Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Influência da obesidade sobre a concentração das
adipocitocinas e a LDL(-) em adolescentes**

Ticiania Machado Sampaio

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição e Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

**Área de concentração: Nutrição
em Saúde Pública**

**Orientador: Profa. Dra. Nágila
Raquel Teixeira Damasceno**

**São Paulo
2011**

Influência da obesidade sobre a concentração das adipocitocinas e a LDL(-) em adolescentes

Ticiana Machado Sampaio

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Nutrição e Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em
Ciências.**

**Área de concentração: Nutrição
em Saúde Pública**

**Orientador: Profa. Dra. Nágila
Raquel Teixeira Damasceno**

**São Paulo
2011**

Resumo

Sampaio, TM. Influência da obesidade sobre a concentração das adipocitocinas e a LDL(-) em adolescentes [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP; 2011.

Introdução: O sobrepeso e a obesidade representam um grave problema de Saúde Pública, tendo seu desenvolvimento associado à adolescência, impacto negativo na fase adulta, sobretudo, devido suas complicações metabólicas. Considerando que o caráter crônico e inflamatório de baixa intensidade presente na obesidade estimula a geração de radicais livres, torna-se relevante avaliar a relação entre as adipocitocinas e a oxidação das lipoproteínas. **Objetivos:** Avaliar a possível influência da obesidade sobre a LDL(-) e adipocitocinas. **Material e Métodos:** Foram recrutados 156 adolescentes de ambos os sexos, com faixa etária de 10 a 19 anos e regularmente matriculados em escolas públicas da cidade de São Paulo. Os adolescentes foram distribuídos em três grupos: Eutrófico, Sobrepeso e Obeso, segundo COLE et al. (2000). Após jejum (12-15h) foi coletada uma amostra de sangue e a partir do plasma realizamos as seguintes análises: perfil lipídico, glicose e insulina (kits comerciais), LDL(-) e seus auto-anticorpos (ELISA), leptina, resistina e adiponectina (ELISA). O perfil sócio-econômico e clínico dos adolescentes foi investigado por meio de questionários estruturados. Foram coletadas informações antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura, porcentagem de gordura) e dados de consumo alimentar (3 x R24h). O consumo alimentar foi estimado por meio do programa NutWin[®]. As diferenças entre as variáveis qualitativas foram determinadas pelo teste χ^2 . As variáveis quantitativas foram ajustadas pela idade por meio do *General Linear Model*, sendo as diferenças entre os grupos estabelecidas pelo teste *post-hoc* de Bonferroni (SPSS[®], versão 15.0). **Resultados:** Dos 156 adolescentes incluídos no estudo, 76 (48,7%) foram meninos e 80 (51,3%) meninas, com idade média de $14,5 \pm 2,3$ anos. Os adolescentes foram distribuídos em três grupos: Eutrófico (n = 52 adolescentes; 33,3%), Sobrepeso (n = 53 adolescentes; 34,0%) e Obeso (n = 51 adolescentes; 32,7%). Estes grupos foram pareados quanto ao sexo, escolaridade da mãe, renda, maturação sexual e antecedentes familiares de doenças. Como previsto pelo critério de estratificação dos grupos, os valores médios de IMC foram diferentes entre os grupos, sendo confirmados pela CC e porcentagem de gordura. Em relação ao hábito alimentar, a análise dos dados brutos e ajustados pela energia e variabilidade intrapessoal não apresentou diferença entre

os grupos. As análises da glicemia de jejum, colesterol total, triacilgliceróis e LDL-C não apresentaram diferenças entre os grupos. A insulina plasmática no grupo Obeso apresentou valores superiores aos grupos Eutrófico ($p < 0,001$) e Sobrepeso ($p < 0,001$), e o índice HOMA-IR no grupo Obeso apresentou valores superiores aos grupos Eutrófico ($p < 0,001$) e Sobrepeso ($p < 0,001$), enquanto o HDL-C apresentou valores maiores no grupo Eutrófico, quando comparado ao Obeso ($p = 0,012$). A LDL(-) e seus autoanticorpos apresentaram diferentes concentrações entre os grupos ($p = 0,040$; $p = 0,026$, respectivamente). A leptina no grupo Eutrófico apresentou valores menores que os grupos Sobrepeso ($p < 0,001$) e Obeso ($p < 0,001$), assim como o grupo Sobrepeso apresentou valores inferiores ao grupo Obeso ($p < 0,001$). Perfil inverso foi observado em relação à concentração de adiponectina, A resistina apresentou valores maiores no grupo Obeso ($p = 0,006$), que no grupo Eutrófico. A leptina apresentou correlações positivas com percentual de gordura ($r = 0,540$; $p = 0,001$), circunferência da cintura ($r = 0,679$; $p = 0,003$) e IMC ($r = 0,670$; $p < 0,001$). Em relação ao metabolismo de carboidratos, a leptina se correlacionou positivamente com a insulina ($r = 0,578$; $p < 0,001$) e o HOMA-IR ($r = 0,570$; $p = 0,001$), enquanto a adiponectina se correlacionou negativamente com insulina ($r = -0,255$; $p = 0,001$) e o HOMA-IR ($r = -0,246$; $p = 0,002$). Em relação ao perfil lipídico, a leptina correlacionou-se com colesterol total ($r = 0,496$; $p = 0,003$), triacilgliceróis ($r = 0,409$; $p = 0,016$) e LDL-C ($r = 0,416$; $p = 0,014$), assim como a adiponectina correlacionou-se com LDL(-) ($r = -0,428$; $p = 0,012$) e a resistina com HDL-C ($r = -0,337$; $p = 0,050$). Portanto, os resultados obtidos demonstram que adolescentes com excesso de peso, mesmo ainda considerados clinicamente saudáveis, apresentam diversos parâmetros antropométricos e bioquímicos alterados, que sugerem a presença de um elevado número de fatores de risco cardiometabólico nessa população.

Descritores: Adolescentes – Obesidade – Lipoproteína de baixa intensidade eletronegativa - Adipocitocinas – Inflamação.

Abstract

Sampaio, TM. Influence of obesity on the concentration of adipocytokines and electronegative LDL in adolescents/Influência da obesidade sobre a concentração das adipocitocinas e a LDL(-) em adolescentes [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo – USP; 2011.

Introduction: Overweight and obesity represent a serious Public Health issue. Their development associated with adolescence, generate a negative impact in adulthood, mainly because of metabolic complications. As the low and chronic inflammatory state present in obesity stimulates the generation of free radicals, it becomes relevant to assess the relationship between adipocytokines and the oxidation of lipoproteins. **Objective:** Evaluate the possible influence of overweight and obesity on the electronegative LDL and adipocytokines (leptin, adiponectin and resistin). **Materials and Methods:** Adolescents of both genders, aged 10 to 19 years old and regularly registered in public schools at the city of São Paulo were recruited for this research. They were divided into three groups: Healthy weight, Overweight and Obese, according to Cole et al. (2000), by gender and age. After fasting (12-15h) a blood sample was collected and the following tests were performed on each sample's plasma: total lipid profile, glucose and insulin (commercial kits), leptin, resistin, adiponectin (ELISA), LDL(-) (ELISA) and its autoantibodies (ELISA). The socio-economic and health profiles of the adolescents were determined by structured questionnaires. Anthropometric (weight, height, waist circumference - WC, percentage of body fat) and food consumption data (3 x 24-hour recall) were collected. The 24-hour recall data was analyzed by the NutWin[®] software. Differences between qualitative variables were determined by χ^2 test. Quantitative variables were adjusted for age by means of General Linear Model, being the differences between the groups established by *post-hoc* Bonferroni test (SPSS[®], version 15.0). **Results:** Of the 156 eligible individuals, 76 (48.7%) were boys and 80 (51.3%) girls, with the average age being of 14.5 ± 2.3 years. The adolescents were divided into three groups: Healthy weight, n = 52 adolescents (33.3%), Overweight, n = 53 adolescents (34.0%) and Obese, n = 51 adolescents (32.7%). These groups were matched up by gender, mother's education, income, sexual maturation, and current medical history. As expected by the group inclusion criteria, there were statistical differences in BMI and this profile was confirmed by WC and body fat. Opposite profile was showed for lean body mass. In relation to food consumption, the analysis of crude data adjusted for energy and intrapersonal variability did

not differ between the groups. Analyses of fasting glucose, total cholesterol, triglycerides and LDL-C did not differ between the groups. There were higher levels of plasma insulin and HOMA-IR in the obese group than in the healthy weight ($p < 0.001$; $p < 0.001$) and the overweight ($p < 0.001$; $p < 0.001$) groups. HDL-C in the healthy weight group showed increased values in comparison to Obese one ($p = 0.012$). The LDL (-) in plasma and its autoantibodies indicated different concentrations between the groups ($p = 0.040$, $p = 0.026$, respectively). There were lower values of leptin both in the healthy weight group in comparison with the overweight ($p < 0.001$) and the obese ($p < 0.001$) groups, as well as in the Overweight group in comparison with the Obese group ($p < 0.001$). Opposite profile was observed for adiponectin levels, between the healthy weight group and the overweight ($p = 0.019$) and obese ($p = 0.000$) groups. Resistin showed higher values in the obese group ($p = 0.006$) than in the healthy weight group. Leptin showed positive correlations with body fat percentage ($r = 0.540$ and $p = 0.001$), waist circumference ($r = 0.679$ and $p = 0.003$) and BMI ($r = 0.670$ and $p < 0.001$). In relation to carbohydrate metabolism, leptin correlated positively with insulin ($r = 0.578$ and $p < 0.001$) and HOMA-IR ($r = 0.570$ and $p = 0.001$), and opposite profile was showed for adiponectin (Insulin: $r = -0.255$, $p = 0.001$; HOMA-IR: $r = -0.246$, $p = 0.002$, respectively). Regarding the lipid profile, leptin correlated with total cholesterol ($r = 0.496$ and $p = 0.003$), triglycerides ($r = 0.409$ and $p = 0.016$) and LDL-C ($r = 0.416$ and $p = 0.014$); adiponectin correlated with LDL (-) ($r = -0.428$, $p = 0.012$); and resistin with HDL-C ($r = -0.337$, $p = 0.050$). Therefore, the results show that overweight and obese adolescents, even those who are still considered clinically healthy, showed several anthropometric and biochemical changes, which suggest increased number of cardiometabolic risk factors in this population.

Descriptors: Adolescents – Obesity – Low intensity electronegative lipoprotein – Adipocytokines – Inflammation.

Lista de Tabelas

Tabela 1: Distribuição da escolaridade da mãe e renda familiar dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	33
Tabela 2: Perfil clínico e de atividade física dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	34
Tabela 3: Avaliação da pressão arterial dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011..	35
Tabela 4: Valores médios do índice de massa corporal, circunferência da cintura e composição corporal, segundo IMC.....	36
Tabela 5: Classificação da circunferência da cintura dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	36
Tabela 6: Classificação da porcentagem de gordura dos adolescentes, segundo o IMC, São Paulo, SP, 2011.....	37
Tabela 7: Distribuição da classificação de maturação sexual, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	37
Tabela 8: Consumo diário de energia, macronutrientes, micronutrientes e fibras, expressos sob a forma bruta, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	39
Tabela 9: Classificação do perfil lipídico dos adolescentes segundo o IMC, São Paulo, SP, 2011.....	43
Tabela 10: Índices de Castelli I e II e colesterol não HDL-C, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.....	43

Lista de Figuras

Figura 1: Hipótese da relação entre LDL(-) e as adipocitocinas durante o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas.....	19
Figura 2: Fluxograma da coleta de dados.....	23
Figura 3: Fluxograma de recrutamento e seleção da amostra do estudo.....	32

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Concentração de insulina plasmática (A) e HOMA-IR (B) dos adolescentes, segundo IMC.....	41
Gráfico 2: Perfil lipídico dos adolescentes, segundo o IMC.....	42
Gráfico 3: Concentração de lipoproteína de baixa densidade eletronegativa dos adolescentes, segundo o IMC.....	44
Gráfico 4: Concentração de auto-anticorpos anti-LDL(-) plasmática, segundo o IMC.....	45
Gráfico 5: Concentração das adipocitocinas dos adolescentes, segundo o IMC.....	46
Gráfico 6: Correlações dos parâmetros antropométricos e de composição corporal com a leptina.	47
Gráfico 7: Correlações da insulina plasmática e HOMA-IR com leptina, independente do índice de massa corporal.....	48

Siglas Utilizadas

ApoA1 - Apolipoproteína A1

BIA - Bioimpedância elétrica

CC – Circunferência da cintura

CETP – Proteína de transferência de colesterol esterificado

COEP/FSP - Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública

CT – Colesterol Total

DCV - Doenças cardiovasculares

ECA - Enzima conversora de angiotensina

EDTA - Ácido etileno-diaminotetraacético

ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ENDEF - Estudo Nacional de Despesa Familiar

FSP/USP - Faculdade de Saúde Pública

HDL-C - Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR - *Homeostasis model assessment*

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF - *International Diabetes Federation*

IMC - Índice de massa corporal

LDL(-) – Lipoproteína de baixa intensidade eletronegativa

LDL-C - Lipoproteína de baixa densidade

LDLox - Lipoproteína de baixa intensidade oxidada

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PNSN - Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição

POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares

PPV - Pesquisa de Padrões de Vida

RI - Resistência à insulina

RL - Resistência à leptina

SM – Síndrome metabólica

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*[®]

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triacilgliceróis

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OBESIDADE	14
1.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA OBESIDADE	15
2. JUSTIFICATIVA	20
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1 CASUÍSTICA	22
4.2 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA	22
4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO	22
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
4.6 AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA, CULTURAL E CLÍNICA	24
4.7 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL	24
4.7.1 Antropometria	24
4.7.2 Composição corporal	25
4.7.3 Consumo alimentar	25
4.8 AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL	26
4.9 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	27
4.9.1 Obtenção de sangue	27
4.9.2 Detecção de glicose e insulina	27
4.9.3 Definição do perfil lipídico	28
4.9.4 Detecção de ldl(-)no plasma	29
4.9.5 Detecção de autoanticorpos anti-ldl(-)no plasma	30
4.9.6 Detecção de adipocitocinas	30
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
4.11 ASPECTOS ÉTICOS	31
5. RESULTADOS	32
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	32
5.2 PERFIL SÓCIO-ECONÔMICO	32
5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	34
5.4 CARACTERIZAÇÃO DOS DADOS ANTROPOMÉTRICOS	35
5.5 AVALIAÇÃO DO ESTADIO PUBERAL	37
5.6 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	37
5.7 AVALIAÇÃO DA GLICOSE, INSULINA E RESISTÊNCIA À INSULINA	41
5.8 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO	41
5.9 AVALIAÇÃO DA LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE ELETRONEGATIVA	44
5.10 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DAS ADIPOCITOCINAS	45

5.11 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	46
6. DISCUSSÃO	49
7.POTENCIAIS LIMITAÇÕES	56
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
10. ANEXOS	69
11. CURRICULO LATTES.....	78

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA OBESIDADE

Nas últimas décadas a prevalência de obesidade vem apresentando números cada vez mais elevados e, portanto, deixou de ser um problema restrito a alguns segmentos da sociedade para se tornar um grave problema de Saúde Pública mundial. Trata-se de uma doença crônica, onde o balanço energético positivo, associado ao aumento do tecido adiposo, é resultante de fatores genéticos, ambiente social construído e natural, exposição química e comportamentos individuais^{1,2,3}. Dentre as comorbidades associadas, destacam-se o alto risco de desenvolvimento de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemias, o que gera um alto custo social, psicológico e aos sistemas de saúde^{4,5}. Dentre os fatores relacionados ao meio ambiente, os de maior impacto são o aumento do consumo de alimentos com alta densidade calórica e a diminuição da prática de atividade física⁵.

Atualmente, sabe-se que há aproximadamente 1,6 bilhões de pessoas, com idade igual ou superior a 15 anos, com sobrepeso em todo o mundo e, aproximadamente, 400 milhões dessas são obesas. Apesar da elevada prevalência, se estima para o ano de 2015 que no mundo haverá cerca de 700 milhões de obesos⁶. Embora haja uma pequena variação no número de casos de sobrepeso e obesidade entre os países, sobretudo ocidentais, países em desenvolvimento apresentam prevalência de excesso de peso tão elevada, quanto os países desenvolvidos⁷. Nesse sentido, tem sido observado que pessoas em contextos socioeconômicos menos favorecidos, têm maiores índices de excesso de peso, quando comparadas com classes socioeconômicas superiores^{8,9}.

Apesar do aumento na prevalência da obesidade ser amplamente distribuído nas diversas populações, independente do sexo e da idade, nos últimos 15 anos, a obesidade na adolescência mais que dobrou em várias regiões do mundo. No Brasil, no período de 1963 a 1974, verificou-se que 5% dos adolescentes brasileiros apresentavam sobrepeso ou obesidade. Entretanto, no período de 2003 a 2004 esses valores elevaram-se para 17%¹⁰. Estudos posteriores têm mostrado que o excesso de peso segue apresentando valores crescentes, ou seja, 9% e 13,9% dos adolescentes apresentam obesidade e sobrepeso, respectivamente⁵. Mais recentemente, Cintra et al.¹¹ ao avaliarem uma amostra de 8.020 adolescentes entre 10 a 15 anos de idade na cidade de São Paulo verificaram que 10% da amostra era obesa. Esse perfil reforça a gravidade da obesidade nesse segmento da população.

No Brasil, estudos de base populacional realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 1975, Estudo Nacional de Despesa Familiar (ENDEF) 1989, Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN) 1999, Pesquisa de Padrões de Vida (PPV) e Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 evidenciaram que a prevalência de excesso de peso em crianças e adolescentes vem aumentando ao longo dos anos e é maior nas regiões Sul e Sudeste e menor na região Nordeste^{12,13,14,15,16}. A diferença de prevalência de obesidade e sobrepeso entre regiões brasileiras foi avaliada, recentemente, por Tassitano et al.¹⁷ em estudo realizado entre estados do Nordeste e Sudeste.

De acordo com Sichieri & Souza⁴ aproximadamente 20% das crianças que aos quatro anos de idade eram obesas tornaram-se adultos obesos e, entre os adolescentes obesos esse percentual foi de 80%. Em associação a esse perfil, verificou-se que a obesidade na infância e na adolescência é fator de risco para diversas comorbidades na fase adulta. Portanto, a investigação dos fatores causais e metabólicos associados à obesidade tornou-se particularmente importante para o delineamento de programas voltados à prevenção e ao tratamento do excesso de peso na população.

1.2. ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA OBESIDADE

Atualmente, a obesidade é considerada um processo patológico crônico e inflamatório de baixa intensidade de causas multifatoriais que favorecem a disfunção endotelial e aumento do risco cardiometabólico. Dentre essas alterações metabólicas, destacam-se as dislipidemias, hipertensão, estado pró-inflamatório, estresse oxidativo e resistência à insulina^{18,19,20}.

Embora os mecanismos fisiopatológicos precisos associados à obesidade ainda não tenham sido totalmente esclarecidos e sequenciados, sugere-se a participação de três importantes eventos: I – Inflamação, II – Resistência à insulina e, III – Estresse oxidativo²¹.

Os indivíduos obesos estão de forma geral em um estado pró-inflamatório, que favorece o desequilíbrio do estado redox com conseqüente estímulo do estresse oxidativo. Segundo Jones & Sies²², o estresse oxidativo constitui o desbalanço entre oxidantes e antioxidantes a favor dos oxidantes, promovendo o rompimento da sinalização celular e controle molecular. Portanto, nos quadros de obesidade, é provável que a inflamação não só intensifique o estresse oxidativo, mas também os produtos citotóxicos gerados pela ação dos radicais livres contribuam para manter

esse quadro pró-inflamatório, via ativação de fatores como o NF-kappa B, que favorecem a transcrição gênica de proteínas pró-inflamatórias e moduladoras da resposta insulínica²³.

Diversos estudos têm mostrado o papel pró-inflamatório da LDL oxidada^{24,25,26}. Essa ação foi confirmada pela elevada presença de lipoproteína de baixa intensidade oxidada (LDLox) na circulação e nas lesões ateroscleróticas de indivíduos com síndrome metabólica²⁷ e com obesidade¹⁸.

Despres²⁸ e St-Pierre et al.²⁹ descreveram, respectivamente, que um considerável percentual de indivíduos com síndrome metabólica apresenta concentração normal de colesterol associado à LDL e IMC abaixo de 30 kg/m². Essas observações sugerem que outros fatores podem influenciar o processo inflamatório relacionado ou não à adiposidade visceral. A obesidade e, principalmente, o acúmulo de gordura abdominal tem apresentado forte relação com partículas de LDL menores e mais densas, típicas do fenótipo B, ou seja, mais aterogênicas. De acordo com Tribble et al.³⁰ e Bjornheden et al.³¹ essas partículas são mais susceptíveis a oxidação e, portanto, podem contribuir para a manutenção dos processos inflamatórios presentes na obesidade.

Dentre essas partículas destaca-se a **LDL(-), LDL⁻, ou LDL minimamente oxidada** descrita em diversos estudos e monitorada por nosso grupo em animais^{32,33} e em humanos³⁴. De acordo com Sánchez-Quesada et al.³⁵ a LDL(-) apesar de poder ter distintas vias de origem apresenta relação com o risco cardiovascular de forma mais intensa que o perfil lipídico total, colesterol associado à LDL ou fenótipo B. Recentemente, em estudo realizado em nosso grupo, observamos que adolescentes obesos, mesmo apresentando perfil normolipidêmico, apresentaram conteúdo de LDL(-) variando em função do IMC³⁶. Portanto, é provável que o processo pró-inflamatório, presente em adolescentes obesos, favoreça a geração de LDL(-).

Durante muitos anos, o tecido adiposo foi conhecido como o maior órgão de reserva de energia e de proteção contra agressões mecânicas. Contudo, após a descoberta, em 1994, pela equipe de Friedman et al.³⁷, de um hormônio produzido pelos adipócitos que modula ao nível do sistema nervoso central o metabolismo energético – **a leptina** –, o adipócito passou a ser considerado também um órgão endócrino. Posteriormente, diversos estudos têm confirmando a importante função endócrina e parácrina dos adipócitos na secreção de adipocitocinas, onde se destacam a participação da leptina, resistina e adiponectina^{20,38,39}.

As adipocitocinas atuam de modo isolado ou associadas promovendo diversos processos fisiológicos, entre eles: a homeostase energética, o apetite, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a integridade vascular, a regulação da pressão arterial e a coagulação sanguínea. Alterações na secreção de adipocitocinas, conseqüentes à hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos poderiam ser consideradas conseqüências iniciais da obesidade e suas comorbidades^{40,41,42,43,44}.

Dentre as adipocitocinas, destacam-se a leptina, a grelina, a adiponectina e a resistina como elementos essenciais no controle do metabolismo energético, sendo seu desbalanço um forte indicador pró-inflamatório.

A leptina é um hormônio peptídico produzido pelos adipócitos cuja concentração varia em função da quantidade de tecido adiposo. Está envolvida no controle do apetite, controle da massa corporal, reprodução, angiogênese, imunidade e cicatrização. Embora tenha sido considerada, por ocasião de sua descoberta, um elemento fundamental para a prevenção e tratamento da obesidade, diversos estudos têm indicado que indivíduos obesos apresentam baixa eficiência na ação da leptina. Atualmente, há duas hipóteses que visam explicar a relação da leptina com a obesidade: I- a perda de seu papel regulador, onde a leptina deixa de exercer influência sobre o controle do apetite via hipotálamo, mesmo quando há elevada concentração dessa adipocitocina e; II- a resistência à leptina (RL), onde altas concentrações de leptina induzem a resistência pelo aumento do supressor de citoquina-3, um bloqueador do receptor de leptina, e por conseguinte, essa não consegue permear a célula e produzir um feedback negativo^{41,43,45,46}. Porreca et al.¹⁸ ao avaliarem indivíduos obesos descreveram que a leptina variou significativamente com o índice de massa corporal (IMC) e com o conteúdo de LDL oxidada, embora não tenha apresentado efeito positivo na saciedade. Essas observações reforçam a teoria de que a leptina em indivíduos obesos desempenha papel pró-inflamatório, proliferativo e calcificante no sistema vascular associado ao aumento da LDL oxidada circulante²⁰. Além dessas características, a leptina atua como um importante regulador inflamatório, pois o aumento na sua concentração estimula a expressão de IL-6 e TNF- α , consideradas importantes citocinas inflamatórias presentes na obesidade^{40,47}.

Além da leptina, mais recentemente, **a adiponectina** tem sido proposta como uma adipocitocina com múltiplas ações autócrinas e parácrinas. Dentre essas se destacam a regulação do metabolismo da glicose e dos lipídeos, da função endotelial e os processos inflamatórios⁴⁸. A

adiponectina apresenta correlação inversa com a obesidade visceral e com as dislipidemias⁴⁹. Embora a adiponectina tenha seu papel de maior destaque associado à sensibilidade à insulina⁵⁰, estimulando a secreção de insulina e a captação de glicose pelos tecidos periféricos, essa também desempenha importante função no transporte reverso do colesterol. Desse modo, exerce um relevante efeito na homeostase lipídica, especialmente na concentração de colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-C), pois a insulina pode estimular diretamente a atividade transcricional da apolipoproteína A1 (ApoA1), que é o principal constituinte protéico da HDL-C. Outra função importante da adiponectina é a diminuição da expressão e proliferação de moléculas de adesão nas artérias⁴¹. Em adição, diversos estudos demonstram que a concentração de adiponectina é inversamente correlacionada com a LDL oxidada em obesos^{19,39,51,52}.

Com ação inversa à adiponectina, destaca-se **a resistina**, que é uma adipocitocina produzida, principalmente, no tecido adiposo e nos macrófagos, cuja secreção está fortemente relacionada ao metabolismo da glicose e aos processos inflamatórios⁴¹. Segundo Gomez-Ambrosi & Fruhbeck⁵³, o envolvimento da resistina no processo inflamatório crônico associado à obesidade constitui hipótese alternativa capaz de justificar o aumento dessa proteína em indivíduos obesos. Apesar das associações isoladas entre obesidade, resistina e resistência à insulina serem descritas na literatura, a relação entre essas três variáveis ainda não é totalmente compreendida⁵⁰. Segundo, Mathieu et al.³⁸ o desbalanço da resistina e de outras adipocitocinas, durante o desenvolvimento da obesidade, favoreceria a geração de partículas de LDL pequenas e densas, mais susceptíveis à oxidação, contribuindo para um ambiente mais favorável à formação da placa de ateroma e aumento do risco cardiovascular (**Figura 1**).

Figura 1: Hipótese da relação entre LDL(-) e as adipocitocinas durante o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas. LDLn: LDL nativa; ROS: espécies reativas de oxigênio, LDL(-): LDL eletronegativa, IL-6: interleucina-6, TNF- α : fator de necrose tumoral alfa, CML: células musculares lisas.

2. JUSTIFICATIVA

A obesidade é um grave problema de Saúde Pública mundial que apresenta forte correlação com os fatores de risco cardiovascular na população em geral e também de crianças e adolescentes.

Do ponto de vista fisiopatológico, a obesidade representa uma doença crônica de base inflamatória onde às modificações oxidativas e a resistência à insulina tendem a persistir com a manutenção do ganho de peso.

De acordo com a literatura, indivíduos adultos obesos apresentam marcadores clássicos de inflamação (IL-6, TNF- α e IFN- γ) aumentados, o que favorece o desbalanço das adipocitocinas (resistina, leptina, adiponectina) e as modificações da LDL, tornando-as mais susceptíveis à oxidação.

Apesar dessas observações terem sido descritas isoladamente na literatura, até a presente data não há estudos buscando relacionar o efeito da obesidade em adolescentes sobre as adipocitocinas e a geração de LDL(-).

Além desses aspectos, torna-se fundamental entender o papel do tecido adiposo em alterações metabólicas como inflamação, resistência a insulina, estresse oxidativo, entre outros, que ocasionam uma forte associação do excesso de peso com a prevalência cada vez mais precoce de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e eventos cardiovasculares.

3. OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a possível associação da obesidade sobre a LDL(-) e a concentração de adipocitocinas em adolescentes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para a consecução do objetivo geral, os seguintes objetivos secundários foram propostos:

- Caracterizar a amostra quanto aos aspectos sócio-econômicos, demográficos e clínicos;
- Avaliar o estado nutricional através de bioimpedância elétrica (BIA), circunferência da cintura e índice de massa corporal (IMC);
- Avaliar o consumo alimentar através de recordatório de 24h;
- Avaliar o perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos) plasmático e o colesterol associado à LDL-C e HDL-C;
- Determinar a concentração das adipocitocinas (leptina, resistina e adiponectina);
- Determinar a LDL(-) no plasma;
- Determinar os auto-anticorpos anti-LDL(-) no plasma;
- Avaliar a concentração de insulina e glicose;
- Aferir a pressão arterial.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

A amostra do estudo foi composta por adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 10 – 19 anos, segundo OMS – Organização Mundial da Saúde⁵⁴, distribuída em três grupos: **Eutrófico** - composto por adolescentes Eutróficos; **Sobrepeso** - formado por adolescentes com Risco de Obesidade e **Obeso** - formado por adolescentes com Obesidade, segundo Cole et al^{55,56}.

Os participantes elegíveis foram selecionados de escolas públicas localizadas na Zona Oeste da cidade de São Paulo - SP. A seleção das escolas e dos adolescentes foi realizada por meio de sorteio aleatório.

A partir das escolas públicas de ensino fundamental e médio localizadas na Zona Oeste da cidade de São Paulo (n=92), foram sorteadas cinco escolas. Após reunião com o coordenador pedagógico, onde o projeto foi apresentado e discutido, cada escola ficou livre para decidir participar ou não da pesquisa. A região alvo (Zona Oeste) foi selecionada devido aos fatores logísticos associados, tais como localização próxima à Faculdade de Saúde Pública (FSP/USP) e facilidade no transporte de amostras.

Após a definição das escolas, foram coletadas medidas de peso e altura de todos os adolescentes que aceitaram participar da triagem inicial. Com essas informações, foram sorteados adolescentes Eutróficos, com Sobrepeso e Obesos.

Todos os participantes e os responsáveis pelos adolescentes passaram pelo processo de esclarecimento, e após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo 1**) se realizou a coleta de dados. Todos os procedimentos de obtenção de amostras, análises e divulgação dos resultados seguiram as normas do Conselho Nacional de Saúde, no que se refere à ética em pesquisa com seres humanos (BRASIL, 1996).

4.2 DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

Este estudo é do tipo corte transversal, onde os adolescentes inclusos fazem parte de uma sub-amostra do estudo principal denominado Projeto Jovem Saudável. Os critérios de seleção da amostra do estudo principal foram descritos no tópico 4.1 e os critérios de inclusão e exclusão são apresentados nos itens 4.4 e 4.5, respectivamente.

4.3 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo é do tipo transversal e inclui as seguintes etapas de coleta de dados (**Figura 2**).

Figura 2: Fluxograma da coleta de dados.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo adolescentes de ambos os sexos, que apresentaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido devidamente preenchido e assinado pelos pais ou responsáveis, e com as seguintes características:

- Idade entre 10 – 19 anos;
- Matriculados em escola pública;
- Não fumantes;
- Sem uso freqüente de álcool (utilizamos os valores estabelecidos para adultos: consumo $\leq$ 30,0 mL de etanol/dia para homens e $\leq$ 15,0 mL de etanol/dia para mulheres, segundo V Diretrizes Brasileira de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Hipertensão⁵⁷);
- Sem uso de medicamentos moduladores do metabolismo lipídico, antioxidantes e hormônios há pelos menos 2 meses.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Adolescentes que preencheram algum dos critérios abaixo não participaram do estudo:

- Adolescentes desnutridos;
- Adolescentes grávidas ou lactantes;

- Presença de doenças crônicas, tais como, diabetes, neuropatias, endocrinopatias, nefropatias, doenças pulmonares, cardiopatias, doenças reumatológicas, imunodeficiência congênita ou adquirida, além de síndrome de Cushing e hipotireoidismo auto relatadas;
- Adolescentes que estivessem participando de outros protocolos de pesquisa.
- Uso de medicamentos hipocolesterolêmicos, antioxidantes, corticóides, anti-inflamatórios e hormônios há pelos menos 2 meses.

4.6 AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA, CULTURAL E CLÍNICA

O perfil sócio-econômico dos adolescentes foi avaliado através de um questionário previamente estruturado, que abordou os itens sexo, idade, raça, renda familiar e número de indivíduos que moram na casa (**Anexo 2**). Para a avaliação cultural, levamos em consideração o nível de escolaridade do adolescente e da família (pai e mãe). A avaliação clínica foi constituída pelas informações sobre história clínica atual, antecedentes familiares e uso regular de medicamentos e/ou vitaminas. Realizou-se também a aferição da pressão arterial sistêmica através de esfigmomanômetro após repouso de cinco minutos. Essa medida foi coletada em triplicata, sendo os resultados apresentados sob a forma de média de desvio padrão. Os adolescentes foram classificados entre normotensos e hipertensos, segundo o percentil 95 da população em questão, considerando também o percentil da altura⁵⁸.

4.7 AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

4.7.1 Antropometria

A avaliação dos parâmetros antropométricos foi feita através da coleta de peso (kg), altura (m) e circunferência da cintura (cm) (**Anexo 3**). O peso foi aferido com os adolescentes usando o mínimo de roupas e descalços. Utilizou-se a balança digital Control II[®] (Plenna, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 150,0 Kg e precisão de 100,0 g. A medida de altura foi aferida através do estadiômetro portátil Alturaexata[®] (TBW, São Paulo, Brasil) com limite de 2,1 m e precisão de 1,0 mm, onde os indivíduos estavam descalços, em posição ereta, com os pés paralelos, calcanhares, panturrilha, glúteos, ombros e cabeça encostados no estadiômetro, com a cabeça sob o plano horizontal de Frankfurt, segundo Lohma et al.⁵⁸. Esses dados foram utilizados para cálculo do índice de massa corporal (IMC), definido como peso (kg) dividido pela estatura

(m²). O valor do IMC (Kg/m²) foi classificado de acordo com Cole et al.⁵⁵, considerando sexo e idade, para a avaliação do estado nutricional.

Utilizando uma fita inelástica, flexível, com precisão 1,0 mm (TBW, São Paulo, Brasil), coletamos a medida da circunferência da cintura, adotando-se como referencial anatômico o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O indivíduo foi orientado a permanecer com o abdômen relaxado, ficar em pé, manter os braços paralelos ao corpo e pés unidos. Os valores de circunferência da cintura foram classificados, segundo Fernández et al.⁵⁹ para indivíduos com até 18 anos, e para aqueles com idade superior consideramos os valores propostos pela *International Diabetes Federation* – IDF (IDF, 2006).

4.7.2 Composição corporal

Análise da composição corporal foi realizada por meio da impedância bioelétrica (BIA), usando o aparelho tetrapolar Biodynamics[®], modelo 450 (TBW, São Paulo, Brasil), através do qual foi aplicada uma corrente de 800 µA e frequência de 50 KHz. As medidas de impedância bioelétrica foram tomadas do lado direito do indivíduo, que foi orientado a manter-se deitado em posição supina, com os braços em ângulo de 30° em relação ao seu corpo e as pernas sem contato entre si. Calçados e meias foram retirados e durante o teste o indivíduo permaneceu imóvel. O equipamento apresentou os valores brutos de resistência (R), reactância (Xc) e ângulo de fase (°) de cada indivíduo.

O cálculo do percentual de gordura corporal (%) e do percentual de massa magra (%) foi determinado através do programa Biodynamics[®] (TBW, São Paulo, Brasil), na qual consideramos sexo, idade, peso, altura, nível de atividade física, resistência e reactância. Os valores obtidos para porcentagem de gordura corporal foram classificados de acordo com os parâmetros estabelecidos por Rodriguez et al.⁶⁰.

4.7.3 Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio da aplicação de três Recordatórios de 24 horas - R24h em dias alternados (dois dias durante a semana e um dia no final de semana), para contemplar variações diárias inter- e intra- indivíduos e melhor descrever o hábito alimentar dos adolescentes (**Anexo 4**). Esse inquérito alimentar define e quantifica todos os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24 horas. Com o objetivo de reduzir os vieses de

informação foi utilizado o registro Fotográfico Alimentar elaborado por Zabotto et al.⁶¹ que contém modelos de utensílios de medidas caseiras e porções de alimentos. Todos os pesquisadores de campo receberam treinamento para aplicação do inquérito alimentar.

A energia (Kcal) e os seguintes nutrientes: carboidratos (g), lipídeos (g), proteínas (g), sódio (mg), β -caroteno (μ g), licopeno (μ g), vitamina A (μ g), vitamina E (mg), vitamina C (mg), gorduras saturadas (g), gorduras monoinsaturadas (g), gorduras poliinsaturadas (g), ácido oléico (g), ácido linoléico (g), ácido linolênico (g), colesterol (mg) e fibras (g) foram apresentados na sua forma bruta e ajustada pela energia. Nesse ajuste, o total de calorias ingeridas foi considerado variável independente e o valor absoluto do nutriente variável dependente em um modelo de regressão linear. Todos os nutrientes que apresentaram coeficiente de correlação (r) próximo de um e significância de $p < 0,05$ foram ajustados pelo método residual, proposto por Willett e Stampfer⁶² e Mackerras⁶³.

A energia e nutrientes foram analisados através do Programa de Apoio à Nutrição – NutWin, versão 1.5. de Anção et al.⁶⁴. Os recordatórios que apresentaram valores de ingestão energética menor que 500 ou superior a 5000 kcal/dia foram excluídos do estudo por falta de sensibilidade do método de inquérito nutricional ou por representarem valores de consumo considerados *outliers*.

Os resultados obtidos nos três recordatórios de 24 horas foram processados por meio do programa PCSide[®] versão 1.0⁶⁵ que visa corrigir a variabilidade intrapessoal. Portanto, os resultados finais referentes ao consumo alimentar estão apresentados sob a forma bruta e ajustada pela energia, tendo ambos sido, previamente, ajustados quanto à variabilidade intrapessoal.

4.8 Avaliação da Maturação Sexual

A maturação sexual foi analisada individualmente, por meio da auto-avaliação, seguindo os critérios de estadiamento puberal propostos por Marshall & Tanner⁶⁶ (**Anexo 5**). Foram fornecidas aos meninos figuras com diferentes graus de desenvolvimento da pilosidade pubiana e de desenvolvimento genital. Para as meninas foram apresentadas figuras que mostravam diferentes graus de desenvolvimento mamário, além de figuras com diferentes graus de pilosidade pubiana. O adolescente realizou uma auto-avaliação, analisando as figuras, e anotou

em um formulário o código correspondente ao seu estadio puberal, as meninas também anotaram a idade da menarca.

A classificação da maturação sexual como pré-púbere e púbere para cada sexo foi realizada, segundo a OMS⁶⁷ (**Quadro 1**).

Quadro 1: Classificação da maturação sexual dos adolescentes.

SEXO	ESTADIO DE TANNER	CLASSIFICAÇÃO
Masculino	Genitália no estadio 1 ou 2	Pré-púbere
	Genitália a partir estadio 3	Púbere
Feminino	Mamas no estadio 1	Pré-púbere
	Mamas a partir estadio 2	Púbere

Fonte: Adaptada de OMS, (1995).

4.9 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

4.9.1 Obtenção de sangue

Após um jejum de 12-15 horas foi coletada uma amostra de sangue (20,0 mL). O sangue foi coletado em tubos *Vacutainer* contendo ácido etileno-diaminotetraacético-EDTA (1,0 mg/mL) (BD, Brasil), utilizado como anticoagulante e antioxidante, mantido em gelo e protegido da luz até a obtenção do plasma. Ao plasma (3000 rpm, 10 min, a 4°C) acrescentamos os seguintes inibidores de proteases: aprotinina (10,0 µg/mL), benzamidina (10,0 µM) e fluoreto de fenilmetilsulfonila-PMSF (5,0 µM), além do antioxidante 2,6-di-tert-butil-p-hidroxitolueno-BHT (100,0 µM). Todas as amostras foram distribuídas em pequenos volumes para evitar os sucessivos degelos, sendo armazenadas a -80°C até o momento das análises.

4.9.2 Detecção de Glicose e Insulina

A determinação da glicose plasmática foi realizada através do kit comercial, enzimático e colorimétrico Glicose PAP Liquiform[®] (Labtest, Minas Gerais, Brasil). Os testes foram realizados em duplicata e os resultados classificados, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes⁶⁸.

A detecção da insulina plasmática foi realizada por meio da técnica de radioimunoensaio utilizando o kit comercial *Human Insulin-Specific* RIA Kit[®] (Linco Research, St Charles, MO,

USA). Essa etapa foi terceirizada junto ao Laboratório da empresa Gênese Produtos e Diagnósticos[®].

A resistência à insulina foi calculada pelo índice HOMA-IR (*homeostasis model assessment*), onde: $\text{HOMA-IR} = [\text{concentração da insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}] / 22,5$. A presença de resistência à insulina foi considerada para o *cut off* de $\text{HOMA-IR} > 2,0$, segundo Mathieu et al.³⁸.

4.9.3 Definição do Perfil Lipídico

Através da aplicação manual de reagentes enzimáticos, foram analisadas as concentrações de colesterol e triacilgliceróis no plasma e colesterol na HDL. Para a determinação das concentrações de colesterol total e associado à HDL foram utilizados os Kits Colesterol Liquiform[®] (Labtest, Minas Gerais, Brasil) e Colesterol HDL[®] (Labtest, Minas Gerais, Brasil), respectivamente. Para a determinação de triacilgliceróis plasmáticos utilizamos o Kit Triacilgliceróis Liquiform[®] (Labtest, Minas Gerais, Brasil). O conteúdo de colesterol associado à LDL foi determinado por meio da fórmula de Friedewald⁶⁹, onde: $\text{LDL-C} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$. Essa fórmula só foi aplicada para os indivíduos com $\text{TG} < 400,0 \text{ mg/dL}$.

Para classificação dos adolescentes, segundo o perfil lipídico, foram utilizados os valores de referência propostos pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷⁰.

Quadro 2: Valores de referência do perfil lipídico de adolescentes de 2 a 19 anos.

Perfil lipídico – Valores de Referência (mg/dl)				
	Colesterol Total	LDL-C	HDL-C	Triglicerídeos
Desejáveis	< 150	< 100	≥ 45	< 100
Limítrofes	150 – 169	100 – 129	-	100 – 129
Aumentados	≥ 170	≥ 130	-	≥ 130

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, (2005).

Além da análise da concentração de colesterol no plasma e nas lipoproteínas e triacilgliceróis no plasma, também verificamos as relações entre o conteúdo de colesterol das lipoproteínas. O índice de Castelli I foi determinado pela razão entre o colesterol total e o HDL-C e o índice de Castelli II pela razão entre LDL-C e HDL-C, segundo Castelli et al.⁷¹.

Com a finalidade de melhorarmos a quantificação das lipoproteínas aterogênicas circulantes, avaliamos o colesterol não associado à HDL. Essa variável foi baseada na subtração do HDL-C do colesterol total.

4.9.4 Detecção de LDL(-) no plasma

A concentração de LDL(-) foi detectada no plasma através de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) sanduíche, seguindo protocolo padronizado por nosso grupo de pesquisa. A sensibilização das placas (Costar[®], modelo 3690, Corning, USA) foi feita com anticorpo monoclonal anti-LDL(-) (MAB-1A3) (0,5 µg/mL, 50,0 µL/poço), diluído em tampão carbonato-bicarbonato, (0,25 M, pH 9,6), sendo as placas incubadas *overnight* a 4°C. Após esse período, os sítios livres foram bloqueados com leite desnatado (Molico[®], Nestlé, São Paulo, Brasil), diluído a 5% em tampão Fosfato Salina 0,01mol/L (PBS - pH 7,2) e incubados a 37°C por 2 horas. Em seguida, as placas foram lavadas quatro vezes com PBS-Tween (0,05%). Foi adicionado 50,0 µL/poço de plasma diluído 1:1600 em tampão PBS, sendo a placa incubada por 2 horas a 37°C. Após essa etapa, a placa foi lavada, conforme descrito acima, e foi adicionado 50,0 µL/poço de anticorpo monoclonal anti-LDL(-)biotinilado (MAB-2C7) (0,12 µg/mL, 50,0 µL/poço). As placas foram incubadas a 37°C por 1 hora, em seguida, foram lavadas conforme descrito acima. Após essa etapa, foram adicionados 50,0 µL/poço de estreptoavidina-peroxidase (Sigma[®]) (1:60000) diluída em PBS. As placas foram incubadas por 1 hora, a 37°C e, novamente lavadas, conforme descrito acima. A reação de cor foi desenvolvida através da adição de substrato composto por 3,3',5,5'-tetrametilbenzina (TMB), tampão citrato-fosfato (0,1 M, pH 4,2) e H₂O₂ (30%) (250/12/10, µL/mL/µL). As placas foram incubadas por 10 minutos a 37°C, protegidas da luz. A reação foi bloqueada com 50µL/poço de H₂SO₄ (2,0 M) e a absorbância monitorada em 450 nm. Os resultados foram expressos a partir da média das absorbâncias das amostras menos o *background* aplicados à curva padrão de LDL eletronegativa (20,0 a 0,00061 ug/ml) e, posteriormente, multiplicados pela respectiva diluição. O anticorpo utilizado nessa análise foi

gentilmente doado pela Profa. Dra. Dulcineia Saes Parra Abdalla, do Laboratório de Bioquímica Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP).

4.9.5 Detecção de auto-anticorpos anti-LDL(-)

Os auto-anticorpos anti-LDL(-) foram detectados através de ELISA de captura de anticorpo. A LDL⁻, isolada por FPLC, foi diluída em tampão Carbonato-Bicarbonato (0,25 M, pH 9,6) até concentração final de 0,5 µg de proteína/poço, e incubada *overnight* a 4°C. Os espaços livres foram bloqueados com 5% de leite desnatado diluído em tampão Fosfato-Salina 0,01 mol/L (PBS - pH 7,4) e incubados a 37°C por 2 horas. As placas foram lavadas quatro vezes com PBS-Tween (0,05%). As amostras sanguíneas diluídas (1:1600) em PBS nos poços das placas, e incubadas em temperatura de 37°C por 2 horas. As placas foram novamente lavadas, conforme descrito acima. Adicionou-se 50,0 µL/poço de anti-IgG humana marcada com peroxidase (1:2000) diluída em PBS. As placas foram incubadas por 1 hora e 30 min, incubadas à 37°C e outra vez lavadas, conforme descrito acima. A reação de cor se desenvolveu através da adição de substrato composto por 3,3,5,5'-tetrametilbenzina (TMB), tampão citrato-fosfato (0,1M, pH 4,2) e H₂O₂ (30%) (250/12/10, µL/mL/µL). As placas foram incubadas por 30 minutos à 37°C sob proteção da luz. A reação foi bloqueada com H₂SO₄ (2,0 M) 50µL/poço e absorbância monitorada em 450 nm. Os resultados foram determinados aplicando-se a média das absorbâncias das amostras - *background* à equação da curva-padrão de IgG humana (23,4 – 0,19 µg/mL).

4.9.6 Detecção de Adipocitocinas

A determinação da concentração das adipocitocinas foi feita através do sistema Luminex™ xMAP que envolve um processo que marca microesferas de látex com distintos fluoróforos. Utilizando proporções precisas de dois fluoróforos, que podem criar 100 conjuntos diferentes de micro esferas – cada uma delas com uma assinatura baseada em “código de cores” e que podem ser identificadas pelo instrumento Luminex.

As análises foram realizadas com os kits LINCOplex™, desenvolvidos com essa tecnologia de micro esferas e fundamentados no imunoensaio. Anticorpos de captura específicos para cada analito imobilizam as micro-esferas através de ligações covalentes. Depois que o analito (amostra) se liga aos anticorpos de captura localizados na superfície das micro-esferas, a detecção final é feita através de um terceiro marcador fluorescente, ficoeritrina (PE) ligada ao

anticorpo de detecção. O resultado final é um ensaio “sanduíche” realizado através de micro esferas. O equipamento Luminex 100 movimenta estas esferas em fila única através de feixes de dois lasers diferentes em um citômetro de fluxo. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a micro esfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte em cada micro esfera. Essa etapa foi terceirizada junto à Gênese Produtos e Diagnósticos®.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises foram conduzidas em duplicata, sendo mostradas através de tabelas e gráficos.

Para as variáveis qualitativas, utilizamos teste χ^2 e apresentamos no formato de número absoluto seguido do seu valor em porcentagem.

Como a variável idade exerce forte influência nos demais parâmetros avaliados e os grupos apresentaram diferença significativa, todas as comparações entre os grupos e correlações foram ajustadas pela idade. Utilizamos o *General Linear Model* (GLM) para fazer o ajuste das variáveis quantitativas, sendo as diferenças entre os grupos avaliadas pelo *post-hoc* de Bonferroni. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas sob a forma de média e desvio padrão e aquelas não paramétricas apresentadas por meio de mediana (p50) e intervalo interquartil (p25 e p75).

Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 15.0 (SPSS Incorporation, 2006). O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4.11 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido, analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública (COEP/FSP), sob o registro nº 1886 (**Anexo 6**).

Esse estudo foi submetido e aprovado pelos diretores das seguintes escolas públicas localizadas na cidade de São Paulo: Escola Estadual Caetano de Campos, Escola Estadual Prof. Antonio Alves da Cruz, Escola Estadual Prof. Alipio de Barros e Escola Municipal de Ensino Fundamental Profa. Ileusa Caetano da Silva.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A partir dos alunos regularmente matriculados nas escolas públicas incluídas no estudo, 2746 adolescentes participaram da triagem inicial (**Figura 3**). Desses, 262 devolveram o termo de consentimento livre e esclarecido demonstrando interesse em participar do estudo. Vinte indivíduos (4,2%) foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos para este estudo, conforme análises realizadas após coleta de dados. Desses foi sorteada aleatoriamente uma sub-amostra de 156 indivíduos dos quais 76 (48,7%) foram do sexo masculino e 80 (51,3%) foram do sexo feminino, com idade média de $14,5 \pm 2,3$ anos. Os adolescentes foram distribuídos em três grupos: **Eutrófico**: n= 52 adolescentes (33,3%); **Sobrepeso**: n= 53 adolescentes (34,0%) e **Obeso**: n= 51 adolescentes (32,7%).

Figura 3: Fluxograma de recrutamento e seleção da amostra do estudo.

5.2 PERFIL SÓCIO-ECONÔMICO

O grupo Eutrófico foi composto por 25 indivíduos do sexo masculino (48,1%) e 27 do sexo feminino (51,9%), o grupo Sobrepeso por 26 meninos (49,1%) e 27 meninas (50,9%) e o grupo Obeso por 25 meninos (49,0%) e 26 meninas (51,0%). Portanto, o estudo em questão apresentou grupos pareados em relação ao sexo ($p=0,994$).

Quando se analisou a idade média, verificamos que o Sobrepeso $13,9 \pm 2,0$ anos foi formado por adolescentes com menor idade, quando comparado aos grupos Eutrófico ($14,5 \pm 2,2$ anos) e Obeso ($15,1 \pm 2,6$ anos) ($p = 0,027$). Portanto, todas as variáveis quantitativas, tiveram a idade como co-variável durante análise estatística.

Em relação à raça, a maioria dos indivíduos se auto-classificou como branca nos grupos Eutrófico, Sobrepeso e Obeso (50,0%, 37,7% e 45,1%, respectivamente) e não houve diferença entre os grupos para essa variável ($p=0,407$).

Quando se avaliou a escolaridade da mãe, verificamos que o ensino médio completo predominou nos grupos Eutrófico e Obeso (26,9% e 29,4%, respectivamente). No grupo Sobrepeso, o ensino fundamental incompleto foi o mais prevalente (32,1%). A faixa de renda mensal predominante nos grupos Eutrófico, Sobrepeso e Obeso esteve entre 1 e 5 salários mínimos (57,7%, 47,2% e 41,2%, respectivamente). Não observamos diferença para escolaridade materna ($p=0,088$) e renda familiar ($p=0,070$), quando os grupos foram comparados (**Tabela 1**).

Tabela 1: Distribuição da escolaridade da mãe e renda familiar dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		p
	N	%	N	%	N	%	
Escolaridade da mãe							0,088
Analfabeta	-	-	-	-	3	5,9	
Ensino Fundamental Incompleto	30	57,7	25	47,2	21	41,2	
Ensino Fundamental Completo	7	13,5	5	9,4	9	17,6	
Ensino Médio Incompleto	1	1,9	-	-	-	-	
Ensino Médio Completo	14	26,9	23	43,4	18	35,3	
Ensino Superior Incompleto	-	-	-	-	-	-	
Ensino Superior Completo	-	-	-	-	-	-	
Não conhece / Não sabe	-	-	-	-	-	-	
Renda familiar							0,070
<1 SM	-	-	-	-	3	5,7	
1 - 5 SM	31	58,2	25	46,3	21	39,6	
6 - 10 SM	7	13,2	6	11,1	10	18,9	
>10 SM	1	1,9	-	-	-	-	
Não sabe	14	26,4	23	42,6	19	35,8	

n= 156 indivíduos. SM: salário mínimo. A diferença entre os grupos foi realizada através do teste χ^2 , com nível de significância de $p < 0,05$.

5.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A **Tabela 2** apresenta os aspectos clínicos obtidos por meio do auto-relato dos adolescentes incluídos no estudo.

Observamos que 14 adolescentes (8,9%) citaram o uso de medicamentos de forma descontínua, nos dois últimos meses que antecederiam a coleta, sendo que nenhum desses apresenta interação farmacocinética com o metabolismo lipídico, sendo esses medicamentos vitaminas do complexo B, aciclovir, homeopatia, anticoncepcional e broncodilatadores.

Com relação à história familiar de doenças observamos que os três grupos não apresentaram diferenças significativas entre si para a maioria das variáveis, exceto para a hipertensão e obesidade. A história de diabetes na família foi relatada por 28 (17,9%) adolescentes distribuídos do seguinte modo: Eutrófico (5,1%), Sobrepeso (5,7%) e Obeso (7,1%). A hipertensão na família foi relatada por 63 (40,4%) adolescentes, destacando-se que 37,2% dos adolescentes obesos afirmaram que o pai, a mãe ou ambos eram hipertensos. Os adolescentes Obesos apresentaram maior prevalência de obesidade na família, quando comparado aos demais grupos ($p = 0,002$). O histórico de doença cardiovascular na família foi semelhante entre os três grupos ($p = 0,461$). Com relação à atividade física, 88,5% dos Eutróficos, 71,7% dos Sobrepesos e 43,1% dos Obesos relataram realizar exercícios com diferença significativa entre os grupos ($p = 0,042$). O elevado percentual de adolescentes que relataram exercer prática regular de exercícios físicos no presente estudo nos leva a fazer algumas observações: I – os adolescentes incluíram em suas respostas as aulas de educação física oferecidas nas escolas públicas; II – houve uma superestimação intencional ou não no relato dos adolescentes; III – independente do tipo de atividade física exercida, duração, local, frequência e intensidade, essa está sendo insuficiente como estratégia efetiva no controle do excesso de peso entre os adolescentes. Uma potencial limitação para esses resultados foi o fato da prática de atividade física não ter sido avaliada por meio de uma ferramenta validada.

Tabela 2: Perfil clínico e de atividade física dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		p
	n	%	N	%	n	%	
Presença de doenças							0,773
Sim	12	7,7	13	8,3	12	7,7	
Não	39	25,0	36	23,1	44	28,2	
História clínica familiar							
Diabetes <i>mellitus</i>	8	5,1	9	5,7	11	7,1	0,458
HAS	1	0,6	4	2,6	58	37,2 ^{*,**}	0,023
DAC	5	6,5	6	7,3	9	10,8	0,560
Obesidade	11	7,1	9	5,7	36	23,1 ^{*,**}	0,002
AVC	-	-	2	1,3	3	1,9	0,392
Prática de atividade física							
Sim	46	88,5	38*	71,7	22	43,1	0,042
Não	6	11,5	15	28,3	29	56,9	

n= 156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51). HAS: hipertensão arterial sistêmica, DAC: doença arterial coronariana, AVC: acidente vascular cerebral. A diferença entre os grupos foi realizada através do teste χ^2 , com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso.

Ao avaliarmos a presença de hipertensão, verificamos que tanto a pressão arterial sistólica (PAS, $p < 0,001$), quanto a diastólica (PAD, $p = 0,048$) apresentaram valores diretamente proporcionais ao ganho de peso (**Tabela 3**). Embora a pressão arterial tenha sido aferida em uma sub-amostra do estudo ($\approx 58\%$ dos adolescentes), essa foi representativa de todos os grupos do estudo.

Tabela 3: Avaliação da pressão arterial dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	p
PAS (mmHg)	10,5 $\pm$ 1,1	11,4 $\pm$ 0,9*	12,1 $\pm$ 1,0*	<0,001
PAD (mmHg)	7,6 $\pm$ 1,1	7,5 $\pm$ 0,8	8,1 $\pm$ 0,8**	0,048

n= 92 (grupos Eutrófico: n=25, Sobrepeso: n=29 e Obeso: n=38 adolescentes). PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica. A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em média e desvio padrão.

5.4 – CARACTERIZAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Conforme apresentada na **Tabela 4**, a média do IMC no grupo Eutrófico foi $19,6 \pm 2,1$ Kg/m², Sobrepeso $26,1 \pm 1,3$ Kg/m², Obeso $35,3 \pm 5,3$ Kg/m², confirmando a distribuição dos adolescentes, segundo o índice de massa corporal ($p < 0,001$).

O valor médio da circunferência da cintura do grupo Eutrófico foi de $68,0 \pm 5,8$ cm, Sobrepeso $83,1 \pm 5,3$ cm e Obeso $105,1 \pm 16,7$ cm. Esse perfil variou de acordo com o IMC ($p < 0,001$), independente do sexo.

Em relação à composição corporal, os resultados de porcentagem de gordura mostraram que a adiposidade também aumentou com o índice de massa corporal ($p < 0,001$). De modo inverso, os resultados de porcentagem de massa magra apresentaram valores inversamente proporcionais ao IMC ($p = 0,001$) (**Tabela 4**).

Tabela 4: Valores médios do índice de massa corporal, circunferência da cintura e composição corporal, segundo IMC.

Estado Nutricional	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	<i>p</i>
IMC (kg/m ²)	$19,6 \pm 2,1$	$26,1 \pm 1,3^*$	$35,3 \pm 5,3^{*,**}$	$<0,001$
CC (cm)	$68,0 \pm 5,8$	$83,1 \pm 5,3^*$	$105,1 \pm 16,7^{*,**}$	$<0,001$
Gordura Corporal (%)	$16,5 \pm 7,6$	$25,0 \pm 7,1^*$	$34,5 \pm 6,1^{*,**}$	$<0,001$
Massa Magra Corporal (%)	$77,8 \pm 15,7$	$69,6 \pm 9,9^*$	$65,4 \pm 6,1^*$	$0,001$

n= 156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51) IMC: índice de massa corporal, CC: circunferência da cintura. A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em média e desvio padrão.

As **Tabelas 5 e 6** demonstram as classificações de circunferência⁵⁹ da cintura e percentual de gordura⁶⁰, respectivamente.

Tabela 5: Classificação da circunferência da cintura dos adolescentes, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

	Eutróficos	Sobrepesos	Obesos	
Percentis	n (%)	n (%)	n (%)	<i>p</i>
Sem Risco	45 (86,5)	14 (26,4)	4 (7,8)	$<0,001$
Risco	7 (13,5)	39 (73,6) [*]	47 (92,2) [*]	

n=156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada pelo *Teste -X²*, com índice de significância de $p < 0,050$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso.

A classificação da circunferência da cintura evidencia o maior risco de comorbidades nos adolescentes obesos. Portanto, os grupos Sobrepeso e Obeso apresentam valores elevados de prevalência de excesso de gordura corporal ($p < 0,001$).

Tabela 6: Classificação da porcentagem de gordura dos adolescentes, segundo o IMC, São Paulo, SP, 2011.

Classificação	Eutróficos	Sobrepesos	Obesos	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal	48 (92,3)	33 (62,3)	8 (15,7)*,**	<0,001
Limítrofe	4 (7,7)	15 (28,3)	14 (27,5)	
Excesso	0 (0,0)	5 (9,4)	29 (56,9)*	

n=156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada pelo *Teste -X²*, com índice de significância de $p < 0,050$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso.

5.5 AVALIAÇÃO DO ESTADIO PUBERAL

De acordo com a classificação de maturação sexual proposta pela OMS⁶⁶, a maioria dos adolescentes incluída no estudo se encontrou na fase púber. A comparação da maturação sexual entre os grupos indicou que esses foram semelhantes ($p = 0,900$) (**Tabela 7**).

Tabela 7: Distribuição da classificação de maturação sexual, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		<i>p</i>
	N	%	N	%	n	%	
Estadio Puberal							0,900
Pré-púber	4	5,7	4	16,7	5	18,9	
Púber	48	94,3	49	81,5	46	79,2	

n=156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51). As diferenças entre os grupos foram analisadas através do teste χ^2 , com nível de significância de $p < 0,05$.

A idade média da menarca nos grupos Eutrófico ($12,0 \pm 1,4$ anos), Sobrepeso ($11,3 \pm 1,1$ anos) e Obeso ($11,5 \pm 1,2$ anos) não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,156$).

5.6 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

A **Tabela 8** apresenta os resultados do consumo de calorias e valores brutos de macronutrientes, micronutrientes e fibras, caracterizando o hábito alimentar dos adolescentes. A análise dos dados brutos ou ajustados pela energia e variabilidade intrapessoal não apresentou diferença entre os grupos.

Tabela 8: Consumo diário de energia, macronutrientes, micronutrientes e fibras, expressos sob a forma bruta, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011

Variáveis	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	<i>p</i>
Energia (Kcal)	1522 (1415 – 1629)	1446 (1349 – 1542)	1563 (1450 – 1677)	0,715
Carboidratos (g)	210 (195 – 226)	200 (186 – 215)	217 (200 – 235)	0,658
Carboidratos (%)	54,47 (48,7 – 60,3)	55,5 (51,6 – 59,6)	53,2 (49,5 – 58,1)	0,185
Proteínas (g)	63 (58 – 68)	62 (57 – 67)	65 (60 – 70)	0,992
Proteínas (%)	15,9 (13,9 – 18,7)	16,4 (14,4 – 18,4)	16 (14,5 – 19,9)	0,371
Gorduras (g)	46 (38 – 67)	46 (34 – 63)	50 (40 – 63)	0,600
Gorduras (%)	31,3 (27,2 – 35,9)	29,9 (25,6 – 31,6)	30,7 (26,6 – 34,6)	0,288
AGS (g)	19,0 (11,6 – 27,4)	17,9 (10,5 – 25,1)	18,9 (10,3 – 27,5)	0,324
AGM (g)	16,2 (13,2 – 22,8)	16,2 (11,9 – 21,6)	18,1 (14,2 – 23,0)	0,623
AGP (g)	7,0 (4,8 – 10,3)	7,4 (4,4 – 11,6)	7,7 (5,9 – 12,7)	0,555
Ac. Oléico (g)	8,7 (5,7 – 12,4)	9,9 (8,0 – 12,1)	10,1 (7,7 – 14,1)	0,520
Ác. Linoléico (g)	3,2 (2,1 – 4,6)	3,6 (0,3 – 6,9)	4,1 (2,4 – 6,0)	0,128
Ác. Linolênico (g)	0,4 (0,2 – 0,5)	0,4 (0,3 – 0,6)	0,4 (0,3 – 0,7)	0,927
Colesterol (mg)	189,3 (168,1 – 210,5)	169,8 (150,7 – 188,9)	187,7 (170,9 – 204,5)	0,528
Sódio (g)	1,5 (1,2 – 2,2)	1,5 (1,2 – 1,9)	1,6 (1,2 – 2,3)	0,694
Vitamina A (RE)	269,2 (190,8 – 415,9)	270,0 (190,4 – 378,1)	283,0 (192,3 – 399,0)	0,876
Vitamina C (mg)	40,5 (25,0 – 77,9)	38,6 (16,6 – 67,4)	24,7 (13,5 – 45,4)	0,219
Vitamina E (mg)	3,1 (2,3 – 4,3)	3,3 (2,3 – 4,1)	3,3 (2,4 – 4,5)	0,908
Fibras (g)	10,2 (7,1 – 12,5)	9,7 (7,0 – 12,8)	9,4 (7,5 – 12,7)	0,380

n= 156 indivíduos (Eutrófico: 52, Sobrepeso: 53 e Obeso: 51). AGS: ácidos graxos saturados, AGM: ácidos graxos monoinsaturados, AGP: ácidos graxos poliinsaturados. A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. Resultados apresentados em mediana e intervalo interquartil.

5.7 AVALIAÇÃO DA GLICOSE, INSULINA E RESISTÊNCIA À INSULINA

De acordo com os resultados de glicemia, os grupos apresentaram perfis semelhantes ($p=0,241$). Entretanto, quando avaliamos a concentração de insulina os resultados demonstraram que o grupo Obeso apresentou valores superiores aos grupos Eutrófico ($p<0,001$) e Sobrepeso ($p<0,001$). Todavia, não podemos observar a mesma tendência entre os grupos Eutrófico e Sobrepeso ($p=0,190$) (**Gráfico 1A**).

A partir dos valores de glicemia e insulina determinamos o HOMA-IR. O grupo Obeso apresentou valores superiores aos grupos Eutrófico ($p<0,001$) e Sobrepeso ($p<0,001$), enquanto o grupo Sobrepeso mostrou-se semelhante ao grupo Obeso ($p=0,272$) (**Gráfico 1B**).

Gráfico 1: Concentração de insulina plasmática (A) e HOMA-IR (B) dos adolescentes, segundo IMC. $n=156$ indivíduos (grupos Eutrófico: 52, Sobrepeso: 53 e Obeso: 51 indivíduos). HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*. A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. Resultados apresentados em mediana e intervalo interquartil. * vs Eutrófico; ** vs Sobrepeso.

Quando avaliamos a prevalência de resistência à insulina entre os adolescentes, verificamos que 22,9% dos adolescentes do grupo Eutrófico, 43,6% do grupo Sobrepeso e 66,7% no grupo Obeso, sendo esses valores diferentes entre si ($p=0,008$).

5.8 AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

Os resultados do perfil lipídico são apresentados no **Gráfico 2(A-D)**. Os resultados indicaram que a concentração de Colesterol total ($p=0,943$), Triacilgliceróis ($p=0,121$) e LDL-C

($p = 0,990$) não apresentaram diferenças entre os grupos. Entretanto, o conteúdo de HDL-C no grupo Obeso foi inferior ao grupo Eutrófico ($p = 0,049$).

Gráfico 2: Perfil lipídico dos adolescentes, segundo o IMC. $n = 156$ indivíduos (grupos Eutrófico: 52, Sobrepeso: 53 e Obeso: 51 indivíduos). LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade, HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade. As análises das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. Resultados apresentados em média e desvio padrão. * vs Eutrófico; ** vs Sobrepeso.

A classificação dos valores de perfil lipídico dos adolescentes (**Tabela 9**), segundo a I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e Adolescência⁷² demonstra que os grupos apresentaram perfis semelhantes, exceto em relação à HDL-C ($p = 0,012$). Para essa variável

observamos que o grupo Obeso apresentou maior prevalência de adolescentes com baixos valores de HDL-C, quando comparados ao grupo Eutrófico.

Tabela 9: Classificação do perfil lipídico dos adolescentes segundo o IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis (mg/dl)	Eutróficos	Sobrepesos	Obesos	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Colesterol Total				
Desejável (<150)	28 (53,8)	24 (45,3)	23 (45,1)	0,392
Limítrofe (150 -169)	11 (21,2)	14 (26,4)	12 (23,5)	
Aumentado (≥ 170)	13 (25,0)	15 (28,3)	16 (31,4)	
HDL				
Desejável (≥ 45)	12 (23,1)	9 (17,0)	4 (7,8)*	0,022
Baixo (<45)	40 (76,9)	44 (83,0)	47 (92,2)	
LDL				
Desejável (<100)	37 (71,2)	37 (69,8)	41 (80,4)	0,130
Limítrofe (100 – 129)	8 (15,4)	10 (18,9)	6 (11,8)	
Aumentado (≥ 130)	7 (13,5)	6 (11,3)	4 (7,8)	
Triacilgliceróis				
Desejável (<100)	36 (69,2)	33(62,3)	24(47,1)	0,298
Limítrofe (100 – 129)	9 (17,3)	11 (20,8)	12 (23,5)	
Aumentado (≥ 130)	7 (13,5)	9 (17,0)	11 (21,6)	

n=156 indivíduos (Eutróficos: 52; Sobrepeso: 53; Obeso: 51). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada pelo *Teste -X²*, com índice de significância de $p < 0,050$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso.

Ao analisarmos os índices de Castelli I ($p = 0,057$), II ($p = 0,137$) e colesterol não HDL-C ($p = 0,861$) verificamos que houve semelhança entre os grupos (**Tabela 10**).

Tabela 10: Índices de Castelli I e II e colesterol não HDL-C, segundo IMC, São Paulo, SP, 2011.

Variáveis	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	<i>p</i>
CT / HDL-C	$3,7 \pm 1,4$	$4,2 \pm 1,6$	$4,7 \pm 2,4$	0,057
LDL-C / HDL-C	$2,4 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,4$	$3,1 \pm 2,1$	0,137
não HDL-C (mg/dl)	$103,1 \pm 35,1$	$102,4 \pm 39,6$	$109,3 \pm 39,6$	0,861

n= 156 indivíduos (grupos eutrófico: 52, sobrepeso: 53 e obeso: 51 indivíduos). CT: colesterol total; LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade, HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade. A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em média e desvio padrão.

5.9 AVALIAÇÃO DA LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE ELETRONEGATIVA

O **Gráfico 3** apresenta os resultados de LDL(-) no plasma e indicam que houve diferença da concentração de LDL(-) entre os grupos ($p= 0,040$), onde o grupo Sobrepeso ($0,81\text{mg/mL} \pm 0,5$) apresentou valores superiores ao grupo Eutrófico ($1,1 \text{ mg/mL} \pm 0,5$; $p= 0,035$), mas semelhantes ao grupo Obeso ($1,0 \text{ mg/mL} \pm 0,6$; $p= 0,460$).

Gráfico 3: Concentração de lipoproteína de baixa densidade eletronegativa dos adolescentes, segundo o IMC. $n= 152$ indivíduos (grupos eutrófico: 50, sobrepeso: 52 e obeso: 50 indivíduos). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em mediana e intervalo interquartil.

Ao analisarmos a concentração de auto-anticorpos anti-LDL(-) observamos que o grupo Sobrepeso ($16,7 \text{ mg/mL} \pm 2,8$; $p= 0,026$) apresentou valores superiores ao grupo Eutrófico ($15,1 \text{ mg/mL} \pm 2,7$). O grupo Obeso ($16,8 \text{ mg/mL} \pm 3,0$) apresentou tendência a ter valores superiores aos grupos Eutrófico ($p= 0,079$) e Sobrepeso ($p= 0,099$) (**Gráfico 4**).

Gráfico 4: Concentração de auto-anticorpos anti-LDL(-) plasmática, segundo o IMC. $n = 156$ indivíduos (grupos eutrófico: 52, sobrepeso: 53 e obeso: 51 indivíduos). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em mediana e intervalo interquartil.

5.10 – AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DAS ADIPOCITOCINAS

O **Gráfico 5 (A-C)** apresenta os resultados da concentração de leptina, adiponectina e resistina nos três grupos de adolescentes incluídos no estudo. De acordo com os resultados obtidos, a leptina no grupo Eutrófico apresentou valores menores que os grupos Sobrepeso ($p < 0,001$) e Obeso ($p < 0,001$), assim como o grupo Sobrepeso teve valores inferiores ao grupo Obeso ($p < 0,001$). Perfil inverso foi observado em relação à concentração de adiponectina, onde o grupo Eutrófico apresentou valores maiores que os grupos Sobrepeso ($p = 0,019$) e Obeso ($p = 0,000$). A resistina apresentou valores maiores no grupo Obeso ($p = 0,006$), quando comparada ao grupo Eutrófico.

Gráfico 5: Concentração das adipocitocinas dos adolescentes, segundo o IMC. n= 156 indivíduos (grupos eutrófico: 52, sobrepeso: 53 e obeso: 51 indivíduos). A análise das diferenças entre os grupos foi realizada através do teste Bonferroni, com nível de significância de $p < 0,05$. * vs grupo Eutrófico, ** vs grupo Sobrepeso. Resultados apresentados em mediana e intervalo interquartil.

5.11 CORRELAÇÕES ENTRE AS VARIÁVEIS DO ESTUDO

A partir dos resultados obtidos no presente estudos, avaliamos as possíveis correlações entre os parâmetros bioquímicos, antropométricos e de consumo alimentar. Para tanto, verificamos o impacto das concentrações das adipocitocinas sobre os parâmetros antropométricos, metabolismo glicídico e demais variáveis do estudo.

Ao correlacionarmos as adipocitocinas com dados antropométricos, encontramos correlações positivas entre a leptina e o percentual de gordura ($r = 0,540$ e $p = 0,001$),

circunferência da cintura ($r = 0,679$ e $p = 0,003$) e IMC ($r = 0,670$ e $p < 0,001$), perfil inverso foi demonstrado com o percentual de massa magra ($r = -0,597$ e $p < 0,001$) (**Gráfico 6**).

Gráfico 6: Correlações dos parâmetros antropométricos e de composição corporal com a leptina. $n = 156$ indivíduos (grupos eutrófico: 52, sobrepeso: 53 e obeso: 51 indivíduos). Correlações parciais ajustadas pela idade, com nível de significância de $p < 0,05$.

Além dos resultados descritos acima, observamos que a leptina se correlacionou com a insulina ($r = 0,578$ e $p < 0,001$) e o HOMA-IR ($r = 0,570$ e $p = 0,001$) (**Gráfico 7**).

Gráfico7: Correlações da insulina plasmática e HOMA-IR com leptina, independente do índice de massa corporal. $n = 156$ indivíduos (grupos Eutrófico: 52, Sobrepeso: 53 e Obeso: 51 indivíduos). HOMA-IR: *homeostasis model assessment – insulin resistance*. Correlações parciais ajustadas pela idade, com nível de significância de $p < 0,05$.

A leptina correlacionou-se ainda com colesterol total ($r = 0,496$ e $p = 0,003$), triacilgliceróis ($r = 0,409$ e $p = 0,016$) e LDL-C ($r = 0,416$ e $p = 0,014$).

Em relação à adiponectina, encontramos correlações negativas com a LDL(-) ($r = -0,428$ e $p = 0,012$), colesterol da dieta ($r = -0,366$ e $p = 0,033$), insulina ($r = -0,255$ e $p = 0,001$) e HOMA-IR ($r = -0,246$ e $p = 0,002$), além de correlação positiva com ácido linoléico ($r = 0,359$ e $p = 0,033$). Ao analisarmos a resistina, verificamos uma correlação negativa com HDL-C ($r = -0,337$ e $p = 0,050$).

6. DISCUSSÃO

Considerando que o objetivo principal deste estudo foi avaliar a influência da obesidade sobre a LDL(-) e a concentração de adipocitocinas em adolescentes, os resultados obtidos confirmam a complexidade fisiopatológica da obesidade e a inter-relação dessas variáveis.

Em relação à leptina, verificamos que essa adipocitocina aumentou proporcionalmente ao IMC, CC e percentual de massa gorda, em detrimento dos baixos valores de massa magra. Perfil semelhante foi previamente descrito por Garcia-Lorda et al.⁷³, onde uma população de adultos obesos mostrou correlação positiva entre a concentração de leptina e o IMC e o percentual de massa gorda. Essas observações confirmam o papel fundamental da leptina no controle da homeostase energética.

No presente estudo, observamos também que a resistina correlacionou-se com o IMC, visto que indivíduos obesos apresentaram valores superiores, quando comparados aos eutróficos. Previamente, Luis et al.⁷⁴ ao avaliarem indivíduos adultos diabéticos tipo 2 encontraram resultados semelhantes. Apesar desses resultados, a influência da resistina em relação ao metabolismo da insulina em humanos é controversa. De acordo com alguns autores, há correlação entre essa adipocitocina, resistência à insulina e obesidade^{75,76}. Entretanto, outros descreveram que não há correlação de marcadores bioquímicos do metabolismo da glicose com a resistina^{77,78}. Owecki et al.⁷⁹ ao avaliarem uma amostra de 184 indivíduos adultos, onde 136 eram obesos e 48 não obesos observaram que os indivíduos obesos apresentavam valores maiores de resistina. Contudo, não encontraram correlação entre resistina e resistência à insulina.

De modo inverso ao observado em relação à leptina e a resistina, no presente estudo a adiponectina apresentou valores inversamente proporcionais à adiposidade (IMC). A adiponectina tem sido proposta como um potencial agente na prevenção e no tratamento da obesidade, pois possui funções que vão desde a sensibilização à insulina, atividade antiinflamatória, anti-aterogênica até ação vasodilatadora. Estudo realizado *in vitro*⁸⁰ observou em embriões de camundongos que a adiponectina por possuir atividade antiinflamatória, apresenta efeito protetor sobre o embrião, em especial no início da gravidez, demonstrando que a obesidade associada à baixa biodisponibilidade de adiponectina aumenta o risco ao embrião numa gravidez. Recentemente, Philips e Kung⁸¹ em modelo experimental, administrando adiponectina recombinante em camundongos verificaram indução de perda de peso, reversão de hiperlipidemia e

hiperglicemia, assim como diminuição de marcadores de inflamatórios (TNF- α e IL-6). Estudos realizados com humanos têm reforçado as múltiplas ações da adiponectina ao evidenciar que adultos⁸², adolescentes⁸³ e idosos⁸⁴ com excesso de peso têm menor conteúdo de adiponectina plasmática e estão mais susceptíveis às morbidades resultantes da adiposidade excessiva.

Além do importante papel dessas adipocitocinas no metabolismo energético e conseqüentemente em diversos parâmetros antropométricos, conforme demonstrado no presente estudo; os resultados obtidos evidenciam que o desequilíbrio dessas adipocitocinas é fundamental para o desenvolvimento da resistência à insulina (RI), mesmo numa população considerada clinicamente saudável – os adolescentes. De acordo com os resultados observados, os adolescentes apresentaram alterações metabólicas sistêmicas, onde o metabolismo de carboidratos participa ativamente. Por exemplo, verificamos que a concentração de insulina aumentou proporcionalmente ao IMC, embora a glicemia não tenha variado significativamente. Esse perfil foi reforçado pelos resultados do HOMA-IR e indicam que os adolescentes obesos apresentam RI. Como a glicemia apresentou valores dentro dos limites de referência, mesmo nos indivíduos obesos, sugere-se que esse marcador possa contribuir para a subestimação dos riscos que essa população está submetida. Portanto, propõe-se que a avaliação da RI e da concentração de insulina seja utilizada para a avaliação precoce do risco cardiometabólico de adolescentes. Brandrão et al.⁸⁵ ao avaliarem uma amostra de adolescentes verificaram também a presença de insulina e HOMA-IR alterados no grupo obeso, e não encontraram valores de glicemia aumentados. Portanto, a insulina e o HOMA-IR parecem ser marcadores mais sensíveis que a glicemia de jejum no monitoramento de alterações do metabolismo de carboidratos, sobretudo nessa faixa etária. Do mesmo modo, Denney-Wilson et al.⁸⁶ ao avaliarem adolescentes australianos não encontraram correlação da glicemia de jejum com IMC, enquanto a insulina apresentou correlação positiva com IMC e CC. Investigando adolescentes brasileiros, Serrano et al.⁸⁷ descreveram que indivíduos eutróficos, com sobrepeso e obesidade não apresentaram diferença em relação à glicemia. Todavia, apresentaram valores de HOMA-IR e insulina crescentes ao ganho de peso. Considerando que a glicose é um substrato fundamental para a homeostase de diversas adipocitocinas, sabe-se que a concentração de leptina e adiponectina sofrem *up regulation* da hiperglicemia em situação fisiológicas. No presente estudo, não observamos diferenças significativas entre os três grupos, quando avaliamos a glicemia. Entretanto, verificamos que a leptina

e a adiponectina variaram em função dos valores de insulina. Portanto, além do desbalanço nas adipocitocinas induzido diretamente pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, os elevados valores de insulina e HOMA-IR confirmam que a RI é essencial à manutenção do desbalanço energético associado à obesidade. Yoshinaga et al.⁸⁸ demonstraram que os valores de HOMA-IR em adolescentes estão diretamente correlacionados com a presença de um ou mais fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV), sendo que na presença de obesidade (aferida pelo IMC e CC) o risco de haver outros fatores de risco cardiovascular aumenta.

Além da influência direta do excesso de peso sobre a insulina e a resistência à insulina, e morbididades associadas, sabe-se que a obesidade favorece o aumento da concentração de leptina. Apesar do aumento na concentração de leptina circulante, essa parece não exercer seu papel regulador na obesidade. Segundo Martin et al.⁹, na obesidade a leptina perde seu papel regulador, em virtude do desenvolvimento da resistência à leptina (RL). De acordo com esses autores, a RL pode ser resultante da disfunção na expressão gênica da leptina ou no seu receptor (LEPR-B). Esses mesmos autores propõem ainda que a RL seja resultante da sobrecarga dos adipócitos, embora esse mecanismo ainda não esteja claro. Enquanto Galic et al.⁸⁹ sugerem que a resistência à leptina pode ser decorrente de dois mecanismos: I - inibição da capacidade da leptina de suprimir a sinalização do AMPc hipotalâmico e, II - estresse do retículo endoplasmático em situações patológicas. Essas duas situações sofrem modulação positiva do conteúdo de gordura dietética e, especialmente, dos ácidos graxos saturados, que também atuam favorecendo a resistência à insulina. Portanto, esses fatores juntamente com uma hiperglicemia, agem diretamente sobre as células β , contribuindo para o desbalanço do eixo adipócito-insulina, o que favorece o hiperinsulinismo e, conseqüentemente, o diabetes mellito tipo 2^{7,90,91}. Esses mecanismos justificam as correlações positivas entre leptina, insulina e HOMA-IR em indivíduos obesos descritas por Liuzzi et al.⁹². Recentemente Jung et al.⁵⁰ reafirmaram essas correlações mostrando a influência da leptina sobre a resistência à insulina e seu papel pró-inflamatório, conforme também demonstrada no presente estudo.

Calcaterra et al.²⁷ observaram que a adiponectina de adolescentes tem correlação negativa com o HOMA-IR e insulina. Resultados semelhantes também foram encontrados no presente estudo. De acordo com os autores acima, o nível de adiponectina no plasma esteve mais claramente e independentemente associado à

presença de SM que outros fatores inflamatórios. Portanto, é possível que baixos valores de adiponectina tenham significativo papel no desenvolvimento da SM.

Além dos efeitos negativos que a obesidade em adolescentes promove no metabolismo da glicose e das adipocitocinas, conforme descrito acima; nossos resultados demonstraram que adolescentes obesos apresentaram valores de pressão arterial sistólica e diastólica com variações diretamente proporcionais ao ganho de peso.

De acordo com Aizawa-Abe et al.⁸² a leptina além de agir sobre o controle da saciedade e perda de peso, exerce ação estimuladora do sistema nervoso simpático, participando ativamente no controle da pressão sanguínea. Em modelos experimentais de camundongos com obesidade induzida por dieta foi descrita a perda do seu papel regulador devido à resistência à leptina (RL), porém, a ação estimuladora do sistema simpático e, conseqüentemente, hipertensiva, foi preservada. Além desse mecanismo, tem sido proposto que a hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) associada à obesidade favorece a retenção de sódio. Em humanos obesos tem sido observada a elevação da atividade plasmática da renina, do angiotensinogênio, da enzima conversora de angiotensina (ECA) e da concentração de aldosterona plasmática, fatores inter-relacionados essenciais à patogênese da hipertensão^{47,72,87,93,94}. Embora no presente estudo a pressão arterial não tenha apresentado correlação significativa com a leptina, sabemos que essa está diretamente relacionada ao ganho de peso e apresenta atividade vasoativa. Portanto, a RL poderia colaborar para o desenvolvimento ou agravamento da hipertensão arterial sistêmica. Apesar de o mecanismo de ação não ser totalmente claro, Kramer et al.⁹⁵ observaram aumento da concentração de leptina entre indivíduos hipertensos adultos, o que levou os autores a afirmar que altos níveis de leptina aumentam em até 70% as chances de risco de hipertensão.

Ainda estudando a influência da leptina sobre a pressão arterial, Galletti et al.⁹⁶ relataram que altos níveis de leptina em indivíduos adultos com elevada prevalência de sobrepeso e obesidade estavam associados ao risco aumentado de hipertensão, independente de idade, IMC e RI. De modo semelhante Asferg et al.⁹⁷ encontraram que indivíduos adultos com alta prevalência de sobrepeso e obesidade têm leptina elevada e maior prevalência de hipertensão.

Como podemos observar a hipótese de a leptina ser um fator intermediário entre o tecido adiposo e o desenvolvimento da hipertensão, vem sendo estudada e afirmada ao longo dos anos. Entretanto, são necessários estudos com populações maiores de

adolescentes para avaliar essa relação nessa faixa etária, podendo ser a leptina um biomarcador precoce do risco de hipertensão.

Dentre as co-morbidades associadas à obesidade temos as dislipidemias, que apresentam relação direta com o ganho de peso. No presente estudo, ao avaliarmos o perfil lipídico encontramos valores significativamente menores de HDL-C nos Obesos, quando comparados aos Eutróficos. Embora as dislipidemias sejam a morbidade mais comum associada à obesidade, conforme previamente descrito^{98,99,100}. Serrano et al.⁸⁷ não encontraram diferença no conteúdo de HDL-C em adolescentes, quando estratificados em função do IMC.

Apesar dos mecanismos relacionados à obesidade e dislipidemias serem bastante conhecidos, mais recentemente alguns estudos tem avaliado a participação das adipocitocinas no metabolismo das lipoproteínas. A leptina participa do metabolismo lipídico por meio do aumento da oxidação de ácidos graxos intracelulares, como observado por Lago et al.¹⁰¹. De acordo com esses autores, ilhotas pancreáticas incubadas com leptina, contribuem para o aumento da captação tecidual de CT, LDL-C e TG. Considerando que a obesidade favorece ao estado de resistência à leptina, sugere-se que o excesso de peso esteja associado à hipertrigliceridemia, aumento do CT e LDL-C. Apesar disso, os adolescentes inclusos no presente estudo não mostraram variação significativa nessas variáveis em função do IMC. Entretanto, esses parâmetros lipídicos se correlacionaram positivamente com a leptina.

A leptina possui importante papel no desenvolvimento de doenças cardiovasculares associadas à obesidade tais como a aterosclerose. Através da indução de fatores aterogênicos como disfunção endotelial, estresse oxidativo, reações inflamatórias, agregação e migração plaquetária, como também a hipertrofia e proliferação de células musculares lisas vasculares^{90,91,102}.

Mais recentemente, Burnett et al.¹⁰³ demonstraram que a resposta tecidual à insulina é dependente da concentração de resistina. Apesar dos valores de resistina e insulina terem variado proporcionalmente ao IMC no presente estudo, essas não se correlacionaram. Entretanto, o papel pró-aterogênico da resistina foi demonstrado pela correlação inversa dessa adipocitocina com o HDL-C ($r = -0,337$; $p = 0,050$). Segundo Cote et al.¹⁰⁴ a resistina, via insulina, tem ação indireta, porém efetiva, sobre a atividade transcripcional da ApoA1, favorecendo a inibição da síntese de HDL-C. Essas observações foram confirmadas no presente estudo pelos reduzidos valores de HDL-C nos adolescentes obesos e a tendência da razão CT/HDL-C ser aumentada em

indivíduos obesos. Portanto, a presença de dislipidemia, associada ao desbalanço das adipocitocinas e do metabolismo da glicose contribuem para a iniciação e manutenção de um micro-ambiente susceptível às reações oxidativas.

A hipertrigliceridemia favorece o aumento na atividade da CETP e conseqüente diminuição do HDL-C e aumento do LDL-C, constituído, sobretudo, por partículas de LDL pequenas e densas (fenótipo B, mais aterogênico). De acordo com Mello³⁴, LDL pequenas e densas têm elevado conteúdo de partículas modificadas, cuja proporção aumenta em função do risco cardiovascular. De acordo com esses autores, essas modificações são compatíveis com a presença aumentada de LDL(-) no plasma. Os resultados apresentados no presente estudo dão sustentação a essa hipótese ao mostrar que adolescentes com excesso de peso têm valores de triacilgliceróis maiores que os eutróficos, menor HDL-C e maior LDL(-). Diversos estudos têm mostrado que a LDL(-) se correlaciona positivamente com vários fatores de risco cardiovascular^{105,106,107}. Entretanto, esse é o primeiro estudo a mostrar que adolescentes com excesso de peso já apresentam esse biomarcador aumentado. O papel negativo da LDL(-) sobre vários fatores de risco cardiovascular de adolescentes com excesso de peso foi reforçado pela presença de auto-anticorpo anti-LDL(-), que variaram em função do IMC. De acordo com Oliveira et al.¹⁰⁸ e Siqueira et al.¹⁰⁹ os auto-anticorpo anti-LDL(-) evidenciam o papel aterogênico da LDL(-) e reforçam a hipótese da participação da resposta imune no desenvolvimento da aterosclerose.

Além dos aspectos descritos acima, o presente estudo mostra de forma pioneira que o conteúdo de adiponectina mantém correlação negativa com a geração de LDL(-), evidenciando, portanto, o papel da obesidade na ativação de adipocitocinas, reações oxidativas e resposta imune associada à aterosclerose.

Apesar da variação nos parâmetros bioquímicos monitorados no presente estudo terem mostrado forte influência de excesso de peso, nós consideramos que as informações dietéticas obtidas representaram a principal limitação do nosso estudo. Embora todas as informações tenham sido coletadas por nutricionistas previamente treinadas, os resultados obtidos não justificam os parâmetros antropométricos avaliados. Os resultados mostram que o consumo de energia, macro e micronutrientes foi semelhante para a maioria dos nutrientes. Vieses como influência da energia sobre os demais nutrientes, variabilidade intra-pessoal, erro de digitação, erros na definição de porções foram controlados. Portanto, acreditamos que o sub-relato intencional ou não tenha comprometido a validade das informações de consumo alimentar. Segundo

Scagliusi e Lancha Júnior¹¹⁰ as distorções no auto-relato de ingestão alimentar constituem fatores determinantes na ausência de sucesso na mensuração e análise do consumo alimentar. Essas limitações são reforçadas pelas limitações nas informações de composição de alimentos das tabelas nacionais, que muitas vezes são compilações de tabelas internacionais¹¹¹. De acordo com Santos^{112,113} que realizou estudo de consumo com adolescentes a subestimação do auto-relato é comum em indivíduos obesos, especialmente adolescentes, podendo chegar a 40% do consumo. De modo semelhante, Fontanive et al.¹¹⁴ também não encontraram diferença no consumo alimentar ao avaliar adolescentes eutróficos e com sobrepeso. Em adição, se considerarmos que os resultados obtidos, mesmo apresentando alguns vieses, refletem o hábito alimentar dos adolescentes, se conclui que essa população, de um modo geral, tem um consumo alimentar fora das recomendações.

7. POTENCIAIS LIMITAÇÕES

Embora os resultados apresentados no presente estudo indiquem que adolescentes com excesso de peso (Sobrepesos e Obesos), mesmo ainda considerados clinicamente saudáveis, já apresentam diversos parâmetros alterados, é importante destacar as potenciais limitações desses resultados:

1. Foram avaliados somente adolescentes de escolas públicas e, portanto, esse perfil não reflete necessariamente o comportamento dos adolescentes em geral;
2. A amostra do estudo é restrita, comprometendo, em parte, o poder dos testes estatísticos usados;
3. Algumas informações, sobretudo em relação à avaliação clínica atual e familiar, foram obtidas por auto-relato, o que pode ter sub ou superestimado os resultados;
4. Embora o objetivo principal deste estudo tenha sido avaliar a possível influência da obesidade sobre a LDL(-) e a concentração de adipocitocinas em adolescentes, é importante destacarmos alguns pontos. Apesar do consumo alimentar influenciar diretamente no perfil nutricional, a avaliação dos dados de ingestão alimentar é uma tarefa complexa e que envolve inúmeros fatores de confusão, tais como: I – Subestimação ou superestimação da ingestão de alimentos; II – Tabelas de composição de alimentos incompletas e com dados nem sempre confiáveis, fora as diferenças de composição do alimento por época do ano e região de cultivo; III – Influência do diagnóstico do estado nutricional atual no relato do consumo alimentar; IV – Falta de padrões de referência de consumo alimentar confiáveis; V – Falta de padronização nas preparações caseiras e VI – Possibilidade do entrevistador comprometer a qualidade da resposta.

Enfatizamos que os pontos apresentados acima não invalidam os resultados obtidos neste estudo e, possivelmente, nem os apresentados por outros autores, mas reforçam a importância de se controlar, o máximo possível, esses vieses.

8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, os resultados obtidos no presente estudo demonstram que adolescentes com excesso de peso, mesmo ainda considerados clinicamente saudáveis, apresentam diversos parâmetros antropométricos e bioquímicos alterados, o que sugere a presença de um elevado número de fatores de risco cardiometabólico nessa população. Em adição, os resultados confirmam que o estado nutricional exerce efeito deletério no equilíbrio das adipocitocinas e na geração de LDL(-), reforçando a importância dessas variáveis no monitoramento dos fatores de risco cardiovascular de adolescentes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DUQUIA R.P. et al. **Epidemiologia das pregas cutâneas tricipital e subescapular elevadas em adolescentes.** Cad. Saúde Pública, jan.2008 Rio de Janeiro, 24(1):113-121.
2. TRASANDE, L. e.t al. **Environment and Obesity in the National Children's Study.** *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2010, vol.15, n.1, pp. 195-210. ISSN 1413-8123.
3. VANZELLI A.S. et al. **Prevalência do sobrepeso e obesidade em escolares da rede pública do município de Jundiaí, São Paulo.** *Rev Paul Pediatr* 2008;26(1):48-53.
4. SICHIERI R., SOUZA R.A. **Estratégias para prevenção da obesidade em crianças e adolescentes.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2008, 24 Sup 2:S209-S234
5. TERRES N.G. et al. **Prevalência de fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes.** Rev. Saúde Pública, ago 2006, vol.40,no.4,p.627-633.
6. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Obesity and Overweight.** [acesso em 23/03/10]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
7. GIGANTE D.P., BARROS F.C., POST C.L.A., OLINTO M.T.A. **Prevalência da obesidade em adultos e seus fatores de risco.** Rev. Saúde Pública. 1997;31:236-46.
8. HOWE LD et al. **Are there socioeconomic inequalities in cardiovascular risk factors in childhood, and are they mediated by adiposity? Findings from a prospective cohort study.** *Inter Jour of Obes.* 2010: 1-11.
9. MARTIN M et al. **Socioeconomic disparities in eligibility and access to bariatric surgery.** *Surg Obes Relat Dis.* 2010 Jan-Feb;6(1):8-15.
10. GODOY-MATOS A.F., GUEDES E.P., SOUZA L.L., et al. **Management of obesity in adolescents: state of art.** *Arq Bras Endocrinol Metab* vol.53, n.2, pp. 252-261. ISSN 0004-2730, 2009.
11. CINTRA I.P., PASSOS M.A., FISBERG M., MACHADO H.C. **Evolução em duas séries históricas do índice de massa corporal em adolescentes.**

- [Evolution of body mass index in two historical series of adolescents]. *J. Pediatr* (Rio de Janeiro). 2007;83(2):157-62.
12. ABRANTES MM, LAMOUNIER JA, COLOSIMO EA. **Prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil.** *J Pediatra (RIO J.)* 2002;78:335-40.
 13. IBGE: Pesquisas de Orçamentos Familiares 2008-09 [Acesso em 2011]. Disponível em: http://www.ibge.com.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1.
 14. MAGALHÃES VC, MENDONÇA GAS. **Prevalência e fatores associados a sobrepeso e obesidade em adolescentes de 15 a 19 anos das regiões Nordeste e Sudeste do Brasil, 1996 a 1997.** *Cad Saúde Pública* 2003; 19 Suppl 1:S129-39.
 15. NEUTZELING MB, TADDEI JA, RODRIGUES EM et al. **Overweight and obesity in brazilian adolescents.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:869-74.
 16. VEIGA GV, CUNHA AS, SICHIERI R. **Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil.** *Am J Public Health* 2004; 94:1544-8.
 17. TASSITANO RM. et al. **Prevalência e fatores associados ao sobrepeso e à obesidade em adolescentes, estudantes de escolas de Ensino Médio de Pernambuco, Brasil.** *Cad Saúde Pública*[online]. 2009, vol.25, n.12, PP. 2639-2652. ISSN 0102-311X
 18. PORRECA E. et al. **Circulation leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women.** *Atherosclerosis*,(2004):175;139–143.
 19. RAITAKARI et al. **Weight reduction with very-low-calorie diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24:124-128
 20. WU Z.H., ZHAO S.P. **Adipocyte: a potential target for the treatment of atherosclerosis.** *Medichal Hypotheses* (2006) 67,82-86.
 21. LINNA MS, BORG P, KUKKONEN-HARJULA K, FOGLHOLM M, NENONEM A, AHOTUPA M, VASANKARI TJ. **Successful weight maintenance preserves lower levels of oxidized LDL achieved by weight reduction in obese men.** *International Journal of Obesity.* 2007; 31: 245-253

22. JONES E.P., SIES H., **Encyclopedia of Stress**. 2^aed; G. Fink (ed) cited in JONES D.P. *Ontiox Reg Signal*, 2006.
23. DAVID M, ROTHWART, KARIN M. **The NF-kappa B activation pathway: A paradigm in information transfer from membrane to nucleos**. 1999.
24. ESTEVE E, RICART W, FERNÁNDEZ-REAL J M. **Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism**. *Clinical Nutrition*. 2005; 24:16-31
25. CARMENA R, DURIEZ P, AND FRUCHART JC. 2004. **Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis**. *Circulation*, 109:III2-I7.
26. HOLVOET P. 2004. **Oxidized LDL and coronary heart disease**. *Acta Cardiol*, 59:479-84.
27. CALCATERRA et al. **Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents**. *Acta Biomed* 2009; 80: 117-123.
28. CALCATERRA et al. **Adiponectin, IL-10 and metabolic syndrome in obese children and adolescents**. *Acta Biomed* 2009; 80: 117-123.
29. ST-PIERRE AC, CANTIN B, MAURIEGE P, et al. 2005. **Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease**. *CMAJ*, 172:1301-5.
30. TRIBBLE DL, HOLL LG, WOOD PD, et al. 1992. **Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size**. *Atherosclerosis*, 93:189-99.
31. BJORNHEDEN T, BABYI A, BONDJERS G, et al. 1996. **Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system**. *Atherosclerosis*, 123:43-56.
32. DAMASCENO NRT, GOTO H, RODRIGUES FM, DIAS CT, OKAWABATA FS, ABDALLA DSP, GIDLUND M. **Soy protein isolate reduces the oxidizability of LDL and the generation of oxidized LDL autoantibodies in rabbits with diet-induced atherosclerosis**. *J Nutr*. 2000;130(11):2641-7.
33. DAMASCENO NRT, SEVANIAN A, APOLINÁRIO E, OLIVEIRA JMA, FERNANDES I, ABDALLA DSP. **Detection of electronegative low density lipoprotein (LDL⁻) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays**. *Clinical Biochemistry*. 2006;39:28-38
34. MELLO APQ. **Lipoproteína de baixa densidade eletronegativa (LDL⁻) em indivíduos com diferentes níveis de risco cardiovascular: Parâmetros**

- Nutricionais e Bioquímicos.** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de saúde Pública – Universidade de São Paulo; 2007.
35. SÁNCHEZ-QUESADA JL, BENÍTEZ S, ORDÓÑEZ-LLANOS J. **Eletronegative low-density lipoprotein.** *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:329-35.
 36. SANCHES, L.B. **Influência do Sobrepeso e da Obesidade em Adolescentes na Geração de Lipoproteínas de Baixa Densidade Eletronegativa (LDL-)** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de saúde Pública – Universidade de São Paulo; 2007
 37. FRIEDMAN JM. **The alphabet of weight control.** *Nature*; 385: 119-20, 1997.
 38. MATHIEU P., PIBAROT P., DESPRÉS J., **Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis.** *Vascular Health and Risk Management* 2006;2(3) 285–302.
 39. TASCI I., DOGRU T., ERDEM G., et al., **Serum adipokine levels in the obese people.** *Int. J. Biol. Sci.* 5, 2009.
 40. GNACINSKA M et al. **Role of adipokines in complications related to obesity – a review-** *Advances in Medical Sciences*; vol 54, 2009.
 41. GUIMARÃES D.E.D et al. **Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo.** *Rev. Nutr.*, Campinas, set./out., 2007; 20(5):549-559.
 42. HAVEL P.J. **Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism.** *Diabetes.* 2004;53(Suppl 1): 143-151.
 43. ORESTE G., GONZÁLEZ-JUANATEY J.R., LAGO F. **The Emerging Role of Adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives.** *TCM*, vol 1, no. 8, 2007.
 44. RIBEIRO FILHO F.F. et al. **Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação.** *Arq Bras Endocrinol Metab* vol 50 nº 2 Abril 2006.
 45. DAMIREL F. et al. **Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome.** *Clinical Endocrinology* (2007) 67, 129-134.
 46. DYCK D.J. **Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity.** *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 34: 396–402, 2009.
 47. BELTOWSKI J. **Leptin and atherosclerosis.** *Atherosclerosis*: vol 189; 47-60, 2006.

48. SHANKAR A, XIAO J. **Positive relationship between plasma leptin level and hypertension.** *Hypertension*. 2010;56:623– 628.
49. CHANDRAN M, PHILLIPS SA, CIARALDI T, et al. 2003. **Adiponectin: more than just another fat cell hormone?** *Diabetes Care*, 26:2442-50
50. JURIMAE J., JURIMAE T., RING-DIMITRIOU S., et al. **Plasma adiponectin and insulin sensitivity in overweight and normal-weight middle-aged premenopausal women.** *Metabolism Clinical and Experimental* 58: 638–643, 2009.
51. HONG et al. **Relationship between insulin resistance and serum levels of adiponectin and resistin with childhood obesity.** *Indian Pediatrics*, 2007. vol.44.
52. YAMAUCHI T et al. **Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.** *Nature Medicine*: vol 8; 1288-95, 2002.
53. GOMEZ-AMBROSI J., FRUHBECK G. **Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory disease?** *Ann. Intern. Med.* 2001; 135(4):306-7.
54. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Nutrition in adolescence Issues and Challenges for the Health Sector.** Geneva: WHO; 2005
55. COLE T, BELLIZZE MC, FLEGAL KM, DIETZ WH. **Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.** *BMJ*. 2000;320:1-6.
56. COLE T, FLEGAL KM, NICHOLLS D, JACKSON AA. **Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey.** *BMJ*. 2007;1-9
57. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.** *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2004;82(1)IV:7-14
58. LOHMAN TG, ROCHE AF, MARTORELL R. **Anthropometric Standardization Reference.** Manual. Champaign: Human Kinetics Books. 1988
59. FERNÁNDEZ JR, REDDEN DT, PIETROBELLI A, ALLISON DB. **Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-american, European-american, and Mexican-american children and adolescents.** *The Journal of Pediatrics* 2004;145:439-44.

60. RODRÍGUEZ G, MORENO LA, BLAY MG, BLAY VA, GARAGORRI JM, SARRÍA A, BUENO M. **Body composition in adolescents: measurements and metabolic aspects.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Nov;28 Suppl 3:S54-8.
61. ZABOTTO CB, VIANNA RPT, GIL MF. **Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos. Utensílios e Porções.** Mato Grosso do Sul: Inan, 1996. v. 1.
62. WILLETT W, STAMPFER M. **Implications of total energy intake for epidemiologic analyses.** *Nutritional epidemiology.* 2 ed, New York: Oxford University Press. 1998.
63. MACKERRAS D. **Energy adjustment the concepts underlying the debate.** *J. Clin. Epidemiol.* 1996; 49(9):957-62.
64. ANÇÃO MS, CUPPARI L, DRAIBE SA, SIGULEM D. **Programa de Apoio à Nutrição – NutWin.** Versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde - SPDM - Unifesp/EPM, 2002. CD-ROM.
- MARSHALL WA, TANNER JM. **Variations in pattern of pubertal changes in boys.** *Arch Dis Childhood.* 1970;44:13-23.
65. NUSSER SM., CARRIQUY AL., DODD KW., FULLER WA., **A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions.** *Journal of the American Statistical Association,* December, 1996.
66. MARSHALL WA. **Variations in pattern of pubertal changes in girls.** *Arch Dis Childhood.* 196
67. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Physical Status. The use and interpretation of anthropometry.** Technical Reports Series 854. Geneva, 1995.9;44:291-303.
68. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** [acesso:25/01/2009]. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/Diretrizes_SBD_2008_MAR_12.pdf
69. FRIEDEWALD WT., LEVY RI, FREDERICKSON DS. **Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** *Clin. Chem.* 1972; 18:449-502.
70. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **I Diretriz de Prevenção de Aterosclerose na Infância e Adolescência.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2005; vol. 85, Supl VI: 1-36.

71. CASTELLI WP., ABBOTT RD., MCNAMARA PM., **Summary Estimates of Cholesterol used to predict coronary heart disease.** *Circulation*. 1983; 67(4):730-4.
72. KARLSON C et al. **Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzyme required for its conversion to angiotensin II.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998 **83** 3925-3929.
73. GARCIA-LORDA P et al. **Leptin concentrations do not correlate with fat mass nor with metabolick risk factors in morbidly obese females.** *Diabetes Nutr Metab*, 2001;14: 329-36.
74. LUIS D.A. et al. **Relation of resistin levels with cardiovascular risk factors insulin resistance and inflammation in naïve diabetes obese patients.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010: 89;110-114.
75. AZUMA K.et al.. **Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals.** *Obes. Res*, 2003;11; 997–1001.
76. C.M. STEPPAN, M.A. LAZAR. **The current biology of resistin.** *J.Intern. Med*, 2004;255; 439–447.
77. IQBAL N, et al. **Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans,** *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2005;9;161–165.
78. PFUTZNER A. et al. **Evaluation of human resistin assays with serum from patients with type 2 diabetes and different degrees of insulin resistance,** *Clin. Lab.*, 2003;49;571–576.
79. OWECKI M et al. **Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance.** *Exp Cli Endocrinol Diabetes*, 2010 Sep 8. [Epub ahead of print]
80. CYKOS S et al. **Expression of adiponectin receptors and effects of adiponectin isoforms in mouse preimplatation embryos.** *Hum Reprod* 2010;25; 2247-2255.
81. PHILLIPS A., KUNG J. **Mechanisms of adiponectina regulation and use as a pharmacological target.** *Curr Opin Pharmacol*, 2010;10;1-8.
82. AIZAWA-ABE M. et al. **Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension.** *Journal of Clinical Investigation*, 2000;105;1243-1252. HALL J. E. **The kidney, hypertension and obesity.** *Hypertension*, 2003;41;625-33.

83. SCHOPPEN S. et al. **Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition.** *Clin Chem Lab Med*, 2010; 48; 707-711.
84. NOMURA K et al. **Visceral fat accumulation and metabolic risk factor clustering in older adults.** *J Am Geriatr Soc*, 2010;58;1658-63.
85. BRANDÃO A.A. et al. **Síndrome metabólica em crianças e adolescentes.** *Rev. Bras. Hipertensão* vol, 12(3): 169-177, 2005.
86. DENNEY-WILSON E. et al. **Associations between insulin and glucose concentrations and anthropometric measures of fat mass in Australian adolescents.** *BMC Pediatrics*, 2010;10;58.
87. SERRANO H.M.S et al. **Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity.** *Arq Bras Cardiol*, 2010 [Epub ahead of print].
88. YOSHINAGA et al. **Impact of having one cardiovascular risk factor on other cardiovascular risk factor levels in adolescents.** *J Atheroscler Thromb*, 2010; 17.
89. GALIC S. et al. **Adipose tissue as an endocrine organ.** *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010;316; 129–139.
90. BLUHER S. e MANTZOROS C.S. **Leptin in humans: lessons from translational research.** *American J of Clinl Nutrition*, 2009;89;991-7.
91. MORAN O, PHILLIP M. **Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects – a review.** *Pediatr Diabetes*. 2003 Jun; 4(2): 101-9.
92. LIUZZI et al. **Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolism factors.** *Int J Obes Metab Disord*, 1999; 23: 1066-73.
93. EZEQUIEL et al. **Inter-relação entre síndrome metabólica e doença renal crônica.** *HU Revista*, 2008;34;57-63.
94. SNIKTER S et al. **Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentrations.** *Obes Res* 1997 5 338-340
95. KRAMER CK et al. **Does leptin predicts incident hypertension in older adults?** *Clinical Endocrinology* 2010 (on line).
96. GALLETTI F et al. **High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin**

- resistance: results of an eight-year follow-up study.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3922–3926.
97. COBAYASHI F. et al. **Obesity and cardiovascular risk factors in adolescents attending public schools.** *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 200-206
 98. COBAYASHI F. et al. **Obesity and cardiovascular risk factors in adolescents attending public schools.** *Arq Bras Cardiol* 2010; 95: 200-206
 99. BANCELLS C, BENÍTEZ S, JAUHIAINEN M, ORDÓÑEZ-LLANOS J, KOVANEN PT, VILLEGAS S, SÁNCHEZ-QUESADA JL, OORNI K. **Hight binding affinity of electronegative LDL to human aortic proteoglycans depends on its aggregation level.** *JLipid Res*, 2009;50:446-455.
 100. SCHERR C. et al. **Lipid profile analysis in school children.** *Arq Bras Cardiol*, 2007: 89; 65-70.
 101. LAGO F. et al. **Adipokines as novel modulators of lipid metabolis.** *Trends in Bio chemical Sciences*, 2010:34.
 102. KONSTANTINIDIS D., PALETAS K., KOLIAKOS G., et al. **Signaling Components Involved in Leptin-Induced Amplification of the Atherosclerosis-Related Properties of Human Monocytes.** *J Vasc Res* 46:199–208, 2009.
 103. BURNETT M et al. **The potential role of resistin in atherogenesis.** *Atherosclerosis*, 2005: 182; 241-248.
 104. SÁNCHEZ-QUESADA JL, BENÍTEZ S, PÉREZ A, et al. **The inflammatory properties of electronegative low-density lipoprotein from type 1 diabetic patients are related to increased platelet-activating factor acetylhydrolase activity.** *Diabetologia* 2005;48(10):2162-2169.
 105. BENÍTEZ S, PÉREZ A, SÁNCHEZ-QUESADA JL, et al. **Electronegative low-density lipoprotein subfraction from type 2 diabetic subjects is proatherogenic and unrelated to glycemic control.** *Diabetes Metab Res Rev*, 2007;23(1):26-34
 106. SÁNCHEZ-QUESADA JL, BENÍTEZ S, OTAL C, et al. **Density distribution of electronegative LDL in normolipemic and hyperlipemic subjects.** *J Lipid Res* 2002;43:699-70
 107. SÁNCHEZ-QUESADA JL, CAMACHO M, ANTÓN R, et al. **Electronegative LDL of FH subjects: chemical characterization and**

- induction of chemokine release from human endothelial cells.** *Atherosclerosis*, 2003;166:261-270.
108. OLIVEIRA JA, SEVANIAN A, RODRIGUES RJ, *et al.* **Minimally modified electronegative LDL and its auto antibodies in acute and chronic coronary syndromes.** *Clinical Biochemistry*, 2006;39:708-714.
 109. SIQUEIRA AFA, FRANCO LJ, GIMENO GA, *et al.* **Macrovascular disease in a Japanese-Brazilian population of high prevalence of metabolic syndrome: Associations with classical and non-classical risk factors.** *Atherosclerosis*, 2007;195(1):160-6.
 110. SCAGLIUSI F.B., LANCHA JUNIOR A.H. **Subnotificação da ingestão alimentar na avaliação do consumo energético.** *Rev. Nutr.*, 2003; 16(4):471-481.
 111. SILVA M.R. *et al.* **Composição em nutrientes e valor energético de pratos tradicionais de Goiás, Brasil.** *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, 2003; 23(Supl): 140-145.
 112. SANTOS L.C. **Relação da ingestão de cálcio com a obesidade e alterações metabólicas em adolescentes pós-puberes.** [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de saúde Pública – Universidade de São Paulo, 2005.
 113. SANTOS L.C. *et al.* **Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents.** *São Paulo Med. J.* 2008; 126(2):82-6.
 114. FONTANIVE R.S., COSTA R.S., SOARES E.A. **Comparison between the nutritional status of eutrophic and overweight adolescents living in Brazil.** *Nutrition Research*, 2002;13:17-28

10. ANEXOS

Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O estudo: Efeito da obesidade em adolescentes sobre as adipocitocinas e a LDL(-), tem como objetivo avaliar o possível efeito da dieta sobre a função das adipocitocinas (proteínas que regulam a função do tecido gorduroso) e a partícula de LDL⁻ (colesterol mau). Assim, pretende-se identificar possíveis hábitos alimentares e o estado nutricional que possam minimizar os riscos de doenças cardíacas nos adolescentes. Para a realização do mesmo, será coletada uma amostra de sangue (20,0 ml), o adolescente responderá a um questionário alimentar e serão coletadas medidas de peso e altura. Todos os resultados obtidos estarão a sua disposição, sendo que sua identidade será mantida em total sigilo. O adolescente terá o direito de se retirar do projeto a qualquer momento. Sua participação ou não neste estudo não o comprometerá de qualquer forma.

Este projeto será desenvolvido pelo Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade São Paulo. A pesquisa tem caráter de diagnóstico e não de intervenção. Portanto, o risco é considerado mínimo. Contudo devido ao jejum para coleta de sangue ocasionalmente podem ocorrer tonturas ou enjoos. Os materiais de coleta de sangue são totalmente descartáveis, porém a coleta de sangue pode raramente gerar um pequeno hematoma (manchas roxas) no local de punção. Os benefícios deste estudo são a identificação da influência dos hábitos alimentares sobre o perfil lipídico e os fatores de risco cardíaco. Neste contexto, os benefícios para a população incluída no estudo ainda são experimentais, mas visualizam a identificação de comportamentos alimentares mais saudáveis para a população adolescente. Todos os resultados serão entregues aos participantes do estudo, sendo que orientações específicas (sugestão para procurar um profissional médico e/ou nutricionista) serão dadas quando estes resultados indicarem risco à saúde destes indivíduos.

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, e ter entendido o que me foi explicado, autorizo _____
_____ participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, ____ de _____ de 20____.

Responsável:

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):

Sexo:

Data de Nascimento:

RG:

CPF:

Endereço:

Telefone:

Profa. Dra. Nágila Raquel Teixeira Damasceno – Coordenadora-Chefe
Faculdade de Saúde Pública / Departamento de Nutrição
Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César - CEP: 01246-904 - São Paulo - SP
Telefone para contato: (11) 3061-7865 / Fax: (11) 3061-7130

Em caso de dúvidas, intercorrências ou denúncias ligue para Comitê de ética em Pesquisa
(COEP-FSP-USP)

Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César - CEP: 01246-904 - São Paulo - SP
Telefone para contato: (11) 3061 7779 ou 3061 7742

Anexo 2: Protocolo de avaliação sócio-econômica, cultural, clínica.

AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA CULTURAL, CLÍNICA				
1. AVALIAÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA E CULTURAL				
1.1 Nome: Responsável:			1.2 Sexo: 1 () F 2 () M	
1.3 Data de Nascimento:		1.4 Idade (anos):		
1.5 Raça: 1() Branco 2() Negro 3() Pardo 4() Amarelo 5() Indígena				
1.6 Endereço: Bairro: CEP:				
1.7 Telefone: Res - Cel. - Tel recado - E-mail -				
1.8 Escolaridade do Adolescente: 1() Ensino Fundamental Incompleto – 8ª série 2() Ensino Médio Incompleto – Colegial				
1.9 Membros na Família: 1() 2 2() 3-4 3() > 4				
1.10 Escolaridade dos Pais:	Pai	Mãe		
	1 ()	()	Analfabeto	
	2 ()	()	Ensino Fundamental Incompleto	
	3 ()	()	Ensino Fundamental Completo	
	4 ()	()	Ensino Médio Incompleto	
	5 ()	()	Ensino Médio Completo	
	6 ()	()	Ensino Superior Incompleto	
	7 ()	()	Ensino Superior Completo	
	8 ()	()	Não conhece / Não sabe	
1.11 Renda Média Mensal: 1() <1 SM 2() 1 - 5 SM 3() 6 - 10 SM 4() >10 SM 5() Não sabe				
2. AVALIAÇÃO CLÍNICA				
2.1 Faz uso medicamento e/ou vitaminas regularmente? 1() Sim 2() Não Qual? _____ Frequência? _____ Indicação? _____				
2.2 É portador de doença? 1() Sim 2() Não Qual? _____				
2.4 Pratica algum esporte regularmente? 1() Sim 2() Não Qual? _____ Qual a frequência e duração? _____ Pratica esporte desde quando? _____				

Anexo 3. Protocolo de avaliação antropométrica

Avaliação Antropométrica			
	1ª medida	2ª medida	Medida Final
1 Altura (m)			
2 Peso (kg)			
3 % de gordura – balança			
4 IMC (kg/m^2)			
5 Circunferência da Cintura (cm)			
6 Resistência (R)			
7 Reactância (Xc)			
8 % Gordura - bioimpedância			
9 % Massa Magra - bioimpedância			
10. PAS/PAD			

Antropometrista: _____

Anexo 4. Recordatório de 24 Horas**NOME:** _____ **TEL: ()** _____**DATA DE NASC:** __/__/__ **ENTREVISTA** __/__/__ **DIA DA SEMANA:** _____

HORÁRIO E LOCAL	ALIMENTOS OU PREPARAÇÕES	QUANTIDADE	MARCA COMERCIAL	OBS

Entrevistador _____ **Tempo da entrevista** _____

Anexo 5: Modelos de Estádio Puberal – Masculino e Feminino

Desenvolvimento Puberal Masculino Tabelas de Tanner

Genitália

Pré-Púbere.

Aumento do escroto e dos testículos, sem aumento do pênis. Pele da bolsa escrotal fina e rosada.

Aumento do pênis em comprimento. Continua o aumento de testículos e escroto.

Aumento do diâmetro e desenvolvimento da glândula. Continua o aumento de testículos e escroto, cuja pele escurece e engrossa.

Genital adulto em tamanho e forma.

Pêlos Pubianos

Pré-Púbere.

Pêlos longos, finos e lisos na base do pênis.

Pêlos mais escuros, mais espessos e encaracolados sobre o púbis.

Pêlos escuros, espessos e encaracolados cobrindo totalmente o púbis, sem atingir as raízes das coxas.

Pêlos estendendo-se até as raízes das coxas.

Desenvolvimento Puberal Feminino

Tabelas de Tanner

Mamas

Pré-Púbere (somente elevação da papila).

Broto mamário sub-areolar.

Maior aumento da mama e da aréola, sem separação dos seus contornos.

Projeção da aréola e da papila, com aréola saliente em relação ao contorno da mama.

Mama adulta.

Pêlos Pubianos

Pré-Púbere (ausência de pêlos).

Pêlos longos, finos e lisos ao longo dos grandes lábios.

Pêlos mais escuros, mais espessos e encaracolados parcialmente sobre o púbis.

Pêlos escuros, espessos e encaracolados cobrindo totalmente o púbis, sem atingir as raízes das coxas.

Pêlos estendendo-se até as raízes das coxas.

Anexo 6. Comitê de Ética

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/FSP

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Of.COEP/ 3334 / 08

Protocolo	1886
Projeto de Pesquisa	EFEITO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES SOBRE AS ADIPOCITOCINAS E A LDL-
Pesquisador(a)	Nágila Raquel Teixeira Damasceno

17 de DEZEMBRO de 2008.

Prezado(a) Orientador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - COEP analisou o protocolo de pesquisa acima intitulado de acordo com os requisitos da Resolução CNS/196/96 e suas complementares e considerou satisfeitas as exigências. **APROVADO "AD REFERENDUM"**.

Cabe lembrar que conforme Resolução CNS/196/96 são deveres do (a) pesquisador (a):

1. Comunicar, de imediato, qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste CEP (Comitê de Ética em Pesquisa), para dar continuidade à pesquisa;
2. Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP, no caso eventual auditoria;
3. Comunicar, formalmente a este Comitê, quando do encerramento deste projeto;
4. Elaborar e apresentar relatórios parciais e final;
5. Justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Cláudio Leone
Professor Associado

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/COEP

Ilm.ª Sr.ª
Prof.ª NAGILA RAQUEL TEIXEIRA DAMASCENO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

11. Currículo Lattes

Ticiania Machado Sampaio

Possui graduação em Ciências da Nutrição pela Universidade de Fortaleza (2008). Atualmente é mestranda em Nutrição e Saúde Pública pela Universidade de São Paulo.
(Texto informado pelo autor)

Última atualização do currículo em 16/07/2009

Endereço para acessar este CV:

<http://lattes.cnpq.br/7932978020622238>

Dados pessoais

Nome Ticiania Machado Sampaio

Nome em citações bibliográficas SAMPAIO, T. M.

Sexo Feminino

Formação acadêmica/Titulação

- 2009** Mestrado em andamento em Saúde Pública (Conceito CAPES 5) .
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Efeito da Obesidade sobre LDL - e adipocitocinas, *Orientador:* Nágila Raquel Teixeira Damasceno.
- 2003 - 2008** Graduação em Ciências da Nutrição .
Universidade de Fortaleza, UNIFOR, Brasil.
Título: Comportamento Alimentar e imagem corporal em esportistas de academia especializada para mulheres.
Orientador: Manuela Ramos Smith.

Formação complementar

- 2006 - 2008** Extensão universitária em Nutrição. (Carga horária: 720h).
Universidade de Fortaleza, UNIFOR, Brasil.

Atuação profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional

- 2009 - 2009** Vínculo: Monitoria, Enquadramento Funcional: Monitoria Voluntária de disciplina, Carga horária: 4

Outras informações Monitoria voluntária de disciplina Administração de Unidades de Alimentação no curso de Nutrição da Universidade de São Paulo

Vínculo institucional

- 2008 - 2009** Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: apoio técnico, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.

Outras informações Realizando estágio voluntário acompanhando os outros projetos já em andamento.

Atividades

- 2009 - 2011** Atividades de Participação em Projeto, Faculdade de Saúde Pública, .
Projetos de pesquisa
[Efeito da obesidade em adolescentes sobre as adipocitocinas e a LDL-](#)

UNIMED DE FORTALEZA COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO LTDA, UNIMED FORTALEZA, Brasil.

Vínculo institucional

- 2006 - 2006** Vínculo: Estágio extracurricular, Enquadramento Funcional: voluntário, Carga horária: 12

Projetos de Pesquisa

- 2009 - 2011** Efeito da obesidade em adolescentes sobre as adipocitocinas e a LDL-

Situação: Em andamento; *Natureza:* Pesquisa.

Alunos envolvidos: Mestrado acadêmico (1) .

Integrantes: Nágila Raquel teixeira damasceno - Integrante / Ticiania Machado Sampaio - Coordenador.

Financiador(es): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Auxílio financeiro..

Áreas de atuação

Idiomas

Inglês Compreende Bem, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Razoavelmente.

Espanhol Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Bem, Escreve Pouco.

Produção em C,T & A

Produção bibliográfica

Resumos publicados em anais de congressos

1. SAMPAIO, T. M. ; Sanibal, C.A. ; MAGALHAES, D. C. ; DAMASCENO, N. R. T. . PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES E SUA RELAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS. In: Sociedade Latino Americana de Nutrição - SLAN, 2009, Santiago - Chile. PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES E SUA RELAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS, 2009.
2. Sanibal, C.A. ; MAGALHAES, D. C. ; SAMPAIO, T. M. ; DAMASCENO, N. R. T. . IMPACTO DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES SOBRE A BIODISPONIBILIDADE DE ADIPOCITOCINAS. In: Sociedade Latino Americana de Nutrição - SLAN, 2009, 2009, Santiago - Chile. DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES SOBRE A BIODISPONIBILIDADE DE ADIPOCITOCINAS, 2009.

Apresentações de Trabalho

1. ★ MELLO, A. P. Q. ; SILVA, I. T. ; Sanibal, C.A. ; SAMPAIO, T. M. ; DAMASCENO, N. R. T. .

ADIPOSIY IN ADOLESCENTS: OXIDATIVE STRESS AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ASSOCIATED. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

2. ★ Sanibal, C.A. ; SAMPAIO, T. M. ; SILVA, I. T. ; DAMASCENO, N. R. T. . OBESIDADE AUMENTA O RISCO CARDIOMETABÓLICO DE ADOLESCENTES. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
3. SAMPAIO, T. M. ; Sanibal, C.A. ; MAGALHAES, D. C. ; DAMASCENO, N. R. T. . PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES E SUA RELAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS. 2009. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
4. Sanibal, C.A. ; MAGALHAES, D. C. ; SAMPAIO, T. M. ; DAMASCENO, N. R. T. . DA OBESIDADE EM ADOLESCENTES SOBRE A BIODISPONIBILIDADE DE ADIPOCITOCINAS. 2009. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
5. ★ Silveira, G.V. ; SAMPAIO, T. M. ; Smith., R.M. ; Martins, S.F. . Estratégias de educação nutricional direcionadas a crianças de uma escola antroposófica em Fortaleza. 2007. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
6. SAMPAIO, T. M. . Rotina no tratamento dos pacientes do Programa Interdisciplinar de Nutrição aos Transtornos Alimentares - PRONUTRA. 2007. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
7. ★ Andrade, A. ; SAMPAIO, T. M. ; Sales, A.C. ; GOMES, T. ; NOBRE, J. . A compulsão alimentar a partir das vivências e percepções dos portadores de co-dependência. 2005. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. ★ Andrade, A. ; SAMPAIO, T. M. ; Sales, A.C. ; NOBRE, J. ; GOMES, T. . Compulsão alimentar e Co-dependência: o olhar da Psicologia da Nutrição. 2005. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Eventos

Participação em eventos

1. Curso de PHgâmetro. 2009. (Oficina).
2. Curso de Pipetagem. 2008. (Outra).
3. Curso prático de nutrição esportiva. 2007. (Outra).
4. II Congresso de Norte-Nordeste de Medicina do Esporte. 2006. (Congresso).
5. I Apresentação Científica Discentes-Docentes da Nutrição.Transtornos Alimentares. 2006. (Outra).
6. Curso Internacional de Nutrição e Glutamina. 2006. (Outra).
7. Seminário de Psicologia da Nutrição.Tratamento interdisciplinar em transtornos alimentares. 2006. (Outra).
8. I Congresso Nacional de Nutrição.Compulsão Alimentar e Co- dependência: o Olhar da Psicologia da Nutrição. 2005. (Congresso).
9. Atualidades em bioquímica dos lipídios. 2004. (Outra).