RBP4 foi caracterizada por Kanai *et al* (1968), sabia-se somente que era transportadora do retinol, produzida pelo hepatócito e transportada para tecidos extra hepáticos. Zovich *et al* (1992) demonstraram que a expressão diferencial da secreção da RBP4 e a expressão do gene estão associados com a adipogênese.

Entretanto, o papel da RBP4 como mediador da resistência à insulina foi reconhecido somente recentemente, através da sua relação com o transportador de glicose 4 (um transportador crítico da glicose sensível à insulina) e a sensibilidade à insulina em tecidos alvos. Trata-se de uma adiponectina com o papel de aumentar a resistência à insulina em músculos e a gliconeogênese hepática e pode ser o mediador central da resistência à insulina induzida pela obesidade em camundongos e humanos (Yang *et al*, 2005).

Hoje é sabido que a RBP4 produzida pelos hepatócitos, circula na corrente sanguínea ligada ao retinol e transtiretina (TTR) (Blaner, 1989). Evidências sugerem que a TTR estabiliza a concentração da RBP4 na circulação através da diminuição da excreção renal e que a formação do complexo RBP4-TTR no plasma é crítico para a manutenção da proteína ligante de retinol (Raila *et al*, 2007; Monaco, 2000). Entretanto, nem toda RBP4 sérica está ligada ao retinol e a TTR. Esta ligação pode ser afetada por vários fatores como a vitamina A sérica, resposta de fase aguda, desnutrição protéico-calórica, doenças hepáticas e falência renal (Pee & Dary, 2002). Além do fígado, outro órgão que possui um papel importante na produção desta proteína é o tecido adiposo. (Tsutsumi *et al*, 1992).

## 2.2.2 Sinalização da insulina e mecanismo de ação da proteína ligante de retinol (RBP4)

Para entendermos os mecanismos moleculares da ação da proteína ligante de retinol 4 (RBP4), se faz necessário descrever como a insulina transmite seu sinal no meio intracelular. Isto é apresentado na figura 2.



Fonte: Carvalheira *et al.*, 2002. p. 420

**Figura 2:** Via de sinalização da insulina. O receptor de insulina é uma tirosina quinase que se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como as proteínas IRS, Shc e Cbl. Após a fosforilação essas proteínas se ligam a outras moléculas de sinalização através de seus domínios SH2, resultando na ativação de vias de sinalização intracelular como a via da PI 3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 via CAP/Cbl. Essas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, coordenando e integrando o metabolismo intermediário.

O receptor da insulina é uma proteína heterotetramérica com atividade quinase, composta por duas subunidades  $\alpha$  e duas  $\beta$ , unidas por pontes dissulfeto. A subunidade

$\alpha$  contém o domínio de ligação da insulina, enquanto a subunidade  $\beta$  possui uma atividade tirosina quinase estimulada por este hormônio (Cheatham & Kahn, 1995).

Quando a insulina interage com as subunidades  $\alpha$  do receptor, ocorre um estímulo para que as subunidades  $\beta$  adquiram atividade quinase, acarretando mudanças conformacionais e autofosforilação das mesmas em múltiplos resíduos de tirosina, aumentando ainda mais sua atividade quinase. Em seguida, as subunidades  $\beta$  fosforilam vários substratos protéicos em tirosina (White & Kahn, 1994).

O primeiro substrato a ser caracterizado foi o substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1). Atualmente, outros substratos já foram identificados (Carvalho *et al*, 2002).

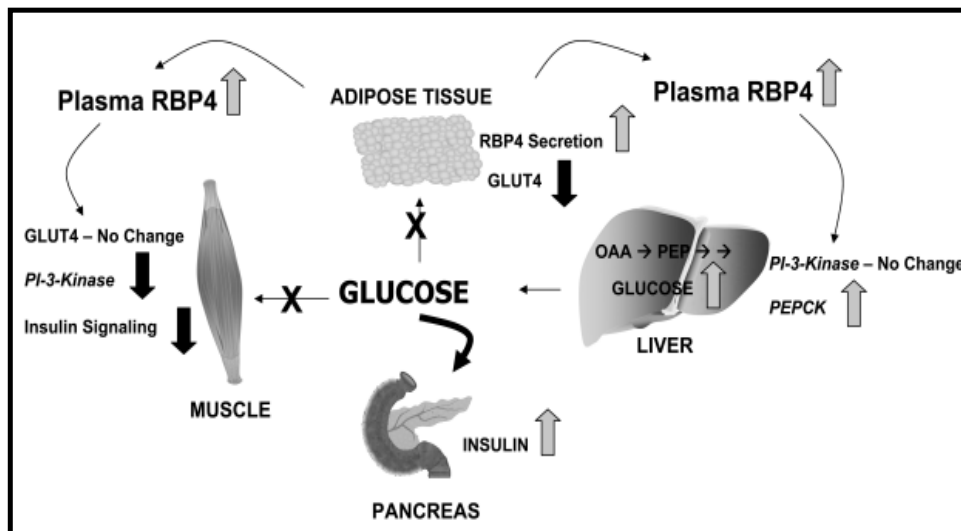
A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para certas proteínas, com destaque para a fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase). Esta enzima é primordial para o transporte da glicose e é considerada como elo entre o IRS-1 e os efeitos metabólicos da insulina. A PI 3-quinase é constituída de duas subunidades: uma regulatória (p85) que permite sua ligação ao IRS e uma catalítica (p110). A ativação da PI 3-quinase está associada ao desencadeamento de diversos processos metabólicos como o aumento da translocação do GLUT-4, uma proteína transmembrana, responsável por aumentar a captação da glicose (White & Kahn, 1994).

Existem cinco tipos de transportadores de glicose, porém, o GLUT-4 é o único dependente da insulina, e está localizado nas células dos tecidos muscular, hepático e adiposo (Shepherd & Kahn, 1999).

A expressão do GLUT-4 é reduzida em adipócitos, mas não no músculo esquelético de animais e humanos com obesidade e diabetes tipo 2 (Shepherd & Kahan, 1999).

O GLUT-4 age como um sensor de glicose nos adipócitos, em resposta a ausência do carboidrato secretam adipocitocinas como a RBP4 para restringir a entrada do carboidrato no músculo esquelético e aumentar a sua saída pelo fígado, aumentando assim o nível da glicose circulante. Não se sabe se é o nível de expressão do GLUT-4 ou a extensão do influxo de glicose no adipócito que desencadeia a sinalização para secreção da proteína. Entretanto é sabido que a concentração sanguínea da RBP4 e do seu RNA mensageiro no tecido adiposo não são os mesmos em todos os modelos de resistência à insulina (Yang *et al*, 2005).

Yang *et al* (2005) investigaram a ação da insulina em enzimas que atuavam antes da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) em camundongos que super expressavam a RBP4 no músculo, nos que não expressavam a proteína, e em camundongos normais. A fosforilação do substrato PI3K esteve aumentada após a injeção de insulina em camundongos normais, por outro lado, a atividade quinase reduziu em 30% naqueles camundongos que super expressavam a RBP4 no músculo. Os autores propuseram que a RBP4 diminui a fosforilação da tirosina estimulada pela insulina no receptor do substrato 1 da insulina (IRS1). A PI3K não foi afetada pela RBP4 no fígado, entretanto, quando camundongos receberam injeção da RBP4, ocorreu aumento na expressão de RNA<sub>m</sub> da enzima gliconeogênica fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Portanto o efeito diabético provocado pela RBP4 circulante ocorre por mecanismos diferentes no fígado e no músculo. A figura 03 ilustra os principais achados do trabalho de Yang *et al*, 2005.



Fonte: Wolf, Phil, 2007

**Figura 3:** Revisão do mecanismo de ação da RBP4 derivada do tecido adiposo no fluxo da glicose no músculo e no fígado. Estudos recentes mostraram que a síntese e secreção da proteína ligante de retinol 4 (RBP4) pelo tecido adiposo desempenha um papel importante na homeostase da glicose. O aumento da secreção da RBP4 derivada do tecido adiposo na circulação reduz a entrada da glicose dependente da insulina pelo tecido muscular mediante a atenuação da sinalização da insulina nas células musculares por meio da redução da atividade da fosfatidilinositol 3-quinase (PI-3-quinase) e fosforilação do substrato 1 do receptor da insulina (IRS-1), que são componentes necessários da via de sinalização da insulina. Em contrapartida, no fígado, a RBP-4

não afeta a PI-3-quinase, mas atua aumentando a expressão da enzima PEPCK, que resulta no aumento da saída da glicose hepática que eleva a glicose plasmática.

Ost *et al* (2007) ao tratar adipócitos humanos com RBP4, também observaram que a sinalização da insulina estava prejudicada no substrato IRS1, da mesma maneira que os adipócitos de pacientes com diabetes tipo 2.

### **2.2.3 Principais achados clínicos envolvendo a proteína ligante de retinol (RBP4)**

Cho *et al* (2006) ao investigar a relação entre concentração plasmática da RBP4 e vários parâmetros metabólicos em humanos, encontraram que a proteína ligante de retinol esteve aumentada em indivíduos com intolerância a glicose e diabetes tipo 2, quando comparado com os indivíduos com tolerância normal a glicose, entretanto, não foi observado diferenças entre a concentração plasmática da proteína em indivíduos com intolerância ao carboidrato e diabéticos. Além disto, observaram associação entre o sexo, glicemia de jejum, circunferência da cintura e resistência a insulina.

Em um estudo que investigou a associação entre o nível da RBP4 sérica e a resistência à insulina em adolescentes obesos e não obesos, foi observado que os valores da RBP4 eram maiores entre os obesos. Esta proteína esteve positivamente correlacionada com índices de adiposidade (índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura quadril), pressão arterial sistólica e diastólica, índice de tolerância a glicose (glicose de jejum, insulina, modelo de homeostase de resistência à insulina-HOMA-IR) e perfil lipídico (colesterol total e triglicérides). Como neste estudo a concentração da RBP4 associou-se de forma positiva e significativa com tradicionais fatores de risco cardiovasculares e/ ou componentes da síndrome metabólica, esta foi considerada como um marcador para risco cardiovascular (Lee *et al*, 2007).

Outros trabalhos têm sugerido que a gordura visceral está associada com níveis sanguíneos de RBP4. Homens não-obesos com alto teor de gordura visceral tiveram maiores valores de pressão arterial sistólica, glicose, insulina de jejum, HOMA-IR, colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol, RBP4 sérica e níveis significativamente mais baixos de HDL-colesterol, quando comparados com não-obesos com baixo teor de gordura visceral. Obesos com baixo teor de gordura visceral tiveram menores níveis de

RBP4 e menor número de fatores associados com a síndrome metabólica, quando comparado com obesos com alto teor de gordura visceral. Além disto, a RBP4 esteve positivamente relacionada com a circunferência da cintura e gordura abdominal visceral (Lee *et al*, 2007).

Mudanças no estilo de vida podem alterar os níveis séricos da proteína ligante de retinol. Crianças obesas após participarem de um programa para perda de peso tiveram uma redução dos níveis séricos da proteína (Reinehr *et al*, 2008). Resultados semelhantes foram encontrados por Graham *et al*, 2006.

Lee *et al* (2008) observaram que mulheres com síndrome dos ovários policísticos (PCOS) apresentavam níveis séricos de RBP4 significativamente maiores ( $p < 0,01$ ) quando comparado com mulheres com ausência da doença. A RBP4 esteve relacionada com a resistência à insulina tanto nos casos como nos controles. O perfil dos lipídeos séricos associou-se de forma independente com a adiposidade e correlacionou-se com os níveis de RBP4 em pacientes com síndrome do ovário policístico.

Hermisdorff *et al* (2009) observaram que a ingestão de nutrientes com impacto no estresse oxidativo, como o selênio, e determinadas característica do estilo de vida, como o hábito de fumar, podem modular as concentrações de RBP4.

## **2.3 Resistência à insulina**

### **2.3.1 Fisiopatologia da resistência à insulina**

Na resistência à insulina, a produção da glicose hepática fica alterada e há diminuição do *clearance* da glicose nos órgãos alvos (Roemmich *et al*, 2002). Pode envolver o metabolismo dos carboidratos, assim como o dos lipídeos, sendo caracterizada por hiperinsulinemia associada à normo ou hiperglicemia (Krentz, 1996). Pode se apresentar sem manifestação clínica, às vezes precedendo em muitos anos o aparecimento de diabetes *mellitus*, o qual ocorreria quando o pâncreas não mais tivesse condições de secretar a quantidade de insulina necessária para compensar esta resistência e manter o indivíduo euglicêmico (Voss *et al*, 2003).



Estudos têm identificado a resistência à insulina como um fator preditor independente de diabetes *mellitus* tipo 2 (Facchini *et al*, 2001; Resnick *et al*, 2003) e doença cardiovascular (Golden *et al*, 2002; Pirgon & Kivrak, 2007), sendo que a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade e a dislipidemia estão frequentemente associados a ela (Bloomgarden, 2004).

A hiperinsulinemia também pode ser um dos fatores predisponentes às doenças cardiovasculares, tendo em vista que aumenta a síntese de lipoproteína de muito baixa densidade, VLDL-colesterol, o que leva à hipertrigliceridemia, além de favorecer o transporte arterial de colesterol e aumento da síntese de lipídeos endógenos. Pode contribuir para formação de ateromas através da síntese de colágeno nas células da parede vascular e formação de placas de lipídeos nas artérias, elevando a probabilidade de ocorrência de problemas cardiovasculares (Francischi *et al*, 2000).

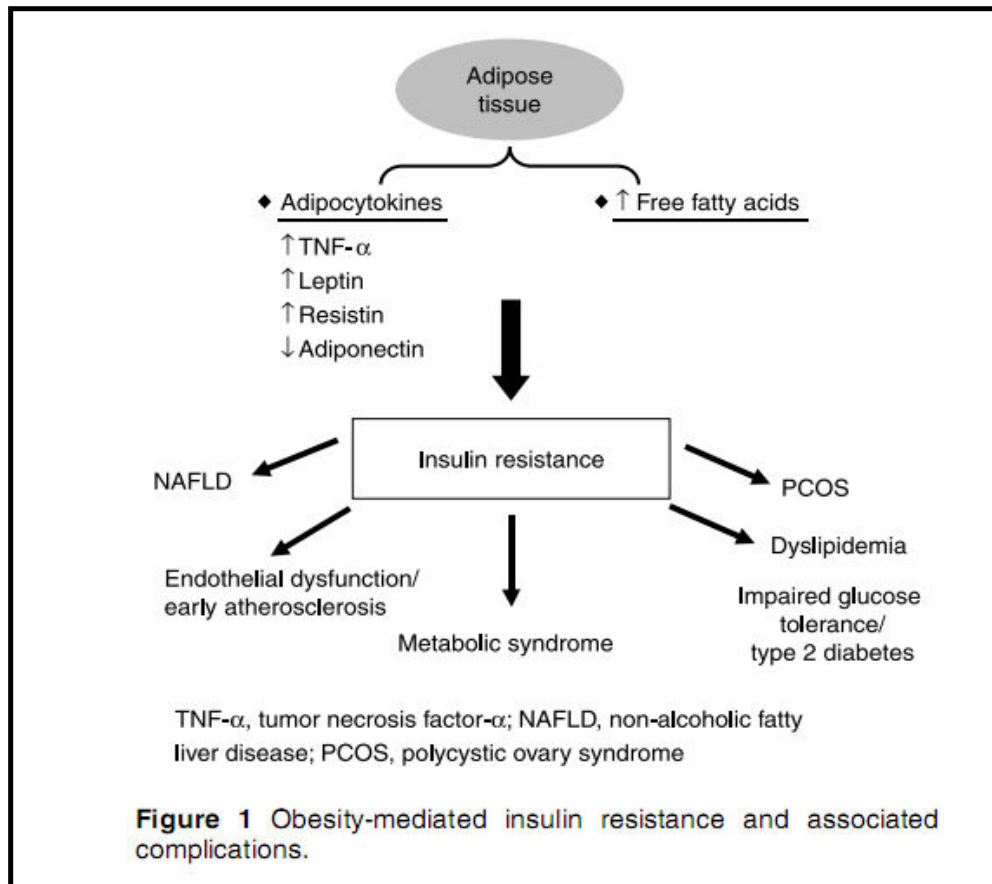
Entender o processo de desenvolvimento de resistência à insulina é crucial para compreender e ter ações preventivas contra o surgimento do diabetes do tipo 2. Hoje em dia já se sabe que a resistência à insulina acontece em vários tecidos envolvidos com seus efeitos metabólicos. No tecido muscular há uma menor captação de glicose induzida por insulina; no fígado, há maior produção de glicose e gliconeogênese, no tecido adiposo, a captação de glicose está diminuída (Kahn, 1994)

A resistência à insulina pode ser resultado de vários defeitos na cascata de sua sinalização, como a redução da síntese ou aumento da degradação de componentes do sistema, inibição da fosforilação da tirosina presente no receptor da insulina, de interações de componentes do sistema com as proteínas inibitórias, ou alterações da taxa de diferentes proteínas na cascata da fosforilação (Matthaei *et al*, 2000; Biddinger & Kahan, 2006).

A obesidade representa o principal fator de risco para desenvolvimento da resistência à insulina em crianças e adolescentes. Aproximadamente 55% da variância na sensibilidade a insulina em crianças pode ser explicada pela adiposidade total, após ajustada para outros fatores de confusão como sexo, idade, etnia e estágio puberal (Caprio & Taborlone 1994).

O tecido adiposo exerce papel importante na patogênese da insulina através da liberação de vários metabólitos, hormônios e adipocitocinas que podem afetar diferentes

etapas da sinalização da insulina (Chiarelli & Macravecchio, 2008). A figura 4 ilustra os principais fatores associados com a resistência à insulina.



**Fonte:** Chiarelli, Macravecchio, 2008

**Figura 4:** Resistência à insulina mediada pela obesidade e complicações associadas. A obesidade na infância está associada com o aumento do risco para várias complicações metabólicas, como a resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). A resistência à insulina é a alteração metabólica mais comum relacionada à obesidade, e representa uma ligação importante entre a obesidade e outras alterações metabólicas como as complicações cardiovasculares.

Estudos recentes mostram que a proteína ligante de retinol 4 (RBP4) correlaciona-se com a resistência à insulina em indivíduos obesos, assim como aqueles com intolerância à glicose (IGT) ou diabetes *mellitus* tipo 2, logo, a mensuração desta proteína pode ser útil na análise da resistência à insulina (Graham *et al*, 2006).

Em crianças obesas a composição da dieta pode ser um fator adicional para promover e/ou agravar a resistência a insulina. Estudos em animais e com humanos sugerem que a dieta rica em lipídeos e baixa em fibras pode levar ao aumento do risco de desenvolvimento desta patologia (Canete *et al*, 2007).

### 2.3.2 Diagnóstico da resistência à insulina

A estimativa quantitativa da resistência insulínica pode ser obtida por vários métodos, porém o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico é considerado o padrão-ouro, embora seja de difícil realização, especialmente em crianças, e necessita de uma equipe especializada, sendo difícil na prática clínica em geral (Uwaifo *et al*, 2002). Outro método para se mensurar a resistência à insulina (RI) e capacidade funcional das células  $\beta$  pancreáticas (B $\beta$ C) é o teste de tolerância endovenosa à glicose com amostras frequentes- Frequent Sample IV Glucose Tolerance Test (FSIVGTT). Estes métodos proporcionam uma mensuração direta desses parâmetros, uma vez que analisam os efeitos de uma quantidade pré-determinada de insulina exógena administrada ao indivíduo, além de mensurar a quantidade de insulina metabolizada pelos tecidos periféricos durante a estimulação com insulina (Vasques *et al*, 2007)

O *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA) é um modelo matemático que tem correlação positiva e altamente significativa com o *clamp* e, tem sido cada vez mais utilizado não só em estudos epidemiológicos, mas também na prática clínica (Mattews *et al*, 1985; Voss *et al*, 2003). Desde a sua descrição inicial em 1985 (Mattews *et al*, 1985), HOMA-IR (*the homeostasis model assessment of insulin resistance index*), ou simplesmente HOMA, tem sido validado, ou seja, tem demonstrado resultados equivalentes aos obtidos pela técnica do *clamp*, em diversas populações adultas (Bonora *et al*, 2000; Ikeda *et al*, 2001) e também em populações pediátricas (Gungor *et al*, 2004; Uwaifo *et al*, 2002).

### **2.3.3 Estudos envolvendo a resistência à insulina em crianças e adolescentes**

A resistência à insulina é caracterizada pela diminuição da capacidade da insulina em estimular o uso da glicose pelo músculo e tecido adiposo, e pela supressão da produção e liberação da glicose hepática (Matthaei *et al*, 2000).

Bao *et al* (1996) avaliaram prospectivamente os níveis de insulina plasmática em crianças (5-9 anos) e em adultos (17-23 anos) da população do *Bogalusa Heart Study* e observaram as conseqüências de níveis elevados em relação ao perfil lipídico e à pressão arterial. Após 8 anos de acompanhamento, verificou-se que a prevalência de obesidade foi 72% maior nos indivíduos que apresentavam níveis de insulina persistentemente elevados, e os casos de hipertensão e dislipidemia foram de 2,5 a 3,0 vezes maiores, respectivamente, para estes indivíduos.

Estudos realizados em adultos sugerem um importante efeito do excesso de peso no desenvolvimento da resistência à insulina, e a relação significativa desta no desenvolvimento de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares (FRDCV) (Foy *et al*, 2006). Em crianças e adolescentes foi encontrada associação entre o sobrepeso/obesidade e o aumento da resistência à insulina, assim como uma relação adicional da RI ao risco elevado de desenvolver FRDCV (Atabek *et al*, 2007).

Um estudo multicêntrico americano com 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou a existência da diminuição da tolerância à glicose em 25% e 21%, respectivamente, sendo que 4% dos adolescentes eram diabéticos tipo 2. O índice de resistência à insulina foi um forte preditor para a diminuição da tolerância à glicose, confirmando que na infância, a resistência à insulina associada com a hiperinsulinemia são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da diminuição da tolerância à glicose em crianças obesas (Styne, 2001).

Ao verificar a prevalência dos FRDVs e da RI em um grupo de crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade num Hospital Pediátrico na cidade do Porto, Gaya *et al* (2008) encontraram que a prevalência de crianças e adolescentes que apresentaram valores elevados de RI foi de 31% sendo maior no sexo feminino (36%)

do que no sexo masculino (23,5%). A atividade física não se associou de forma significativa com a RI. Os participantes que apresentaram valores elevados de RI ( $\text{HOMA-IR} \geq 3,16$ ) apresentaram valores médios superiores de IMC, perímetro da cintura, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) e valores inferiores de HDL e do peso ao nascer.

---

### 3.Objetivos

### 3.0 Objetivos

O objetivo geral desse estudo consistiu em avaliar os níveis séricos da proteína ligante de retinol 4 (RBP4) e a frequência da resistência à insulina em escolares de (7 a 14 anos) residente na cidade de Ouro Preto, Minas Gerais

Os objetivos específicos constituíram em:

1. Determinar os fatores de risco associados com a obesidade em crianças e adolescentes.

**Hipótese:** Os níveis plasmáticos de insulina elevados, o HOMA-IR alto, alterações dos lipídeos séricos, e outras variáveis sócio-econômicas, clínicas bioquímicas e antropométricas são fatores de risco para obesidade nesta população?

**Justificativa:** A associação entre obesidade e dislipidemia, observada em adultos, também tem sido documentada em crianças e adolescentes (Steinberger & Daniels, 2003). O excesso de peso em crianças está significativamente, associado à resistência insulínica, perfil lipídico alterado e elevada pressão sanguínea no início da fase adulta (Steinberger *et al*, 2001; Steinberger & Daniels, 2003).

2. Descrever as concentrações plasmáticas da proteína ligante de retinol (RBP-4) em crianças e adolescentes e avaliar uma possível associação da RBP4 com as variáveis antropométricas, de composição corporal, clínicas bioquímicas e comportamentais.

**Hipótese:** Os níveis plasmáticos desta proteína na população estudada estão alterados em escolares com excesso de gordura corporal, com pressão sanguínea e glicemia alterada?

**Justificativa:** Estudos realizados em populações adultas mostraram que os níveis plasmáticos desta proteína estão aumentados em indivíduos que apresentam determinadas características como a obesidade (Lee *et al*, 2008), alterações nos lipídeos séricos (Lee *et al*, 2007) e na pressão arterial (Graham *et al*, 2006). Reinehr *et al* (2008) encontraram que os níveis séricos da RBP-4 são significativamente maiores em crianças obesas, quando comparada com as eutróficas. Entretanto, outros trabalhos realizados em

populações pediátricas mostraram que a proteína correlaciona-se negativamente com o IMC (Kanaka-Ganteibein *et al*, 2008). Estes mesmos autores observaram que os hormônios sexuais poderiam influenciar os níveis séricos desta proteína, portanto a presença da menarca pode ser um fator importante para explicar um possível aumento da RBP4 nas adolescentes. A pressão arterial está relacionada com a resistência à insulina (Ferrannini, 1991) e a esta por sua vez com os níveis séricos de RBP4. Níveis aumentados de RBP4 influenciam a homeostase da glicose no fígado e, como consequência o transporte e o fornecimento da glicose para os tecidos periféricos ficariam prejudicados (Yang *et al*, 2005). Portanto alterações metabólicas podem estar presentes em indivíduos com RBP4 aumentada.

3. Avaliar a frequência da resistência a insulina na população estudada e se esta está relacionada com os níveis séricos da proteína ligante de retinol bem como com outras variáveis bioquímicas, clínicas, comportamentais e antropométricas.

**Hipótese:** Será que os escolares que têm alterações nos níveis séricos de RBP4 são resistentes à insulina?

**Justificativa:** Estudos têm identificado a resistência a insulina como um fator preditor independente de diabetes *mellitus* tipo 2 (Facchini *et al*, 2001; Resnich *et al*, 2003) e doença cardiovascular (Golden *et al*, 2002; Pirgon; Kivrak, 2007), sendo que a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade e a dislipidemia estão frequentemente associados a ela (Bloomgarden, 2004). Outros trabalhos mostram que a proteína ligante de retinol 4 (RBP4) correlaciona-se com a resistência a insulina em sujeitos com obesidade, assim como aqueles com intolerância a glicose (IGT) ou diabetes *mellitus* tipo 2 (Graham *et al*, 2006).



---

#### 4. Materiais e Métodos

## **4.0 Materiais e Métodos**

### **4.1. Área do estudo**

A área do estudo foi a sede do Município de Ouro Preto, Minas Gerais, situado a 98 Km da região metropolitana de Belo Horizonte, no quilômetro 40 da Rodovia dos Inconfidentes. Apresenta altitude média de 1116 m e temperatura entre 15° a 28° C. A cidade de Ouro Preto apresentava, na época do estudo, uma população de aproximadamente 9.730 crianças e adolescentes na faixa etária de 6 a 14 anos, matriculados em escolas públicas e escolas particulares (INEP, 2003).

### **4.2. População do estudo**

Este estudo foi realizado em todas as escolas do ensino fundamental de Ouro Preto com crianças e adolescentes de 6 a 14 anos de idade. Foram excluídas as escolas em que o tamanho amostral fosse inferior a cinco. Também não foram incluídas as crianças e adolescentes da Associação de Pais e Amigos dos Alunos Excepcionais (APAE).

### **4.3. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo caso-controle aninhado a um estudo transversal. Nesse estudo foi utilizada uma subamostra (n=222) do material biológico coletado dos voluntários desse inquérito. Para cada caso foi selecionado um controle que apresentasse a mesma idade e mesmo nível socioeconômico. A partir dos critérios adotados, os possíveis controles foram numerados e selecionados através de ferramenta de amostragem do Epi Info (Figura 5).

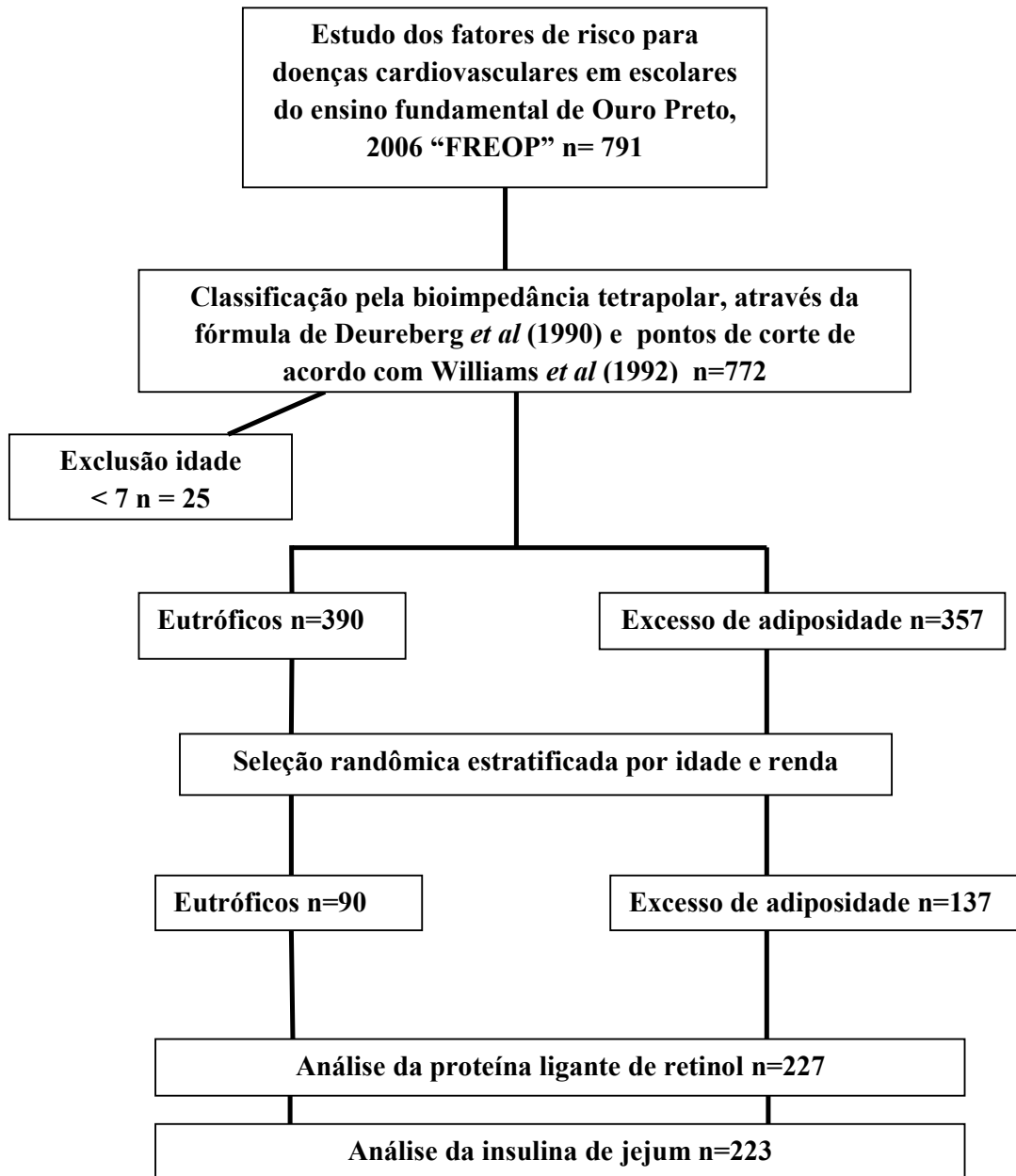


Figura 5: Delineamento do estudo

## 4.4. Instrumento de coleta de dados

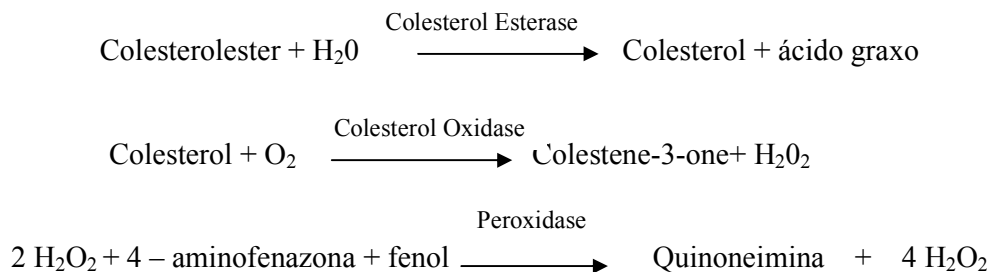
### 4.4.1 Amostras biológicas e dosagens bioquímicas

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

As seguintes dosagens bioquímicas foram realizadas: colesterol total e frações (HDL e LDL), triglicérides, glicose e insulina de jejum e a proteína ligante de retinol (RBP4). Os procedimentos foram normatizados no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) (credenciado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas), a fim de uniformizá-los durante o período de execução do estudo. Isto incluiu: se as pessoas estavam em jejum ou não, métodos de calibragem, métodos analíticos, procedimentos de controle de qualidade interna e externa.

#### 4.4.1.1. Colesterol total e frações

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



Para a dosagem do HDL-c, as amostras foram inicialmente tratadas com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio, ocorrendo a precipitação das lipoproteínas contendo apo B.

Após a centrifugação, o colesterol da fração HDL, que permaneceu no sobrenadante, foi dosado como descrito para o colesterol total.

O LDL foi obtido através da equação de FRIEDEWALD para os indivíduos com as concentrações de triglicérides abaixo de 400mg/dL.

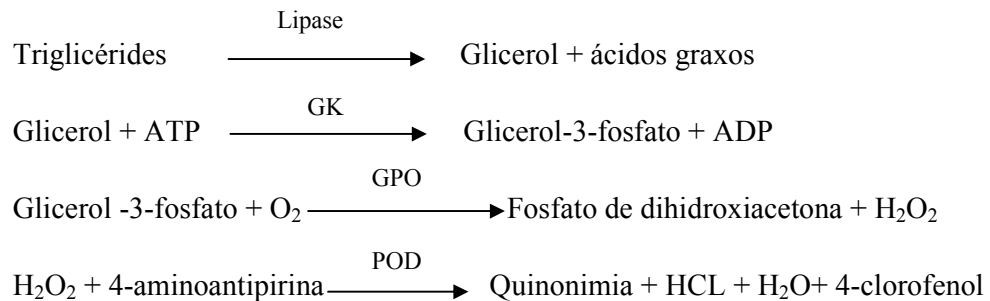
$$\text{LDL} = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

Onde:

$$\text{VLDL} = \text{triglicérides} / 5$$

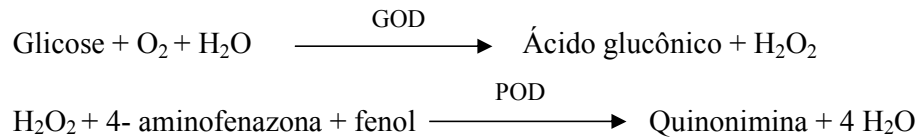
#### **4.4.1.2. Triglicerídeos**

A dosagem de triglicérides foi realizada pelo método enzimático colorimétrico com fator clareante de lípideos (In Vitro Diagnóstica). Os triglicerídeos foram determinados após hidrólise enzimática com lipase segundo sequência de reações descritas abaixo:



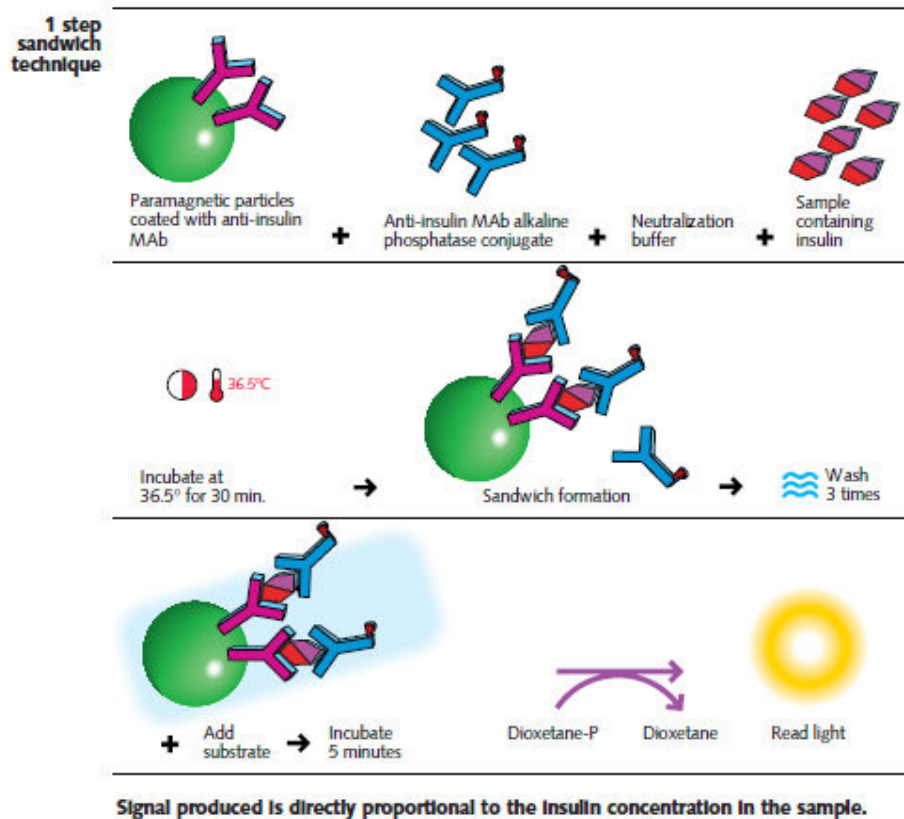
#### 4.4.1.3. Glicemia de jejum

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



#### 4.4.1.4. Insulina de jejum

Para dosagem da insulina de jejum foi utilizado o teste “Access Ultrasensitive Insulin” (*Acess® Immunoassay System*), um imunoensaio quimioluminescente com partículas paramagnéticas para determinação quantitativa dos níveis de insulina no soro e plasma humanos (EDTA) utilizando os Sistemas de Imunoensaio Access, de acordo com o diagrama abaixo (Figura 6).



**Figura 6:** Ensaio imunoenzimático simultâneo de fase única (“sandwich”)

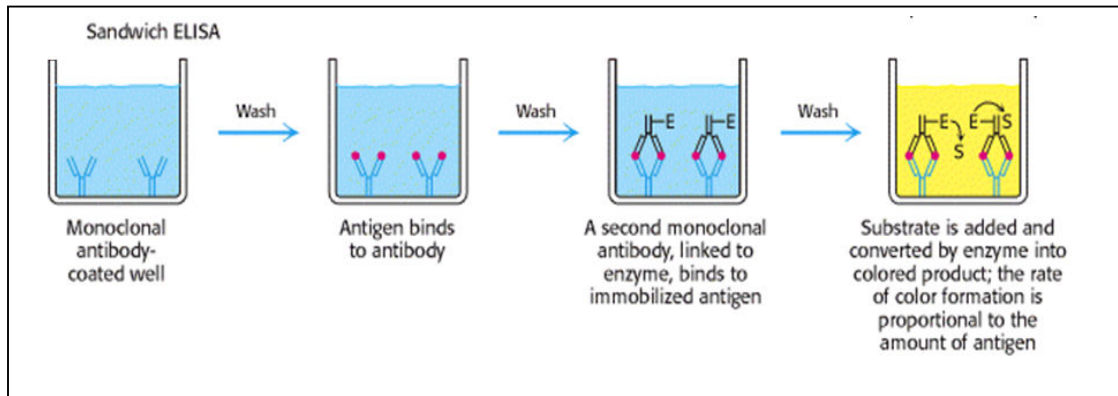
A produção de luz é diretamente proporcional à concentração de insulina na amostra. A quantidade de analito foi determinada a partir da curva de calibração multiponto armazenada no sistema.

#### 4.4.1.5. Resistência à insulina

O grau da resistência à insulina foi estimado pelo modelo de homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) como descrito por Matthews *et al* (1985). *HOMA-IR* foi calculada pela fórmula: *glicose plasmática de jejum (mmol/l) X insulina plasmática de jejum (mU/l) / 22,5*.

#### 4.4.1.6. Proteína ligante de retinol (RBP4)

Para dosagem da proteína ligante de retinol (RBP4) foram utilizados kits da ELISA da *Immunology Consultants Laboratory*. O teste é do tipo sanduíche e apresenta alta sensibilidade (Figura 7).



**Fonte:** Goldsby *et al*, 2002, *Kuby Immunology*, p.162.

**Figura 7:** Elisa sanduwich

Anticorpos anti-RBP contidos na parede da placa, após adição do antígeno (soro contendo RBP), se ligam ao conjugado contendo uma enzima peroxidase (HRP), que degrada o substrato.

#### 4.4.2. Aferição da pressão arterial

Três aferições alternadas da pressão arterial foram realizadas nas escolas utilizando o aparelho oscilométrico OMRON 705CP, com o indivíduo sentado e o braço esquerdo estendido na altura do coração. O manguito foi adequadamente colocado de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital e a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A espessura da braçadeira foi verificada para se adequar ao diâmetro do braço da criança ou do adolescente. Posteriormente, em outro dia, para os indivíduos com níveis pressóricos alterados, nova medida foi realizada utilizando o aparelho aneróide, perfazendo desse modo duas medições em ocasiões diferentes (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2002).



### **4.4.3. Variáveis nutricionais**

#### **4.4.3.1. Peso**

O peso foi aferido na balança TANITA® BF-542 com bioimpedância e capacidade máxima de 136 Kg e precisão de 0,5Kg. Os indivíduos foram pesados em pé, descalços, sem adornos metálicos e com roupas leves.

#### **4.4.3.2 Altura**

A estatura foi aferida por meio do estadiômetro de campo da marca WCS, com escala em centímetros e a precisão de um milímetro, com o indivíduo adequadamente encostado no aparelho. Os escolares foram colocados de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente, sendo que a leitura foi feita no milímetro mais próximo quando o esquadro móvel acompanhando a haste vertical encostava-se à cabeça do indivíduo.

#### **4.4.3.3. Circunferência da cintura**

A circunferência de cintura foi aferida por fita métrica simples e inelástica, acima da crista ilíaca e abaixo da última costela. A medida foi realizada com o indivíduo em pé, com os braços afastados do tronco, em expiração.

#### **4.4.3.4. Percentual de gordura corporal.**

O percentual de gordura corporal foi mensurado pelo método da bioimpedância bipolar, pela balança TANITA® (BIA-B) sendo medida diretamente no aparelho para a faixa etária crianças e pelo aparelho de impedância bioelétrica tetrapolar (BIA-T) (Quantum II, RJL System).

A análise da composição corporal por meio da bioimpedância elétrica (BIA) é baseada na condução de uma corrente elétrica indolor, de baixa intensidade, aplicada ao organismo por meio de cabos conectados a eletrodos ou superfícies condutoras, que são

colocadas em contato com a pele. A impedância é dada pelos valores de resistência (medida da oposição pura ao fluxo de corrente através do corpo) e reactância (oposição ao fluxo de corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular) (Kyle *et al*, 2004; Lobstein *et al*, 2004). A impedância é baixa no tecido magro, onde se encontram, principalmente, os líquidos intracelulares e eletrólitos, e alta no tecido adiposo (Román *et al*, 1999).

Os aparelhos disponíveis para este tipo de avaliação fornecem os valores de massa de gordura, massa magra e água corporal por meio de equações preditivas ajustadas para sexo, idade, peso, altura e nível de atividade física (Rezende *et al*, 2007). No nosso estudo optamos por utilizar a equação proposta por Deurenberg *et al* (1990) como descrita no Quadro 01.

Quadro 01: Equação preditiva para estimativa do percentual de gordura corporal

Idade	Equações preditivas <sup>1</sup>	% de Gordura Corporal
Meninos e Meninas de 7-9 anos	$FFM = 0,640 H^2/I + 4,83$	
Meninas de 10-12 anos e meninos de 10-15	$FFM = 0,488 H^2/I + 0,221 W + 0,1277 H - 14,7$	$[(W - FFM) / W] \times 1000$
Meninas $\geq 13$ anos	$FFM = 0,258 H^2/I + 0,375W + 6,3 S + 0,105H - 0,164 A - 6,5$	

FFM: Massa livre de Gordura; H: Altura (cm); I: impedância bioelétrica (I= resistência<sup>-1/2</sup> + reactância<sup>-1/2</sup>); W= Peso(Kg); S: Sexo (meninos =1, meninas =0) A= Idade (anos)

#### 4.4.3.5. Variáveis comportamentais e cor da pele

Foram obtidas informações sobre a frequência e tipo de atividade física através de entrevistas face a face com os estudantes e/ou responsável. Em relação à cor da pele,

os escolares se auto definiram como tendo pele branca, morena clara, morena escura ou preta.

#### 4.4.4. Classificação das variáveis analisadas

##### 4.4.4.1. Lipídeos Séricos

As alterações dos lipídeos séricos foram analisadas pelos valores de referência para crianças e adolescentes de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia-Quadro 02 (Giuliano *et al*, 2005). Foram considerados como risco os escolares que apresentavam lipídeos séricos dos valores limítrofes.

Quadro 02: Valores de referência lipídica para faixa etária de 2 a 19 anos.

<b>Lipídeos</b>	<b>Desejáveis (mg/dL)</b>	<b>Limítrofes (mg/dL)</b>	<b>Aumentados (mg/dL)</b>
CT	< 150	150-169	≥ 170
LDL-c	< 100	100-129	≥ 130
HDL-c	≥ 45		
Triglicerídeos	< 100	100-129	≥ 130

**Fonte:** I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e adolescência ( Giuliano *et al*, 2005)

##### 4.4.4.2. Glicemia de jejum

O diagnóstico de diabetes *mellitus* foi obtido através dos valores de glicose plasmática e os critérios estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Diabetes – Quadro 02 (SBD,2007).

Quadro 03: Valores de glicose plasmática (em mg/dL) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia Normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes melito	≥ 126	≥ 200	≥ 200 + sintomas clássicos***

\*\*Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.

Fonte: Diretrizes SBD, 2007

#### 4.4.4.3. Proteína Ligante de Retinol (RBP4)

Por não existir pontos de corte definidos para esta proteína, e por ainda ser escasso o seu estudo em crianças e adolescentes, foi utilizado para esta população o percentil da distribuição da proteína ligante de retinol (RBP4). Foi adotado como ponto de corte, níveis séricos maiores ou iguais ao percentil 75 ( $\geq 1,92 \mu\text{g/ml}$ ).

#### 4.4.4.4. Pressão arterial

A hipertensão arterial foi considerada quando os valores de pressão arterial foram iguais ou superiores ao percentil 95; entre os percentis 90 e 95, como limítrofes e valores abaixo do percentil 90 como normotensão de acordo com a estatura e idade, segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia- Quadro 04 (Mion Júnior *et al*, 2006). Foram considerados como risco os escolares que apresentavam pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima do percentil 90.

Quadro 04: Classificação da pressão arterial em &lt; 18 anos

<b>Pressão sistólica e diastólica (mmHg)</b>	<b>Percentil</b>
Ótima	< 90
Pré-hipertensão	90-95
Hipertensão estágio 1	>95-99
Hipertensão estágio 2	>99

**Fonte :** V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial ( Mion Júnior *et al*, 2006)

#### **4.4.4.5 Insulina**

O ponto de corte adotado para a insulina foi o proposto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005), sendo considerado aumentado valores  $\geq 15 \mu\text{U/ml}$ .

#### **4.4.4.6. Resistência à insulina**

O teste da homeostase da resistência a insulina (HOMA-IR) foi utilizado para determinar resistência a insulina. Os pontos de corte adotados foram:  $\geq 2,5$  para crianças de 7 a 11 anos (Madeira *et al*, 2008)  $\geq 3,16$  para as de 12 a 14 anos (Keskin *et al*, 2005).

#### **4.4.4.7. Circunferência da Cintura**

Por não existir pontos de corte definidos para crianças e adolescentes, foi utilizado para essa população o percentil da distribuição da circunferência da cintura. Foi adotado como pontos de corte valores da circunferência da cintura  $\geq$  percentil 75, como proposto por Fernández *et al*, 2004.

#### 4.4.4.8. Índice de massa corporal IMC

O critério utilizado para avaliar o índice de massa corporal por idade foi o proposto pelo WHO (2007) (Quadro 05).

Quadro 05: Classificação do índice de massa corporal por idade (5-19 anos)

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Percentil</b>
Baixo Peso	< P5
Eutrofia	≥ P5 e < P85
Risco de sobrepeso	≥ P85 e < P97
Sobrepeso	≥ P97

**Fonte:** World Health Organization, 2007

#### 4.4.4.9. Percentual de Gordura Corporal

O percentual de gordura corporal bipolar foi classificado de acordo com os pontos de corte proposto por Taylor *et al*, 2002. A proposta desses autores foi identificar o nível de adiposidade em crianças e adolescentes que denotam sobrepeso e obesidade. A distribuição do percentual de gordura corporal foi baseada nos valores correspondentes ao  $IMC \geq 25$  e  $IMC \geq 30$  para crianças e adolescentes de 3-18 anos como demonstrado a seguir:

Quadro 06: Percentual de gordura corporal correspondente aos pontos de corte de IMC de acordo com sexo e idade<sup>1</sup>

Age (y) <sup>2</sup>	BMI $\approx$ 25 <sup>3</sup>		BMI $\approx$ 30 <sup>4</sup>	
	Males	Females	Males	Females
3	20 (19, 21)	21 (19, 21)	26 (25, 29)	26 (25, 27)
4	18 (17, 19)	20 (19, 21)	25 (23, 27)	26 (25, 27)
5	18 (17, 19)	20 (19, 21)	24 (23, 27)	26 (25, 27)
6	18 (17, 19)	21 (20, 22)	26 (25, 28)	28 (27, 29)
7	18 (17, 19)	22 (21, 23)	28 (26, 31)	31 (30, 32)
8	19 (18, 20)	24 (23, 25)	30 (28, 33)	34 (33, 36)
<u>9</u>	<u>20 (19, 21)</u>	26 (25, 27)	<u>33 (31, 36)</u>	37 (36, 39)
10	21 (20, 22)	28 (27, 29)	35 (32, 37)	41 (39, 43)
11	22 (21, 23)	30 (29, 31)	36 (33, 38)	43 (42, 46)
12	22 (21, 23)	32 (31, 33)	35 (33, 38)	46 (44, 48)
13	23 (21, 23)	33 (32, 34)	35 (32, 37)	46 (45, 49)
14	23 (21, 23)	34 (33, 35)	34 (31, 36)	46 (45, 49)
15	22 (21, 23)	34 (33, 35)	32 (29, 34)	46 (44, 49)
16	22 (20, 23)	34 (33, 36)	30 (27, 32)	45 (43, 48)
17	21 (19, 22)	34 (33, 36)	28 (25, 31)	43 (42, 46)
18	20 (19, 22)	34 (33, 36)	27 (24, 30)	42 (41, 46)

<sup>1</sup> Média; Entre parênteses está o IC de 95%.

<sup>2</sup> Calculado para a idade do meio do ano (exceto para idade de 18 anos).

<sup>3</sup> IMC de cada idade que é equivalente para o IMC de 25 na idade de 18 anos, como calculado por Cole *et al*, 2000.

<sup>4</sup> IMC de cada idade que é equivalente para o IMC de 30 na idade de 18 anos, como calculado por Cole *et al*, 2000.

**Fonte:** Taylor *et al*, 2002.

Por exemplo: Um indivíduo do sexo masculino de 9 anos com o percentual de gordura corporal bipolar de 18% foi classificado como eutrófico. Para o sexo masculino e a idade de 9 anos o ponto de corte para sobrepeso foi o percentual de gordura corporal  $\geq$  20% e para obesidade  $\geq$  33%.

Para o percentual de gordura corporal mensurado pela bioimpedância tetrapolar, foi utilizado os pontos de corte proposto por Williams *et al*, 1992, sendo considerados os

valores de percentual de gordura corporal de 30% para meninas e 25% para meninos para definição de risco.

#### **4.4.4.10. Atividade Física**

A classificação de sedentarismo foi avaliada segundo o Center for Disease Control, que caracteriza como sedentários os indivíduos que realizam menos de 300 minutos/ semana de atividade física (CDC, 2006).

#### **4.5 Consentimento**

Aos responsáveis legais e diretores do estabelecimento de ensino, depois de informados sobre os objetivos da pesquisa, o protocolo e os procedimentos a serem realizados, bem como os riscos e benefícios da participação no estudo, foram solicitados consentimentos de participação por escrito (Anexo 02). Escolhidas as instituições e obtendo-se a autorização dos pais ou responsáveis, foram estabelecidas formas adequadas de abordagem das crianças de maneira que não comprometessem o andamento e rotina das atividades escolares. Os exames só foram realizados com a presença dos pais, responsáveis legais ou quando a criança apresentava o termo de consentimento autorizando a realização do estudo.

#### **4.6 Comitê de ética**

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Ouro Preto (parecer nº 2004/46) (Anexo 03).

#### **4.7 Análise dos dados**

Inicialmente foi realizada a análise de consistência para verificar a coerência dos dados (valores muito alto ou baixo), e a integridade desses dados (existência de erros de digitação e a ausência de dados).



Foi calculado a média, o desvio padrão e a mediana dos níveis séricos de RBP4, insulina de jejum e dos valores obtidos após o cálculo do HOMA-IR para verificar o tipo de distribuição. As variáveis que não tiveram distribuição normal (insulina de jejum e HOMA-IR) foram transformadas para logaritmo(concentração +1).

O teste “t” de Student pareado foi utilizado para verificar se existiam diferenças entre as duplicatas das análises da insulina de jejum e da proteína ligante de retinol.

Em seguida as variáveis contínuas foram categorizadas de acordo com os critérios clínicos das sociedades brasileiras de Cardiologia, de Diabetes e de acordo com os critérios internacionais para a obesidade. Para as variáveis que ainda não possuíam pontos de corte estabelecidos, foram utilizadas as informações contidas na literatura ou então foi utilizado o critério dos percentis.

Para verificar os fatores de risco associados à obesidade, foi realizada a comparação das proporções de cada um dos atributos das variáveis demográficas, clínicas, bioquímicas, antropométricas e comportamentais, utilizando o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e a razão de chance (OR) para avaliar a magnitude das associações.

Foi construído um modelo de regressão logística binária para identificar os fatores de risco independentes para a obesidade, e para resistência à insulina, ajustada pelos possíveis fatores de confusão. As variáveis entraram no modelo quando apresentavam na análise univariada  $p \leq 0,20$ . Para as variáveis significativas no modelo final foi realizada a análise bivariada para o cálculo da *odds ratio* ajustada, a fim de avaliar um possível efeito dose resposta.

Para determinar como a RBP4, insulina e a HOMA se distribuíram em relação às variáveis dicotômicas (sexo, faixa etária, maturação sexual entre outras) foi realizada a análise de variância para comparação das médias.

Finalmente, para determinar a distribuição da resistência à insulina de acordo com as mesmas variáveis citadas acima, incluindo a RBP4, foram realizados os teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e a razão de chance (OR).

As diferenças entre os valores foram considerados estatisticamente significativas para valor de  $p \leq 0,05$ . As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS (versão 13,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



## 5.0 Resultados

### 5.1. Descrição da população

A amostra utilizada no estudo possui características demográficas e socioeconômicas semelhantes à população de origem, com exceção do sexo e percentual de gordura corporal (Tabela 01). A diferença observada quanto ao sexo e percentual de gordura corporal se deve ao fato destas duas variáveis estarem relacionadas e a amostra ter priorizado os indivíduos com risco de obesidade.

**Tabela 01:** Descrição da subamostra em relação à população do estudo

Variáveis <sup>§</sup>	FREOP n (%)	Subamostra n(%)	p <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			
Feminino	398 (52,2)	135 (59,2)	0,002
Masculino	365 (47,8)	93 (40,8)	
<b>Faixa etária</b>			
7-11	474 (59,9)	128 (56,1)	0,30
12-14	317 (40,1)	100 (43,9)	
<b>Cor da pele</b>			
Branca	105 (14,5)	30 (13,8)	0,08
Miscigenada	596 (82,1)	179 (82,5)	
Preta	25 (3,4)	8 (3,7)	
<b>Escola</b>			
Municipal	411 (53,8)	119 (52,2)	0,38
Estadual	300 (39,3)	98 (43)	
Particular	53 (6,9)	11 (4,8)	
<b>Renda<sup>b</sup></b>			
>4 salários	95(14)	28 (13)	0,47
1-4 salários	517 (76)	171 (79,5)	
< 1 salário	68 (10)	16 (7,5)	

<sup>a</sup> $\chi^2$  Person; <sup>b</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar de vido à falta de dado.

## 5.2. Análise descritiva das variáveis bioquímicas, antropométricas e clínicas

Os histogramas com a distribuição da proteína ligante de retinol 4, do percentual de gordura corporal, da concentração da insulina e do HOMA-IR na população estão apresentados na figura 8.

Na tabela 02 está apresentada a análise descritiva das variáveis bioquímicas, clínicas e antropométricas.

A média dos valores de triglicérides séricos nos escolares foi de 81,96 mg/dl, da glicemia de jejum foi de 83,47 mg/dl e da insulina foi 6,60  $\mu$ U/ml. Os valores médios da RBP-4 foi igual a 1,53  $\mu$ g/ml, e a razão entre média e mediana igual a 1. O percentual de escolares que apresentavam RBP4 abaixo do percentil 25 ( $< 1,05 \mu\text{g/mL}$ ) foi de 23,2%, entre o percentil 25 e 50 ( $\geq 1,05$  e  $< 1,52 \mu\text{g/mL}$ ) foi de 26,3%. Aproximadamente 25% dos escolares apresentavam níveis séricos de RBP4 entre o percentil 50 e 75 ( $\geq 1,52$  e  $< 1,92 \mu\text{g/mL}$ ), 14,2% entre o percentil 75 e 90 ( $\geq 1,92$  e  $< 2,2 \mu\text{g/mL}$ ) e 10,8% acima do percentil 90 ( $\geq 2,2 \mu\text{g/mL}$ ). Portanto, aproximadamente 25% dos escolares apresentaram a RBP4 alta.

A distribuição dos níveis de insulina de jejum foi assimétrica, com níveis séricos médios de 7,17  $\mu$ U/ml (DP=5,88) e mediana de 5,48, com razão entre mediana e média de 0,76. O percentual de crianças e adolescentes com insulina abaixo do percentil 25 ( $< 4,26 \mu\text{U/ml}$ ) foi de 24,8%. Aproximadamente 25,2% se encontravam entre o percentil 25 e o percentil 50 ( $\geq 4,26$  e  $< 6,45 \mu\text{U/ml}$ ), 25,2% entre o percentil 50 e 75 ( $\geq 6,45$  e  $< 9,77 \mu\text{U/ml}$ ), 14,9% entre o percentil 75 e 90 ( $\geq 9,77$  e  $< 15,48 \mu\text{U/ml}$ ) e 9,9% acima do percentil 90 ( $\geq 15,48 \mu\text{U/ml}$ ). Após a transformação logarítmica da base 10 dos níveis de insulina acrescidos de uma unidade, a distribuição aproximou-se da curva de Gauss, onde a média do logaritmo ( $\log_{10}$  de insulina +1) foi igual a 0,83 mg/dl (DP=0,25), agora com razão entre média e mediana de 1,02 (Figura 9). Portanto, todas as análises estatísticas para essa variável foram realizadas utilizando a transformação logarítmica da concentração da insulina, entretanto, nas tabelas estão apresentados os dados do anti-

log ([ ] de insulina +1). O nível sérico de insulina aumentado foi observado em 19 escolares (8,5%).

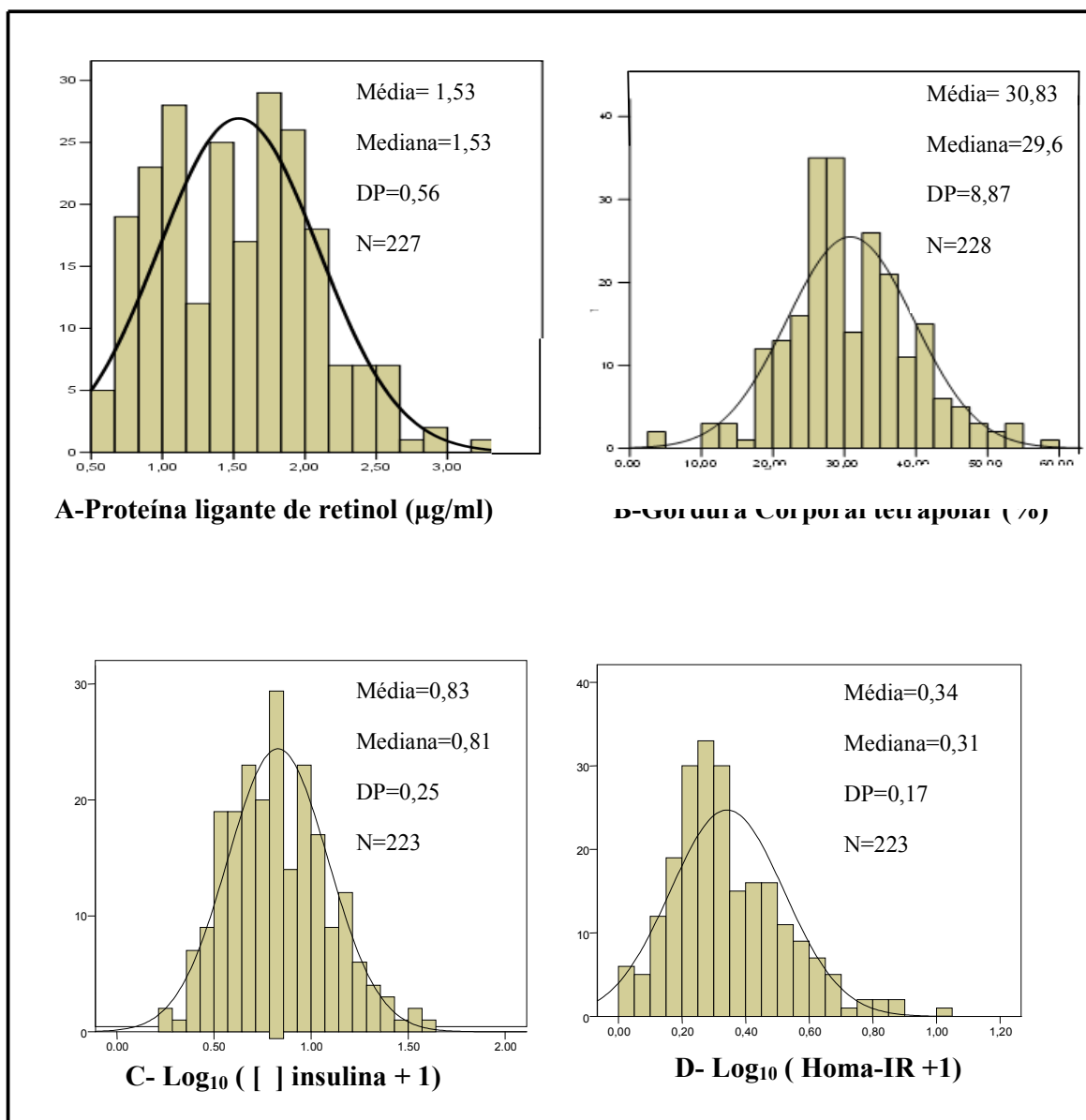
A distribuição do HOMA-IR foi assimétrica, com níveis séricos médios de 1,42 mg/dl (DP=1,25) e mediana de 1,04, com razão entre mediana e média de 0,73. O percentual de crianças e adolescentes com HOMA-IR entre o percentil 25 (< 1,65) foi de 24,8%. Aproximadamente 25,7% se encontravam entre o percentil 25 e o percentil 50 ( $\geq 1,65$  e < 2,04), 24,2% entre o percentil 50 e 75 ( $\geq 2,04$  e < 2,81), 15,3% entre o percentil 75 e 90 ( $\geq 2,81$  e < 3,98) e 9,6% acima do percentil 90 ( $\geq 3,98$ ). Após a transformação logarítmica da base 10 do HOMA-IR acrescidos de uma unidade, a distribuição aproximou-se da curva de Gauss, sendo que a média do logaritmo (HOMA-IR +1) foi igual a 0,34 (DP=0,17), agora com razão entre média e mediana de 1,09 (Figura 9). As análises estatísticas foram realizadas utilizando a transformação logarítmica do HOMA-IR. A resistência à insulina foi observada em 24 crianças e adolescente (10,8%).

A média do percentual de gordura corporal foi de 30,83% (DP= 8,87), com razão média mediana igual a 1,04. No anexo 1 estão descritas a média e o desvio padrão do percentual de gordura corporal de acordo com as variáveis socioeconômicas, clínicas, bioquímicas e comportamentais.

**Tabela 02:** Análise descritiva das variáveis bioquímicas, antropométricas e clínicas em escolares de 7 a 14 anos do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média	DP	P25	P50	P75	P90
<b>CT (mg/dl)</b>	227	162,23	28,38	142	163	184	198
<b>LDL-C (mg/dl)</b>	227	87,91	28,33	70,08	87,27	110,67	124,06
<b>HDL-C(mg/dl)</b>	227	57,91	14,30	46,47	56,54	67,80	78,15
<b>TG (mg/dl)</b>	227	81,96	55,91	52,50	70,20	91	134,23
<b>Gl (mg/dl)</b>	222	83,47	8,58	77,90	82,50	89	96,10
<b>Insulina(<math>\mu</math>U/ml)<sup>¶</sup></b>	223	6,60	1,77	4,26	6,45	9,77	15,48
<b>HOMA-IR*</b>	223	2,18	1,47	1,65	2,04	2,81	3,98
<b>RBP4 (<math>\mu</math>g/ml)</b>	227	1,53	0,56	1,05	1,52	1,92	2,22
<b>PAD(mmHg)</b>	216	64,40	9,66	58	64	70	76
<b>PAS(mmHg)</b>	216	102,3	13,41	94	103	111	117
<b>GC-T(%)</b>	227	30,83	8,87	25,56	29,60	36,57	42,27

\*Anti-log (HOMA-IR +1); <sup>¶</sup>Anti-log (concentração da insulina +1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; CT: Colesterol total; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG: Triglicerídeos; Gl: Glicemia; HOMA-IR: Índice de homeostase da resistência à insulina; RBP4: Proteína ligante de retinol 4; PAD: Pressão arterial diastólica; PAS: Pressão arterial sistólica; GC-T: Gordura corporal tetrapolar; DP: Desvio padrão.



**Figura 8:** Distribuição da proteína ligante de retinol 4, do percentual de gordura corporal, da ( $[ ] \text{insulina} + 1$ ) e do ( $\text{HOMA-IR} + 1$ ) na população.

### **5.3 Análise univariada dos fatores de risco para obesidade**

Na tabela 03 estão apresentadas a distribuição do percentual de gordura de acordo com as variáveis sociais, clínicas e bioquímicas. Apesar do percentual de gordura corporal ser maior no sexo feminino ( $32,48 \pm 8,68$ ) do que no masculino ( $28,45 \pm 8,65$ ) (anexo 1) o risco para obesidade foi 2 vezes maior nos meninos ( $p=0,014$ ). O risco para a obesidade foi cinco vezes maior, naqueles escolares que apresentaram resistência à insulina. Além disso, aqueles que apresentaram alterações nos níveis séricos de LDL-colesterol, tem chance 85% maior de serem obesos. O risco de ser obeso é duas vezes maior, nos estudantes que apresentaram alterações nos níveis séricos de triglicérides e três vezes maior nos que apresentaram RBP4 alta ( $p=0,001$ ). No anexo 1 estão contida as análises da distribuição do percentual de gordura corporal mensurado pela bioimpedância tetrapolar de acordo com as variáveis que não apresentaram associação significativa ( $p > 0,05$ ).



**Tabela 03:** Distribuição do percentual de gordura corporal de acordo com variáveis sociais, clínicas e bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Obesos <sup>b</sup> (n%)	Não-obesos <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>					
Feminino	134	72 (53,7)	62 (46,3)	1	
Masculino	93	65 (69,9)	28 (30,1)	2 (1,14-3,49)	0,014
<b>HOMA -IR<sup>d</sup></b>					
Normal	197	111 (56,3)	86 (43,7)	1	
Alto	24	21 (87,5)	3 (12,5)	5,42 (1,56-18,78)	0,003
<b>LDL-c(mg/dL)<sup>e</sup></b>					
<100	156	87 (55,8)	69 (44,2)	1	
≥100	70	49 (70)	21 (30)	1,85 (1,01-3,37)	0,043
<b>TG (mg/dL)<sup>e</sup></b>					
<100	179	101 (56,4)	78 (43,6)	1	
≥100	47	35 (74,5)	12 (25,5)	2,25 (1,09-4,62)	0,025
<b>RBP-4<sup>f</sup></b>					
< 1,92 µg/mL	171	93 (54,4)	78 (45,6)	1	
≥ 1,92µg/mL	56	44 (78,6)	12 (21,4)	3,07 (1,51-6,22)	0,001

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>b</sup>Obesos: Percentual de gordura corporal  $\geq 25\%$  para meninos e  $\geq 30\%$  para meninas; <sup>c</sup>Não-obesos: Percentual de gordura corporal  $< 25\%$  para meninos e  $< 30\%$  para meninas; <sup>d</sup>Os escolares de 7 a 11 anos foram classificados de acordo com Madeira *et al* (2008) e os de 12 a 14 anos de acordo com Keskin *et al* (2005); <sup>e</sup>Classificado de acordo com Mion *et al* (2005). <sup>f</sup>Foi considerado risco RBP4  $\geq$  percentil 75; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. IC:intervalo de confiança;HOMA-IR: Índice de homeostase de resistência à insulina; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; RBP4: Proteína ligante de retinol 4.

### 5.3.1. Análise da regressão logística binária

No modelo de regressão logística da obesidade foram incluídas as variáveis que apresentavam  $p \leq 0,20$  (Tabela 04). Os fatores de exposição que se associaram de forma independente para a obesidade nos escolares foram ser do sexo masculino (OR=2,8), apresentar níveis altos de RBP4 (OR=3,1) e HOMA-IR (OR=4,9), após o modelo ser ajustado por essas variáveis e por idade, LDL-colesterol e triglicerídeos.

**Tabela 04:** Modelo de regressão logística binária para crianças e adolescentes com percentual de gordura elevado e normal em escolares de Ouro Preto, 2006.

Variáveis	Odds ratio bruta (IC 95%)	Odds ratio aj. <sup>a</sup> (IC 95%)	p <sup>*</sup>
Masculino	2,0 (1,15-3,57)	2,81 (1,51-5,21)	0,01
LDL-c $\geq 100$ mg/dL	1,85 (1,01-3,37)	1,91 (0,99-3,67)	0,05
Triglicerídeos $\geq 100$ mg/dL	2,2 (1,10-4,60)	1,92 (0,86-4,27)	0,10
RBP-4 $\geq 1,92\mu\text{g/mL}$	3,07 (1,51-6,22)	3,11 (1,46-6,55)	0,003
HOMA-IR <sup>+</sup>	5,42 (1,56-18,78)	4,92 (1,32-18,0)	0,02

\*Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>a</sup>Ajustada pelas variáveis do modelo e por idade; <sup>+</sup> Os escolares de 7 a 11 anos foram classificados de acordo com Madeira *et al* (2008) e os de 12 a 14 anos de acordo com Keskin *et al* (2005); LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; RBP-4: Proteína ligante de retinol 4; HOMA-IR: Índice de homeostase de resistência à insulina; IC: Intervalo de confiança.

### 5.3.2. Análise bivariada para RBP4 e HOMA-IR

A tabela 05 ilustra a análise bivariada para RBP4 e HOMA-IR ajustada para idade. Considerando os níveis séricos individuais de RBP-4 ( $< 1,92\mu\text{g/ml}$ ) e HOMA-IR ( $< 2,5$  para os escolares entre 7 a 11 anos e  $< 3,16$  para aqueles entre 12 a 14 anos) como o grupo referência, o risco de ser obeso foi aproximadamente três vezes maior naqueles indivíduos que não apresentaram resistência à insulina e apresentaram níveis séricos de RBP4 altos. O risco de ser obeso foi seis vezes maior naqueles indivíduos que apresentaram resistência à insulina e níveis séricos de RBP4 normais. O risco para obesidade foi aproximadamente oito vezes maior naqueles indivíduos que apresentaram RBP4 alta e resistência à insulina. No entanto, as estimativas dos intervalos de

confiança foram prejudicados em função do pequeno número de indivíduos em cada sub-grupo.

**Tabela 05:** Análise bivariada para RBP4 ( $\mu\text{g/mL}$ ) e HOMA-IR em 222 crianças e adolescentes do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Características		Risco	Não risco	Odds Ratio bruta (IC 95%)	Odds ratio ajustada (IC 95%) <sup>a</sup>	
HOMA-IR*	RBP-4	N (%)				
Faixa etária						
7-11	12-14					
< 2,5	< 3,16	< 1,92	77 (50,7)	75 (49,3)	1	1
< 2,5	< 3,16	$\geq 1,92$	34 (75,6)	11 (24,4)	3,01 (1,42-6,37)	3,17 (1,48-6,78) <sup>b</sup>
$\geq 2,5$	$\geq 3,16$	< 1,92	13 (86,7)	2 (13,3)	6,33 (1,38-29,01)	6,87 (1,48-31,80) <sup>b</sup>
$\geq 2,5$	$\geq 3,16$	$\geq 1,92$	8 (88,9)	1 (11,1)	7,79 (0,95-63,83)	8,56 (1,03-70,84) <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Ajustada por idade; <sup>b</sup> $p < 0,05$ . \*Os escolares de 7 a 11 anos foram classificados de acordo com Madeira *et al* (2008) e os de 12 a 14 anos de acordo com Keskin *et al* (2005); RBP-4: Proteína ligante de retinol 4; HOMA-IR: Índice da homeostase da resistência à insulina; IC: Intervalo de confiança.

#### 5.4 Variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas associadas à RBP4

A tabela 06 mostra a descrição da RBP4, segundo as variáveis demográficas, econômicas, clínicas e antropométricas. Os escolares que viviam com renda menor que um salário mínimo apresentaram níveis séricos significativamente maiores de RBP4 ( $1,66 \pm 0,5 \mu\text{g/ml}$ ), quando comparado com aqueles que viviam com uma renda maior ( $1,24 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ ).

As meninas pós-menarca apresentaram níveis médios significativamente maiores da proteína ( $1,73 \pm 0,56 \mu\text{g/ml}$ ), quando comparado com as pré-menarca ( $1,46 \pm 0,54 \mu\text{g/ml}$ ).

Os níveis séricos da proteína ligante de retinol 4 foram maiores nos escolares que possuíam percentual de gordura corporal elevado ( $1,61 \pm 0,59 \mu\text{g/ml}$ ) quando comparado com os que possuem percentual de gordura corporal normal ( $1,42 \pm 0,49 \mu\text{g/ml}$ ). No anexo 1 estão descritos os valores da RBP4 segundo as variáveis que não apresentaram associação significativa ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 06:** Descrição da RBP-4 na população segundo as variáveis socioeconômicas, clínicas e antropométricas de escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média $\pm$ DP	p <sup>*</sup>
<b>Renda<sup>#</sup></b>			0,008
> 4 salários	28	$1,24 \pm 0,39^a$	
1-4 salários	171	$1,57 \pm 0,56^{a,b}$	
< 1 salário	16	$1,66 \pm 0,50^b$	
<b>Menarca</b>			0,010
Pré-menarca	72	$1,46 \pm 0,54$	
Pós-menarca	49	$1,73 \pm 0,56$	
<b>GC-T(%)</b>			0,013
Normal	90	$1,42 \pm 0,49$	
Elevado	137	$1,61 \pm 0,59$	

\*Análise de variância; <sup>#</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; Letras diferentes indicam que as médias são diferentes; GC-T: Gordura corporal tetrapolar; DP: Desvio padrão;.

## **5.5 Variáveis demográficas, socioeconômicas, clínicas e antropométricas associadas à insulina e ao HOMA-IR**

Na tabela 7 estão descritas as médias dos valores do anti-log( [ ] da insulina +1] na população de acordo com as variáveis demográficas e clínicas. As meninas apresentaram valores médios da insulina ( $7,24 \pm 1,86$  mg/dl) significativamente maiores que os meninos ( $5,88 \pm 1,65$  mg/dl). Os valores médios da insulina foram maiores nos escolares mais velhos, quando comparado com os mais jovens ( $8,31 \pm 1,69$  mg/dl ;  $5,62 \pm 1,77$ , respectivamente). Aqueles indivíduos que possuíam alteração na pressão arterial diastólica apresentaram níveis séricos de insulina maiores que os indivíduos com pressão arterial diastólica normal. As meninas na fase pós-menarca apresentaram níveis séricos maiores da insulina de jejum. Como era de se esperar, os escolares que apresentaram resistência à insulina possuíam maiores quantidades deste hormônio.

Na tabela 8 estão apresentados os dados referentes às características antropométricas. Os escolares com sobrepeso apresentaram níveis maiores da insulina ( $12,88 \pm 1,86$  mg/dl), quando comparado com indivíduos com risco de sobrepeso ( $7,24 \pm 1,65$  mg/dl) e eutróficos ( $5,49 \pm 1,65$  mg/dl). Os níveis de insulina também foram maiores naqueles escolares que apresentaram circunferência da cintura  $\geq$  percentil 90. Os escolares classificados como obesos pela bioimpedância bipolar e os com percentual de gordura corporal elevado, classificados pela bioimpedância tetrapolar, apresentaram níveis maiores da insulina de jejum.

Como podemos observar na tabela 9, os níveis séricos médios da insulina de jejum foram maiores nos escolares que apresentaram HDL-c baixo ( $8,51 \pm 1,69$  mg/dl), naqueles com hipertrigliceridemia ( $10,90 \pm 1,62$  mg/dl) e nos que apresentaram RBP4 alta ( $7,41 \pm 1,81$   $\mu$ g/dl).

No anexo 1 estão a descrição da insulina nos escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, segundo as variáveis que não apresentaram associação significativa.

Na tabela 10 estão apresentados os dados da descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis sócio-demográficas e clínicas. As meninas apresentaram maior resistência à insulina que os meninos. Os escolares mais velhos foram mais resistentes à ação deste hormônio. O mesmo foi observado para os escolares de cor miscigenada e negra, para os que apresentaram pressão arterial diastólica alterada, pressão arterial alterada e para as meninas pós-menarca.

Quando analisamos a média dos valores do HOMA-IR segundo as variáveis antropométricas, verificamos que a resistência à insulina foi maior nos indivíduos com sobrepeso e risco de sobrepeso. Observamos que aqueles escolares com a circunferência da cintura  $\geq$  percentil 90 eram mais resistentes à ação do hormônio, bem como naqueles classificados como obesos pelo percentual de gordura corporal bipolar e tetrapolar. (Tabela 11).

**Tabela 07:** Concentração plasmática da insulina na população de acordo com as variáveis demográficas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>¥</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Sexo</b>			0,009 <sup>#</sup>
Feminino	131	7,24±1,86	
Masculino	91	5,88±1,65	
<b>Faixa etária</b>			0,0001
7-11	124	5,62±1,77	
12-14	98	8,31±1,69	
<b>PAD(mmHg)</b>			0,029
Normal	198	6,45±1,77	
Alterada	13	9,33±1,77	
<b>Menarca</b>			0,001
Pré-menarca	70	6,02±1,86	
Pós-menarca	48	8,91±1,69	
<b>HOMA-IR</b>			0,0001 <sup>#</sup>
Normal	198	5,88±1,58	
Alterado	24	19,95±1,34	

\*Análise de variância; ¥Anti-log( [ ] insulina +1); #Confirmado por testes não paramétricos; §O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. PAD: Pressão arterial diastólica; HOMA-IR:Índice da homeostase da resistência à insulina; DP: Desvio Padrão.

**Tabela 08:** Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP <sup>¥</sup>	p <sup>*</sup>
<b>IMC</b>			0,0001
Eutróficos	118	5,49±1,65 <sup>a</sup>	
Risco de sobrepeso	76	7,24±1,65 <sup>b</sup>	
Sobrepeso	28	12,88± 1,86 <sup>c</sup>	
<b>Percentil CC</b>			0,0001
≤ 50	84	4,78±1,65 <sup>a</sup>	
>50<75	38	5,88± 1,58 <sup>b</sup>	
≥75<90	40	6,91± 1,44 <sup>b</sup>	
≥90	57	11,48±1,65 <sup>c</sup>	
<b>GC-B (%)</b>			0,0001
Normal	94	5,62±1,69 <sup>a</sup>	
Sobrepeso	86	6,60± 1,73 <sup>a</sup>	
Obesidade	42	10±1,77 <sup>b</sup>	
<b>GC-T(%)</b>			0,001
Normal	89	5,75±1,69	
Elevado	133	7,41±1,81	

\*Análise de variância; ¥Anti-log( [ ] insulina +1). §O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. Letras diferentes indicam que as médias são diferentes; CC: Circunferência da cintura; GC-B: Gordura corporal bipolar; GC-T: Gordura corporal tetrapolar; DP: Desvio padrão



**Tabela 09:** Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP <sup>¶</sup>	p <sup>*</sup>
<b>HDL-c (mg/dL)</b>			0,001
Normal	173	6,16±1,77	
Baixo	49	8,51±1,69	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,0001
Normal	175	6,02±1,73 <sup>a</sup>	
Limítrofe	22	8,51±1,77 <sup>b</sup>	
Aumentado	25	10,9±1,62 <sup>b</sup>	
<b>RBP4(µg/dl)</b>			0,009
Normal	168	6,30±1,77	
Alta	54	7,94±1,81	

\* Análise de variância; <sup>¶</sup>Anti-log( [ ] insulina +1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. Letras diferentes indicam que as médias são diferentes; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG: Triglicerídeos; RBP4: Proteína ligante de retinol 4; DP: Desvio padrão.

**Tabela 10:** Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis sóciodemográficas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>‡</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Sexo</b>			0,01 <sup>#</sup>
Feminino	131	2,29±1,54	
Masculino	91	1,99±1,38	
<b>Faixa etária</b>			0,0001
7-11	124	1,94±1,44	
11-14	98	2,45±1,51	
<b>Cor da pele</b>			0,01
Branca	30	1,81±1,47 <sup>a</sup>	
Miscigenada	174	2,23±1,47 <sup>b</sup>	
Preta	8	2,63±1,54 <sup>b</sup>	
<b>PAD (mmHg)</b>			0,02
Normal	198	2,13±1,47	
Alterada	13	2,81±1,54	
<b>PA (mmHg)</b>			0,04
Normal	196	2,13±1,47	
Alterada	15	2,63±1,54	
<b>Menarca</b>			0,003
Pré-menarca	70	2,04±1,51	
Pós-menarca	48	2,63±1,51	

\*Análise de variância; <sup>‡</sup>Anti-log( [ ] HOMA-IR +1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; As letras diferentes indicam que as médias são diferentes; <sup>#</sup>Confirmado por testes não-paramétricos; PAD: Pressão arterial diastólica; PA: Pressão arterial; DP: Desvio padrão

**Tabela 11:** Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP <sup>¥</sup>	p <sup>*</sup>
<b>IMC</b>			0,0001 <sup>#</sup>
Eutróficos	118	1,90±1,34 <sup>a</sup>	
Risco de sobrepeso	76	2,23±1,44 <sup>b</sup>	
Sobrepeso	28	3,54±1,69 <sup>c</sup>	
<b>Percentil CC</b>			0,0001 <sup>#</sup>
≤ 50	84	1,81±1,34 <sup>a</sup>	
>50<75	38	1,90±1,41 <sup>b</sup>	
≥75<90	40	2,13±1,34 <sup>b</sup>	
≥90	57	3,16±1,51 <sup>c</sup>	
<b>GC-B(%)</b>			0,0001 <sup>#</sup>
Normal	94	1,94±1,38 <sup>a</sup>	
Sobrepeso	86	2,13±1,47 <sup>a</sup>	
Obesidade	42	2,88±1,58 <sup>b</sup>	
<b>GC-T(%)</b>			0,005 <sup>#</sup>
Normal	89	1,99±1,38	
Elevado	132	2,29±1,54	

\* Análise de variância; <sup>¥</sup> Anti-log( [ ] HOMA-IR+1); <sup>#</sup> Confirmado por testes não paramétricos; <sup>§</sup> O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. As letras diferentes indicam que as médias são diferentes; IMC: Índice de massa corporal; CC: Circunferência da cintura; GC-B: Gordura corporal bipolar; GC-T: Gordura corporal tetrapolar; DP: Desvio padrão.

Na tabela 12 estão apresentados os dados do HOMA-IR segundo as variáveis bioquímicas. Verificamos que a resistência à insulina foi maior nos indivíduos com

HDL-c alterado, bem como naqueles com alterações dos triglicerídeos séricos. Os escolares que apresentaram RBP4 alterada foram mais resistentes a ação da insulina.

No anexo 1 estão a descrição do HOMA-IR nos escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, segundo as variáveis que não apresentaram associação significativa.

**Tabela 12:** Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP <sup>‡</sup>	p <sup>a</sup>
<b>HDL</b>			0,001
Normal	173	2,04±1,47	
Baixo	49	2,57±1,44	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,0001
Normal	175	2,04±1,47 <sup>a</sup>	
Limítrofe	22	2,57±1,47 <sup>b</sup>	
Aumentado	25	3,01±1,41 <sup>b</sup>	
<b>RBP4</b>			0,05
Normal	168	2,08±1,47	
Alto	54	2,39±1,54	

<sup>a</sup>Análise de variância; <sup>‡</sup>Anti-log( [ ] HOMA-IR +1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG: Triglicerídeos; RBP4: Proteína ligante de retinol 4.

## 5.6 Análise univariada dos fatores de risco para resistência á insulina

Na tabela 13 estão apresentados os dados da distribuição da resistência à insulina de acordo com as variáveis bioquímicas. O risco para a resistência à insulina foi 4,3 e 5,7 vezes maior naqueles escolares que apresentaram HDL-c baixos e triglicerídeos altos, respectivamente.

**Tabela 13:** Distribuição da resistência à insulina de acordo com as variáveis bioquímicas e antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Resistentes <sup>b</sup> (n%)	Não-resistentes <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>HDL-C(mg/dL)<sup>d</sup></b>					0,0001
≥45	49	12 (24,5)	37 (75,5)	1	
<45	173	12 (6,9)	161 (93,1)	4,35 (1,81-10,45)	
<b>TG (mg/dL)<sup>d</sup></b>					0,0001
<100	175	11(6,3)	164 (93,7)	1	
≥100	47	13(27,7)	34 (72,3)	5,70 (2,35-13,79)	

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>b</sup>Resistentes: HOMA-IR  $\geq 2,5$  para os escolares de 7 a 11 anos e  $\geq 3,16$  para os escolares de 12 a 14 anos ; <sup>c</sup>Não-resistentes: HOMA-IR  $< 2,5$  para os escolares de 7 a 11 anos e  $< 3,16$  para os escolares de 12 a 14 anos; <sup>d</sup>Classificado de acordo com Mion *et al* (2005); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG: Triglicerídeos; IC: Intervalo de confiança.

Em relação às variáveis antropométricas, o risco é 6,7, 15,7, 4,1 e 5,4 vezes maior naqueles indivíduos com IMC alto, circunferência da cintura alta, gordura corporal bipolar alta e gordura corporal tetrapolar alta, respectivamente (Tabela 14).

**Tabela 14:** Distribuição da resistência à insulina de acordo com as variáveis antropométricas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006

Variáveis <sup>§</sup>	n	Resistentes <sup>b</sup> (n%)	Não-resistentes <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>IMC (percentil)<sup>d</sup></b>					0,0001
< P85	118	4 (3,4)	114 (96,6)	1	
≥ P85	104	20 (19,2)	84 (80,8)	6,78 (2,23-20,58)	
<b>CC (percentil)</b>					0,0001
< P75	162	5 (3,1)	157 (96,9)	1	
≥ P75	57	19 (33,1)	38 (66,7)	15,7 (5,51-44,72)	
<b>GC-B (%)<sup>e</sup></b>					0,007
Normal	94	4 (4,3)	90 (95,7)	1	
Alta	128	20 (15,6)	108 (84,4)	4,16 (1,37 -12,63)	
<b>GC-T(%)<sup>f</sup></b>					0,003
Normal	89	3 (3,4)	86 (96,6)	1	
Alta	132	21(15,9)	111 (84,1)	5,42 (1,56-18,78)	

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>b</sup>Resistentes: HOMA-IR  $\geq 2,5$  para os escolares de 7 a 11 anos  $\geq 3,16$  para os escolares de 12 a 14 anos ; <sup>c</sup>Não-resistentes: HOMA-IR  $< 2,5$  para os escolares de 7 a 11 anos e  $< 3,16$  para os escolares de 12 a 14 anos. <sup>d</sup>Classificado de acordo com a WHO (2007); <sup>e</sup>Classificado de acordo com Taylor *et al* (2002); <sup>f</sup>Classificado de acordo com Williams *et al* (1992); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; IMC: Índice de massa corporal; CC: Circunferência da cintura; GC-B: Gordura corporal bipolar; GC-T: Gordura Corporal tetrapolar; IC: Intervalo de confiança.

### 5.6.1. Análise da regressão logística binária

No modelo de regressão logística da resistência à insulina foram incluídas as variáveis que apresentaram  $p \leq 0,20$  (Tabela 15). Após ajustar a análise para sexo, idade e HDL-c, as variáveis que explicaram de forma independente a resistência à insulina nesta população foram os triglicerídeos alterados e a gordura corporal tetrapolar alta. O risco para a resistência à insulina foi aproximadamente três e cinco vezes maior para os escolares que apresentaram triglicerídeos acima do limítrofe e gordura corporal tetrapolar elevada, respectivamente.

**Tabela 15:** Modelo da regressão logística binária para crianças e adolescentes com resistência à insulina em escolares de Ouro Preto, 2006.

Variáveis	Odds ratio bruta (IC 95%)	Odds ratio aj. <sup>a</sup> (IC 95%)	p <sup>a</sup>
Triglicerídeos $\geq 100$ mg/dL	5,70 (2,35-13,79)	3,65 (1,39-9,60)	0,009
Gordura corporal tetrapolar <sup>+</sup>	5,42 (1,56-18,78)	5,09 (1,39-18,59)	0,014

<sup>a</sup>Ajustada para sexo, idade e HDL-c ;<sup>+</sup> Classificado de acordo com Williams *et al*, (1992); IC: Intervalo de confiança





## 6.0. Discussão

Nesse estudo, observamos que na população analisada os principais marcadores de risco para a obesidade foram: ser do sexo masculino, níveis séricos de RBP-4 alta e a presença de resistência à insulina. Foi observado um efeito dose-resposta entre a RBP-4 e a resistência à insulina para a ocorrência da obesidade, após ajustar o modelo para idade. Os níveis séricos médios da RBP4 foram significativamente maiores naqueles indivíduos que apresentaram renda familiar baixa, nas meninas pós-menarca e naqueles com percentual de gordura corporal alto. As variáveis que melhor explicaram a variabilidade da resistência à insulina foram os triglicérides elevados e o percentual de gordura corporal alto, após ajustar a análise para sexo, idade e HDL-c.

### 6.1. Marcadores de risco para obesidade

A maior ocorrência de obesidade nos meninos nesse estudo foi concordante com os resultados observados por Novaes (2007) em escolares da cidade de Viçosa, MG. Nestes o risco para obesidade foi 2,60 vezes maior nos meninos ( $p=0,001$ ), muito semelhante ao observado em nossa população (OR=2,81; IC:1,51-5,21). Entretanto, esses resultados foram discordantes daqueles observados por outros autores. Kirchengast & Marosi (2008), avaliando adolescentes do leste da Áustria, observaram maior quantidade de gordura corporal entre as meninas. Os meninos além de apresentarem uma maior massa livre de gordura, eram fisicamente mais ativos. Uma possível explicação para essas discordâncias entre os autores é a diferença de pontos de corte adotados para meninos e meninas. Williams *et al* (1992) propôs que o ponto de corte para a gordura corporal  $\geq 25\%$  para meninos e  $\geq 30\%$  para meninas, indicavam aumento de risco para a pressão sanguínea e alterações das lipoproteínas. Em Ouro Preto, apesar da maior frequência de meninos com risco de obesidade, isto é, sobrepeso e obeso, o percentual de gordura corporal foi significativamente maior nas meninas ( $32,49 \pm 8,68$ ) do que nos meninos ( $28,45 \pm 8,65$ ). Uma possível explicação para isto é que as meninas entram na puberdade mais cedo que os meninos, e a exposição precoce aos hormônios sexuais levam ao dimorfismo corporal com acúmulo de gordura nas meninas (Stevens *et al*, 2009). Portanto este percentual de gordura corporal elevado nas

meninas é fisiológico e já era esperado, já os meninos apresentaram percentual de gordura corporal alto e acima dos valores considerados normais para o sexo masculino.

Nós observamos uma maior frequência de risco de obesidade naqueles escolares dislipidêmicos; aqueles que apresentavam alterações da LDL-c e triglicerídeos tinham 1,8 e 2,2 mais chance, respectivamente, de apresentar esse risco. Resultados concordantes foram observados por Valverde *et al* (1999) e Gidding *et al* (1995). Entretanto quando ajustamos a análise para a idade, a associação dos triglicerídeos com a obesidade deixou de ser significativa. A ligação da obesidade com as alteração dos lipídeos séricos envolve a atuação ineficiente da insulina no metabolismo do indivíduo obeso, que por sua vez induz uma maior resistência periférica à ação deste hormônio (Monti *et al*, 1995), reduzindo a ação da lipase lipoprotéica (LPL), e consequentemente ocorre menor remoção da VLDL e TG, aumentando assim os níveis séricos desses lipídeos (Kannel *et al*, 1995).

Encontramos uma forte associação da RBP4 com o percentual de gordura corporal, sendo que a chance de risco de obesidade foi aproximadamente 3 vezes maior naqueles indivíduos com níveis séricos de RBP4 elevados. Vários estudos também têm mostrado que a RBP4 está associada com a obesidade e a resistência à insulina (Reinehr *et al*, 2008; Graham *et al*, 2006). Em indivíduos jovens foi observada forte associação entre esta proteína e o percentual de gordura corporal localizado em regiões superiores do corpo (Gavi *et al*, 2008). Entretanto, os mecanismos que levam ao aumento da RBP4 na obesidade em humanos ainda não estão claros. Janke *et al* (2006) mostraram que a expressão do RNAm da RBP4 estava diminuída em tecido adiposo de mulheres obesas, sendo a concentração sanguínea desta proteína similar em mulheres eutróficas, com sobrepeso ou obesas. Uma possível explicação para este fato é que o tecido adiposo pode ser uma fonte menos importante para RBP4 circulante em humanos, quando comparados com outros animais. Mesmo em roedores, somente 20% da RBP4 sistêmica é produzida pelos adipócitos, sendo o fígado a principal fonte de RBP4 em animais (Tsutumi *et al*, 1992) e em humanos (Blaner, 1989).

No presente trabalho o fator preditor mais forte para a ocorrência da obesidade, após ajustada pela idade e pelos outros fatores acima citados, foi a resistência à insulina (OR:4,92; IC:1,32-18). Sinha *et al* (2004) e Cruz *et al* (2002) mostraram que a

obesidade abdominal e o aumento da gordura visceral contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina em crianças e adolescentes. Vários mecanismos foram propostos para explicar a relação da obesidade com a resistência à insulina. Um deles é que o aumento da massa adiposa leva a alterações na produção de adipocitocinas, como a superexpressão de TNF- $\alpha$ . Essa citocina pró-inflamatória age na via da sinalização da insulina inibindo a translocação celular do GLUT-4 responsável pela captação da glicose, conseqüentemente a glicose não será captada e a ação da insulina estará prejudicada (Hotamisligil *et al*, 1995).

Nesse modelo aditivo proposto nesse trabalho, observamos um efeito dose-resposta para entre a RBP4 e o HOMA-IR na ocorrência de obesidade. Na medida em que aumenta simultaneamente a resistência à insulina e os níveis de RBP-4 a chance de ser obeso varia de 3,17 a 8,56, quando comparado com os indivíduos que não apresentaram nenhuma dessas variáveis alteradas. Estes resultados mostram que a resistência à insulina e a RBP4 são marcadores de risco independentes para a obesidade, sendo a resistência à insulina um fator preditor mais forte (OR:6,88) do que os níveis séricos da RBP4 aumentados (OR:3,17).

## **6.2. Caracterização da RBP4 na população estudada**

Adicionalmente nesse trabalho, observamos que os níveis séricos médios de RBP4 dos escolares foram semelhantes aos encontrados por Aerbeli *et al* (2007), tendo sido maiores nos escolares que viviam com renda baixa. Acreditamos que a explicação para este fato esteja no padrão alimentar das classes econômicas menos favorecidas. Alguns trabalhos mostraram que o padrão alimentar de classes econômicas mais baixas é rico em gorduras saturadas (Martins *et al*, 1994), estas por sua vez podem contribuir para o aumento da obesidade, que esta associada com a RBP4. Por outro lado os altos níveis de escolaridade e renda estão associados com os padrões alimentares considerados saudáveis, sendo estes associados de maneira inversa com a obesidade (Van Dam *et al*, 2003).

Em Ouro Preto, as meninas que haviam passado pela menarca apresentaram níveis séricos médios maiores de RBP-4. Kanaka-Gantenbein *et al* (2008) sugeriram que a menarca pode influenciar na correlação da RBP4 e o índice de massa corporal. Entretanto, em nossa população não observamos uma associação significativa entre o

percentual de gordura corporal e a menarca. Portanto a explicação para os níveis séricos da RBP4 aumentada neste grupo não pode ser explicada apenas pelo aumento do percentual de gordura corporal. Sugerimos que o aumento da circulação dos hormônios esteróides após a menarca poderia influenciar no aumento dos níveis séricos desta proteína. Essa hipótese pode ser respaldada pelo fato da RBP-4 estar aumentada em mulheres com síndrome do ovário policístico (Lee *et al*, 2008).

No nosso trabalho os níveis séricos médios da RBP4 não estiveram associados com o IMC, concordando com os resultados de Kanaka-Gantenbein (2006). Por outro lado, Aeberli *et al* (2007) ao avaliar crianças eutróficas e obesas, observaram que a RBP4 associou-se de forma significativa e independente com o IMC e com a adiposidade central (avaliado pela relação cintura quadril). Dencker *et al* (2007) sugerem que o IMC serve como bom indicador de obesidade em crianças pré-púberes, entretanto existe baixa correlação com a distribuição da gordura corporal. É importante ressaltar que o IMC não é uma medida quantitativa de adiposidade, mas de massa corporal. Durante a fase púber, devido ao acelerado crescimento estrutural, o ganho no IMC pode ser devido não só ao aumento no tecido adiposo, mas principalmente da massa magra, especialmente nos meninos (Rogol *et al*, 2002; Siervogel *et al*, 2000). Como a RBP4 é secretada pelo tecido adiposo (Yang *et al*, 2005), nós sugerimos que sua relação se dá principalmente com a massa da gordura corporal e não com a massa corporal, por isto não encontramos diferenças significativas quando avaliamos os níveis médios de RBP4 e o IMC.

### **6.3. Caracterização da resistência à insulina na população estudada**

Para avaliação da resistência à insulina, optamos por adotar pontos de cortes diferentes para os indivíduos menores de 12 anos, considerados pré-púberes (HOMA-IR  $\geq 2,5$ ) e para os maiores de 12 anos, considerados púberes (HOMA-IR  $\geq 3,16$ ). De acordo com Madeira *et al* (2008) as crianças impúberes devem ser estudadas em separado daquelas já em puberdade, na qual os efeitos dos esteróides hormonais já se fazem presentes. Estes mesmos autores determinaram a partir dos pontos de corte do índice HOMA-IR descritos na literatura para crianças e adolescentes, o valor de 2,5 como aquele que mais bem identificou a síndrome metabólica em crianças brasileiras pré-púberes com sobrepeso. Em crianças e adolescentes em puberdade, Keskin *et al*

(2005) encontraram que o melhor ponto de corte para o diagnóstico da resistência à insulina é o de 3,16. Esses autores observaram que o HOMA é altamente sensível e específico para mensurar a resistência à insulina, por isto adotamos este ponto de corte para os escolares de 12 a 14 anos.

Estudos realizados na população pediátrica mostraram que a resistência à insulina é um fator que deve ser monitorado, pois quanto maior o nível de resistência à insulina, maior a presença de risco cardiovascular, maior a prevalência da síndrome metabólica e, conseqüentemente, maior o risco do desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (Ferreira *et al*, 2007). Cândido *et al* (2009) observaram que quase metade dos escolares de Ouro Preto apresentaram uma combinação de dois ou três fatores de risco para doenças cardiovasculares, sendo que 8,2% desses indivíduos tinham de quatro a seis fatores de risco. Nós observamos que nesta população a frequência da resistência à insulina foi de 10,8%, sendo que 87,5% dos indivíduos resistentes são obesos. Resultados semelhantes foram encontrados em adolescentes de Viçosa, Minas Gerais (Faria *et al*, 2009).

Em Ouro Preto, a média do HOMA-IR foi significativamente maior nas meninas do que nos meninos, discordando dos resultados encontrados por Pilia *et al* (2009) e concordando com os encontrados por Ferreira *et al* (2007). Acreditamos que estas diferenças seja devido à adiposidade, pois esta é significativamente maior na meninas que nos meninos (Anexo).

Nós observamos que a média dos valores do HOMA-IR foi maior nos escolares de 12 a 14 anos, quando comparado com os de 7 a 11 anos. Além disto, encontramos que aquelas meninas que haviam passado pela menarca eram mais resistentes à insulina. Alguns autores têm observado que os hormônios sexuais endógenos estão relacionados com o aumento do risco para a diabetes *mellitus* tipo 2, entretanto o risco é diferente para homens e mulheres. É sabido que o risco para a DM2 é menor naqueles homens com concentrações aumentadas da testosterona e maior naquelas mulheres com concentrações aumentadas deste hormônio. Os hormônios sexuais endógenos podem influenciar na sensibilidade à insulina, através dos efeitos na adiposidade, sendo que a testosterona em homens está inversamente relacionada com a adiposidade, e o contrário ocorre nas mulheres (Ding *et al*, 2006). Almeida *et al* (2008) ao avaliar crianças e adolescentes de Ribeirão Preto, São Paulo, também encontraram maior resistência à

insulina nos indivíduos mais velhos e maiores valores de HOMA-IR nas meninas. É sabido que a menarca marca o início da puberdade, e o desenvolvimento da resistência à insulina durante esta fase do desenvolvimento foi documentada por Caprio & Tamborlane (1994). O mecanismo que leva a diminuição da sensibilidade à insulina durante a puberdade é ainda desconhecido. Alguns autores sugerem que a diminuição da sensibilidade ao hormônio durante esta fase do desenvolvimento não está relacionada com a gordura corporal, uma vez que o aumento da gordura ocorre antes e durante a puberdade, enquanto que a diminuição da sensibilidade à insulina é transitória, ocorrendo no meio da puberdade e retornando aos níveis pré-púberes no final da puberdade (Moran *et al*, 1999). Nós não encontramos diferenças significativas entre a média percentual de gordura corporal das meninas antes e após a menarca (Anexo) sugerindo que o aumento da resistência à insulina neste grupo ocorre de forma independente da obesidade, concordando com os achados de Pinhas-Hamiel *et al* (2007). Tem sido sugerido que o aumento da resistência à insulina durante a puberdade seja devido ao hormônio do crescimento. Isto porque o hormônio de crescimento e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) estão aumentados durante esta fase do desenvolvimento, entretanto este aumento é transitório refletindo na sensibilidade à insulina. Esta por sua vez esta correlacionada com o hormônio do crescimento e IGF-1 (Amiel *et al*, 1986). Entretanto estes achados são contraditórios (Goran & Gower, 2001).

No presente estudo, a média do HOMA-IR foi maior nos escolares miscigenados e negros, quando comparado com os brancos. Sugerimos que estas diferenças ocorreram devido a variação do percentual de gordura corporal entre esses grupos, já que a média do percentual de gordura corporal nos jovens de cor branca foi significativamente menor ( $27,81 \pm 7,61$ ), quando comparado com os miscigenados e negros ( $31,33 \pm 8,86$ ). Estudos têm mostrado que adolescentes negros saudáveis apresentam menor sensibilidade à insulina do que adolescentes brancos (Arsalanian & Suprasongsin, 1996). Klein *et al* (2004) observaram que meninas negras possuíam a média da insulina de jejum e do HOMA-IR maiores que as crianças brancas. Estes achados corroboram com outros trabalhos, que mostram que a incidência da obesidade é maior e mais persistente em meninas negras do que em brancas (Ogden *et al*, 2002).

#### 6.4. Marcadores de risco para a resistência à insulina

Em Ouro Preto, encontramos forte associação entre a circunferência da cintura elevada e a resistência à insulina (OR= 15,70; IC=5,51-44,72) e quanto maior o percentil da circunferência da cintura, maior era a resistência à insulina. A associação entre a obesidade abdominal e a resistência à insulina está relacionado com o aumento dos ácidos graxos livres e citocinas produzidos pelo tecido adiposo visceral abdominal (Ali & Crowther, 2005). No presente estudo, a resistência à insulina esteve associada com percentual da circunferência da cintura elevada e com o percentual de gordura bipolar e tetrapolar altos. A circunferência da cintura é um importante indicador de adiposidade visceral (Ribeiro-Filho *et al*, 2006) sendo o melhor fator preditor para a resistência à insulina (Sumner *et al*, 2008).

A RBP4 não foi capaz de explicar a resistência à insulina na nossa população, contrariando a nossa expectativa. Apesar dos valores médios do HOMA-IR ter sido maior nos indivíduos com RBP4 alta, esta associação foi “*boderline*” ( $p=0,05$ ). Graham *et al* (2006) observaram que o aumento da RBP4 sérica esteve correlacionado com a resistência à insulina em adultos obesos com intolerância a glicose ou diabéticos tipo 2, e entre adultos não obesos não diabéticos e com história familiar de diabetes tipo 2. Goodman *et al* (2009) em um estudo de coorte retrospectiva, demonstraram que o aumento da concentração da RBP4 sérica estava associada com a gravidade da resistência à insulina após 3 anos de acompanhamento, em crianças negras não hispânicas com sobrepeso. Estes autores sugeriram que a RBP4 é um importante fator etiológico na relação entre a resistência à insulina e a adiposidade em indivíduos jovens com sobrepeso. Por outro lado, Lee *et al* (2007) encontraram que os níveis séricos de RBP4 estão positivamente correlacionados com o HOMA-IR em adolescentes não obesos. Entretanto, esta relação não foi observada nos adolescentes obesos. Kanaka-Gantenbein *et al* (2008) também não encontraram correlação significativa entre a concentração de RBP4 e HOMA-IR. Portanto nós sugerimos que a RBP4 pode não ser um bom marcador da resistência à insulina em indivíduos jovens.

A chance de desenvolver a resistência à insulina foi 3,6 vezes maior naqueles indivíduos que apresentaram alteração dos triglicerídeos séricos, após ajustar a análise

para sexo, idade e HDL-c. Goodaman *et al* (2009) encontraram que os triglicérides séricos estavam mais associados com a sensibilidade à insulina do que a HDL-c e LDL-c, em jovens obesos, concordando com os nossos resultados. Na nossa população, os triglicérides alterados e o percentual de gordura corporal alto foram as variáveis que melhor explicaram a variabilidade da resistência à insulina. Neto *et al* (2009) também observaram que altos níveis de triglicérides séricos foram associados com a resistência à insulina. Os triglicérides aumentados estão relacionados com a gravidade do controle glicêmico já que são os principais componentes das partículas de VLDL-c e estas, por sua vez, reduzem a expressão do RNAm da insulina e a proliferação das células  $\beta$  pancreáticas, além de favorecer a apoptose. Por outro lado, a HDL-c protege as células dos efeitos apoptóticos (Roehrich *et al*, 2003). Alguns autores têm proposto que os triglicérides séricos são os melhores marcadores para diagnosticar o agravo do controle glicêmico em adultos brasileiros (Neto *et al*, 2009).

No nosso estudo o melhor marcador de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina foi o percentual de gordura corporal alto (OR: 5,09; IC: 1,39-18,59) após ajustar a análise para sexo, idade e HDL. Estes resultados corroboram com outros estudos que mostraram que a gordura corporal, principalmente a localizada na região abdominal, está associada com a resistência à insulina (Santos *et al*, 2008). Mendes *et al* (2009) ao avaliar os fatores associados com a resistência à insulina em populações rurais, encontraram que a obesidade esteve fortemente associada com a resistência à insulina, inclusive após ajuste para potenciais variáveis de confusão.



---

## 7. Limitação do estudo

## 7.0. Limitação do estudo

O presente trabalho apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Trata-se de estudo transversal no qual todas as observações foram feitas em uma única oportunidade, por isto é difícil propor conclusões a respeito da relação a longo prazo entre a adiposidade, a RBP4 e a resistência à insulina. Apesar do HOMA-IR ser amplamente utilizado, principalmente em estudos envolvendo um grande número de participantes, por ser um método de fácil aplicação, rápido e de menor custo, não é o padrão ouro para avaliar a resistência à insulina e pode não refletir de maneira acurada a resistência ao hormônio. Entretanto esse fato não deve ter influenciado os resultados, pois segundo Gungor *et al* (2004) a análise da resistência á insulina através do HOMA-IR fornece resultados equivalentes aos obtidos pela técnica do *clamp*. Por fim, devido ao pequeno número de amostras em alguns subgrupos na análise bivariada, o intervalo de confiança foi grande, prejudicando a interpretação dos resultados.

---

## 8. Conclusão

## **8.0. Conclusão**

A partir da análise e discussão dos resultados encontrados neste trabalho podemos concluir que:

- ❖ Os marcadores de risco associados de forma independente com a obesidade nesta população foram o HOMA-IR e RBP4 altos, LDL-colesterol e ser do sexo masculino. Foi observado um efeito dose-resposta entre o HOMA-IR e a RBP4 alta na ocorrência da obesidade.
  
- ❖ Aproximadamente 25% dos escolares apresentaram a proteína ligante de retinol 4 (RBP4) considerada alta ( $\geq P75$ ). A média da RBP4 foi maior nos escolares que apresentaram gordura corporal elevada, mensurada pela bioimpedância tetrapolar, e naqueles escolares que apresentaram renda familiar baixa e nas meninas que haviam passado pela menarca.
  
- ❖ Aproximadamente 10,8% dos escolares eram resistentes à insulina. Os níveis médios do HOMA-IR foram maiores nos escolares do sexo feminino, na faixa etária de 12-14 anos, nos miscigenados e negros, nos que possuíam alterações da pressão arterial, nas meninas que haviam passado pela menarca, nos indivíduos com sobrepeso, percentil da circunferência da cintura  $\geq 90$  cm, percentual de gordura corporal alto mensurado pela bioimpedância bipolar e tetrapolar, nos indivíduos com HDL baixo, triglicerídeos alterados e RBP-4 alta.
  
- ❖ Os fatores de risco independentes para a resistência a insulina foram: triglicerídeos aumentados e gordura corporal alta.



## **9.0. Perspectivas**

Nossa equipe pretende analisar outras adipocinas como a adiponectina, visfatina e leptina, para avaliar a relação destas com a RBP-4, resistência à insulina, obesidade e com outros fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Além disso, pretende-se analisar o consumo alimentar dessas crianças para verificar se os nutrientes poderiam influenciar a concentração plasmática dessas adipocinas, bem como na resistência à insulina.

---

## 10. Referências bibliográficas

- Aeberli, I *et al.* Serum retinol-binding protein 4 concentrations and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, p. 4359-4364, 2007.
- Ali, A.T; Crowther, N. J. Body fat distribution and insulin resistance. **SAMJ**, v.95, p.878-890, 2005.
- Almeida, A. N. C. *et al.* Determinação dos valores de glicemia, insulinemia e índice (HOMA) em escolares e adolescentes eutróficos. **Jornal de Pediatria**. v.84, n.2, p.136-140, 2008.
- Amiel, S. A *et al.* Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor glycemic control in adolescent with diabetes. **N Engl J Med**, v.315, p.215-219, 1986.
- Arslanian, S. A; Suprasongsin, C. Differences in the in vivo insulin secretion and sensitivity in health black vs. white adolescents.**J. Pediatr**,v.129, p.440-443, 1997.
- Atabek, M. E; Pirgon, O; Kurtoglu, S. Assessment of abnormal glucose homeostasis and insulin resistance in Turkish obese children and adolescents. **Diabetes Obes Metab**, v.9,n.3, p. 304-310, 2007.
- Bao, W; Srinivasan, S. R; Berenson, G. S. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and Young adults. **Circulation**, v.93, p. 54-59, 1996.
- Biddinger, S. B & Kahan, C. R. From mice to men: insights into the insulin resistance syndromes. **Annual Review of Physiology**, v.68, p. 123-158, 2006.
- Blaner, W.S. Retinol-binding protein- the serum transport protein for vitamin A. **Endocr. Rev**, v. 10, p. 308-316,1989.
- Blomgarden, Z. T. Definition of the insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v.27. n.3, p. 824-830, 2004.



- Bonora, E *et al.* 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**, v.23, p.57-63, 2000.
- Canete, R *et al.* Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. **European Journal of Nutrition**, v.46, p.181-187, 2007.
- Cândido, A.P.C *et al.* Lipoprotein(a) as a risk factor associated with ischemic heart disease: Ouro Preto Study. **Atherosclerosis(Amsterdam)**, v.191, n.2, p.454-459, 2007.
- Cândido, A. P. C *et al.* Cardiovascular risk factors in children and adolescents living in an urban area of Brazil: Ouro Preto Study. **European Journal Pediatrics**, v.168, p.1373-1382, 2009.
- Carvalho, J. B. C ; Zecchin, H. G; Saad, M. J. A. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419-425, Ago. 2002.
- Caprio, S; Taborlane, W. V. Effect of puberty on insulin action and secretion. **Semin Reprod Endocrinol.** v.12, p.90-96, 1994.
- Center Diseases Control. Physical activity and the health of young people. Division of Adolescent and School Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Center for Disease Control and Prevention, 2006. Disponível em: < [http:// www.cdc.gov/ healthyyoung/physicalactivity](http://www.cdc.gov/healthyyoung/physicalactivity)>. Acesso em 10/07/2006.
- Cintra *et al.* Evolução em duas séries históricas do índice de massa corporal em adolescentes. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v.83, n.2, p.157-62, 2007.
- Cheatham, B & Kahn, C. R. Insulin action and the insulin signaling network. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 16, n. 2, p.117-142, Apr. 1995.

- Chiarelli, M & Marcovecchio, L. Insulin resistance and obesity in childhood. **European Journal of Endocrinology**, v.159, p.57-74, 2008.
- Cho, Y. M. *et al.* Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v.29, p. 2457-2461, 2006.
- Cook S *et al.* Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v.157, p.821-827, 2003.
- Considini *et al.* Serum immunoreactive leptin concentration in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, v.334, n.5, p.292-5, 1996.
- Costa, F. R; Cintra .I. P; Fisberg, M. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares da cidade de Santos, SP. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n.1, p. 60-67, 2006.
- Cruz, M. L; Bergman, R. N; Goran, M.I: Unique effect of visceral fat and insulin sensitivity in obese Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. **Diabetes Care**. v.2, p.1631-1636, 2002.
- Dencker, M. et al. BMI and objectively measures body fat and body fat distribution in prepubertal children. **Clin Physiol Funct Imaging**. v.27, n.1, p.12-16, 2007.
- Deurenberg, P.; Kusters, C.S.; Smit, H.E. Assessment of body composition by bioelectrical impedance in children and young adults is strongly age-dependent. **Eur J Clin Nutr**, v.44, n.4, p.261-8, 1990.
- Ding, L. E. et al. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis. **JAMA**, v.295, n.11, p.1288-1299, 2006.
- Facchini, S. F. *et al.* Insulin Resistance as a Predictor of Age. **Related Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.86, n.8, p.3574-3578, 2001.
- Faria, R. E. *et al.* Correlação entre variáveis de composição corporal e metabólica em adolescentes do sexo feminino. **Arq. Bras. Cardiol**. v.93, n.2, p.119-127, 2006.

- Fernández, J. R *et al.* Waist circumference percentiles in nationally representative sample of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **J Pediatr**, v.145, n.4, p.439-444, 2004.
- Ferranini *et al.* Hyperinsulinemia: The key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. **Diabetologia**, v.34,p.416-422,1991.
- Ferreira, A. P; Oliveira, E. R.C; França, M. N. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). **Jornal de Pediatria**, v.83, n.1, p.21-36, 2007.
- Fonseca-Alaniz, M. H *et al.* Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. **J Pediatr**, Rio J, v.83, n.5, p.192-203, 2007.
- Foy *et al.*, 2006. Physical activity, insulin sensitivity, and hypertension among US adults: findings from Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Am J Epidemiol**, v.163, p. 921-928, 2006.
- Francischi, R.P.P *et al.* Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Rev Nutr**, v.13, n.1, p. 17-28, 2000.
- Freitas, S. N. Fatores nutricionais e hipertensão arterial na cidade de Ouro Preto, Minas Gerais. Tese. **Programa de Pós-graduação em Saúde Pública**, Universidade Federal de Minas Gerais, 2006
- Friedmann, J. M; Halaas J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v.395, n.22, p. 763-70, 1998.
- Fruhbeck, G. *et al.* The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol Endocrinol Metabol**, v.280, p. 827-47, 2001.
- Gavi, S *et al.* Influence of age on the association of retinol-binding protein 4 with metabolic syndrome. **Obesity**, v.16, n.4, 2008
- Gaya *et al.* Resistência à insulina e excesso de peso corporal. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v.13, n.3, 2008.

- Giddings, S. S *et al.* Effects of secular trends in obesity on coronary risk factors in children the Bogalusa Heart Study. **J. Pediatr**, v.127, n.6, p.868-875, 1995.
- Giuliano, I.C.B. *et al.* Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e adolescência. **Arq Bras Cardiol**, v.85. Sup.VI, 36p, 2005
- Golden, S.H *et al.* Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes**, v.15, p.3069-3076, 2002.
- Goldsy,R.A;Kindt, T. J; Osborne, B.A. **Kuby Immunology**. 4 a ed; Revinter, Rio de Janeiro, 2002.
- Goodman, E *et al.* The relationship of retinol binding protein 4 to changes in insulin resistance in apparently health adolescents. **J. Pediatr**, v.154, p.67-73, 2009.
- Goran, I.M; Gower, A. B. Longitudinal Study on pubertal insulin resistance. **Diabetes**,v.50, p.2444-2450, 2001.
- Graham *et al.* Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. **N Engl J Med**, v.354, p. 2552- 2563, 2006.
- Gungor, N. *et al.* Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. **Journal of Pediatrics**., v.144, p.47-55, 2004.
- Guedes, D.P. *et al.* Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes: estimativas relacionadas ao sexo, à classe socioeconômica. **Rev.bras. Educ. Fis**, v.20, p.151-63, 2006.
- Hermesdorff *et al.* Association of retinol-binding protein-4 with dietary selenium intake and other lifestyle features in young healthy women. **Nutrition**, v.25, n.4, p.392-399, 2009.
- Higgins, P.B *et al.* Defining health related obesity in prepubertal children. **Obes Res**, v.9, p. 233-240, 2001.

- Hotamisligil, G. S *et al.* Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. **J. Clin. Invest**, v.95, n.2, p. 2409-2415, 1995.
- IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003: Antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil. Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2003medidas/pof2003medidas.pdf>. Acesso em 26/06/2008.
- Ikeda, Y. *et al.* Clinical significance of the insulin resistance index as assessed by homeostasis model assessment. **Endocr J**, v.48, n.1, p.81-86, 2001.
- INEP – **Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira**. (2003). Matrícula do ensino fundamental no município de Ouro Preto, Minas Gerais. Disponível em: < <http://WWW.edudatabrasil.inep.gov.br/index.htm>>. Acesso em 04/09/2004.
- Janke, J *et al.* Retinol- binding protein 4 in human obesity. **Diabetes**, v.55, p. 2805-2810, 2006.
- Jung R. Obesity as a disease. **British Medical Bulletin**, v. 53, n.2, p. 307-321, 1997.
- Kahan, C. R. Banting Lecture: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. **Diabetes**, v.43, p. 1066-1084, 1994.
- Kanaka-Gantenbein, C *et al.* Retinol- binding protein 4 and lipocalin-2 in childhood and adolescent obesity: When children are not just “Small Adults”. **Clinical Chemistry**. v. 54, n.7, p.1176-1182, 2008.
- Kamei, N *et al.* Overexpression of MCP-1 in adipose tissue causes macrophage recruitment and insulin resistance. **J Biol Chem**, v.281, p.26602-14, 2006.
- Kanai, M; Raz, A; Goodman, S. D. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. **The Journal of Clinical Investigation**, v.47, 1968.

- Kannel WB, D'Agostino R. R, Belanger A. J. Concept of bridging the gap from youth to adulthood. **Am. J. Med Sci**, v.310, n. 51, p.15-21, 1995.
- Karelis A.D, *et al.* Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **J Clin Endocrinol Metab**, v.89, n.6, 2569-75, 2004
- Keskin *et al.* Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. **Pediatric**, v.115, 2005.
- Kirchengast, S ; Marosi, A. Gender differences in body composition, physical activity, eating behavior and body image among normal weight adolescents-An evolutionary approach. **Coll. Antropol.** v.32, n.4, p.1079-1086, 2008.
- Klein, J. D et al. Obesity and impaired fasting glucose in black and white adolescent girls. **Diabetes Care**, v.27, p.378-383, 2004.
- Krentz, J A. Insulin resistance. **BMJ**, v.313, p.1385-1389, 1996.
- Kyle, G. U *et al.* Bioelectric impedance analysis- part I, review of principles and methods.**Clinical Nutrition**, v,23, p.1226-1243, 2004.
- Lee, C. D, Lee, W. J, Im, J. A. Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.56, p. 327-331, 2007.
- Lee J. W. *et al.* Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. **Obesity**, v. 15, n.9, p.2225-2232, 2007.
- Lee J. W *et al.* Retinol-binding protein in nonobese women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v.68, p.786-790, 2008.
- Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. **Obes Rev**, v.5, n.1, p. 4-85, 2004
- Madeira *et al.* Ponto de Corte do Índice Homeostatic Model Assesement for Insulin Resistance (HOMA-IR) Avaliado pela Curva Receiver Operating Characteristic

- (ROC) na Detecção de Síndrome Metabólica em Crianças Pré-Púberes com excesso de Peso. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.52, p. 1466-1473, 2008.
- Martins, S. I *et al.* Hábitos alimentares aterogênicos de grupos populacionais em área metropolitana da região Sudeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v.28, n.5, p.349-356, 1994.
- Matthaei, S *et al.* Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. **Endocr Rev**, v.21, p.585-618, 2000.
- Matthews *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, p.412-419, 1985.
- Mendes-Lana, A *et al.* Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.40, p. 49-56, 2007.
- Mendes, L.L; Gazzinelli, A.; Valásquez-Meléndez. Fatores associados a resistência à insulina em populações rurais. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53. n.3, 2009.
- Mion Júnior, D. *et al.* V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo, **Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia**, 2006
- Molnár, D. The prevalence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **Int J Obesity**, v.28, p. 70-74, 2004.
- Monaco, H. L. The transthyretin-retinol-binding protein complex. **Biochim Biophys Acta**, v. 1482, p. 65-72, 2000.
- Monti, L.D *et al.* Insulin regulation of glucose turnover and lipid levels in obese children with fasting normoinsulinemia. **Diabetologia**, v.38, p.739-47, 1995.
- Moran, A. *et al.* Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. **Diabetes**, v.48, p.2039-2044, 1999.

- Moreno, L.A, *et al* .Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. **Acta Paediatric**, v.91, p. 1307-1312, 2002.
- Novaes, J. F. Fatores associados ao sobrepeso e à hipertensão arterial em escolares do município de Viçosa- MG. Tese-**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**, Universidade Federal de Minas Gerais, 2007.
- Neto, S. A *et al*. Impact of plasma lipids in glycemic control and its influence in the cardiometabolic risk in morbidly obese subjects. **Arq. Bras. Endocrinol Metab**, v. 56, n.6, p.747-754, 2009.
- Ogden. C. L. *et al*. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. **JAMA**, v.288, p.1728-1732, 2002.
- Oliveira, *et al*. Obesity and metabolic syndrome in infancy and adolescence. **Rev Nutr** ,Campinas, v.17, n.2, p. 237-245, abr./jun.,2004.
- Onis *et al*. Development of a WHO growth reference for school-ages children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v.85,p.660-667,2007.
- Ost *et al*. Retinol- binding protein 4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS-1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. **FASEB J**, v.21, p. 3696-3704, 2007.
- Pee, S; Dary, O. Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein. **J Nutr**,v. 132, p. 2895- 2901, 2002.
- Pilia, S. *et al*. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. **J Endocrinol Invest**, v.32, p.401- 405, 2009.
- Pinhas-Hamiel, O *et al*. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. **Obesity**, v.15, n.11, 2007.
- Pirgon O, Kivak, A.S. Evidence for associated between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in childhood obesity. **Pediatr Res**, v.61, p. 345-349, 2007.
- Popkin, B. M ; Gordon-Larsen. The nutrition transition: worldwide obesity dynamics and their determinants. **Int J Obesity**, v.28, p. 2- 9, 2004.



- Raila, J *et al* .Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. **Kidney Int**, v.72, p. 505-511, 2007.
- Ribas, A . S ; Santana L.C,. Dyslipidemia in schoolchildren from private schools in Belém. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 92, n.6, p. 412-417, 2009.
- Reinehr, T; Stoffel-Wagner, B; Roth, L,S. Retinol-binding protein 4 and relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, p. 2287-2293, 2008.
- Resnick, H. E, *et al*. Insulin Resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians. **Diabetes Care**, v.26, p.861-867, 2003.
- Rezende, T *et al*. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos.**Archivos Latinoamericanos de Nutricion**, v.54. n.4, 2007.
- Ribeiro-Filho *et al*. Gordura visceral e síndrome metabólica. Mais que uma simples associação. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.50, n.2, p.230-238, 2006.
- Rodriguez G, *et al*. Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects. **Int J Obes**, v. 28, p. 54-58, 2004.
- Roemmich, J.N, *et al*. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. **Int J Obes**, v.26, p. 701-709, 2002.
- Rogol, A. D.; Roemmich, J.N.; Clark, P. A. Growth at puberty. **J. Adolesc Health**, v.31, Suppl 6, p. 192-200, 2002.
- Roehrich, M. E, *et al*. Insulin-secreting  $\beta$ - cell dysfunction induced by human lipoproteins. **J. Biol. Chem**, v.278, n.5, p.18368-18375, 2003.
- Román, M.C; Torres, S.P; Bellido, M.C. Bases físicas de la impedância bioelétrica. **Vox Pediatr**, v.7, n.2, p.139-43, 1999.

- Rosenbaum M, *et al.* Sexual dimorphism in circulating leptin concentration is not accounted for by differences in adipose tissue distribution. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, p.1365-71, 2001.
- Santos, C.L; *et al.* Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents. **Sao Paulo Med J**, v.126, n.2, p.82-86, 2008.
- Shepherd, P.; Kahan, B. B. Glucose transporters and insulin action: implications for insulin resistance and diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 4, p. 248-257, Jul. 1999.
- Siervogel, R. M. *et al.* Annual changes in total body fat and fat free mass in children from 8 to 18 years in relation to changes in body mass index. The Fels Longitudinal Study. **Ann. N. Y. Acad. Sci**, v.904, p.420-423.
- Sigulem *et al.* Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente. **Jornal de Pediatria**, v.76, supl.3, 2000.
- Sinha, R. *et al.* Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. **N. Engl. J Med**, v.346, p.802-810, 2004.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2007).**Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**: Rio de Janeiro: Diagraphic
- Souza, R. M *et al.* Análise da prevalência de resistência insulínica e diabetes *mellitus* tipo 2 em crianças e adolescentes obesos. **Arq Ciênc Saúde**, v.11, n.4, p.215-218, out-dez, 2004.
- Steinberger J, *et al.* Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. **J Pediatr**, v.138, n.4, p. 469- 73, 2001.
- Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children. An American Heart Association Scientific Statement from the atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young Committee (Council on cardiovascular disease in the young) and the diabetes Committee (Council on nutrition, physical activity, and metabolism). **Circulation**, v.107, p. 1448-53, 2003.

- Steinbeck, K.S. Insulin resistance syndrome in children and adolescents: clinical meaning and indication for action. **Int J Obes**, v.28, p. 829-832, 2004.
- Stevens, J ; Katz, E. J; Huxley, R. R. Association between gender, age and waist circumference. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.64, p.6-15, 2009.
- Styne, D.M. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. **Pediatr Clin North Am**, v.48, n.4, p. 823-53, 2001.
- Sumner, E.A, *et al.* Determining the waist circumference in African American which best predicts insulin resistance. **Obesity**, v.16, p.841-846, 2008.
- Taylor, R.W. *et al.* A body fat percentages measured by dual- energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. **Am J Clin Nutr**, v.76, p.1416-21, 2002.
- Tsutsumi, C. *et al.* Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. **J. Biol. Chem**, v.267, p. 1805-1810, 1992.
- Uwaifo, G.I. *et al.* Indices of Insulin Action. Disposal and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. **Diabetes Care**, v.25, p.2081-2087, 2002.
- Valverde *et al*, 1999. Investigação de alterações no perfil lipídico de crianças e adolescentes obesos. **Archivos LatinoAmericanos de Nutrition**, v.49 n. 4, 1999.
- Van Dam, R. M. *et al.* Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.77, p.1156-1163, 2003.
- Vasquez, A.N. *et al.* Análise crítica do uso dos índices do *homeostasis model assessment* (HOMA) na avaliação da resistência á insulina e capacidade funcional das células –  $\beta$  pancreáticas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.1, p. 32-39, 2008.
- Vendrell J, *et al.* Resistin, adiponectin, Ghrelin, Leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obes. Res**, v.12, n.6, p. 962-971, 2004.

- Voss, L.D. *et al.* Preventable factors in childhood that lead to insulin resistance, diabetes mellitus and the metabolic syndrome: the Early Bird diabetes study 1. **J Pediatr Endocrinol Metab.**, v.16, n.9, p.1211-1224, 2003.
- Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr Rev**, v.21, n.6, p. 697-738, 2000.
- Wajchenberg, L. B *et al.* Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n.2, p.145-150, 2009.
- White, M. F ; Kahan, C. R. The insulin signaling system. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 269, n. 1, p. 1-4, Jan. 1994.
- Williams, D.P. *et al.* Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. **Am J Public Health**, v.82, p.358-63, 1992.
- WHO.**World Health Organization.** Obesity and overweight. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health.2003 Disponível em: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en /gsfs\\_obesity.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_0besity.pdf). Acesso em 3/01/2010
- WHO.**World Health Organization.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. Geneva; p.101-151, 2000.
- Wolf, G; DPhil. Serum retinol-binding protein: A link between obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. **Nutrition Reviews**, v.65, n.5, p.251-256, 2007.
- Yang Q, *et al.* Serum retinol binding protein4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature**, v. 436, p.356-62, 2005.
- Yang X; Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? **Diabetologia**, v.50, n.6, p.1127-39, 2007.

Zovich DC, *et al.* Differentiation-dependent expression of retinoid-binding proteins in BFC-1[beta] adipocytes. **J Biol Chem**, v.267, p. 13884-9, 1992



**Tabela 16:** Descrição do percentual de gordura corporal segundo as variáveis sócio-demográficas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

<b>Variáveis<sup>§</sup></b>	<b>n</b>	<b>Media±DP</b>	<b>p*</b>
<b>Sexo</b>			0,001
Masculino	93	28,45±8,65	
Feminino	134	32,49±8,68	
<b>Faixa etária</b>			0,016 <sup>#</sup>
7-11	127	32,47±9,92	
11-14	100	28,75±6,85	
<b>Cor da pele</b>			0,041
Não- miscigenada	30	27,81±7,61	
Miscigenada	186	31,33±8,86	
<b>Renda<sup>a</sup></b>			0,944
≥ 1 salário	198	30,96±9,18	
< 1 salário	16	30,80±5,03	
<b>PAS(mmHg)</b>			0,563
PAS ≤ percentil 90	202	30,59±8,52	
PAS > percentil 90	13	32,02±10,30	
<b>PAD(mmHg)</b>			0,117
PAD ≤ P90	202	30,44±8,47	
PAS > P90	13	34,32±10,41	
<b>PA (mmHg)</b>			0,352
PAS e PAD ≤ P90	199	30,52±8,44	
PAS e PAD > P90	16	32,61±10,72	
<b>Menarca</b>			0,063
Pré-menarca	72	33,44±10,49	
Pós-menarca	49	30,40±5,19	
<b>Homa-IR</b>			0,001
Normal	197	30,04±8,68	
Alterado	24	36,42±8,91	

\*Análise de variância; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado. <sup>a</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo; <sup>#</sup>Confirmado por testes não paramétricos; PA: Pressão arterial; PAD: Pressão arterial diastólica. HOMA-IR: Índice de homeostase da resistência à insulina ;DP:desvio padrão

**Tabela 17:** Descrição do percentual de gordura corporal segundo as variáveis bioquímicas e comportamentais em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Media±DP	p*
<b>CT (mg/dl)</b>			0,241
< 150	77	29,85±7,15	
≥ 150	149	31,32±9,65	
<b>HDL-c ( mg/dl)</b>			0,037
≥ 45	177	30,17±8,29	
< 45	49	33,16±10,58	
<b>LDL-c ( mg/dl)</b>			0,001 <sup>#</sup>
<100	156	29,59±7,83	
≥100	70	33,55±10,45	
<b>TG (mg/dl)</b>			0,0001
<100	179	29,66±8,57	
≥100	47	35,21±8,81	
<b>Gl ( mg/dl)</b>			0,243
Normal	224	30,75±8,89	
Alta	2	38,14±7,43	
<b>RBP4 (µg/ml)</b>			0,015 <sup>#</sup>
< 1,92	171	30,18±9,48	
≥1,92	56	32,81±6,39	
<b>AT</b>			0,450
≥ 300 min/sem	46	29,97±8,43	
< 300 min/sem	160	30,07±8,77	

\*Análise de variância; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; <sup>#</sup>Confirmado por testes não paramétricos; CT: Colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; Gl: glicemia; RBP4: Proteína ligante de retinol 4; AT: Atividade física; DP: desvio padrão



**Tabela 18:** Distribuição do percentual de gordura corporal de acordo com variáveis demográficas, socioeconômicas e comportamentais em escolares de 7 a 14 anos, Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Obesos <sup>b</sup> (n%)	Não-obesos <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>Faixa etária</b>					
12-14	127	55 (55)	45 (45)	1	
7-11	100	82 (64,6)	45 (35,4)	1,49 (0,87-2,56)	0,144
<b>Cor da pele</b>					
Branca	30	15 (50)	15 (50)	1	
Não-branca	186	115 (61,8)	71 (38,2)	1,62 (0,74-3,51)	0,219
<b>Renda<sup>d</sup></b>					
≥ 1 salário	198	120 (60,6)	78 (39,4)	1	
< 1 salário	16	10 (68,8)	5 (31,3)	1,43 (0,50-4,30)	0,520
<b>AT<sup>e</sup></b>					
≥ 300 min/sem	46	26 (56,5)	20 (43,5)	1	
<300 min/sem	160	99 (61,9)	61 (38,1)	1,24 (0,64-2,42)	0,512

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>b</sup>Obesos: Percentual de gordura corporal  $\geq 25\%$  para meninos e  $\geq 30\%$  para meninas. <sup>c</sup>Não-obesos: Percentual de gordura corporal  $< 25\%$  para meninos e  $< 30\%$  para meninas. <sup>d</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo. <sup>e</sup>Classificado de acordo com a CDC,2000. <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; AT: Atividade física; IC: Intervalo de confiança.

**Tabela 19:** Distribuição do percentual de gordura corporal de acordo com variáveis clínicas de escolares de 7 a 14 anos, Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Obesos <sup>b</sup> (n%)	Não-obesos <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>PAS( mmHg)<sup>d</sup></b>					
PAS≤percentil 90	202	120 (59,4)	82 (40,6)	1	
PAS>percentil 90	13	10 (76,9)	3 (23,1)	2,27 (0,60-8,53)	0,211
<b>PAD(mmHg)<sup>d</sup></b>					
PAD≤percentil 90	202	120 (59,4)	82 (40,6)	1	
PAD>percentil 90	13	10 (76,9)	3 (23,1)	2,27 (0,60-8,53)	0,211
<b>PA (mmHg)<sup>d</sup></b>					
PAS e PAD ≤ 90	199	118 (59,3)	81 (40,7)	1	
PAS e PAD > 90	16	12 (75)	4 (25)	2,05 (0,64-6,61)	0,216
<b>Menarca</b>					
Pós-menarca	49	25 (51)	24 (49)	1	
Pós-menarca	72	38 (52,8)	34 (47,2)	1,07 (0,52-2,22)	0,849

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person ; <sup>b</sup>Obesos: Percentual de gordura corporal  $\geq 25\%$  para meninos e  $\geq 30\%$  para meninas. <sup>c</sup>Não-obesos: Percentual de gordura corporal  $< 25\%$  para meninos e  $< 30\%$  para meninas; <sup>d</sup>Classificado de acordo com Mion *et al*, 2006. <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; PA: Pressão arterial. IC: Intervalo de confiança.

**Tabela 20:** Distribuição do percentual de gordura corporal de acordo com variáveis bioquímicas de escolares de 7 a 14 anos, Ouro Preto, 2006

Variáveis <sup>§</sup>	n	Obesos <sup>b</sup> (n%)	Não- obesos <sup>c</sup> (n%)	Odds ratio (IC 95%)	p <sup>a</sup>
<b>CT(mg/dL)<sup>d</sup></b>					
≥150	149	89(59,7)	60(40,3)	1	0,849
<150	77	47(61)	30(39)	1,06(0,60- 1,88)	
<b>HDL-C(mg/dL)<sup>d</sup></b>					
≥45	177	103 (58,2)	74 (41,8)	1	
<45	49	33 (67,3)	16(32,7)	1,48(0,8- 3,0)	0,247
<b>Gl (mg/dL)<sup>e</sup></b>					
<100	224	134(59,8)	90(40,2)	1	
≥100	2	2(100)	0	-	-

<sup>a</sup>Teste  $\chi^2$  de Person; <sup>b</sup>Obesos: Percentual de gordura corporal  $\geq 25\%$  para meninos e  $\geq 30\%$  para meninas. <sup>c</sup>Não-obesos: Percentual de gordura corporal  $< 25\%$  para meninos e  $< 30\%$  para meninas; <sup>d</sup>Classificado de acordo com Giuliano *et al* (2005); <sup>e</sup>Classificado de acordo com a SBD,2007. <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; CT: Colesterol total; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; Gl: Glicemia. IC: Intervalo de confiança.

**Tabela 21:** Descrição da RBP-4 na população segundo as variáveis demográficas sócioeconômicas e comportamentais em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP	p <sup>*</sup>
<b>Sexo</b>			0,104
Feminino	135	1,58± 0,57	
Masculino	93	1,46± 0,55	
<b>Faixa etária</b>			0,08
7-11	128	1,47± 0,55	
12-14	100	1,60±0,56	
<b>Cor da pele</b>			0,606
Branca	30	1,60±0,56	
Miscigenada	179	1,54±0,56	
Preta	8	1,72±0,50	
<b>AT</b>			0,656 <sup>#</sup>
Fisicamente ativos	46	1,53±0,66	
Fisicamente inativos	161	1,54±0,54	

\*Análise de variância; <sup>#</sup>Confirmado por testes não-paramétricos; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; AT: Atividade física; DP:Desvio padrão.

**Tabela 22:** Descrição da RBP4 na população segundo as variáveis clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP	p*
<b>PAS (mmHg)</b>			0,390
Normal	203	1,53±0,54	
Pré-hipertensos	4	1,77±0,86	
Hipertensos	9	1,74±0,89	
<b>PAD(mmHg)</b>			0,279 <sup>#</sup>
Normal	203	1,54±0,54	
Pré-hipertensos	5	1,94±1,12	
Hipertensos	5	1,20±0,41	
<b>PA(mmHg)</b>			0,989 <sup>#</sup>
Normal	200	1,53±0,54	
Pré-hipertensos	4	1,58±0,93	
Hipertensos	12	1,63±0,81	
<b>HOMA-IR</b>			0,367
Normal	198	1,52±0,55	
Alterado	24	1,63±0,57	

\*Análise de variância; <sup>#</sup>Confirmado por testes não paramétricos. <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; PA: Pressão arterial. HOMA-IR: Índice da homeostase da resistência à insulina; DP: desvio padrão

**Tabela 23:** Descrição da RBP4 na população segundo as variáveis antropométricas, em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média± DP	p <sup>*</sup>
<b>IMC</b>			0,591 <sup>#</sup>
Eutróficos	121	1,53±0,54	
Risco de sobrepeso	78	1,54±0,51	
Sobrepeso	29	1,53±0,78	
<b>Percentil CC</b>			0,681
≤ 50	87	1,53±0,57	
>50<75	40	1,60±0,55	
≥75<90	41	1,45±0,59	
≥90	57	1,55±0,55	
<b>GC-B(%)</b>			0,813
Normal	96	1,56±0,55	
Sobrepeso	89	1,51±0,53	
Obesidade	43	1,52±0,65	

\* Análise de variância; <sup>#</sup>Confirmado por testes não paramétricos. <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; IMC: Índice de massa corporal; GC-B: Gordura corporal bipolar; DP: desvio padrão.

**Tabela 24:** Descrição da RBP-4 na população segundo as variáveis bioquímicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

<b>Variáveis<sup>§</sup></b>	<b>n</b>	<b>Média± DP</b>	<b>p<sup>*</sup></b>
<b>CT(mg/dL)</b>			0,511 <sup>#</sup>
Normal	77	1,57±0,60	
Limítrofe	56	1,56±0,58	
Aumentado	94	1,48± 0,52	
<b>LDL-c (mg/dL)</b>			0,909 <sup>#</sup>
Normal	156	1,54±0,56	
Limítrofe	58	1,51±0,60	
Aumentado	13	1,51±0,50	
<b>HDL-c(mg/dL)</b>			0,556 <sup>#</sup>
Normal	178	1,52±0,53	
Baixo	49	1,57±0,65	
<b>TG (mg/dL)</b>			0,215 <sup>#</sup>
Normal	180	1,50±0,55	
Limítrofe	22	1,61±0,64	
Aumentado	25	1,69±0,55	

\*Análise de variância; <sup>#</sup>Confirmado por testes não paramétricos; <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; CT:Colesterol total; LDL-c:lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; TG:triglicerídeos; DP: Desvio padrão.

**Tabela 25:** Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis socioeconômicas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>¶</sup>	p <sup>*</sup>
<b>Renda<sup>#</sup></b>			0,474
> 4 salários	27	7,07±1,58	
1-4 salários	167	6,45±1,86	
< 1 salário	16	7,76±1,62	
<b>PAS(mmHg)</b>			0,226
Normal	199	6,60±1,77	
Alterada	12	8,12±1,81	
<b>PA(mmHg)</b>			0,06
Normal	196	6,45±1,77	
Alto	15	8,70±1,81	

\*Análise de variância; Anti-log( [ ] insulina+1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; <sup>#</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo. PAS: Pressão arterial diastólica; PA: Pressão arterial; DP: Desvio padrão.



**Tabela 26:** Concentração plasmática da insulina na população segundo as variáveis bioquímicas e comportamentais em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>‡</sup>	p <sup>*</sup>
<b>CT (mg/dL)</b>			0,201
Normal	75	6,76±1,77	
Limítrofe	54	5,88±1,77	
Aumentado	93	7,07±1,81	
<b>LDL-c (mg/dL)</b>			0,160
Normal	152	6,30±1,77	
Limítrofe	54	7,58±1,86	
Aumentado	93	6,76±1,77	
<b>GI (mg/dL)</b>			0,131
Normal	220	6,60±1,77	
Alta	2	12,58±1,44	
<b>AT</b>			0,344
Fisicamente ativos	45	7,24±1,94	
Fisicamente inativos	156	6,60±1,77	

\*Análise de variância; Anti-log( [ ] insulina+1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; CT: Colesterol total; LDL-c:Lipoproteína de baixa densidade; GI: glicemia; AT:Atividade física; DP:Desvio padrão.

**Tabela 27:** Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis socioeconômicas e clínicas em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>¶</sup>	p*
<b>Renda<sup>#</sup></b>			0,828
> 4 salários	27	2,23±1,34	
1-4 salários	167	2,13±1,51	
< 1 salário	16	2,08±1,51	
<b>PAS(mmHg)</b>			0,232
Normal	199	2,13±1,47	
Alterada	12	2,45±1,58	

\*Análise de variância; Anti-log( [ ] HOMA-IR+1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado; <sup>#</sup>Baseado no salário mínimo na época do estudo. PAS: Pressão arterial diastólica; DP: Desvio padrão.

**Tabela 28:** Descrição do HOMA-IR na população segundo as variáveis bioquímicas e comportamentais em escolares do ensino fundamental de Ouro Preto, 2006.

Variáveis <sup>§</sup>	n	Média ±DP <sup>¶</sup>	p <sup>*</sup>
<b>CT (mg/dL)</b>			0,393
Normal	75	2,13±1,51	
Limítrofe	54	2,04±1,44	
Aumentado	93	2,23±1,47	
<b>LDL-c (mg/dL)</b>			0,076
Normal	152	2,08±1,47	
Limítrofe	57	2,39±1,54	
Aumentado	13	2,18±1,47	
<b>Glicemia (mg/dL)</b>			0,107
Normal	220	2,18±1,47	
Alto	2	3,46±1,17	
<b>AT</b>			0,971
Fisicamente ativos	45	2,18±1,58	
Fisicamente inativos	156	2,18±1,44	

\*Análise de variância; Anti-log( [ ] HOMA-IR+1); <sup>§</sup>O valor de n para cada variável pode variar devido à falta de dado;CT: Colesterol total; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade;Gl: glicemia; AT: Atividade física; DP:Desvio padrão.

## Anexo- Questionário e termo de consentimento



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

1- IDENTIFICAÇÃO DA ESCOLA	
1.1-Escola:	
1.2-Endereço:	1.3-Ponto referência:
1.4-Bairro:	1.5-Telefone:
1.6-Diretor(a):	
2- IDENTIFICAÇÃO DO ALUNO	
2.1-Nome:	
2.2- Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino	2.3- Data de nascimento: ____/____/____
2.4- Série que frequenta:	2.5- Turma:
2.6- Período: ( ) Manhã ( ) Tarde ( ) Noite	2.7- Data da entrevista: ____/____/____:
2.8-Endereço:	
2.9-Bairro:	2.10-Ponto referência:
2.11-Telefone (casa):	2.12-Celular do responsável:
2.13-Telefone (recado para pais/responsáveis):	
3- AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO CORPORAL	
3.1-Quanto você acha que está pesando agora?	
3.2-Quanto você acha que tem de altura hoje?	
3.3-O que você acha do seu peso? Com qual das seguintes opções você concorda:	
1.	( ) Você acha que seu peso está muito alto para sua altura.
2.	( ) Você acha que seu peso está alto para a sua altura.
3.	( ) Você acha que seu peso está adequado para a sua altura.
4.	( ) Você acha que seu peso está baixo para a sua altura.
5.	( ) Você acha que seu peso está muito baixo para a sua altura

4- ANTROPOMETRIA				
4.1-Altura atual:		cm	4.2-Peso atual:	
			kg	
4.3-Gordura corporal bipolar:			4.4-Gordura corporal tetrapolar:	
4.5-PC Tricipital:1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ mm			4.6-PC Bicipital :1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ mm	
4.7-PC suprailíacal:1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ mm			4.8-PC Subescapular :1ª _____ 2ª _____ 3ª _____ mm	
4.9-Circunferência cintura:		cm	4.10-Circunferência braço	
			cm	
Obs.:				
5- PRESSÃO ARTERIAL				
Medida:	Pressão arterial sistólica:		Pressão arterial diastólica:	
1ª:				
2ª:				
3ª:				
Obs.:				
6- LAUDO ECG				
7- COR DA PELE				
<input type="checkbox"/> branca	<input type="checkbox"/> morena-clara	<input type="checkbox"/> morena-escura	<input type="checkbox"/> preta	<input type="checkbox"/> não declarado

## 8- FREQUÊNCIA ALIMENTAR

### 8.1- Doces, salgadinhos e guloseimas:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
1. Batatinha tipo chips ou Salgadinho									
2. Chocolate/ bombom									
3. Bolo comum/ Bolo Seven Boys*									
4. Sorvete massa/ picolé									
5. Açoalado em pó (Nescau*, Quick*, Toddy*, etc.)									
6. Pipoca estourada (doce ou salgada)									
7. Açúcar adicionado em café, chá, leite, etc.									
8. Balas									
9. Doces de frutas (goiabada, marmelada, doce abóbora)									
10. Sobremesas tipo mousse									
11. Doce de festa/ Brigadeiro									
12. Gelatina									

## 8.2- Salgados e preparações:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
13. Cheesebúrger de carne/ frango									
14. Sanduíche (misto, queijo, frios ou quentes)									
15. Sanduíche natural									
16. Coxinha/ Risólis/ Pastel/ Enroladinho frito de presunto e queijo									
17. Pão de queijo									
18. Esfiha / Empada / Pão de Batata / Enroladinho assado de presunto e queijo									
19. Salada de batata com maionese									
20. Sopa (canja, feijão, legumes)									
21. Farofa (de farinha de mandioca)									
22. Pizza									
23. Cachorro quente									
24. Croissant presunto e queijo									

## 8.3- Leites e produtos lácteos:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
25. Leite integral									
26. Leite desnatado									
27. Leite fermentado (Yakult <sup>®</sup> )									
28. Iogurte natural/ frutas									
29. Petit suisse (danoninho <sup>®</sup> , chambinho <sup>®</sup> )									
30. Leite c/ chocolate (Toddynho <sup>®</sup> )									
31. Iogurte diet									
32. Queijo minas frescal/ ricota/ cottage/ prato									
33. Requeijão									



## 8.4- Cereais, pães e tubérculos:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
34. Arroz cozido									
35. Macarrão/ instantâneo/ ao sugo/ manteiga									
36. Massas (lasanha, raviole, capeleti)									
37. Biscoitos maria/ maisena/ cream cracker									
38. Bolachas doces (rosquinha)									
39. Bolinho de chuva (doce, salgado)									
40. Biscoitos com recheio									
41. Pão francês/ forma/ integral/ caseiro/ pão de hot dog									
42. Cereal matinal tipo Sucrilhos® / Barra de cereal									
43. Batatas fritas									
44. Batatas (purê, sauté)									
45. Polenta (angu)									
46. Mandioca cozida									
47. Batata baroa (cenoura amarela)									
48. Inhame									

**8.5- Óleos e Gorduras:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
49. Maionese tradicional									
50. Manteiga (origem animal)									
51. Margarina (origem vegetal)									

**8.6- Verduras e legumes:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
52. Alface									
53. Acelga/ repolho									
54. Agrião/ rúcula									
55. Mostarda/serralha									
56. Broto samambaia									
57. Ora-pro-nobis									
58. Couve-flor/ brócolis									
50. Beterraba									
60. Cenoura									
61. Espinafre									
62. Couve									
63. Milho verde/ Ervilha									
64. Pepino									
65. Tomate									
66. Quiabo									

67. Chuchu									
68. Abobrinha									
69. Abóbora									

**8.7- Leguminosas:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
70. Feijão									
71. Soja									

**8.8- Frutas:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
72. Abacate									
73. Abacaxi									
74. Banana									
75. Laranja									
76. Mexerica									
77. Maçã/ pêra									
78. Mamão									
79. Melão/ Melancia									
80. Manga									
81. Morangos									
82. Goiaba									
83. Ameixa/ Kiwi									
84. Uva									

## 8.9- Carnes e Ovos:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
85. Carne cozida (bife role/ moída de panela/ picadinho)									
86. Bife frito/ bife à milanesa									
87. Frango cozido ( ) assado ( ) grelhado ( )									
88. Frango frito ( )									
89. Peixe assado ( )									
90. Peixe frito ( )									
91. Carne suína (bisteca/lombo)									
92. Ovo frito ( )									
93. Ovo cozido ( )									
94. Embutidos (presunto, mortadela, etc)									
95. Salsicha frita ( )									
96. Salsicha cozida ( )									
97. Lingüiça frita ( )									
98. Lingüiça cozida ( )									
99. Chouriço									

## 8.10- Bebidas:

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
100. Refrigerante normal									
101. Refrigerante diet									
102. Chá mate com sabor									
103. Suco de frutas com açúcar									
104. Limonada/ laranjada com açúcar									
105. Sucos naturais com leite/ Vitaminas de frutas									
106. Sucos artificiais (em pó)									
107. Sucos artificiais (Tial <sup>®</sup> , Kapo <sup>®</sup> , etc)									
108. Gatorade <sup>®</sup>									
109. Café									
110. Cerveja									
111. Vinho									
112. Batida									
113. Cachaça									
114. uísque									
115. vodca									
116. conhaque									
117. Água									

**8.11- Outros:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
118. Adoçante gotas/ pó									
119. Ketchup									
120. Mostarda									

**8.12- Não mencionados:**

ALIMENTO	Medida	QUANTIDADE	Nunca	menos de 1x mês	1 a 3x mês	1x por sem	2 a 4x sem	1x dia	2 ou mais x dia
121.									
122.									
123.									
124.									
125.									

**8.13- Consumo familiar**

ALIMENTO	QUANTIDADE		Nº PESSOAS
	Mensal	Semanal	
126. Leite Condensado			
127. Creme de Leite			

128. Açúcar			
129. Óleo*			
130. Gordura			
131. Azeite			
132. Alho			
133. Sal			
134. Cebola			
135. Pasta de alho e sal			
136. Caldo de carne (Knor, outros)			

\*137. Reaproveitamento: ( ) sim ( ) não

138. Toma suplemento vitamínico?

1. ( ) Sim

2. ( ) Não

139. Qual (is) tipo (s)? \_\_\_\_\_

140. Quanto? \_\_\_\_\_

141. Frequência:

1. ( ) Menos de 1 vez por mês

2. ( ) De 1 a 3 vezes por mês

3. ( ) 1 vez por semana

4. ( ) De 2 a 4 vezes por semana

5. ( ) 1 vez ao dia

6. ( ) De 2 a mais vezes ao dia

## 9- RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

9.1. Que dia da semana foi ontem? (*Atenção: o entrevistador deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado*)

1.Segunda-feira

3.Quarta-feira

5.Sexta-feira

7.Domingo

2.Terça-feira

4.Quinta-feira

6.Sábado

### CAFÉ DA MANHÃ

9.2. Ontem você tomou café da manhã?

( ) *Sim (passe para questão seguinte)*

( ) *Não (passe para questão 5- Período da Manhã)*

9.3. A que horas você tomou seu café da manhã? \_\_\_\_\_

9.4. Onde você tomou seu café da manhã?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro \_\_\_\_\_

2. ( ) Na escola: merenda ou qualquer outro alimento oferecido de graça pela escola.

3. ( ) Na escola: alimentos trazidos de casa.

4. ( ) Na escola: alimentos comprados na lanchonete da escola ou de vendedores de rua.

5. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

CAFÉ-DA-MANHÃ	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)




### PERÍODO DA MANHÃ

9.5. Ontem você comeu ou bebeu alguma coisa entre o café da manhã e almoço?

( ) *Sim (passe para questão seguinte)*

( ) *Não (passe para questão 7- Almoço)*

9.6. Onde você comeu esses alimentos?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro \_\_\_\_\_

2. ( ) Na escola: merenda ou qualquer outro alimento oferecido de graça pela escola.

3. ( ) Na escola: alimentos trazidos de casa.

4. ( ) Na escola: alimentos comprados na lanchonete da escola ou de vendedores de rua.

5. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

PERÍODO DA MANHÃ	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)

**ALMOÇO**

9.7. Ontem você almoçou?

( ) Sim (passe para questão seguinte)

( ) Não (passe para questão 10- Período da tarde)

9.8. A que horas você almoçou? \_\_\_\_\_

9.9. Onde você almoçou?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro \_\_\_\_\_

2. ( ) Na escola: merenda ou qualquer outro alimento oferecido de graça pela escola.

3. ( ) Na escola: alimentos trazidos de casa.

4. ( ) Na escola: alimentos comprados na lanchonete da escola ou de vendedores de rua.

5. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

ALMOÇO	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)


**PERÍODO DA TARDE**

9.10. Ontem você comeu ou bebeu alguma coisa entre o almoço e o jantar?

( ) *Sim (passe para questão seguinte)*

( ) *Não (passe para questão 12- Jantar)*

9.11. Onde você comeu esses alimentos?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro \_\_\_\_\_

2. ( ) Na escola: merenda ou qualquer outro alimento oferecido de graça pela escola.

3. ( ) Na escola: alimentos trazidos de casa.

4. ( ) Na escola: alimentos comprados na lanchonete da escola ou de vendedores de rua.

5. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

PERÍODO DA TARDE	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)

--	--

## JANTAR

9.12. Ontem você jantou?

( ) *Sim (passe para questão seguinte)*

( ) *Não (passe para questão 15- Período da noite)*

9.13. A que horas você jantou? \_\_\_\_\_

9.14. Onde você jantou?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro  
\_\_\_\_\_

2. ( ) Na escola: merenda ou qualquer outro alimento oferecido de graça pela escola.

3. ( ) Na escola: alimentos trazidos de casa.

4. ( ) Na escola: alimentos comprados na lanchonete da escola ou de vendedores de rua.

5. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

JANTAR	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)

### PERÍODO DA NOITE

9.15. Ontem você comeu ou bebeu alguma coisa depois do jantar (ou antes de dormir)?

( ) Sim (passe para questão seguinte)

( ) Não (passe para questão 17- Hábitos alimentares)

9.16. Onde você comeu esses alimentos?

1. ( ) Em casa. ( ) na frente da televisão ( ) sentado à mesa ( ) outro

\_\_\_\_\_

2. ( ) Outro local. Qual? \_\_\_\_\_

PERÍODO DA NOITE	
ALIMENTO/ BEBIDA	QUANTIDADE (em medidas caseiras)


## HÁBITOS ALIMENTARES

Assinale as refeições realizadas normalmente (4 vezes por semana ou mais) e o respectivo local:

9.17. Café da manhã:           ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

9.18. Lanche da manhã/ merenda: ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

9.19. Almoço:                   ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

9.20. Lanche da tarde/ merenda   ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

9.21. Jantar:                   ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

9.22. Lanche da noite:       ( ) Não   ( ) Sim. Local? \_\_\_\_\_

10- QUESTIONÁRIO				
<b>Dados do responsável</b>				
9.1-Nome:				
9.2-idade:			9.3-Grau de parentesco:	
9.4-Peso:	9.5-Altura:	9.6-% gordura:	9.7-C cintura:	
9.8-Pressão arterial Mãe:	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup> :	3 <sup>a</sup> :	
9.8-Pressão arterial Pai:	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup> :	3 <sup>a</sup> :	
9.12-Grau de instrução:	(b) primário	( ) completo ( )incompleto	(d) 2 <sup>o</sup> grau	( ) completo ( )incompleto
(a) analfabeto ou <4anos	(c)ginasial	( ) completo ( )incompleto	(e) superior	( ) completo ( )incompleto
9.13-Trabalha fora (a) sim (b) não				
9.14-Tipo de trabalho:			9.15-Turno:	
9.16-Doenças crônico –degenerativas: Apresenta alguma doença citada abaixo?				
( ) hipertensão arterial			( ) diabetes mellitus	
( ) osteoporose			( ) outras. Qual (ais)?	
9.17-Medicamento(s)? Qual (ais)_____				
9.9-Número de filhos:			10.17 – Idade que a mãe teve o 1 <sup>o</sup> filho:	
9.11-Tipo de parto do(a) aluno (a): (a) normal n <sup>o</sup>			(b) cesariana	
<b>História de doenças familiares:</b> (a) sim (b) não				
9.18-( ) hipertensão arterial			9.20-( ) diabetes mellitus	
9.19-( ) osteoporose			9.21-( ) outras. Qual (ais)?_____	
<b>Dados da criança:</b>				
9.22-Fez pré-natal durante a gestação da criança (a) sim (b) não quantas consultas:				
9.23-Peso ao nascer: _____g			( ) não sabe informar	
9.24-A criança teve alguma complicação pós-parto: (a) sim (b) não Qual?_____				
9.25-A criança já foi internada (a) sim (b) não Qual motivo:_____				

Por quanto tempo: _____
9.26-Patologias atuais ( ) sim ( ) não Qual? _____ Medicamento? _____
9.27-Qual a data de nascimento do irmão que nasceu antes da criança:     /     /
<b>Sobre os hábitos da criança:</b>
9.28-A criança mamou no peito: (a) sim (b) não  ( ) Exclusiva               ( ) ≤6 meses ( ) >7meses < 1 ano ( ) > 1 ano ( ) Predominante       ( ) ≤6 meses ( ) >7meses < 1 ano ( ) > 1 ano ( ) Complementar       ( ) ≤6 meses ( ) >7meses < 1 ano ( ) > 1 ano
9.30-A criança faz suas refeições principais em frente à televisão (a) sim (b) não (c) às vezes
9.31-Qual o responsável que está presente nas refeições principais: _____

11- AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL		
<b>SEXO FEMININO</b>		
10.1-Estágios de Tanner:	Mamas:	Pêlos Pubianos:
	1. ( ) M1 2. ( ) M2 3. ( ) M3 4. ( ) M4 5. ( ) M5	1. ( ) P1 2. ( ) P2 3. ( ) P3 4. ( ) P4 5. ( ) P5
10.2-Menarca:		
1. ( ) Sim. Idade da menarca: <input type="text"/> Anos		
2. ( ) Não.		
3. ( ) Não sabe/ não lembra.		
<b>SEXO MASCULINO</b>		
10.3-Estágios de Tanner:	Genitália	Pêlos Pubianos
	1. ( ) G1 2. ( ) G2 3. ( ) G3 4. ( ) G4 5. ( ) G5	6. ( ) P1 7. ( ) P2 8. ( ) P3 9. ( ) P4 10. ( ) P5



12- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA	
11.1-Você pratica ou praticou esporte ou exercício físico em clubes, academias, escolas de esportes, parques, ruas ou em casa nos últimos 12 meses?	( ) Sim ( ) Não
11.2-Qual esporte ou exercício físico você pratica freqüentemente? ( ) futebol ( ) natação ( ) ginástica ( ) basquete ( ) vôlei ( ) caminhada ( ) handebol ( ) judô ( ) musculação	
11.3-Quantas horas por dia você pratica? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	
11.4-Quantas vezes por semana você pratica? ( ) 1-2 x/semana ( ) 3-4x/semana ( ) todos os dias	
11.5-Você participa das aulas de Educação Física escolar? ( ) Sim ( ) Não ( ) É dispensado. Por que?	
11.6-Quantas aulas por semana? ( ) 1-2 x/semana ( ) 3-4x/semana ( ) todos os dias	
11.7-Qual a duração de cada aula? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas	
11.8-Você costuma ir de bicicleta ou a pé para a escola, clube, academia ou cursos em geral?	( ) Sim ( ) Não
11.9-Quantas horas por dia você gasta nessas atividades? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	
11.10-Quantas horas por dia você costuma assistir à televisão nos dias de semana? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	
11.11-Quantas horas você costuma assistir à televisão nos finais de semana, somando sábado e domingo? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	
11.12-Você costuma jogar <i>video-game</i> ?	( ) Sim ( ) Não
11.13-Quantas horas por dia você costuma jogar <i>video-game</i> ? ( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	

11.14-Quantas vezes por semana você costuma jogar <i>video-game</i> ?	
( ) 1-2 x/semana ( ) 3-4x/semana ( ) todos os dias	
11.15-Você costuma usar o computador?	( ) Sim ( ) Não
11.16-Quantas horas por dia você costuma usar o computador?	
( ) 30-1 hora ( ) 1- 2 horas ( ) mais de 2 horas	
11.17-Quantas vezes por semana você costuma usar o computador?	
( ) 1-2 x/semana ( ) 3-4x/semana ( ) todos os dias	
ANOTAÇÕES GERAIS:	

### 13- CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA

#### Indicadores de Renda

12.1- Quantas pessoas na família recebem alguma remuneração por seu trabalho ou aposentadoria?

12.2- Quantos estão desempregados?

12.3- Há quanto tempo( em meses) estão desempregados?

Individuo 1\_\_\_\_\_

Individuo 2\_\_\_\_\_

Individuo 3\_\_\_\_\_

Individuo 4\_\_\_\_\_

12.4- Qual foi a renda total de sua família incluindo salários, aposentadorias, pensões e outros rendimentos (como aluguel) ?

## 14- CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

- 13.1-Você ingere bebidas alcoólicas ? (0) sim (1) não
- 13.2-Qual a idade que você tinha quando bebeu pela primeira vez ? \_\_\_\_\_
- 13.3- Qual a frequência que você consome 6 ou mais doses de bebidas alcoólicas em uma ocasião?  
 (0) Menos que mensalmente (2) Semanalmente  
 (1) Mensalmente (3) Diariamente ou quase diariamente
- 13.4- No último ano quantas vezes você ficou alcoolizado (tomou um porre)?  
 (0) Nunca (2) 5-6 dias/semana (4) 1-2 dias/semana (6) 1-2 dias/mês  
 (1) Todos os dias (3) 3- 4dias/semana (5) 3-4 dias/mês (7) menos 1 vez/mês
- 13.5- Quantas vezes durante os últimos 12 meses você precisou de uma primeira dose pela manhã para sentir-se melhor depois de uma bebedeira?  
 (0) Nunca (2) Mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente  
 (1) Menos que mensalmente (3) Semanalmente
- 13.6-Quantas vezes durante o ano passado você não conseguiu lembrar o que aconteceu na noite anterior por que você estava bebendo?  
 (0) Nunca (2) Mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente  
 (1) Menos que mensalmente (3) Semanalmente
- 13.7-Você foi criticado pelo resultado das suas bebedeiras?  
 (0) Nunca (2) Mensalmente (4) Diariamente ou quase diariamente  
 (1) Menos que mensalmente (3) Semanalmente
- | Pai   | Mãe  |
|---|--|
| 13.8-Consome bebida alcoólica? ( )sim ( )não  | 13.9-Consome bebida alcoólica? ( )sim ( )não   |
| 13.10- Qual frequência ele consome bebidas alcoólicas?<br>(0) Não se aplica<br>(1) Uma ou menos de uma vez por mês<br>(2) 2 a 3 vezes por semana<br>(3) 2 a 4 vezes por mês<br>(4) 4 ou mais vezes por semana | 13.11-Qual a frequência que ele consome bebidas alcoólicas?<br>(0) Não se aplica<br>(1) Uma ou menos de uma vez por mês<br>(2) 2 a 3 vezes por semana<br>(3) 2 a 4 vezes por mês<br>(4) 4 ou mais vezes por semana |
- 13.12- Em sua casa há outros que consomem álcool? ( ) sim ( ) não Quem? \_\_\_\_\_
- 13.13-O consumo de bebidas alcoólicas ocorre dentro de sua residência? ( ) sim ( ) não

## 15- TABAGISMO

- 14.1-Você tem o hábito de fumar ? (0) sim (1) não
- 14.2-Qual a idade você tinha quando fumou pela primeira vez ?  
 (0) abaixo de 9 anos (2) 10 anos (4) 12 anos



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA E DO RESPONSÁVEL LEGAL**

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

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

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

RESPONSÁVEL LEGAL: \_\_\_\_\_

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

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

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

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

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

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

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

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:  SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO RISCO MAIOR RISCO BAIXO



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

A pesquisa que a criança ou adolescente está sendo convidado(a) a participar tem como objetivos: (1) determinar a prevalência dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares na faixa etária de 7 a 14 anos na cidade de Ouro Preto, (2) identificar os fatores biológicos, ambientais e sócio-econômico que fazem com que um indivíduo tenha mais ou menos chance de apresentar uma doença do coração na idade adulta, e (3) promover o desenvolvimento de padrões comportamentais adequados (hábitos alimentares, atividade física) que previnam o desenvolvimento da doença cardiovascular na vida adulta. Nesta pesquisa os alunos serão avaliados nas escolas quanto às características antropométricas (peso, altura e percentual de gordura corporal), bioquímicas (proteína C reativa, vitaminas, minerais, colesterol total e frações, glicose, triglicérides e homocisteína), clínicas (avaliação da pressão arterial e eletrocardiograma) e genéticas (polimorfismos dos genes **APOE, LDL-R, PPAR, MTHFR, MS, TYMS, OB, OB-R, NR3C1 e DCP1**) em data e horário previamente agendados com a direção do estabelecimento de ensino. Para as análises bioquímicas e genéticas será necessário coletar 10 mL de sangue após jejum de **12 horas**. As medidas antropométricas e a coleta do sangue serão realizadas por profissional qualificado e treinado. O responsável legal por cada participante deverá responder a um questionário aplicado pela equipe. Todas as análises serão realizadas por pessoas treinadas e orientadas, estando sob a supervisão dos orientadores do projeto. Os exames bioquímicos serão realizados por profissionais do LAPAC (Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Ouro Preto) e as análises genéticas serão realizadas no Laboratório de Biologia Molecular e Cultivo Celular da Escola de Nutrição da UFOP. As amostras de sangue receberão um número (código) e apenas o coordenador do projeto terá conhecimento da origem dos dados. Estas amostras ficarão armazenadas sob a responsabilidade do Prof. George Luis Lins Machado Coelho e poderão ser utilizadas futuramente em outros estudos, de caráter semelhante, desde que com sua autorização e se esta não for possível, esta utilização deverá ser justificada e aprovada pelo Comitê de Ética. Em nenhum momento desse estudo, as pessoas que estarão trabalhando com o material das crianças e dos adolescentes saberão a quem pertence, garantindo o sigilo dos dados. Nenhuma outra pessoa ou instituição, que não aquelas envolvidas no presente projeto, terá acesso aos dados gerados por esta pesquisa. Os resultados deste trabalho serão publicados apenas em veículos de divulgação científica (revistas especializadas e congressos) garantindo-se o anonimato dos participantes. Os resultados das análises bioquímicas serão informados ao representante legal e se for do interesse deste, também os resultados das análises genéticas. Se necessário e se for de seu interesse, nossa equipe agendará uma consulta para aconselhamento genético. A participação ou não neste estudo não influenciará de nenhuma forma o tipo e a qualidade do atendimento médico que a criança ou adolescente está ou poderá está recebendo no futuro. O responsável legal poderá solicitar aos pesquisadores o desligamento do estudo a qualquer momento. É através deste tipo de pesquisa que esperamos poder aumentar o nosso conhecimento sobre os riscos de desenvolver doenças do coração (pressão alta, colesterol alto, obesidade etc.), sobre as formas de se prevenir essa doença na fase adulta e os benefícios da prevenção e do tratamento que o participante poderá vir a receber.

A participação dos alunos poderá ajudar a conhecer os fatores de risco presente nessa faixa etária e prevenir as doenças cardiovasculares na idade adulta. Ainda, o participante estará realizando uma série de exames e consulta médica que poderão identificar alterações que, tratadas ou prevenidas, irão diminuir


a chance de se desenvolver essas doenças na fase adulta. Caso você queira se informar de mais detalhes sobre a pesquisa agora, ou no futuro, poderá entrar em contato com o Prof. George Luiz Lins Machado Coelho (Escola de Farmácia/Laboratório de Epidemiologia/UFOP- Tel: 35591638), Obrigado!

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

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




### Anexo 3-Comitê de ética



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

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



OFÍCIO CEP Nº 020/2005

Ouro Preto, 1 de abril de 2005

Ilmo. Sr.  
Prof. George Luiz Lins Machado Coelho  
Escola de Farmácia/UFOP

Prezado Professor,

É com prazer que comunico a APROVAÇÃO, por este Comitê, de seu projeto intitulado  
*"Estudo dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares na população do ensino fundamental de Ouro Preto MG"*. Projeto nº 2004/46.

Solicito-lhe o preenchimento da Folha de Rosto da CONEP, em anexo, como também a sua devolução no prazo máximo de 05 (cinco) dias.

Atenciosamente,

  
Prof.ª Olívia Maria de Paula Alves Bezerra  
Coordenadora Interina do Comitê de Ética em Pesquisa/UFOP

# 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](#)