UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes

Nathalia Costa Gonzaga

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Orientador (a): Prof.ª Dr.ª Carla Campos Muniz Medeiros

Campina Grande
2012

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes

Nathalia Costa Gonzaga

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Orientador (a): Prof.ª Dr.ª Carla Campos Muniz Medeiros

Campina Grande

2012

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

G642l Gonzaga, Nathalia Costa.
Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes [manuscrito] / Nathalia Costa Gonzaga. – 2012.

117 f. : il. color.

Digitado
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2012.

"Orientação: Prof. Dra. Carla Campos Muniz Medeiros, Departamento de Enfermagem".

1. Leptina. 2. Doenças cardiovasculares. 3. Crianças. I. Título.

21. ed. CDD 616.398

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nathalia Costa Gonzaga

Título: Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes

Orientador (a): Carla Campos Muniz Medeiros

Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, Área de Concentração Saúde Pública.

Aprovada em: 13/12/2012

Banca Examinadora

Prof.ª Dr.ª Carla Campos Muniz Medeiros
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Prof.ª Dr.ª Danielle Franklin de Carvalho
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Prof.ª Dr.ª Neusa Collet
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

A Deus, que é o meu refúgio, fortaleza, fonte inesgotável de amor e luz em meu caminho. Sem Ele, nada disso seria possível. “Presença forte em mim, eu posso dizer: habitas aqui.”

Aos meus pais, os meus primeiros mestres, pelo amor, dedicação, incentivo, renúncias, orações, esforços.

AGRADECIMENTOS

A Deus, “meu tesouro, minha herança, meu supremo bem, nem tribulações nem dor podem nos separar. E jamais irão romper o que o amor selou”.

Aos meus queridos pais Gonzaga e Janete, minhas maiores fortalezas. Vocês contribuíram para todas as minhas conquistas, me incentivaram diante das dificuldades e sempre me fizeram acreditar que tudo daria certo no final. Agradeço pelo apoio e amor incondicional de vocês.

Ao meu irmão Arthur pelo exemplo de determinação e por ser um grande incentivador para que eu continue galgando novos degraus.

Ao meu namorado, Eugênio Saraiva, o meu grande parceiro nesta trajetória. Obrigada por compreender a minha dedicação durante este período, me incentivar e amar, e por tantas vezes dedicar-se junto comigo, revisando todas as referências. Nas pequenas atitudes, foi possível enxegar o amor em seus olhos e compreender o quanto você me completa.

À minha orientadora e mestre Dra Carla Campos Muniz Medeiros, grande amiga e parceira desde que enveredei pelo caminho da pesquisa na graduação, com a qual tenho tido o privilégio de conviver e aprender pesquisa. Sou uma profunda admiradora de sua ética, sabedoria e dedicação profissional, e importante contribuição para a assistência à saúde da criança e do adolescente. Agradeço por compartilhar comigo cinco anos de muitas conquistas, aprendizados e superações.

Aos mestres de escola e da graduação no departamento de enfermagem da UEPB, bem como funcionários, que contribuíram imensamente em minha formação.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da UEPB pelos ensinamentos.

Às professoras Dr.[as] Danielle Franklin, Neusa Collet, Alessandra Teixeira, Clara Silvestre e Maria Aparecida Alves Cardoso (Cidinha), por terem contribuído imensamente neste estudo.

Aos meus familiares e amigos, que compartilharam sorrisos e lágrimas durante o caminho.

Aos membros do Grupo de Estudos em Doenças Metabólicas (GEDOM) e do Núcleo de Estudos Epidemiológicos (NEPE), pela colaboração em tantos trabalhos.

Ao Centro de Obesidade Infantil (COI) por possibilitar a realização deste estudo.

Às crianças e adolescentes participantes do COI, que confiaram em nosso trabalho.

À UEPB pelo incentivo à pesquisa, na concessão do Laboratório de Análises Clínicas (LAC).

À FAPESQ e PROPESQ pelo suporte financeiro.

A todos que contribuíram na conclusão desta etapa. Muito obrigada!

“Não há ensino sem pesquisa e pesquisa sem ensino. Esses que - fazeres que se encontram um no corpo do outro. Enquanto ensino continuo buscando, reprocurando. Ensino porque busco, porque indaguei, porque indago e me indago. Pesquiso para constatar, constando, intervenho, intervindo educo e me educo. Pesquiso para conhecer o que ainda não conheço e comunicar ou anunciar a novidade.”

Paulo Freire

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concentração de leptina em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso e sua associação com os fatores de risco cardiometabólicos (FRCM) e a síndrome metabólica (SM). **Material e métodos:** O artigo 1 trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada a partir das bases de dados BVS, SciELO, PubMed e Scopus. Foram utilizados os seguintes descritores: leptin AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases". O artigo 2 apresenta-se com um delineamento transversal envolvendo 200 crianças e adolescentes atendidos no Centro de Obesidade Infantil, em Campina Grande-PB, no período de Abril/2009 a Março/2010. Utilizou-se o teste Anova One Way, o Pos Hoc de Bonferroni e a correlação linear de Pearson na versão 17.0 do SPSS, considerando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** Na revisão, a leptina apresentou-se associada a diversos FRCM já na faixa etária infanto-juvenil, principalmente com o excesso de peso, a hipertrigliceridemia e a resistência insulínica (RI). No artigo 2, a média de leptina da amostra foi 22,98 ± 10,8 ng/mL. A leptina associou-se com: sexo feminino, adolescência, circunferência abdominal (CA) aumentada, pressão arterial sistólica elevada, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, RI e SM. No sexo feminino e na faixa etária adolescente, o valor médio de leptina esteve associado a um maior número de FRCM. **Conclusão:** A leptina esteve associada a vários FRCM, como CA aumentada e RI, e a SM. Esta relação diferenciou-se de acordo com o sexo e a faixa etária, sendo observado o maior número de associações no feminino e no grupo adolescente.

Palavras-chave: leptina; síndrome X metabólica; doenças cardiovasculares; criança; adolescente; obesidade; revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective: Analyze the concentration of leptin in children and adolescents and the relationship with cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome (MS). **Material and methods:** The article 1 is systematic review of the literature from BVS, SciELO, PubMed and Scopus databases from 2001 to june 2011. The following descriptors were searched: leptin AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases. The article 2 is a cross-sectional study including 200 children and adolescents treated at the Centro de Obesidade Infantil in Campina Grande-PB, from April/2009 to March/2010. It were utilized One Way ANOVA, Pos Hoc Bonferroni and linear correlation test of Pearson. The analyses were performed with SPSS version 17.0, considering the significance level of 5%. **Results:** In review, the leptin was associated to several cardiometabolic risk factors in children and youth age group, especially overweight, hypertriglyceridemy and insulin resistance. In article 2, the mean of leptin in the sample was 22.98 ± 10.8 ng / mL. Leptin was associated with female sex, adolescence, increased waist circunference, high systolic blood pressure, elevated TG, hyperinsulinemia, insulin resistance and metabolic syndrome. In female sex and teenager age range, the average value of leptin was associated with a greater number of factors. **Conclusion:** The leptin was associated with multiple cardiometabolic risk factors, such as increased waist circunference and insulin resistance, and MS. This relationship differed according to sex and age, with the highest number of associations in girls and adolescents.

Keywords: leptin; metabolic syndrome X; cardiovascular diseases; child; adolescent; obesity; systematic review.

ÍNDICE

1.	**INTRODUÇÃO**.....	16
1.1	OBESIDADE.....	18
1.1.1	Etiologia da obesidade e doenças associadas.....	18
1.1.2	Aspectos Epidemiológicos.....	19
1.2	TECIDO ADIPOSO E ADIPOCINAS.....	20
1.3	LEPTINA.....	23
1.3.1	Receptores para a leptina.....	24
1.3.2	Fatores influenciadores dos níveis de leptina.....	24
1.3.3	Funções da leptina.....	26
1.3.4	Leptina e o risco cardiometabólico.....	27
1.4	FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS.....	28
1.4.1	Obesidade como fator de risco cardiometabólico.....	28
1.4.2	Pressão arterial elevada.....	29
1.4.3	Dislipidemias.....	29
1.4.4	Hiperglicemia, insulinemia e resistência insulínica.....	30
1.5	SÍNDROME METABÓLICA.....	32
2.	**OBJETIVOS**.....	33
2.1	OBJETIVO GERAL.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3.	**MÉTODOS**.....	35
	ARTIGO 1.....	35
	ARTIGO 2.....	38
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	38
3.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO.....	38
3.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	38
3.3.1	Critérios para seleção dos participantes.....	39
3.3.1.1	Critérios de inclusão.....	39
3.3.1.2	Critérios de exclusão.....	40

3.4 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO..... 40
3.4.1 Variáveis socioeconômicas..... 40
3.4.2 Variáveis sociodemográficas..... 41
3.4.3 Parâmetros antropométricos..... 41
3.4.4 Pressão arterial..... 42
3.4.5 Variáveis laboratoriais..... 42
3.5 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS..... 43
3.5.1 Parâmetros Antropométricos..... 43
3.5.2 Aferição da Pressão Arterial..... 44
3.5.3 Análise Bioquímica..... 45
3.6 FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS..... 46
3.7 CRITÉRIOS DE DETERMINAÇÃO DA SM..... 46
3.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 47
3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS..... 47
4. RESULTADOS..... 49
ARTIGO 1..... 50
ARTIGO 2..... 73
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 94
REFERÊNCIAS..... 96
APÊNDICES..... 110
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido..... 111
APÊNDICE B - Formulário de Pesquisa do Projeto..... 113
ANEXOS..... 115
Anexo A - Comprovante de aceite do comitê de ética..... 116
Anexo B – Comprovante de aprovação do artigo para publicação na Revista Brasileira de Medicina..... 117

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Introdução

Quadro Influência dos fatores orgânicos e ambientais nos níveis de leptina..... 25

Artigo 1

Página

Tabela 1 Características dos estudos com associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos na infância e adolescência, de acordo com o desenho utilizado, 2001/2011..... 59

Tabela 2 Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos na infância e adolescência 61

Artigo 2

Página

Tabela 1 Análise descritiva da amostra: 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010..... 80

Tabela 2 Valores médios, desvio-padrão e intervalo de confiança de leptina de acordo com os fatores de risco cardiometabólicos, em 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010. 81

Tabela 3 Valores médios, desvio-padrão e intervalo de confiança de leptina por sexo e faixa etária, de acordo com os fatores de risco cardiometabólicos, 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, Campina Grande-PB, 2009-2010..... 82

Tabela 4 Valores médios e desvio-padrão dos fatores de risco cardiometabólicos de acordo com os quartis de leptina de 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010..... 83

Tabela 5 Valores do coeficiente da correlação de Pearson entre leptina e fatores de risco cardiometabólico em 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010..... 84

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1 Papel central da obesidade no aumento do risco de várias doenças..... 19
Figura 2 Principais adipocinas e suas categorias funcionais..... 22

Artigo 1

Figura Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática..... 37/57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
CA	Circunferência abdominal
COI	Centro de Obesidade Infantil
CT	Colesterol total
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes *Mellitus*
FRCM	Fatores de risco cardiometabólicos
FSH	Hormônio folículo estimulante
HDL-c	*High density cholesterol* (lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
ISEA	Instituto de Saúde Elpídio de Almeida
LAC	Laboratório de Análises Clínicas
LDL-c	*Low density cholesterol* (lipoproteína de baixa densidade)
LH	Hormônio luteinizante
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Pannel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PCR	Proteína C retiva
PCR-u	Proteína C reativa ultrassensível
POF	Pesquisa de Orçamento Familiar (POF)
RI	Resistência insulínica
SIAB	Sistema de Informação da Atenção Básica

SM	Síndrome metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UBSF	Unidade Básica de Saúde da Família
VLDL	Very Low Density Lipoprotein (lipoproteína de muita baixa densidade)

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são, atualmente, as causas mais comuns de morbidade e a principal causa de mortalidade em todo mundo[1]. Desde 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) está envolvida no esforço de priorizar a vigilância das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com foco nos principais fatores de risco, tais como a obesidade, o tabagismo, a hipertensão arterial, a alimentação inadequada, o sedentarismo, entre outros[2]. Vários países que adotaram a vigilância e as ações integradas sobre os fatores de risco obtiveram uma redução da morbimortalidade por DCV[2].

E acredita-se que a prevenção primária das DCV deve começar na infância, principalmente pelo processo de educação para a promoção da saúde cardiovascular com ênfase na importância da dieta e da manutenção de uma prática regular de atividade física[3,4]. Isso porque há evidências de que o processo aterosclerótico inicia-se na infância, progride com a idade e exibe gravidade diretamente proporcional ao número de fatores de risco apresentados pelo indivíduo[5]. Corroborando o estudo anterior, o Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) evidenciou que FRCM associaram-se com as fases iniciais e avançadas das lesões de aterosclerose na adolescência e em adultos jovens, décadas antes da ocorrência de DCV[6-8].

Apesar da magnitude deste problema, estudos sobre fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes ainda são escassos. Os existentes destacam importantes prevalências de excesso de peso, consumo inadequado de frutas e verduras, inatividade física, pressão arterial alta, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas[9-13]. Diante disso, a American Heart Association (AHA) ressalta que as medidas de prevenção devem ser implementadas em conjunto com a família, a escola e a comunidade, num esforço de toda a sociedade e seu governo, adequando-se naturalmente às diversidades de cada população[4].

Além dos fatores de risco cardiometabólicos convencionais, tem-se estabelecido que adipocinas, como a leptina, têm papel no desenvolvimento da aterosclerose e do diabetes *mellitus* tipo 2[14,15]. Apesar de a leptina atuar na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético, há evidências de que os níveis sanguíneos desta adipocina se encontram elevados em indivíduos com excesso de peso, caracterizando o fenômeno denominado resistência à leptina[16].

Essa hiperleptinemia em obesos é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica[17].

Desta forma, em crianças e adolescentes obesos, há descrições de disfunção endotelial precoce, em que as crianças com obesidade acentuada apresentam espessura médio-intimal carotídea significativamente maior do que as eutróficas[18]. Segundo Giuliano et al.[18], na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, esta disfunção parece ter uma relação mais forte com os níveis de leptina sérica do que com a intensidade da obesidade.

Além disso, as evidências sugerem que níveis plasmáticos elevados de leptina estão associados a diversos fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes, como o índice de massa corporal (IMC), a insulinemia de jejum, a resistência insulínica, a hipertrigliceridemia, a hipertensão arterial e a circunferência abdominal (CA)[19].

Os achados na literatura sobre a associação entre leptina e alterações lipídicas não são uniformes. Misra et al.[20] não encontraram associação significativa entre leptina e os valores de lipídeos, enquanto outros demonstram que há correlação, porém com resultados divergentes para cada uma das frações lipídicas[21-25].

Diante das possíveis associações entre a leptina e alguns FRCM, a leptina pode ser considerada um componente importante da síndrome metabólica (SM), condição que se refere a uma agregação destes fatores representada por hipertensão, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixa concentração de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e intolerância à glicose[26]. O diagnóstico de SM é estabelecido quando três ou mais dos elementos coexistem no mesmo sujeito[27]. A SM está associada com um risco elevado de desenvolvimento de doença arterial coronariana[28] e diabetes *mellitus*[29].

Embora o processo fisiopatológico promovido pela hiperleptinemia ainda não seja completamente elucidado, estudos nesta área podem ser úteis na indetificação da leptina como um marcador da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas. No entanto, poucos estudos na literatura científica avaliaram a relação entre a concentração de leptina e fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes, principalmente no Brasil. E é importante ressaltar que não encontramos estudos anteriores envolvendo esses indivíduos com excesso de peso, que tenham incluído o número de casos e a ampla faixa de idade como esta aqui enfocada.

Desta forma, o recente conceito da etiopatogenia (inflamação e adipocinas) da obesidade e o potencial aterogênico da leptina fundamentam a importância da realização desta pesquisa na

população brasileira, uma vez que a mensuração da leptina, mesmo em idades pré-puberais, pode prover informações clínicas tanto para a definição e tratamento de doenças cardiometabólicas ou como prognóstico em termos de futuro risco cardiovascular.

Assim, nesta dissertação, será estudada a leptina e a sua possível associação com fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes.

1.1 OBESIDADE

1.1.1 Etiologia da obesidade e doenças associadas

A obesidade é uma doença de caráter multifatorial. Embora fatores genéticos predisponham ao desenvolvimento de excesso de peso, estudos destacam fatores ambientais e comportamentais, – como a diminuição da atividade física e o aumento de hábitos sedentários[30,31], associados ao maior consumo de alimentos hipercalóricos – como principais causas do aumento da prevalência da obesidade[32].

Esse desequilíbrio energético leva ao acúmulo de energia nos adipócitos, com consequente hipertrofia, hiperplasia e anormalidades da função dessas células, em especial do retículo endoplasmático e da função mitocondrial. As consequências intracelulares e sistêmicas são a resistência insulínica, a produção de adipocinas, de ácidos graxos livres, de mediadores inflamatórios e a promoção de uma disfunção sistêmica que se apresenta com as manifestações clínicas e complicações da obesidade[33].

Dessa forma, a obesidade está associada a problemas relevantes de saúde na população pediátrica e constitui-se o fator de risco para muitas morbidades e mortalidade na vida adulta[34]. Dentre as alterações precoces ou tardias associadas, destacam-se os distúrbios psicossociais, a depressão, o isolamento, a baixa autoestima, os distúrbios respiratórios e ortopédicos, a

hipertensão, o diabetes, a dislipidemia, a síndrome metabólica (SM), as doenças cardiovasculares (DCV) e o câncer (Figura 1)[33,35-38].

É presumível que um início precoce e uma maior duração da obesidade estão associados com um maior risco cardiovascular, o que aumenta a preocupação com as tendências da obesidade infantil[34]. Em estudo de coorte, Franks et al.[39] verificaram que a taxa de mortalidade prematura (antes dos 55 anos) por causas endógenas no quartil mais elevado do Índice de Massa Corporal (IMC) na infância era mais que o dobro do que no quartil inferior.

Figura 1 - Papel central da obesidade no aumento do risco de várias doenças. DM: diabetes mellitus; AVE: acidente vascular encefálico.

Fonte: Martins (2009)[40]

1.1.2 Aspectos Epidemiológicos

A predominância de obesidade na infância e na adolescência cresce drasticamente e representa problema de saúde pública relevante nos países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento[32].

No Brasil, o processo de transição nutricional observado nas últimas décadas colabora para o aumento da prevalência da obesidade e do sobrepeso na população em geral, concomitantemente a uma tendência declinante da desnutrição[41]. Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2008-2009[42], realizada em parceria entre o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e o Ministério da Saúde, detectou que o excesso de peso atingia 33,5% das crianças de cinco a nove anos, sendo que 16,6% do total de meninoseram obesos; entre as meninas, a obesidade ocorreu em 11,8% dos casos.

A POF revelou um acréscimo no número de crianças de 5 a 9 anos com excesso de peso ao longo de 34 anos: em 2008-09, 34,8% dos meninos estavam com o peso acima da faixa considerada saudável pela OMS. Em 1989, este índice era de 15,0%, contra 10,9% em 1974-75. Observou-se padrão semelhante nas meninas, que de 8,6% na década de 70 foram para 11,9% no final dos anos 80 e chegaram aos 32,0% em 2008-09. Da mesma forma, em adolescentes de 10 a 19 anos de idade, a prevalência de excesso de peso passou de 3,7% (1974-75)[43] para 21,7% (2008-09)[42]. Entre as jovens, as estatísticas aumentaram nesse período: de 7,6% para 19,4%[42,43]. A obesidade também apresentou tendência ascendente, indo de 0,4% para 5,9% no sexo masculino e de 0,7% para 4,0% no sexo feminino, comparando os mesmos períodos[42,43].

Em Campina Grande, a prevalência de sobrepeso em crianças encontrada por Medeiros et al.[44] foi de 14,7% e de obesidade 8,8%, perfazendo uma prevalência de sobrepeso/obesidade igual a 23,5%. Em adolescentes, a prevalência de excesso de peso variou entre 9,5%, em 2003, e 24,3%, em 2007[45-47].

1.2 TECIDO ADIPOSO E ADIPOCINAS

O tecido adiposo está localizado em diversos sítios anatômicos (depósitos múltiplos), que coletivamente foram chamados por Cinti[48] e Fonseca-Alaniz et al.[49] como órgão adiposo. É composto por dois compartimentos principais: subcutâneo (anterior e posterior) e por diversos depósitos viscerais; porém, existem ainda depósitos adiposos especializados, como linfonodos, adipócitos mamários e células-mãe da medula óssea[50].

O tecido adiposo humano é subdividido em dois citotipos funcionalmente distintos - tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM). O TAB, localizado perifericamente nas regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triglicerídeos e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. Histologicamente, ele é composto por adipócitos, células do sistema imune, tecido conjuntivo, nervoso e vascular. O TAM, localizado no sistema nervoso central, apresenta função termogênica, é mais vascularizado, possui maior número de mitocôndrias e diminui com a idade[49].

Até pouco tempo, o TAB era visto somente como local de reserva energética, protetor contra choques e isolante térmico[51-53]. Entretanto, após a descoberta de inúmeras substâncias secretadas pelos adipócitos, dentre elas hormônios e citocinas, esse tecido passou a ser considerado como órgão dinâmico e suas funções inflamatória e endócrina passaram a ser evidenciadas[54-56].

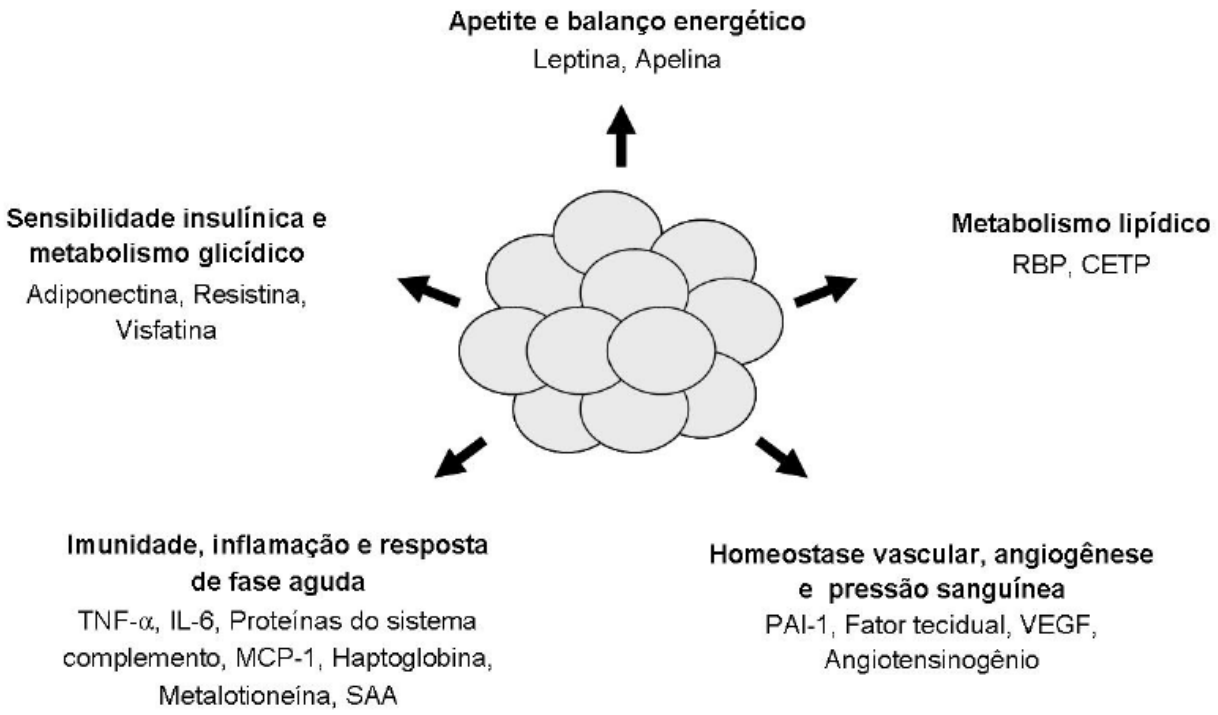
O TAB expressa e/ou secreta, exclusivamente ou não, várias substâncias bioativas com ação local ou sistêmica. Essas substâncias são chamadas adipocinas e estão envolvidas em processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos[57,58]. Segundo Trayhurn e Wood[51], a adipocina é um termo universal adotado para descrever a proteína que é secretada (e sintetizada) pelo tecido adiposo, podendo esta proteína ser uma citocina ou não.

O marco acerca do TAB, como órgão endócrino, aconteceu em 1994, com a descoberta da leptina[51]. Até hoje, mais de 50 adipocinas já foram identificadas, sendo algumas delas agrupadas em categorias funcionais distintas[17,49,51,58-60]. As adipocinas compreendem desde proteínas relacionadas ao sistema imune - fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 6 (IL-6) - a fatores de crescimento, como o fator transformador de crescimento e proteínas da via alternativa de complemento (adipisina). Há ainda adipocinas relacionadas à regulação da pressão arterial (angiotensinogêneo), à coagulação sanguínea (inibidor de ativação do plasminogêneo 1, PAI-1), à homeostase glicêmica (adiponectina, resistina, visfastina, leptina) e à angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular - VESG) (Figura 2)[61].

Dentre as adipocinas mais estudadas estão o TNF- alfa, a IL-6, a adiponectina e a leptina. O TNF-alfa, citocina imunomoduladora e pró-inflamatória, está relacionado com a inflamação, a apoptose, a citotoxidade, e a produção de outras citocinas, como a IL-1 e a IL-6. O TNF-alfa exerce um papel na indução de aterogênese, participando da migração dos monócitos e sua

conversão em macrófagos na parede endotelial, desencadeando mudanças inflamatórias na parede vascular[61].

Figura 2 - Principais adipocinas e suas categorias funcionais.



Legenda: TNF-a: Fator de necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; MCP-1: Proteína quimioatrativa de monócitos e macrófagos; SAA: Proteína amilóide A sérica; RBP: Proteína ligadora de retinol; CETP: Proteína de transferência de colesterol esterificado; PAI-1: Inibidor da ativação de plasminogênio; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Fonte: Adaptado de: Leite LD; Rocha EDM, Brandão-Neto J, 2009[62].

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que estimula a produção da proteína C Reativa (PCR) no fígado, proteína responsável pela indução da expressão e atividade do PAI-1. Tanto a IL-6 quanto a PCR estão associados ao desenvolvimento da aterosclerose e do diabetes tipo 2 em

humanos[63]. A elevada concentração de PCR em indivíduos obesos pode ser explicada pela expressão da interleucina no tecido adiposo e sua liberação na circulação[63].

Ainda com referência ao PCR, há uma forte relação entre as concentrações desta proteína com a fibrinólise e a alteração da coagulação em crianças obesas, sugerindo um processo inflamatório no papel do desenvolvimento da SM. A produção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo, como a IL- 6, juntamente com outras adipocinas como a leptina e a adiponectina têm um papel na origem da SM[63].

A adiponectina é um hormônio anti-aterogênico e anti-inflamatório exclusivamente sintetizado no tecido adiposo. Está associado à sensibilidade à insulina e à ação anti-inflamatória que se correlacionam inversamente com a obesidade[63,64]. Em adultos e crianças, a concentração de adiponectina plasmática está inversamente associada ao percentual de gordura corporal, resistência insulínica e marcadores de disfunção endotelial, como TNF-alfa e PCR[65].

Ao contrário da adiponectina, a leptina encontra-se em altas concentrações nos indivíduos obesos, cerca de cinco vezes mais do que em sujeitos magros. Apesar da leptina atuar na redução da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético, essa hiperleptinemia em obesos é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina[17].

Embora a multiplicidade de funções do TAB seja algo complexo, sabe-se que essas ocorrem de forma integralizada aos demais sistemas orgânicos[62].

Nesta dissertação, será estudada a leptina e a sua possível associação com fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes.

1.3 LEPTINA

A leptina (do grego *leptos* = magro) é uma proteína composta por 167 aminoácidos e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2)[66]. Este hormônio é secretado principalmente pelos adipócitos, mas também pode ser produzido em outros locais,

como placenta, ossos, cartilagens, trato gastrointestinal e cérebro[67]. Seu pico de liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos[68,69].

1.3.1 Receptores para a leptina

A ação da leptina é feita a partir da ativação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Existem dois tipos de receptores para a leptina, o ObRb, de cadeia longa (maior quantidade de aminoácidos), com maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta (menor quantidade de aminoácidos), ObRa, encontrados em outros órgãos, como o pâncreas e, mais especificamente, nas células α e δ das ilhotas de Langerhans[70].

Esses receptores têm três partes funcionais: (1) Extracelular: que interage com a proteína leptina e que é idêntica a todas as isoformas dos receptores *ob-r*; (2); Intracelular: que, quando ativada, estimula os eventos celulares. Seu tamanho e seu domínio determinam a ação que a leptina exercerá sobre a célula-alvo[71]. Após ativação, mediada pelo sistema chave-fechadura com a proteína leptina, age sobre Janus quinase (Janus *kinase* -JAK), que fosforila proteínas membros da família de transcrição e tradução de sinais (*Signal Tranduction And Transcription* - STAT). Essas proteínas agem dentro do núcleo das células, ativando a transcrição de genes dependentes da leptina, mecanismo denominado efeito genômico da leptina; e (3) Transmembrana: que serve para o "ancoramento" do receptor à membrana celular[71,72].

1.3.2 Fatores influenciadores dos níveis de leptina

Os níveis séricos de leptina são influenciados por diversos fatores (Quadro), que os alteram de forma diferenciada. Existem fatores que ocasionam uma diminuição da expressão do

gene da leptina, como o jejum, o frio, a testosterona, os exercícios físicos intensos, as situações de elevado estresse para o organismo e a ativação do sistema nervoso simpático. Já os glicocorticóides, a alimentação após um período de jejum prolongado e a insulina, estimulam a transcrição do gene da leptina, com o consequente aumento na sua produção[73].

A adiposidade tem sido descrita como o principal fator determinante da leptinemia, que tem sido correlacionada à massa total de gordura e ao Índice de Massa Corporal (IMC)[74], sendo que o tecido adiposo subcutâneo tem maior produção e secreção de leptina[75].

Quadro – Influência de fatores orgânicos e ambientais nos níveis de leptina.

Situações	**Níveis de leptina**
Ganho de peso	Aumentados
Hiperinsulinemia	Aumentados
Glicocorticóides elevados	Aumentados
Infecções agudas	Aumentados
Citocinas inflamatórias elevadas	Aumentados
Perda de peso	Diminuídos
Jejum	Diminuídos
Estimulação adrenérgica	Diminuídos
Aumento do hormônio do crescimento	Diminuídos
Hormônios tireoidianos elevados	Diminuídos
Melatonina	Diminuídos

Fonte: Ferreira ACM, 2008[73].

1.3.3 Funções da leptina

A leptina tem sido envolvida na regulação dos sistemas imune, respiratório, reprodutivo, hematopoiético e ósseo, além de seu papel no balanço energético, via sistema nervoso central (SNC)[76]. Sua principal função, ao atuar em células neuronais do hipotálamo no SNC, é promover a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de lipídeos[17]. Contraditoriamente, em indivíduos obesos, tem-se encontrado hiperleptinemia[77], fenômeno denominado resistência à leptina[78].

Quanto às demais funções da leptina, podem-se mencionar[79]:

- Participa na resposta inflamatória ao modificar a função imune; estimula a proliferação de células T CD4+ (linfócitos T auxiliares) e a produção de citocinas;

- Intervém na regulação do início da puberdade e na função reprodutora. Adolescentes muito magras começam a puberdade de uma forma tardia. A leptina aumenta os níveis dos hormônios luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) e testosterona;

- Atua sobre as células endoteliais, estimulando a angiogênese e como provável regulador da pressão arterial;

- Modifica o metabolismo glicídico. Em ratos obesos (ob/ob), o tratamento com leptina diminui os níveis de glicose sem modificar os de insulina e melhora a sensibilidade a esta;

- Estimula a lipólise no adipócito, provoca uma modificação da distribuição lipídica no tecido muscular, estimula a termogênese e é capaz de aumentar a síntese dos ácidos graxos no fígado;

- Constitui um sinal metabólico fundamental que modula a secreção do hormônio de crescimento;

- A produção de leptina na placenta e no cordão umbilical sugere que este hormônio poderia atuar como um fator de crescimento ou como um sinal do estado nutritivo e energético entre a mãe e o feto, o que assegura as necessidades nutritivas.

1.3.4 Leptina e risco cardiometabólico

Evidências sugerem que níveis plasmáticos elevados da leptina estão associados a diversos fatores de risco cardiometabólicos, como: IMC elevado, insulinemia de jejum elevada, diminuição da sensibilidade à insulina, hipertrigliceridemia, pressão arterial (PA) elevada e circunferência abdominal (CA) alterada[19].

Wolk et al.[80], em estudo de coorte, detectaram que a leptina é um preditor de evento cardiovascular futuro em pacientes adultos com aterosclerose coronariana confirmada por angiografia, independente de outros fatores de risco, como a dislipidemia e a proteína C Reativa (PCR). Da mesma forma, Wannamethee et al.[81] afirmam que a leptina pode contribuir para a doença cardiovascular através da sua associação com a resistência à insulina e da sua ação pró-inflamatória e pró-trombótica. Wallace et al.[82] confirmam que a leptina é aterogênica e exerce muitos efeitos cardiovasculares adversos, como disfunção endotelial, *stress* oxidativo, bem como hipertrofia ou proliferação das células musculares lisas. Além disso, a leptina é um fator que induz a ativação e agregação plaquetária, aumentando, assim, os riscos cardiovasculares[83].

Desta forma, alguns autores afirmam que a leptina pode ser considerada um componente importante da síndrome metabólica (SM)[23,84-86] e um provável marcador de risco de doença coronariana[23,82,87,88]. Além disso, sugere-se que este hormônio pode ser um elo importante com a obesidade no desenvolvimento do risco cardiovascular[82,89-91].

Portanto, o potencial aterogênico da leptina fundamenta a importância da realização desta pesquisa na população brasileira, uma vez que a mensuração da leptina, mesmo em idades pré-puberais, pode prover informações clínicas tanto para a definição e tratamento de doenças cardiometabólicas ou como prognóstico em termos de futuro risco cardiovascular.

1.4 FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS

Os fatores de risco cardiometabólicos podem ser classificados em não-modificáveis ou modificáveis, conforme a possibilidade de interferência externa no desenvolvimento ou na regressão do fator[92]. Dentre os modificáveis, destacam-se a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as dislipidemias e a diabetes *mellitus* tipo 2[93].

1.4.1 Obesidade como fator de risco cardiometabólico

A obesidade, considerada na atualidade uma epidemia mundial, é um dos maiores problemas de saúde, relacionando-se a elevadas prevalências e incidências de doenças cardiovasculares (hipertensão, doença arterial coronariana e doenças cerebrovasculares), diabetes e cálculos biliares, entre outras[94]. Diversos estudos têm demonstrado associação entre indicadores antropométricos de obesidade e risco cardiometabólico[95-97]. Os indicadores incluem índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), proporção cintura-quadril (RCQ), razão cintura-altura (RCA) e o índice de conicidade (IC)[95]. O índice de massa corporal (IMC), expresso pela relação entre a massa corporal em kg e a estatura em m^2, é amplamente utilizado como indicador do estado nutricional por sua boa correlação com a massa corporal[98].

A medida da CA, por ser um importante indicador da obesidade central e de risco para doenças crônicas, é considerada como um dos critérios no diagnóstico da síndrome metabólica[27, 99]. Esta medida não é invasiva, utiliza o mínimo de equipamentos quando comparada às técnicas laboratoriais, é de rápida aplicação, fácil de ser utilizada por avaliadores treinados, sendo de custo muito acessível[100].

1.4.2 Pressão arterial elevada

A hipertensão arterial (HA) pode ser entendida como uma entidade clínica multifatorial, caracterizada pela presença de níveis tensionais elevados, associados a alterações metabólicas, hormonais e a fenômenos tróficos, como hipertrofia cardíaca e vascular[101].

O aumento da prevalência mundial de hipertensão arterial primária na infância e adolescência tem uma relação direta com o aumento da prevalência de obesidade infanto-juvenil. Há uma relação direta entre o grau da obesidade e o risco de hipertensão arterial sistêmica na infância[102]. Os mecanismos que procuram explicar esta relação são vários: os distúrbios do metabolismo da insulina, o aumento do tônus simpático, a diminuição do tônus vagal, as alterações vasculares estruturais e funcionais, o aumento da agregação plaquetária e do stress oxidativo, com queda dos níveis de óxido nítrico, além da possibilidade de distúrbios do sono, como também já foi descrito em adultos[103].

A hipertensão arterial sistêmica pode determinar complicações cardiovasculares já na infância ou adolescência, como a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Este risco parece ser tanto maior quanto maior o percentil do índice de massa corporal, demonstrando uma relação adicional entre obesidade e complicações cardiovasculares[104].

1.4.3 Dislipidemias

A dislipidemia constitui um quadro clínico caracterizado por concentrações anormais de lipídeos ou lipoproteínas no sangue, determinada por fatores genéticos e ambientais[38]. Há evidências de que o processo de ocidentalização do estilo de vida está associado a uma tendência crescente da prevalência da dislipidemia[105].

Anormalidades no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas, principalmente em Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL) e Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL), são fatores

de risco primários para aterosclerose, cuja lesão mais precocemente reconhecível caracteriza-se por uma agregação de macrófagos carregados de colesterol (*foam cells*) e linfócitos T na íntima arterial, a chamada *fatty streak*. As lesões iniciais progridem em função de uma resposta inflamatória-fibroproliferativa exagerada à injúria ou disfunção das células endoteliais e musculares lisas da parede arterial[106].

Pesquisas científicas, em todo o mundo, mostram que os níveis de colesterol em crianças se associam diretamente à prevalência de doença coronariana nos adultos[38,107-109]. Isto se baseia no fenômeno de trilha (*tracking*), em que ocorre uma forte tendência das crianças manterem os mesmos percentis de colesterol até a vida adulta[105].

A concentração sérica de triglicerídeos também têm um valor prognóstico na avaliação do risco de doença coronária. A hipertrigliceridemia pode promover a aterogênese através de suas consequências metabólicas, o que pode acarretar a formação de partículas pequenas e densas de LDL-c e/ou a diminuição dos níveis de HDL-c[111]. Em adultos jovens e adolescentes, os níveis de triglicerídeos foram associados com a extensão de lesões na aorta e nas artérias coronárias pós-autópsia e com a diminuição da elasticidade arterial[5,112].

Assim, a persistência de um perfil lipídico desfavorável aumenta o risco de eventos coronarianos, o que justifica a importância de adotar medidas de prevenção já na infância[105,110].

1.4.4 Hiperglicemia, insulinemia e resistência insulínica

O diabetes *mellitus* não é uma doença única, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum à hiperglicemia, resultante de defeitos na ação e/ou secreção de insulina[113]. Até recentemente, o DM tipo 2 era considerado uma doença rara na infância e adolescência, entretanto, nas últimas décadas, é perceptível o aumento de sua incidência nessa população, com características similares às do adulto[114].

Segundo o Consenso da Associação Americana de Diabetes (ADA)[115], crianças obesas com dois ou mais fatores de risco devem submeter-se à triagem para o DM 2 a partir dos 10 anos

de idade ou no início da puberdade, quanto esta acontecer em idade mais jovem. Quanto maior for o número de fatores de risco presentes em cada indivíduo, maior será a chance dele adquirir a doença[116]. E, dentre os fatores a serem avaliados, incluem-se a história familiar de DM 2 em parentes de primeiro e segundo graus, hiperglicemia, sinais de resistência insulínica ou condições associadas (hipertensão, dislipidemia, acantose *nigricans*) e a hemoglobina glicada (A1C)[115,116].

Como um destes fatores de risco, o aumento da glicose intracelular é determinante do dano tecidual causado pelo diabetes, associando-se às complicações macro e microvasculares desta doença[113], como retinopatia, nefropatia, doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e vascular periférica[117].

Já a resistência insulínica é a capacidade diminuída dos tecidos alvos – fígado e tecidos adiposo e muscular –, para responder à insulina, em nível celular, devido a alterações genéticas, metabólicas e nutricionais. Associa-se fortemente com a obesidade e a inatividade física, e os mecanismos mediadores desta interação parecem ser alguns hormônios circulantes, citocinas e nutrientes combustíveis, como os ácidos graxos livres (provenientes do tecido adiposo), que agiriam como moduladores da ação insulínica[118].

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes[113], indivíduos que apresentam RI têm chance maior de desenvolver DM2, alguns tipos de dislipidemia, HA, esteatoepatite não alcoólica, doenças neurodegenerativas, algumas neoplasias, como a de mama, pâncreas e cólon, e risco cardiovascular aumentado em duas a quatro vezes.

No mesmo sentido, Ferreira et al.[119] afirmam que a hiperinsulinemia é considerada um fator de risco independente para a DCV, já que tem um papel importante no desenvolvimento de outros componentes da SM, como a dislipidemia, a hipertensão arterial e a hiperuricemia.

O *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)* analisou os efeitos da associação de hiperinsulinemia, hiperglicemia e hipertrigliceridemia sobre o endurecimento arterial avaliado por ultra-sonografia, em 4.700 indivíduos de ambos os sexos. Os níveis de insulina em jejum associaram-se, independentemente, ao espessamento arterial, especialmente em pacientes brancos[120].

1.5 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) se traduz em uma entidade atualmente distribuída com frequência crescente tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, como no caso do Brasil[121]. É definida como a associação de pelo menos três dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, elevados níveis de glicemia de jejum e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-c)[122].

Em adultos, os valores de corte para os diferentes componentes da síndrome metabólica já estão bem definidos, mas para crianças e adolescentes ainda não há consenso na literatura[123]. Recente estudo desenvolvido com adolescentes obesos de Porto Alegre comparou três critérios diagnósticos diferentes de SM e encontrou considerável diferença entre eles[124], o que sugere a necessidade de estabelecimento de um acordo quanto aos pontos de corte para os fatores de risco e uma definição diagnóstica para a síndrome metabólica em faixas pediátricas, a fim de diminuir as dificuldades de interpretação e comparação dos dados obtidos em diferentes populações, bem como auxiliar na conduta preventiva ou terapêutica a ser empregada[124].

A ocorrência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes está associada a risco aumentado de doenças cardiovasculares, problemas psicossociais, metabolismo anormal de glicose, distúrbios hepáticos e gastrintestinais, apnéia do sono, complicações ortopédicas[125,126] e distúrbios no desenvolvimento motor[127]. Além disso, a síndrome metabólica adquirida na juventude, assim como seus riscos à saúde, tendem a persistir na idade adulta[125].

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a concentração de leptina em crianças e adolescentes e sua associação com os fatores de risco cardiometabólicos e a síndrome metabólica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar as evidências científicas sobre a associação da leptina com os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes.

- Descrever a população estudada de acordo com as variáveis: idade, sexo, cor, renda familiar e estado nutricional;

- Verificar a prevalência dos fatores de risco cardiometabólicos (alterações no perfil glicídico e lipídico, pressão arterial elevada, sobrepeso/obesidade, adiposidade central) e de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade;

- Comparar a concentração de leptina de acordo com os grupos: sexo, categorias de faixa etária, estado nutricional, fatores de risco cardiometabólicos e síndrome metabólica;

- Investigar a associação entre a concentração de leptina e os fatores de risco cardiometabólicos (glicemia de jejum e insulinemia de jejum elevadas, presença de resistência insulínica, colesterol total aumentado, colesterol HDL baixo, colesterol LDL elevado, presença de hipertrigliceridemia, circunferência abdominal elevada e pressão arterial aumentada) e a síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso;

- Comparar a associação entre a leptina e os fatores de risco de risco cardiometabólicos e a síndrome metabólica de acordo com o sexo e as categorias de faxa etária.

3. MÉTODOS

Na presente dissertação, consta a apresentação de dois artigos. O primeiro é um artigo de revisão e o outro é um original. Desta forma, a metodologia está descrita de acordo com cada artigo.

ARTIGO 1

Estudo de revisão sistemática realizado entre os meses de maio e junho de 2011. Avaliou-se estudos de diferentes delineamentos, disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, *Scientific Eletronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed)* e *Scopus;* e que contivessem os descritores utilizados nesta revisão, que foram: *leptin* AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases", selecionados mediante consulta ao *Medical Subject Headings* – MeSH. Devido à impossibilidade de limitação da faixa etária na base Scopus, optou-se por adicionar os seguintes descritores: (child OR "child, preschool" OR adolescent).

O objetivo desta revisão foi investigar se a leptina está associada a fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes. A identificação e a seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores, de forma independente, considerando como critérios de inclusão artigos com seres humanos que avaliassem a associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com faixa etária de 2 a 19 anos, publicados entre 2001 e junho de 2011, disponíveis *online,* na íntegra. Quando o artigo completo não se encontrava disponível nas bases de dados, realizou-se uma busca na própria revista onde foi publicado, excluindo-se os que não possuíam acesso livre. Além disso, foi construída uma tabela adaptada do instrumento proposto por Downs e Black[128], estabelecendo os requisitos

populacionais e metodológicos para garantir a qualidade dos_artigos e definir sua aceitação no estudo; foram excluídos os artigos de revisão e aqueles originais que apresentassem temas não pertinentes aos objetivos propostos.

No caso de discordância entre os pesquisadores, a permanência de um artigo neste estudo foi decidida por um terceiro avaliador, observando-se os critérios de inclusão e exclusão definidos para esta revisão.

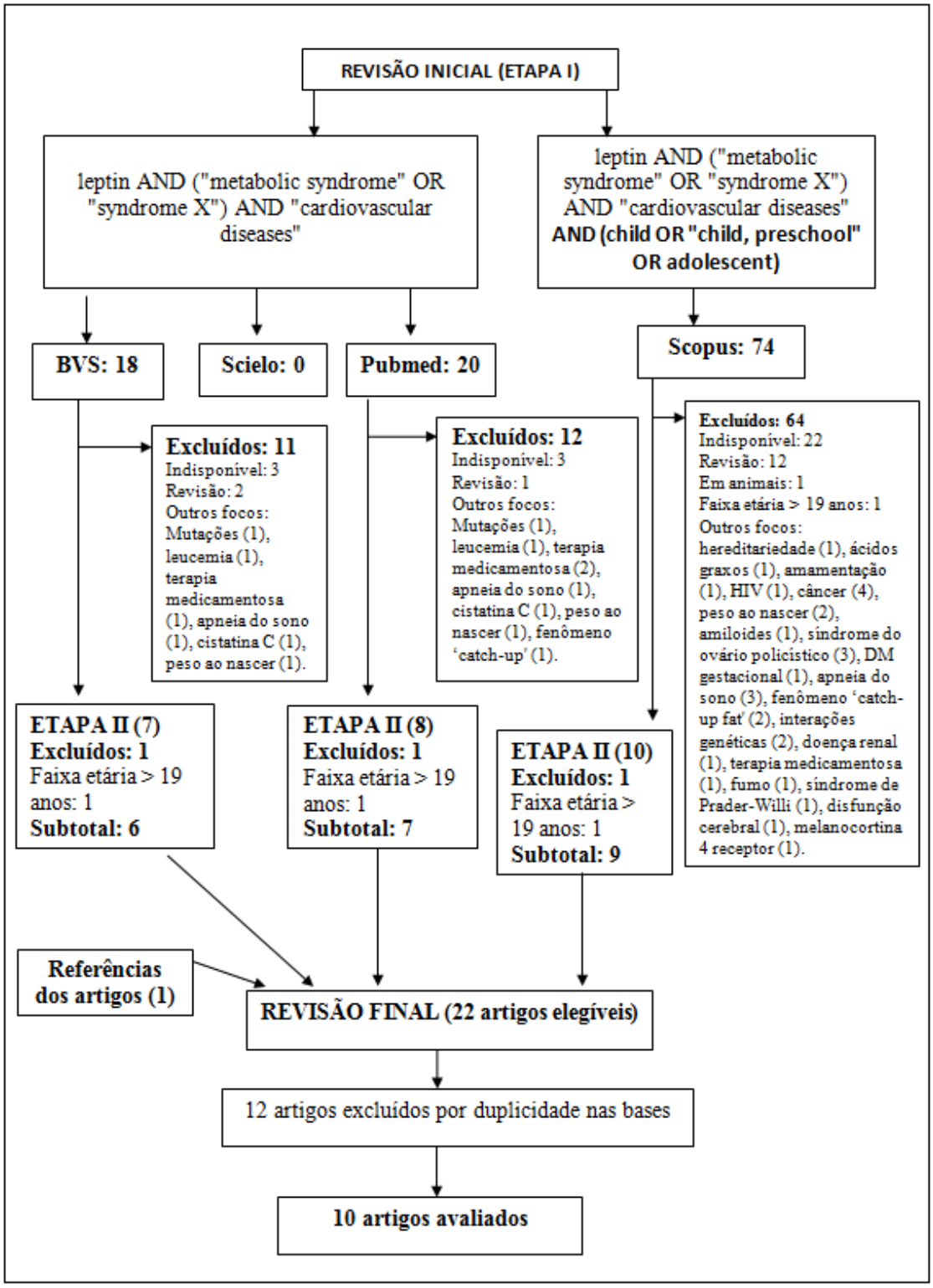
Os fatores de risco cardiometabólicos considerados para a avaliação foram: índice de massa corporal (IMC) elevado - sobrepeso/obesidade, percentual de gordura corporal elevado, circunferência abdominal (CA) e da cintura aumentadas, relação cintura-quadril (RCQ) elevada, síndrome metabólica, pressão arterial (PA) elevada, hiperglicemia, resistência insulínica, hipertrigliceridemia, colesterol total (CT) e *low density cholesterol (*LDL-c) aumentados, *high density cholesterol* (HDL-c) baixo e alteração na proteína C reativa ultrassensível (PCR-u), na interleucina 6 (IL-6) e na homocisteína.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos textos de manuscritos disponíveis na íntegra e, por último, a identificação de possíveis artigos de interesse pela lista de referências. Além disso, artigos presentes em mais de uma das bases de dados tiveram as duplicatas excluídas.

Foram identificados 112 artigos a partir dos descritores utilizados nesta revisão. Na base de dados BVS, foram encontrados 34, sendo três em pré-escolares, 16 em crianças e 15 em adolescentes. Excluindo-se as duplicatas, observou-se que existiam 18 manuscritos desta base a serem avaliados. Além destes, verificou-se 20 artigos no Pubmed, 74 na Scopus e nenhum manuscrito foi encontrado no SciELO.

A primeira seleção, baseada na análise dos títulos e resumos, resultou em 25 artigos, sendo sete da BVS, oito do PubMed e dez da Scopus. Um novo artigo foi adicionado por identificação através da lista de referências. Após a leitura completa dos textos dos manuscritos, três foram excluídos por conterem indivíduos com idade superior a 19 anos. Desta forma, 22 estudos foram considerados elegíveis para análise. Entretanto, ainda foram excluídos 12 artigos por duplicidade nas bases de dados, perfazendo-se uma amostra final de 10 manuscritos. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.



ARTIGO 2

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal parte de uma pesquisa intitulada “Prevalência de fatores de risco cardiometabólico entre crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso”.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido no Centro de Obesidade Infantil (COI), localizado no Instituto de Saúde Elpídio de Almeida (ISEA), em Campina Grande – Paraíba. Foi analisado um banco de dados secundários referente ao estudo realizado entre abril de 2009 e abril de 2010.

3.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O recrutamento das crianças e adolescentes foi realizado através da divulgação da pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSFs) do município, realizada pela secretaria de saúde. Os indivíduos que apresentavam os critérios para inclusão no estudo eram convidados a participar e encaminhados pelos profissionais das equipes de saúde ao COI, que

congrega os pesquisadores e uma equipe multidisciplinar composta por endocrinologista, pediatra, nutricionista, psicóloga, enfermeira, assistente social e preparador físico.

A amostra por conveniência foi composta por crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com sobrepeso/obesidade avaliadas durante o período da pesquisa. Neste período, compareceram 204 crianças e adolescentes no COI, sendo excluídos quatro participantes, dois por uso de corticóide, uma por ter diabetes e um por ter o diagnóstico de hepatite no momento da coleta, perfazendo um total de 200 indivíduos avaliados. Considerando que esta amostra representa as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos pela demanda dos serviços de saúde do município, calculou-se o tamanho da amostra ideal através do Statcalc do Epi info, para se verificar a representatividade do número estudado. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 e 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980[129]. Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 25%[130], e de SM de 42% em crianças e adolescentes brasileiras com esta condição[131], perfazendo um total de 194 crianças e adolescentes, após acréscimo de 20% de eventuais perdas.

3.3.1 Critérios para seleção dos participantes

3.3.1.1 Critérios de inclusão

- Crianças e adolescentes entre dois e 18 anos 11 meses e 29 dias de vida;
- Diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, adotando-se as recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC)[132], de acordo com os percentis, incluindo-se no estudo os indivíduos com percentil ≥ 85.

3.3.1.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com doenças que acarretassem prejuízo da atividade física, como portadores de paralisia cerebral, síndromes genéticas, e/ou outras relacionadas;
- Portadores de causas secundárias de obesidade, como a síndrome de Cushing;
- Pacientes com doença subjacente, como insuficiência hepática e síndrome nefrótica, que cursam com alteração do metabolismo dos lipídeos e/ou da glicemia;
- Pacientes em uso de medicamentos que interferissem na pressão arterial, metabolismo glicídico ou lipídico.

3.4 DEFINIÇÃO DE TERMOS E VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.4.1 Variáveis socioeconômicas:

- Renda familiar: variável numérica categórica. Foi considerado como renda o salário e auxílios governamentais e utilizados valores de acordo com o salário mínimo de 2009, ano de coleta de dados, que era de R$ 465,00: até 2 salários mínimos (R$ 930,00) e mais de 2 salários mínimos (R$ > 930,00).

3.4.2 Variáveis sociodemográficas

- Sexo: variável nominal dicotômica (feminino / masculino).
- Idade: variável numérica contínua expressa em anos completos de vida. Para efeito de análise, foi categorizada em pré-escolar (2 a 5 anos), escolar (6 a 9 anos) e adolescente (10 a 18 anos).
- Cor: variável nominal auto-referida pelo indivíduo em branca, parda, negra e indígena e, posteriormente, categorizada em branca e não-branca.

3.4.3 Parâmetros Antropométricos

- Peso: variável contínua em quilogramas, obtido pela aferição feita pela equipe da pesquisa.
- Estatura: variável contínua em centímetros, obtida pela aferição feita pela equipe da pesquisa.
- Índice de massa corporal (IMC): variável numérica contínua. Foi utilizado para classificação do estado nutricional, adotando-se as recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC)[132], de acordo com os percentis, nas seguintes categorias: sobrepeso (percentil 85 ≤ IMC < percentil 95), obesidade (percentil 95 ≤ IMC < percentil 97) e obesidade acentuada (IMC ≥ percentil 97).
- Circunferência abdominal (CA): variável numérica contínua. Para efeito de análise, ela foi categorizada, sendo considerados como aumentados os valores acima do percentil 90 (IDF)[99], porém com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 para os meninos, de acordo com o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Pannel III* (NECP-ATPIII)[27].

3.4.4 Pressão Arterial (PA)

Variável numérica contínua. Para efeito de análise, ela foi categoriada de acordo com a I Diretriz de Aterosclerose na Infância[18] e VI Diretriz Brasileira de Hipertensão[133] como normal a **pressão sistólica (PAS)** e/ou **diastólica (PAD)** abaixo do percentil 90 para sexo, idade e estatura, e PA elevada quando PAS e/ou PAD estivesse acima ou no percentil 90.

3.4.5 Variáveis Laboratoriais

- Leptina: variável numérica contínua expressa em ng/mL. Foram considerados os valores de acordo com o sexo e idade[19,134,135].
- Colesterol total (CT): variável numérica contínua expressa em mg/dL.
- Colesterol HDL-c: variável numérica contínua expressa em mg/dL.
- Colesterol LDL-c: variável numérica contínua expressa em mg/dL.
- Triglicerídeos: variável numérica contínua expressa em mg/dL.

Foram considerados como valores de referência aqueles adotados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência[18], que estabelece os seguintes pontos de cortes para valores alterados: CT $\geq$ 170mg/dL, LDL-c $\geq$ 130mg/dL , TG $\geq$ 130mg/dL e HDL-c < 45mg/dL.

- Glicemia: variável numérica contínua expressa em mg/dL. Foi considerada alterada o nível de glicose de jejum $\geq$ 100 mg/dL[18].
- Insulina: variável numérica contínua expressa em mU/mL. Valores maiores ou iguais a 15 mU/mL foram considerados alterados[18].

- Resistência Insulínica: variável numérica contínua expressa através do método de homeostase glicêmica da resistência (HOMA-RI), que é produto da insulina de jejum (uUI/ml) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5[136], considerando-se alterado o valor maior que 2,5[137].

3.5 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

No primeiro encontro, realizou-se uma triagem inicial através do índice de massa corporal (IMC) e questionamentos sobre o estado de saúde e uso de medicamentos, em observância aos critérios de inclusão e exclusão dos participantes.

Após os esclarecimentos aos pais e/ou responsáveis sobre a pesquisa e a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A), foi aplicado um formulário, que abordava questões pessoais (idade, sexo, cor) e socioeconômicas (renda familiar e escolaridade materna) (APÊNDICE B). Prosseguindo-se, foi realizada a pesquisa dos fatores de risco através dos procedimentos descritos na seção a seguir.

3.5.1 Parâmetros Antropométricos

As variáveis antropométricas peso, estatura e CA foram coletadas em duplicata, com base nos critérios de padronização recomendados pela OMS, sendo considerada a média das duas medidas[138].

Para obtenção do peso foi utilizada balança digital tipo plataforma, da marca Welmy®, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg, com as crianças e os adolescentes descalços, usando roupas leves e posicionados no centro da plataforma da balança. A estatura foi medida por meio do estadiômetro da marca Toneli®, com precisão de 0,1 cm, com os participantes

descalços, em posição ortostática, braços ao longo do corpo, pés unidos, joelhos estirados, cabeça orientada no plano horizontal de Frankfurt, após inspiração profunda[138].

A CA foi avaliada com fita métrica inelástica da marca Cardiomed®, com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal, com o paciente em pé, sem roupa, com os braços posicionados ao longo do corpo e na fase expiratória da respiração[139].

3.5.2 Aferição da Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida por método auscultatório (fases I e V dos ruídos de Korotkoff), utilizando-se um esfigmanômetro com manguito adequado para circunferência braquial no membro superior esquerdo após 10 minutos na posição sentada. Foram realizadas pelo menos três medidas, com intervalo de um a dois minutos entre elas, sendo a média das duas últimas considerada a pressão arterial do indivíduo. Caso as pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas apresentassem diferença maior que 4 mmHg entre elas, eram realizadas novas medidas até que se obtivessem medidas com diferença igual ou inferior a este valor.

Como a pressão arterial foi mensurada três vezes, mas apenas em uma ocasião, e segundo a recomendação da VI Diretriz de HAS[133] para a confirmação do diagnóstico desta, a aferição da PA deve ser repetida após duas semanas em indivíduos assintomáticos, optou-se, então, nesta pesquisa, adotar a nomenclatura PA elevada para PAS ou PAD acima ou no percentil 90 para sexo, raça e estatura ao invés de hipertensão[133].

3.5.3 Análise Bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa após 12 horas de jejum. As amostras foram coletadas em dois tubos: um com ácido etilenodiamino tetra-acético (*Ethylenediamine tetraacetic acid* – EDTA) e outro sem anticoagulantes para obtenção do soro.

Após a coleta das amostras sanguíneas, o soro foi imediatamente separado por centrifugação Posteriormente, as amostras de plasma e soro foram estocadas sob congelamento até o doseamento do componente requerido.

As seguintes dosagens bioquímicas foram realizadas: leptina, colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, glicose e insulina.

• Leptina: foi mensurada através do método de radioimunensaio;

• O colesterol total, HDL-c, glicemia e triglicerídeos foram doseados em equipamento automático (Modelo BioSystems 310®), através do método colorimétrico enzimático de acordo com as recomendações do fabricante do kit Labtest®. Os valores do LDL-c foram obtidos através da equação de FRIEDEWALD para os indivíduos com as concentrações de triglicerídeos abaixo de 400mg/dL.

• A insulina foi mensurada através do método de quimioluminescência, em equipamento automatizado Immulite 1000 (DPC Medlab). A presença de resistência insulínica foi determinada pelo método de homeostase glicêmica da resistência (HOMA-RI).

Para a padronização dos exames laboratoriais, as mensuracões de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c, HDL-colesterol e glicemia de jejum foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da UEPB. Já a leptina e a insulina foram dosadas pela contratação de um laboratório terceirizado, com certificação PELM/Controllab (Programa de excelência para laboratórios médicos), com verba de incentivo à pesquisa. A insulina foi mensurada através do método de quimioluminescência, em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®) e a leptina por radioimunoensaio com o kit Millipore corporation.

3.6 FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS

Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos: obesidade acentuada (IMC ≥ percentil 97)[132], CA ≥ percentil 90, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos[27,99], PA sistolica e/ou diastolica ≥ percentil 90[133]; CT ≥ 170mg/dL[18], LDL-c ≥ 130mg/dL[18], TG ≥ 130mg/dL[18] e HDL-c < 45mg/dL[18]; glicemia de jejum ≥ 100mg/dL[18]; HOMA-RI ≥ 2,5[137] e insulina ≥ 15 mU/ mL[18].

3.7 CRITÉRIOS DE DETERMINAÇÃO DA SM

O diagnóstico da SM foi realizado através dos critérios recomendados pela NCEP/ATPIII[27], adaptados para faixa etária, que considera a presença de pelo menos 3 destes critérios: CA acima ou no percentil 90 para sexo, idade e raça; triglicerídeos ≥ 100 mg/dL e/ou HDL-c < 45 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 100mg/dL, pressão sistólica e/ou diastólica igual ou acima do percentil 90 para o sexo, estatura e idade. Os pontos de corte para HDL-c e glicemia seguiram os valores recomendados pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência[18]. Ressalta-se a diferença entre os pontos de corte adotados para o TG. Para a SM, considera-se elevado o valor de TG ≥ 100 mg/dL e, enquanto fator de risco cardiometabólico, a hipertrigliceridemia está presente quando TG ≥ 130 mg/dL.

3.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram digitados duplamente em banco de dados eletrônico e, após a análise de consistência, foi realizado um estudo descritivo para a caracterização da população avaliada.

Os dados foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP) e, em quartis, no caso da leptina.

Para comparação da média de leptina de acordo com o sexo, faixa etária e fatores de risco cardiometabólicos e de seu valor médio levando em consideração a faixa etária, o sexo e a presença ou não dos fatores de risco cardiometabólicos e da síndrome metabólica, foi utilizado o teste de ANOVA One Way e, quando necessário, o teste Pos Hoc de Bonferroni.

Esses mesmos testes foram utilizados para comparação dos valores médios dos fatores de risco cardiometabólicos distribuídos nos quartis da leptina. Para avaliação da relação entre a leptina e os FRCM foi utilizado o teste de correlação de Pearson. As análises foram realizadas através da versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA). Foi considerado um nível de significância de 5%.

3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba, sob o número do CAAE 0040.0.133.000-08 (ANEXO A). Do ponto de vista normativo, o estudo está em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e os dados coletados serão arquivados por cinco anos[140].

A justificativa, os objetivos e os procedimentos para coleta de dados foram devidamente explicados aos responsáveis pelas crianças ou adolescentes através de um diálogo, no qual foi permitido o livre questionamento por parte dos mesmos. Foi oportunizada a leitura e assinatura

do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B). Foram garantidos aos participantes: liberdade de não participar da pesquisa ou dela desistir, privacidade, confidencialidade e anonimato. Após resultados, os participantes receberam os encaminhamentos necessários para o tratamento, quando era o caso.

4. RESULTADOS

ARTIGO 1

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

Aprovado pela Revista Brasileira de Medicina (ANEXO B)

ARTIGO 2

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade

ARTIGO 1

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

Leptin and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a systematic review

Nathalia Costa Gonzaga – Mestranda em Saúde Pública pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Luanna Batista Azevedo dos Santos– Graduada em Enfermagem pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Danielle Franklin de Carvalho - Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Maria Aparecida Alves Cardoso - Doutora em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (USP) e pós-doutora pela Universidade de Leiden, Holanda / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Juliana Andreia Fernandes Noronha – Mestrado em Saúde Pública pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Carla Campos Muniz Medeiros – Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) / Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas (NEPE) – UEPB

Autor correspondente: Nathalia Costa Gonzaga

Avenida das Baraúnas, 351 - Cidade Universitária – Prédio dos Mestrados – 2º andar - Campina Grande-PB, CEP: 58429-500, Fone/Fax: (83) 3315-3300. E-mail: nathaliacgonzaga@gmail.com

Instituição: Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar.

Vinculação Acadêmica: Este artigo é parte da Dissertação de Mestrado em Saúde Pública de Nathalia Costa Gonzaga pela Universidade Estadual da Paraíba.

Número total de palavras:

- Texto: 2688

- Resumo: 223

- Abstract: 206

Número total de tabelas: 2

Número total de referências: 53

RESUMO

Objetivo: Avaliar a associação da leptina com os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes.

Fontes de dados: Revisão sistemática da literatura realizada a partir das bases de dados BVS, SciELO, PubMed e Scopus, no período de 2001 a junho de 2011. Foram utilizados os seguintes descritores: leptin AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases", selecionados mediante consulta ao *Medical Subject Headings* – MeSH. Foram incluídos os estudos disponíveis na íntegra que haviam avaliado crianças e adolescentes entre 2 e 19 anos, excluindo os de revisão e aqueles que, embora contivessem a palavra-chave, apresentassem temas não pertinentes ao objetivo da pesquisa.

Síntese dos dados: Dos dez trabalhos selecionados, apenas um foi realizado no Brasil. As publicações concentram-se em periódicos sobre pediatria, diabetes e endocrinologia. O desenho de estudo predominante foi o transversal e os adolescentes constituíram a faixa etária mais avaliada. A leptina apresentou-se associada a diversos fatores de risco cardiometabólicos já na faixa etária infanto-juvenil, principalmente com o excesso de peso, a hipertrigliceridemia e a resistência insulínica. A hiperleptinemia mostrou-se correlacionada ao sexo feminino em quatro dos estudos.

Conclusões: Embora ainda não haja consenso, a literatura científica na área sugere a existência de associação entre leptina e excesso de peso, assim como com diferentes componentes dos perfis lipídico e glicídico.

Palavras-chave: leptina; síndrome X metabólica; doenças cardiovasculares; criança; adolescente; obesidade.

ABSTRACT

Objective: To appreciate the scientific evidence about the association between leptin and cardiometabolic risk factors in children and adolescents.

Data source: A systematic review of the literature from BVS, SciELO, PubMed and Scopus databases from 2001 to june 2011 was realized. The following descriptors were searched: leptin AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases", selected in the Medical Subject Headings – MeSH. It were included the available full text studies that had evaluated children and adolescents from 2 to 19 years old, excluding reviews and those with issues not relevant to the research objective.

Data synthesis: Out of the ten studies selected, only one was conducted in Brazil. The publications focus in pediatrics, diabetes and endocrinology journals. The cross-sectional study was the predominant design and the adolescents were the age group more evaluated. The leptin was associated to several cardiometabolic risk factors in children and youth age group, especially overweight, hypertriglyceridemy and insulin resistance. The feminine gender was correlated with hyperleptinemy in four studies.

Conclusions: Although there is no consensus yet, the scientific literature suggests an association between leptin and overweight, as well as different components of the lipid and of the glucose profile.

Key words: leptin; metabolic syndrome X; cardiovascular diseases; child; adolescent; obesity.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte no Brasil, além de gerar o maior custo referente a internações hospitalares no sistema de saúde nacional[1]. Os mecanismos fisiopatológicos que favorecem o desenvolvimento destas doenças são complexos e multifatoriais. Além dos fatores de risco cardiometabólicos convencionais, como hipertensão arterial e colesterol elevado, tem-se estabelecido que as adipocinas, como a leptina, são fundamentais para a elucidação da aterosclerose e do diabetes mellitus tipo 2[2,3].

A doença aterosclerótica inicia-se na infância e geralmente progride por décadas como um processo silencioso[4], o que justifica a necessidade de avaliar os fatores de risco para aterosclerose já na faixa etária infanto-juvenil a fim de prevenir ou retardar a ocorrência de doenças cardiovasculares[5].

As evidências sugerem que níveis plasmáticos elevados do hormônio leptina estão associados a diversos fatores relacionados à SM como: o IMC, a insulinemia de jejum, a sensibilidade à insulina, a trigliceridemia, a pressão arterial (PA) e a circunferência abdominal (CA)[6]. Além disso, a leptina é um fator que induz à ativação e agregação plaquetária, aumentando, assim, os riscos cardiovasculares[7].

Alguns autores, através de estudos originais, transversais e longitudinais, realizados entre 2001 e 2008, afirmam que a leptina pode ser considerada um componente importante da síndrome metabólica (SM)[8-11] e um provável marcador de risco de doença coronariana[8,12-14]. O potencial aterogênico da leptina fundamenta a importância da realização desta pesquisa na população brasileira, uma vez que a mensuração da leptina, mesmo em idades pré-puberais, pode prover informações clínicas tanto para a definição e tratamento de doenças cardiometabólicas como para o prognóstico em termos de futuro risco cardiovascular.

Portanto, diante da relevância da questão, este estudo foi desenvolvido com o objetivo de avaliar as evidências científicas sobre a associação da leptina com fatores de risco cardiometabólicos.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A presente revisão sistemática foi realizada entre os meses de maio e junho de 2011. Avaliou estudos de diferentes delineamentos, disponíveis nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, *Scientific Eletronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed)* e *Scopus;* e que contivessem os descritores utilizados nesta revisão, que foram: *leptin* AND ("metabolic syndrome" OR "syndrome X") AND "cardiovascular diseases", selecionados mediante consulta ao Medical Subject Headings – MeSH. Devido à impossibilidade de limitação da faixa etária na base Scopus, optou-se por adicionar os seguintes descritores: (child OR "child, preschool" OR adolescent).

A identificação e seleção dos estudos foram realizadas por dois pesquisadores, de forma independente, considerando como critérios de inclusão, artigos com seres humanos que avaliassem a associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com faixa etária de 2 a 19 anos, publicados entre 2001 e junho de 2011, disponíveis na íntegra. Quando o artigo completo não se encontrava disponível nas bases de dados, realizou-se uma busca na própria revista onde foi publicado, excluindo-se os que não possuíam acesso livre. Além disso, foi construída uma tabela adaptada do instrumento proposto por Downs & Black[15], estabelecendo os requisitos populacionais e metodológicos para garantir a qualidade dos estudos e definir sua aceitação no estudo; foram excluídos os artigos de revisão e aqueles originais que apresentassem temas não pertinentes aos objetivos propostos.

No caso de discordância entre os pesquisadores, a permanência de um artigo neste estudo foi decidida por um terceiro avaliador, observando-se os critérios de inclusão e exclusão definidos para esta revisão.

Os fatores de risco cardiometabólicos considerados para a avaliação foram: índice de massa corporal (IMC) e classificação do estado nutricional, percentual de gordura corporal, circunferência abdominal (CA), circunferência da cintura, relação cintura-quadril (RCQ), síndrome metabólica, pressão arterial (PA), glicemia, resistência insulínica, triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), *low density cholesterol (*LDL-c), *high density cholesterol* (HDL-c), proteína C reativa - ultra sensível (PCR), interleucina 6 (IL-6) e homocisteína. Assim, foram incluídos nesta revisão os artigos que avaliassem a associação da leptina com um ou mais desses fatores ou com a síndrome metabólica, constituída pela associação de três ou mais deles.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas. Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos textos de manuscritos disponíveis na íntegra e, por último, a identificação de possíveis artigos de interesse pela lista de referências. Além disso, artigos presentes em mais de uma das bases de dados tiveram as duplicatas excluídas.

RESULTADOS

Foram identificados 112 artigos a partir dos descritores utilizados nesta revisão. Na base de dados BVS, foram encontrados 34, sendo três em pré-escolares, 16 em crianças e 15 em adolescentes. Excluindo-se as duplicatas, observou-se que existiam 18 manuscritos desta base a serem avaliados. Além destes, verificou-se 20 artigos no Pubmed, 74 na Scopus e nenhum manuscrito foi encontrado no SciELO.

A primeira seleção, baseada na análise dos títulos e resumos, resultou em 25 artigos, sendo sete da BVS, oito do PubMed e dez da Scopus. Um novo artigo foi adicionado por identificação através da lista de referências. Após a leitura completa dos textos dos manuscritos, três foram excluídos por conterem indivíduos com idade superior a 19 anos. Desta forma, 22 estudos foram considerados elegíveis para análise. Entretanto, ainda foram excluídos 12 artigos por duplicidade nas bases de dados, perfazendo-se uma amostra final de 10 manuscritos. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura 1.

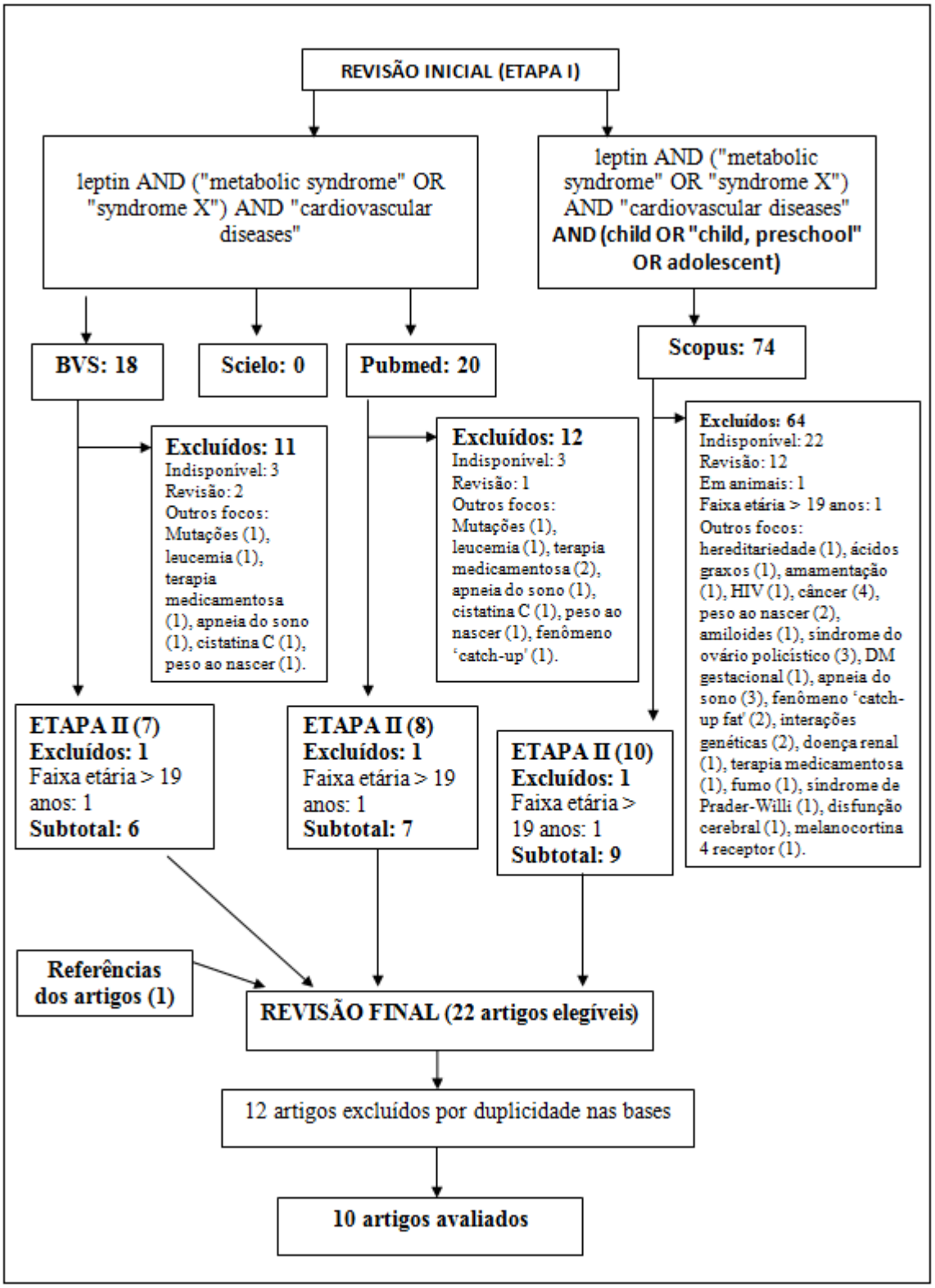


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.

A tabela 1 apresenta as principais características dos artigos selecionados[8,16-24] segundo o ano de publicação, desenho do estudo, local de realização da pesquisa, tamanho da amostra, fonte de dados e objetivos. Dos 10 trabalhos selecionados[8,16-24], apenas um foi realizado no Brasil[24]. As publicações concentram-se em periódicos sobre pediatria, diabetes e endocrinologia. O desenho predominante foi o transversal[8,16-19,21,23,24]. Uma coorte é descrita em um artigo[22] e um estudo de caso-controle em outro[20], porém, após leitura minuciosa por três avaliadores, concluiu-se que se tratam de estudos transversais com grupo controle. Desta forma, foi possível a inclusão do artigo de Martos *et al.*[20] na revisão. Além disso, com relação à faixa etária avaliada, o trabalho de Martos *et al*.[20] foi o único que não incluiu participantes com mais de 10 anos.

Tabela 1 - Características dos estudos com associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos na infância e adolescência, de acordo com o desenho utilizado, 2001-2011.

Referência	Local	Desenho	Número de sujeitos/ perdas	Fonte	Idade	Objetivos
Steinberger *et al.*[16]	EUA	T	342*	A partir de um rastreamento de aferição de PA em 12.043 estudantes de escolas públicas de Minneapolis.	1-14 anos	Analisar a relação da leptina com a RI e fatores associados à SM em crianças eutróficas e com excesso de peso.
Huang *et al*.[8]	Taiwan	T	402	Adolescentes não diabéticos de três escolas de Taipei.	0-19 anos	Investigar a associação do nível de leptina com indicadores antropométricos, percentual de gordura corpórea, lipídeos e RI em adolescentes não diabéticos.
Moran *et AL*.[17]	EUA	T	342 / 9	Já descrita em Steinberg et al.[16]	0-16 anos	Avaliar a relação entre PCR, RI e FRCV em jovens.
Retnakaran *et al*.[18]	Canadá	T	236	Estudo de base populacional em uma comunidade indígena do Canadá.	0-19 anos	Verificar a relação entre os FRCV não-tradicionais e os componentes da SM.
Platat *et al*.[19]	França	T	640 / 58	Adolescentes participantes do Intervention Centred on Adolescents' Physical Activity and Sedentary Behaviour Study (ICAPS).	12 anos	Investigar as associações entre atividade física, componentes da SM e fatores inflamatórios (IL-6 e PCR) em adolescentes.
Martos *et al*.[20]	Espanha	CC	43 crianças obesas e 43 eutróficas, pareadas por sexo e idade.	Hospital em Córdoba, Espanha.	6-9 anos	Analisar os níveis de homocisteína em crianças pré-púberes obesas e sua possível associação com a SM e vários biomarcadores inflamatórios e leptina.
Poveda *et al*.[21]	Colômbia	T	545	Uma amostra dos 1.567 participantes de estudo desenvolvido com escolares da região leste da Colômbia.	5–15 anos	Determinar as concentrações de leptina e suas relações com idade, sexo, IMC, prega cutânea tricipital, perfil lipídico e tipo de escola.
Dubey *et al*.[22]	Índia	C	36 crianças obesas e 15 eutróficas.	Crianças atendidas em uma instituição hospitalar.	1,5 – 15 anos	Avaliar os níveis de leptina em crianças indianas obesas e sua correlação com a antropometria e os parâmetros bioquímicos.
Yoshinaga *et al*.[23]	Japão	T	321 (109 eutróficos e 212 obesos)	Programa de triagem de obesidade relacionada a FRCV em Kagoshima; e 92 voluntários de uma escola de Kirishima.	6-12 anos	Identificar as adipocinas que são preditivas da acumulação de FRCV ou da presença de SM em crianças do ensino fundamental.
Madeira *et al*.[24]	Brasil	T	94: 30 obesas, 31 com sobrepeso e 33 eutróficos.	Ambulatório de pediatria geral de um hospital universitário do Rio de Janeiro.	2-11 anos	Verificar o impacto da obesidade sobre os componentes da SM e sobre os níveis de adipocitoquinas em crianças pré-púberes.

Os critérios de classificação para diferentes variáveis e os aspectos específicos das associações encontradas estão descritos na tabela 2. Não há uniformidade nos pontos de corte adotados para obesidade[16,25-29]. Os critérios mais utilizados para diagnosticar a SM foram obtidos com base na classificação proposta pelo NCEP-ATP III[30] para adultos[18,19]; e Yoshinaga *et al*[23] utilizaram o critério do IDF[31].

Os estudos revisados apresentaram heterogeneidade em muitos dos fatores de risco cardiometabólicos avaliados. Porém, a maioria deles envolveu medidas de avaliação do estado nutricional, como o IMC, os parâmetros antropométricos e a adiposidade. Nestes, foi comum a presença de associação entre a leptina e o excesso de peso[8, 16-19, 21, 22, 24].

Ao avaliar a associação entre a leptina e os valores de lipoproteínas e triglicerídeos, observou-se divergências nos resultados. A hipertrigliceridemia foi descrita como a alteração lipídica mais associada a hiperleptinemia[8,16, 18,19,22], tanto em estudos com grupos envolvendo obesos e eutróficos quanto naqueles de base populacional. Já na avaliação de Poveda *et al.*[21] , essa associação só foi observada para o sexo feminino; dentre os meninos, foi a com o CT a principal correlação com a leptina, mesma associação verificada por Dubey *et al.* [22], sendo que, neste estudo, a correlação com a hipercolesterolemia não se modificou entre os sexos. Os resultados para a lipoproteína LDL foram apresentados apenas por dois estudos[21,22], que divergiram entre si. Já o HDL-c não parece estar relacionado à leptina, já que estes mesmos autores não encontraram correlação e os demais estudos avaliados sequer a descreveram.

No que concerne ao metabolismo glicídico, alguns autores sugerem uma associação entre leptina e glicemia[22], insulina[16,18,19] e resistência insulínica[8,16,19]. A associação entre a leptina e a PA foi avaliada apenas por Steinberger *et al.*[16], que encontrou correlação positiva entre estas variáveis, para o grupo dos adolescentes obesos.

Dessa forma, considerando-se que a síndrome metabólica é constituída pela associação de três a cinco fatores de risco cardiometabólicos, muitas vezes avaliados isoladamente, a relação positiva e significativa da leptina com variáveis da SM foi observada por diversos autores[8,16,18,19,21-24]. Além disso, três estudos identificaram que a leptina está associada a biomarcadores inflamatórios, como a PCR[17-19] e a IL-6[19].

Tabela 2 - Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos na infância e adolescência.

Referência	Critérios de classificação das variáveis	Tipo de associação / resultados principais
Steinberger *et al.*[16]	A sensibilidade à insulina foi determinada pela captação de miligramas de glicose por quilograma por minuto. As crianças foram divididas pela mediana do IMC (20,5 kg/m^2 meninos; meninas 21,4 kg/m^2) em abaixo (eutróficos) ou acima da mediana (obesos).	O IMC esteve associado com leptina em meninos e meninas. A concentração de leptina foi maior no sexo feminino e, durante a puberdade, os níveis aumentaram nas meninas e reduziram-se nos meninos, paralelamente às alterações da gordura corporal. A leptina esteve significativamente correlacionada com a insulina, resistência insulínica, triglicerídeos e PA em crianças obesas e, em eutróficas, apenas com insulina. Após o ajuste para a gordura corporal, as correlações com a insulina e resistência insulínica em obesos e com a insulina em eutróficos permanceram significativas.
Huang *et al.*[8]	A leptina plasmática foi mensurada em duplicata, utilizando-se a média para as análises estatísticas. O estágio de desenvolvimento sexual de cada um dos sujeitos foi auto-avaliado de acordo com imagens do padrão de Tanner.	A concentração de leptina foi significantemente maior no sexo feminino. A leptina correlacionou-se positivamente com o IMC, a CC, RCQ, gordura total, % de gordura e triglicérides e HOMA-RI. Os autores concluem que os níveis de leptina plasmática em adolescentes podem ser preditivos para o desenvolvimento da SM e doenças cardiovasculares.
Moran *et al.* [17]	A Proteína C Reativa foi medida por um teste imunoenzimático, o ELISA.	O PCR correlacionou-se positivamente com níveis de leptina em meninas e meninos. Houve associação positiva do IMC, CC e níveis séricos de leptina ao aumentar os quartis de PCR.
Retnakaran *et al.*[18]	SM: NCEP ATP III[29] Dividiu-se a amostra em grupos de acordo com o número de componentes de SM, sendo: 0 , 1 ,2 e ≥ 3componentes.	A prevalência de SM foi 18,5%. A média de leptina foi 10,5ng/mL (M: 4,5 e F: 15,7) (p< 0001). O grupo com mais de três componentes da SM apresentou a média de leptina significativamente maior que os demais (25,4ng/mL). Na análise de crianças não-diabéticas (n=231), a leptina apresentou correlação positiva com PCR-ultrassensível, adiposidade (IMC e CC), TG e insulina de jejum.
Platat *et al.*[19]	SM: definição segundo os critérios para adultos da NCEP ATP III.[29]	A síndrome metabólica esteve presente em 5,8% da amostra. Naqueles com excesso de peso, a prevalência de SM foi 26,2% e em nenhum dos adolescentes eutróficos. Os valores de leptina nos adolescentes acima do peso com ou sem SM foram significativamente maiores que nos eutróficos. Houve associação entre leptina e gordura corpórea. Após o ajuste para sexo, maturidade sexual, condições sócio-econômicas, massa de gordura corpórea e RCQ, a leptina foi associada com a insulina, HOMA, triglicerídeos, IL-6 e PCR. Além disso, a leptina foi inversamente proporcional ao gasto energético da atividade física realizada.

Referência	Critérios de classificação das variáveis	Tipo de associação / resultados principais
Martos *et al.*[20]	Grupo caso: obesidade (IMC ≥ percentil 90); Grupo controle: sem obesidade (IMC < percentil 85)[28]	As crianças obesas apresentaram valores de leptina mais elevados (15.89 ± 1.43) (p<0,001). As análises de regressão multivariada, ajustada por sexo e idade, mostraram que o HOMA-RI e a leptina são fatores preditivos independentes de hiperhomocisteína em ambos os grupos.
Poveda *et al.*[21]	Peso inadequado: < percentil (p)15; eutrófico: p15 < p85; sobrepeso: p85 < p95; obesidade: p > 95 (CDC)[25]. Prega cutânea tricipital: baixa reserva energética: < p10; reserva energética normal: p10 < p90; reserva energética elevada: p > 90.	A concentração média de leptina foi de 8,3 ± 8,9 ng/mL, sendo significativamente mais elevada no sexo feminino (9,5±9,7 ng/ml), nos estudantes de escola privada (10,78±11,1 ng/ml), e nos participantes com excesso de peso (14,1±11,3 nos meninos e 17,0±13,9 nas meninas), e maior deposição de gordura corpórea (12,7±10,6 no meninos e 15,6±14,4 nas meninas). Houve uma tendência a aumentar, para ambos os sexos, na faixa etária de 11-12 anos e a reduzir no grupo de 13-15 anos. As comparações entre leptina e perfil lipídico não demonstraram associação com LDL-c e HDL-c. No entanto, foi observada uma associação da hiperleptinemia com a hipercolesterolemia no sexo masculino e com a hipertrigliceridemia em meninas.
Dubey *et al.*[22]	Obesidade: IMC ≥ percentil 95 para sexo e idade. Eutrófico: IMC < percentil 85[26,27]	Os níveis de leptina foram significativamente maiores nos obesos e no sexo feminino e correlacionou-se com idade, IMC, CA e RCQ. Houve uma boa correlação entre leptina e CT, TG e LDL, enquanto não se observou correlação com HDL e glicemia de jejum.
Yoshinaga *et al.*[23]	Obesidade: IMC ≥ percentil 95 para sexo e idade com base em dados de referência japonês em 1990[24]. SM: obesidade abdominal adicionada de 2 dos 3 seguintes fatores: dislipidemia (elevação de TG e baixo HDL-c), hipertensão arterial e hiperglicemia de jejum. FRCV: obesidade abdominal (circunferência da cintura ≥ 75 cm e /ou relação cintura / altura ≥ 0,5 para crianças do ensino fundamental), pressão arterial elevada (PA sistólica ≥ 120mmHg e / ou diastólica ≥ 70mmHg), níveis baixos de HDL-c (<40 mg /dl), elevados níveis de TG (≥ 120 mg / dl), e hiperglicemia (≥ 100 mg / dl).	Dentre as adipocinas, a leptina foi o marcador mais sensível para predizer o acúmulo de fatores de risco cardiovascular e a presença de SM em crianças do ensino fundamental. Um nível elevado de leptina foi preditivo da presença de SM nas crianças obesas e em toda a amostra e de fatores de risco cardiovasculares em obesos, eutróficos e em todas as crianças.
Madeira *et al.*[24]	Sobrepeso IMC ≥ percentil 85 e < 95; obesidade: IMC ≥ percentil 95 (CDC)[25]	A média de leptina encontrada foi 10,89 ng/mL, sendo significativamente maior nas crianças obesas que nas eutróficas (p<0,001). O escore z de IMC se correlacionou positivamente com a leptina. Na regressão linear múltipla, esta correlação se manteve e houve correlação positiva com o índice de resistência insulínica, denominado Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR), e a idade.

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; CC: circunferência da cintura; TG: triglicerídeos; RCQ: relação cintura-quadril; PA: pressão arterial; SM: síndrome metabólica; HOMA-RI: homeostatic model assessment - modelo de avaliação da homeostase – resistência insulínica; PCR: pretína C-reativa.

DISCUSSÃO

A elevada taxa de morbimortalidade por doenças cardiovasculares deve-se ao surgimento de alguns fatores de risco que podem se apresentar desde a infância e se potencializar nas demais etapas do ciclo vital, pela adição de outros que vão se incorporando ao indivíduo no decorrer da vida[32].

Dentre os principais fatores de risco, destaca-se a obesidade, com crescente prevalência mundial, principalmente na faixa etária infanto-juvenil[33]. A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial. Pesquisa recente na área de metabolismo mostra que o adipócito é capaz de sintetizar proteínas que estão envolvidas com o equilíbrio energético, como o hormônio leptina[34], mas que, em indivíduos obesos, devido a fatores diversos, podem apresentar alteração desse caráter "protetor" contra a obesidade.

A leptina é uma proteína com papel regulador em vários sistemas do organismo, bem como no balanço energético, via ação hipotalâmica[35], ou seja, sugere-se que a leptina reduz o apetite e o peso corporal. Como mencionado acima, em indivíduos obesos tem-se encontrado hiperleptinemia[36], o que sugere que há uma insensibilidade à produção da leptina endógena ou uma deficiência no sistema de transporte na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina[37]. Essa observação pode explicar a associação encontrada entre a leptina e o excesso de peso, apesar da variabilidade dos métodos utilizados para a determinação do estado nutricional, nos diferentes estudos avaliados[8,16-19, 21, 22, 24].

Independentemente da composição corporal inicial, valores aumentados de leptina predispõem ao aumento progressivo do IMC e da porcentagem de gordura em crianças[38], o que a faz ser considerada um marcador da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas, assim como um fator de risco independente para doença cardiovascular[8,14,22]. Segundo Wallace *et al*.[14], em estudo prospectivo com adultos, a leptina é aterogênica e exerce muitos efeitos cardiovasculares adversos, como disfunção endotelial, stress oxidativo, hipertrofia ou proliferação das células musculares lisas.

Em crianças e adolescentes obesos, há descrições de disfunção endotelial precoce, em que as crianças com obesidade grave apresentam espessura médio-intimal carotídea

significativamente maior do que as eutróficas[39]. Segundo Giuliano *et al.*[39], na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, esta disfunção parece ter uma relação mais forte com os níveis de leptina sérica do que com a intensidade da obesidade.

Na infância e adolescência, há diferença das concentrações plasmáticas de leptina entre os sexos. Alguns autores encontraram valores de leptina significativamente mais elevados no sexo feminino, que aumentaram progressivamente de acordo com a idade[8,16,21,22], fato justificado pelo ganho de massa gorda durante a puberdade, assim como sua distribuição específica no corpo feminino, propiciando aumento das concentrações de leptina[40]. Já nos meninos, foi observada uma diminuição progressiva, possivelmente atribuída ao aumento de massa magra em relação à massa gorda[40,41], além da correlação negativa entre a testosterona e os níveis de leptina[42].

A relação entre leptina, perfil lipídico e resistência à insulina é controversa na literatura. Enquanto as lipoproteínas apresentaram resultados divergentes nos estudos da presente revisão, tem sido estabelecida uma correlação positiva entre triglicerídeos e leptina entre outros autores. Desde 2000, Suddi *et al.*[43] já sugeria que os níveis de triglicerídeos podiam explicar 38% da variação dos níveis de leptina. Por outro lado, Steinberger *et al.*[16] acredita que esta associação é dependente da adiposidade e da massa total de gordura corporal.

No que diz respeito à relação entre os níveis plasmáticos de leptina e insulina, esta é complicada e pode ser bidirecional[44]. A leptina possivelmente está relacionada à sensibilidade à insulina, sendo verificada uma associação inversa, isto é, quanto menor a sensibilidade à insulina, maior o nível de leptina[45]. Porém, ainda não está esclarecido se a leptina tem um efeito direto sobre a sensibilidade à insulina ou se é apenas um marcador de obesidade e das desordens relacionadas[46]. Trabalhos realizados com programas de intervenção para obesidade mostraram que, após a perda de peso, a redução dos níveis de leptina mostrou-se diretamente relacionada com a redução dos níveis de insulina[45], relação que ainda deve ser melhor compreendida, já que indivíduos obesos apresentam níveis elevados desses dois hormônios, o que foi observado em vários dos estudos analisados[16,18,19,22].

O mecanismo pelo qual a leptina predispõe à hipertensão arterial (HA) não é totalmente esclarecido. Porém, acredita-se que este hormônio aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, a reabsorção de sódio e água e, consequentemente, aumenta o débito cardíaco, a resistência vascular periférica e a PA[47], corroborando os achados de Steinberger *et al.*[16]. Outro estudo realizado com crianças obesas verificou que a concentração da leptina foi

significativamente mais elevada quando relacionada aos níveis aumentados de pressão arterial sistólica e diastólica e à hipertrigliceridemia[48].

A associação da leptina com fatores inflamatórios e outros marcadores de risco cardiovascular também foi verificado no presente estudo[17-19]. A IL-6 é uma citocina pró - inflamatória que estimula a produção de PCR no fígado, responsável pela indução da expressão e atividade do PAI-1 (inibidor de ativação do plasminogêneo 1), que estão associados ao desenvolvimento da aterosclerose e diabetes tipo 2 em humanos. A produção de IL-6, juntamente com outras adipocinas, como a leptina e a adiponectina, tem um papel na origem da SM[49].

A homocisteína, uma proteína considerada fator de risco independente para doenças cardiovasculares[50], também esteve associada à leptina[20]. Níveis cronicamente elevados de insulina, componente da SM, associada a um aumento de leptina, pode desempenhar um papel no aumento da homocisteína[9], o que foi encontrado por Martos *et al.*[20] em crianças hiperinsulinêmicas obesas.

A partir do exposto, verifica-se que a leptina esteve associada aos mais diversos fatores de risco cardiometabólicos, corroborando outros autores que afirmam que a resistência à leptina possa ser um componente importante da síndrome metabólica[8,9]. Desta forma, intervenções para a redução da leptina circulante podem conferir efeitos protetores cardiovasculares e renais em obesos[51]. E segundo Marchi-Alves *et al.*[52], identificar as adaptações na leptinemia pode gerar subsídios para estratégias clínicas e em saúde pública.

É válido salientar que o uso quase exclusivo do delineamento transversal traz algumas limitações. Primeiro, o fato de que o evento é verificado em um único momento, o que impossibilita identificar a relação causa-efeito, ou seja, detectar se a leptina é a responsável pelas alterações cardiometabólicas ou se estas são as responsáveis pela hiperleptinemia. Além disso, as alterações metabólicas e antropométricas são mutáveis, principalmente no período da puberdade, podendo haver mudanças na classificação de um mesmo indivíduo em curto espaço de tempo[53].

Dessa forma, considera-se oportuno desenvolver estudos com outros limites de análise, que permitam incluir outros delineamentos metodológicos, a fim de avaliar a causalidade dos eventos abordados nesta revisão, podendo representar um avanço importante na elucidação dos mecanismos envolvidos entre o hormônio leptina e as alterações cardiometabólicas, servindo de embasamento para futuras intervenções terapêuticas. Para tanto, seria importante ampliar o idioma de avaliação dos textos, assim como o acesso àqueles que não estão disponíveis na

íntegra, *online*. Também é importante salientar que estudos com resultados estatisticamente não significativos não tenham sido publicados, ocorrendo vieses de publicação.

CONCLUSÕES

Os achados deste estudo apresentaram relação significativa da leptina com componentes da síndrome metabólica, bem como com outros fatores de risco cardiometabólicos e até cardiovasculares, como as alterações nos níveis da PCR e da IL-6, o que sugere que esse hormônio é um marcador sensível ao acúmulo destes diferentes fatores de risco.

Ressalta-se a relevância de seu monitoramento clínico-laboratorial em crianças e adolescentes e a utilização da leptina como um marcador de risco cardiovascular. No entanto, para a inclusão da leptina em protocolos de avaliação do paciente obeso, é importante a realização de outros estudos controlados, com metodologias comparáveis e amostras representativas.

Uma vez que estes fatores estejam devidamente esclarecidos, será possível identificar cada vez mais cedo crianças e adolescentes com excesso de peso e que estejam em maior risco de desenvolver as co-morbidades associadas à obesidade. Desta forma, a intervenção precoce através da implantação de hábitos de vida saudáveis para o controle e prevenção de doenças cardiometabólicas e cardiovasculares, poderá extrapolar os limites da importância clínica individual, para atingir os programas de promoção da saúde, em âmbito coletivo.

REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. The Lancet. 2011.

2. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martinez, Diaz LE, Dunstan DW, Veiga OL, Marcos A; AFINOS Study Group. Sedentary Behaviors and Emerging Cardiometabolic Biomarkersin Adolescents. J Pediatr. 2012;160(1):104-10.

3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab 2008;34:2-11.

4. Garcia MMO, Rodrigues MG, Neto JAR, Correia LC. Influência da aterosclerose subclínica na função diastólica em indivíduos sem doença cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol.2010;95(4): 473-9.

5. Rodrigues LM, Mattos AP, Koifman S. Prevalência de síndrome metabólica em amostra ambulatorial de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: análise comparativa de diferentes definições clínicas. Rev. paul. pediatr. 2011; 29(2):178-85.

6. Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. J Pediatr. 2007; 83(2): 181-5.

7. Foschini D, Dos Santos RVT, Prado WL, de Piano A, Lofrano, MC, Martins AC, et al. Plaqueta e leptina em adolescentes com obesidade. Jornal de Pediatria. 2008; 84(6): 516-21.

8. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metabolic Disord. 2004; 28(4): 470-5.

9. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(1): 13-8.

10. Yang NH, Zhou YZ, Mao LM, Huang Y, Qi ZY. Relationship between serum levels of leptin and glucose, lipids in simple obese children. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2003; 37: 186-8.

11. Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index pressure and metabolic parameters in japanese male adolescents and middle-aged men. Clin Sci. 2001; 100: 145-50.

12. Dubey L, Zeng HS, Wang HJ, Liu RY. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2008; 16(2): 124-8.

13. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. Atherosclerosis. 2001; 157: 495-503.

14. Wallace AM, Mcmahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland coronary prevention study. Circulation. 2001; 104(25): 3052-6.

15. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998; 52:377-84.

16. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. Obes Res. 2003; 11(9): 1124-30.

17. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, Tracy RP, Sinaiko AR. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. Diabetes Care. 2005;28(7):1763-8.

18. Retnakaran R, Zinman B, Connely PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. J Pediatr. 2006;148(2):176-82.

19. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. Diabetologia. 2006;49(9):2078-85.

20. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. Metabolism. 2006;55(1):72-7.

21. Poveda E, Callas NE, Baracaldo CM, CastilloC, Hernández P. Leptin levels in school age children associated with anthropometric measurements and lipid profiles. Biomedica. 2007; 27(4):505-14.

22. Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PSN. Serum Leptin Levels in Obese Indian Children: Relation to Clinical and Biochemical Parameters. Indian pediatrics. 2007; 44(17): 257-262.

23. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kono Y. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. Circ J.2008; 72(11): 1874-8.

24. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MAN. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children. J Pediatr.2009; 85(3): 261-8.

25. The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Annual Report of School Health Survey, 1990. Tokyo: The Printing Office, The Ministry of Finance (in Japanese).

26. Centers of Disease Control and Prevention (CDC) table for calculated body mass index values for selected highs and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistic in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001. Disponível em: htpp://www.cdc.gov/growthcharts.

27. Agarwal KN, Agarwal DK. Growth Variations. In: The Growth - Infancy to Adolescence, 1st edn. New Delhi, CBS Publishers & Distributors, 2003; 39-48.

28. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. Br Med J. 2000; 320(7244):240-3.

29. Hernández M, Castell J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz E, Sánchez E. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid, Ed. Garsi; 1988.

30. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP). Expert Panel on Detection. Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2002;16;285(19):2486-97.

31. International Diabetes Federation (IDF). Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em:http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429. Acesso em: 24 de novembro 2010.

32. Lande MB, Pearson TA, Vermilion RP, Auinger P, Fernandez I D. Elevated Blood Pressure, Race/Ethnicity, and C-Reactive Protein Levels in Children and Adolescents. Pediatrics 2008;122 (6):1252-1257.

33. Rodrigues LG; Pombo N; Koifman S. Prevalência de alterações metabólicas em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: uma revisão sistemática. Rev paul pediatr.2011;29 (2): 277-88.

34. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. J Pediatr (Rio J). 2007;83:S192-203.

35. Miranda HHH, Milagres VMAQ, Resende MJB. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. Rev. Nutr. 2006; 19(3): 369-79.

36. Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Prior SE. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(4): 464-72.

37. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CVJ. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(2): 273-9.

38. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(3): 948-54.

39. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FAH *et al.*. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2005, 85(6): 3-36.

40. Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potencial biomarker for childhood obesity? Clin Biochemistry. 2006; 39: 1047-56.

41. Lassek WD, Gaulin SJC. Brief communication: menarche is related to fat distribution. Am J Physical Anthropol. 2007;133: 1147-51.

42. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonodal hormones, and pubertal stage. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(9):2849-55.

43. Sudi K, Gallistl S, Trobunger M *et al.* Insulin and insulin resistance index are not independent determinants for the variation in leptin in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 : 923-932.

44. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-The Taipei Children Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Oct; 24(10): 1265-71.

45. Zimmet P, Collins V, de Courten M, *et al*. Is there a relationship between leptin and insulin sensivity independent obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Int J Obes 1998; 21(3):171-7.

46. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. Br Med J 1996; 313: 965-9.

47. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman R H, Reams G P, Spear R M, Villarreal D. Obesity Hypertension: The Regulatory Role of Leptin. International Journal of Hypertension. 2011; 1-8.

48. Hamidi A, Hossein F, Alireza M, Ramin H, Pantea E, Bagher L. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. Indian J Pediatr. 2006; 73(7): 593-6.

49. Valee M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and high concentration of leptina are present in very young obese children and correlate with metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2005; 31(1): 55-62.

50. Glushchenko AV, Jacobsen DW. Molecular targeting of proteins by L-homocysteine: Mechanistic implications for vascular disease. Antioxid Redox Signaling. 2007; 9: 1183–898.

51. Davidhizar R, Shearer R. Assisting patients to maintain a healthy blood pressure. J Pract Nurs. 2004;54(3):5-8.

52. Marchi-Alves LM, Nogueira MS, Mendes IAC, Godoy S. Leptina, hipertensão arterial e obesidade: importância das ações de enfermagem. Acta Paul Enferm 2010;23(2):286-90.

53. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes brasileiros: revisão sistemática Cad. Saúde Colet. 2010; 18(4): 469-76.

ARTIGO 2

Leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade

RESUMO

Objetivos: Avaliar a concentração de leptina em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e sua relação com fatores de risco cardiometabólicos (FRCM) e a presença ou não da síndrome metabólica **Material e métodos:** Estudo transversal envolvendo 200 crianças e adolescentes atendidos no Centro de Obesidade Infantil (COI), em Campina Grande-PB, no período de Abril/2009 a Março/2010. Foi realizada a avaliação antropométrica, aferição da pressão arterial e a dosagem de leptina, glicemia de jejum, insulina, CT, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos. Para o diagnóstico de Síndrome Metabólica (SM), foram utilizados os critérios do NCEP/ATPIII adaptados para faixa etária e, para a resistência insulínica, adotou-se o índice HOMA-RI $\geq$ 2,5. Os dados foram descritos através de médias, desvio padrão, frequências e quartis no caso da leptina. Para análise de médias, utilizou-se o Anova One Way e o Pos Hoc de Bonferroni e, para avaliação da correlação entre a leptina e os FRCM, foi utilizada a correlação linear de Pearson. As análises foram realizadas através do SPSS 17, considerando-se o nível de significância de 5%. **Resultados:** A média de leptina da amostra foi 22,98 ± 10,8 ng/mL, significativamente maior nos seguintes grupos: sexo feminino, adolescentes, CA aumentada, PAS elevada, TG elevado, hiperinsulinemia, resistência insulínica e presença de SM. A maioria dos FRCM, exceto CT, LDL-c e TG tiveram médias mais elevadas no último quartil de leptina; enquanto o HDL-c reduziu-se. No sexo feminino e na faixa etária adolescente, o valor médio de leptina esteve associado a um maior número FRCM. A leptina apresentou correlação moderada com IMC, CA e HOMA-RI. **Conclusão**: A leptina pode ser considerada como marcador de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso.

Palavras-chave: leptina; síndrome X metabólica; doenças cardiovasculares; criança; adolescente; obesidade.

Abstract

Objectives: To determine the concentration of leptin in overweight children and adolescents and the relationship with cardiometabolic risk factors and presence or absence of metabolic syndrome (MS). **Methods:** Cross-sectional study including 200 children and adolescents treated at the Centro de Obesidade Infantil (COI) in Campina Grande-PB, from April/2009 to March/2010. It was evaluated the anthropometry and the blood pressure and it was realized the dosage of leptin, fasting glucose, insulin, total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglycerides. For the diagnosis of MS, it was used the criteria recommended by NCEP NCEP / ATPIII adapted to age. And, it was adopted the HOMA-IR $\geq$ 2.5 to diagnose insulin resistance. Data were described as mean, standard deviation, frequency distribution and in quartiles, in the case of leptin. To analyze the means, it was used the One Way ANOVA and Pos Hoc Bonferroni. To investigate the relationship between leptin and cardiometabolic risk factors, it was utilized the linear correlation test of Pearson. The analyses were performed with SPSS version 17.0 program, considering the significance level of 5%. **Results:** The mean of leptin in the sample was 22.98 ± 10.8 ng/mL. Leptin was associated with female sex, adolescence, increased waist circumference (WC), high systolic blood pressure, elevated TG, hyperinsulinemia, insulin resistance and metabolic syndrome. The majority of cardiometabolic risk factors except CT, LDL-c and TG levels, had higher means in the last quartile of leptin, while the mean of HDL-c was lower. In female sex and teenager age range, the average value of leptin was associated with a greater number of factors. Leptin showed moderate correlation with body mass index (BMI), WC and HOMA-IR. **Conclusion:** Leptin can be considered as markers of cardiometabolic risk in overweight children and adolescents.

Keywords: leptin, metabolic syndrome X, cardiovascular diseases, child, adolescent, obesity.

1. Introdução

A obesidade se tornou um grave problema de saúde pública, apresentando-se como uma verdadeira epidemia mundial em todas as faixas etárias, acarretando o aparecimento de alterações cardiovasculares e metabólicas em idade precoce[1]. E os mecanismos fisiopatológicos que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas em obesos são complexos e multifatoriais. Além dos fatores de risco cardiometabólicos convencionais, como hipertensão arterial e colesterol elevado, tem-se estabelecido que as adipocinas, como a leptina, têm papel no desenvolvimento da aterosclerose e do diabetes *mellitus* tipo 2[2,3].

A leptina é uma proteína com função reguladora em vários sistemas do organismo, bem como no balanço energético via ação hipotalâmica[4], atuando na redução do apetite e no controle do peso corporal. Em indivíduos obesos, tem-se encontrado hiperleptinemia, o que sugere uma insensibilidade à leptina endógena ou uma deficiência no sistema de transporte desta na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina[5].

As evidências sugerem que níveis plasmáticos elevados de leptina estão associados a diversos fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes, como o índice de massa corporal e circunferência abdominal aumentados, insulinemia de jejum elevada, resistência insulínica, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial sistêmica[6].

Os achados na literatura sobre a associação entre leptina e alterações lipídicas são divergentes. Misra *et al.*[7] não encontraram associação significativa entre leptina e os valores de lipídeos, enquanto outros demonstraram que há correlação, porém com diferentes relações para cada uma das frações lipídicas[8-12].

Em crianças obesas verificou-se que a concentração desse hormônio foi significativamente mais elevada quando relacionado aos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica e triglicerídeos aumentados[13], fatores estes envolvidos no processo aterosclerótico.

A disfunção endotelial, uma manifestação subclínica da aterosclerose, está presente precocemente nas crianças e adolescentes obesos, evidenciada através do aumento do espessamento médio-intimal da carótida [14]. Segundo Giuliano *et al.*[14], na I Diretriz de Prevenção

da Aterosclerose na Infância e Adolescência, esta disfunção parece ter uma relação mais forte com os níveis de leptina sérica do que com a intensidade da obesidade.

Desta forma, acredita-se que a resistência à leptina possa ser um componente importante da síndrome metabólica (SM)[10,15] e um provável marcador de risco de doença coronariana[10,16,17].

A divergência entre os achados na literatura sobre a associação entre a leptina e os fatores de risco cardiometabólicos e a escassez de trabalhos que envolvam crianças e adolescentes obesos justificam a importância deste estudo. Desta forma, objetiva-se investigar a relação entre a leptina e os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso.

2. Métodos

Estudo transversal realizado no Centro de Obesidade Infantil (COI) no período de abril/2009 a abril/2010. O COI é o serviço de referência do município de Campina Grande/PB para atendimento a crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade, encaminhados pelas Unidades Básicas de Saúde da Família, sendo formado por equipe multiprofissional que inclui endocrinologista, pediatra, nutricionistas, psicóloga, enfermeiras, farmacêuticos, assistente social e preparador físico.

A amostra por conveniência foi composta por crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com sobrepeso/obesidade avaliadas durante o período da pesquisa. Neste período, compareceram 204 crianças e adolescentes no COI, sendo excluídos quatro participantes, dois por uso de corticóide, uma por ter diabetes e um por ter o diagnóstico de hepatite no momento da coleta, perfazendo um total de 200 indivíduos avaliados. Considerando que esta amostra representa as crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso atendidos pela demanda dos serviços de saúde do município, calculou-se o tamanho da amostra ideal através do Statcalc do Epi info, para se verificar a representatividade do número estudado. Para tanto, levantou-se inicialmente a população entre 2 e 19 anos cadastrados no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) em 2008 que correspondeu a 65.980 (Brasil, 2009). Considerou-se uma prevalência de sobrepeso e

obesidade de 25% (SILVA et al., 2005), e de SM de 42% em crianças e adolescentes brasileiras com esta condição (BUFF et al., 2007), perfazendo um total de 194 crianças e adolescentes, após acréscimo de 20% de eventuais perdas.

Os dados antropométricos (peso, estatura e circunferência abdominal) foram verificados em duplicata, por pesquisadores previamente treinados, sendo considerado o valor médio das duas aferições. Para obtenção do peso, utilizou-se uma balança digital tipo plataforma da marca Welmy®, com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg. A estatura foi aferida através de um estadiômetro da marca Tonelli® com precisão de 0,1 cm e a circunferência abdominal (CA) com fita métrica inelástica da marca Cardiomed®, com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a borda superior da crista ilíaca e o último rebordo costal. Durante a aferição, o indivíduo encontrava-se com roupas leves e foram seguidos os procedimentos preconizados pela OMS[18].

Para a classificação do estado nutricional, calculou-se o índice de massa corporal (IMC) e, conforme as recomendações do *Centers of Disease Control and Prevention*, foram utilizadas as seguintes categorias: sobrepeso (85≤IMC<95), obesidade (percentil 95≤IMC<97) e obesidade acentuada (IMC ≥ percentil 97)[19].

Foram realizadas três medidas da pressão arterial com intervalo aproximado de dois minutos, de acordo com o método estabelecido nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial[20], com esfigmomanômetro de mercúrio da marca Tycos®, usando-se manguitos de tamanhos adequados. A média das duas últimas medidas foi considerada como as pressões sistólica e diastólica.

A coleta sanguínea foi realizada após 12 horas de jejum, no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual da Paraíba (LAC/UEPB). O colesterol total (CT), a lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein* – HDL-c), os triglicerídeos (TG) e a glicemia de jejum foram avaliados através do método colorimétrico enzimático, em equipamento automático (Modelo BioSystems 310), de acordo com as recomendações do fabricante do kit Labtest®. Para o cálculo da lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein* – LDL-c), foi utilizada a fórmula de *Friedewald*: LDL-c = CT – HDL-c – TG/5, válida para valores de TG menores que 400mg/dL. Foram considerados como valores de referência os adotados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência[14].

A insulina foi mensurada através do método de quimioluminescência, em equipamento automatizado IMMULITE 1000 (SIEMENS®) e a leptina por radioimunoensaio com o kit

Millipore corporation. Como critério para diagnóstico da resistência insulínica, foi utilizado o índice HOMA-RI ≥ 2,5[21].

Foram considerados como fatores de risco cardiometabólicos: obesidade acentuada (IMC ≥ percentil 97)[19], CA ≥ percentil 90, com limite máximo de 88 cm para meninas e 102 cm para os meninos[22,23], PA sistolica e/ou diastolica ≥ percentil 90[24]; CT ≥ 170mg/dL[14], LDL-c ≥ 130mg/dL[14], TG ≥ 130mg/dL[14] e HDL-c < 45mg/dL[14]; glicemia de jejum ≥ 100mg/dL[14]; HOMA-RI ≥ 2,5[21] e insulina ≥ 15 mU/ mL[14].

O diagnóstico da SM, caracterizada por um conjunto de FRCM, foi realizado através dos critérios recomendados pela NCEP/ATPIII[23], adaptados para faixa etária, que considera a presença de pelo menos três destes critérios: CA igual ou acima do percentil 90 para sexo, idade e raça; triglicerídeos ≥ 100 mg/dL e/ou HDL-c < 45 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 100mg/dL, pressão sistólica e/ou diastólica acima ou no percentil 90 para o sexo, estatura e idade. Ressalta-se a diferença entre os pontos de corte adotados para o TG. Para a SM, considera-se elevado o valor de TG ≥ 100 mg/dL e, enquanto fator de risco cardiometabólico, a hipertrigliceridemia está presente quando TG ≥ 130 mg/dL.

Os dados foram apresentados através de proporções, médias e desvios-padrão (DP) e em quartis, no caso da leptina. Para análise da média de leptina de acordo com o sexo, faixa etária e fatores de risco cardiometabólicos e de seu valor médio, levando em consideração a faixa etária ou o sexo e a presença ou não dos fatores de risco cardiometabólicos, foi utilizado o teste ANOVA One Way e, quando necessário, o teste Pos Hoc de Bonferroni.

Esses mesmos testes foram utilizados para comparação dos valores médios dos fatores de risco cardiometabólicos distribuídos nos quartis da leptina. Para avaliação da associação entre a leptina e os FRCM, foi utilizado o teste de correlação de Pearson. As análises foram realizadas através da versão 17.0 do programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, EUA). Foi considerado um nível de significância de 5%.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba sob o número do CAAE 0040.0.133.000-08. Os dados foram coletados após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por parte dos pais e/ou responsáveis.

3. Resultados

Das 200 crianças e adolescentes avaliados, a maioria era adolescente e tinha obesidade acentuada. Dentre os FRCM, o HDL alterado foi o mais prevalente e a glicemia elevada a menos frequente (Tabela 1).

Tabela 1 – Análise descritiva de 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010.

Variáveis	**n**	**%**	**Variáveis**	**n**	**%**
Sexo			**CT (mg/dL)**		
Masculino	71	35,5	Elevado	78	39,0
Feminino	129	64,5	Normal	122	61,0
Faixa etária			**LDL (mg/dL)**		
2-5 anos	19	9,5	Elevado	28	14,0
6-9 anos	54	27,0	Normal	172	86,0
10-18 anos	127	63,5			
Cor			**HDL (mg/dL)**		
Branca	74	37,0	Baixo	161	80,5
Não-Branca	126	63,0	Normal	39	19,5
Renda			**TG (mg/dL)**		
≤ 2 Salários mínimos	113	59,2	Elevado	71	35,5
> 2 Salários mínimos	78	40,8	Normal	129	64,5
Estado nutricional			**Glicemia (mg/dL)**		
Sobrepeso (85≥IMC<95)	31	15,5	Elevada	3	1,5
Obesidade (IMC≤95)	36	18,0	Normal	197	98,5
Obesidade Acentuada (IMC≥97)	133	66,5			
CA (cm)			**Insulina (**mU/ mL)		
Alterada	160	80,0	Elevada	51	25,5
Normal	40	20,0	Normal	149	74,5
PAS (mmHg)			**RI**		
Elevada	76	38,0	Presente	84	42,0
Normal	124	62,0	Ausente	116	58,0
PAD (mmHg)			**SM**		
Elevada	130	65,0	Presente	97	48,5
Normal	70	35,0	Ausente	103	51,5

A média de leptina da amostra foi de 22,98 ± 10,8 ng/mL. Quando avaliada por sexo, faixa etária e fatores de risco cardiometabólicos, verificou-se que as médias foram significativamente maiores nos seguintes grupos: sexo feminino, adolescentes, CA aumentada, PAS elevada, TG elevado, hiperinsulinêmicos e portadores de resistência insulínica e SM (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores médios, desvio-padrão e intervalo de confiança de leptina de acordo com os fatores de risco cardiometabólicos, em 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010.

Variáveis	Leptina Média ± DP (IC 95%)	*p*	Variáveis	Leptina Média ± DP (IC 95%)	*p*
Sexo		0,007	**CT (mg/dL)**		0,786
Masculino	20,2 ± 10,4 (17,8-22,9)		Elevado	22,7 ± 10,1 (20,4 – 25,0)	
Feminino	24,5 ± 10,7 (22,6-26,3)		Normal	23,1 ± 11,2 (21,1 – 25,1)	
Faixa Etária		0,000	**HDL (mg/dL)**		0,084
2-5 anos	20,0 ±10,2 (15,0-24,9)		Baixo	23,6 ± 11,2 (21,9-25,4)	
6-9 anos	16,7 ± 7,4 (14,7-18,7)	[a]0,030	Normal	20,3 ± 8,0 (17,7-23,0)	
10-18 anos	26,3 ±10,8 (24,4-28,2)	[b]0,000			
Estado Nutricional		0,301	**LDL (mg/dL)**		0,615
Sobrepeso	20,4 ± 9,2 (17,0-23,7)		Elevado	24,0 ± 10,1 (20,0 – 27,8)	
Obesidade	22,6 ±8,5 (19,7-25,5)		Normal	22,8 ± 10,9 (21,2 – 24,5)	
Obesidade Acentuada	23,7 ± 11,6 (21,7-25,7)				
CA (cm)		0,013	**TG (mg/dL)**		0,027
Aumentada	24,0 ± 11,3 (22,2-25,7)		Elevado	25,2 ± 9,9 (22,9-27,6)	
Normal	19,2 ±7,4 (16,8-21,6)		Normal	21,7 ± 11,0 (19,8-23,7)	
Glicemia (mg/dL)		0,499	**Insulina (mUI/ mL)**		0,000
Elevada	18,8 ± 9,8 (-5,5-43,1)		Elevado	30,7± 12,0 (27,4-34,1)	
Normal	23,0 ±10,8 (21,5-24,6)		Normal	20,3± 9,0 (18,9-21,8)	
PAS (mmHg)		0,008	**RI**		0,000
Elevada	25,5 ± 13,1 (22,5-28,5)		Presente	28,7 ± 11,3 (26,3-31,2)	
Normal	21,4 ± 8,7 (19,8-23,0)		Ausente	18,8 ± 8,1 (17,3-20,3)	
PAD (mmHg)		0,204	**SM**		0,005
Elevada	22,3 ± 10,2 (20,5-24,0)		Presente	25,2± 12,4 (22,6-27,7)	
Normal	24,3 ±11,6 (21,5-27,0)		Ausente	21,0± 8,4 (19,3-22,6)	

[a] Diferença entre o grupo de 10-18 anos e o de 2-5 anos; [b] diferença entre o grupo de 10-18 anos e o de 6-9 anos.

Quando avaliado o valor médio da leptinemia, de acordo com a presença dos fatores de risco cardiometabólicos, estratificados por sexo e faixa etária, verificou-se que o sexo feminino apresentou maior média de leptina e maior número de associações com FRCM, quando comparado ao sexo masculino. Quanto à faixa etária, os adolescentes apresentaram maiores médias de leptina em todos os FRCM, quando comparados ao grupo de 2 a 9 anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores médios, desvio-padrão e intervalo de confiança de leptina por sexo e faixa etária, de acordo com os fatores de risco cardiometabólicos, 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, Campina Grande-PB, 2009-2010.

Variáveis	**Leptina**							
	Masculino		**Feminino**		**2 a 9 anos**		**10 a 18 anos**	
	Média ± DP (IC)	***p***	**Média ± DP (IC)**	***p***	**Média ± DP (IC)**	***p***	**Média ± DP (IC)**	***p***
Estado Nutric.								
Sobrepeso	15,4±7,7 (7,3-23,5)	0,466	21,5±9,2 (17,7-25,3)	0,205	12,5±3,8 (7,7-17,2)	0,338	21,9±9,2 (18,2-25,6)	0,013
Obesidade	19,3±9,6 (11,2-27,4)		23,5±8,0 (20,4-26,7)		18,5±6,3 (13,1-23,8)		23,8±8,8 (20,4-27,2)	[a]0,024
Obes.acentuada	20,8±10,7 (18,0-23,7)		25,7±11,8 (23,0-28,4)		17,9±8,4 (15,7-20,0)		28,5±11,7 (25,7-31,2)	
CA		0,063		0,012		0,086		0,007
Aumentada	21,0±10,5(18,3-23,6)		25,8±11,3 (23,5-28,1)		18,2±8,4 (16,1-20,4)		27,5±11,4 (25,2 - 29,8)	
Normal	13,3±4,8(8,8-17,7)		20,4±7,3 (17,8-23,0)		13,7± 3,2 (11,5-15,9)		21,3 ± 7,6 (18,4 - 24,2)	
PAS		0,444		0,006		0,343		0,004
Elevada	21,4±11,7 (16,8-26,1)		27,7±13,3 (23,9-31,6)		16,2 ±7,1 (13,0 - 19,3)		29,3 ±13,1 (25,8 - 32,9)	
Normal	19,5±9,5 (16,6-22,4)		22,4±8,1 (20,6-24,2)		18,2 ±8,4 (15,8 - 20,5)		23,7 ± 8,3 (21,7 - 25,6)	
PAD		0,971		0,267		0,024		0,803
Elevada	20,2±10,6 (17,2-23,1)		23,6±9,8 (21,4-25,8)		16,0 ±7,5 (13,9 - 18,2)		25,9 ± 9,9 (23,7 - 28,1)	
Normal	20,3±9,9 (15,5-25,1)		25,7±11,9 (22,4-29,1)		20,5 ±8,5 (16,9 - 23,9)		26,4 ±12,6 (22,6 - 30,2)	
CT		0,593		0,403		0,921		0,937
Elevado	21,1±10,0 (17,0-25,1)		23,5±10,1 (20,7-26,3)		17,4 ±8,4 (14,3 - 20,5)		26,2 ± 9,6 (23,4 - 29,0)	
Normal	19,7±10,6 (16,5-22,9)		25,1±11,1 (22,6-27,6)		17,6 ±7,8 (15,2 - 20,0)		26,0 ±11,7 (23,4 - 28,6)	
HDL		0,803		0,017		0,686		0,047
Baixo	20,1±10,7 (17,2-22,9)		25,6±11,0 (23,4-27,7)		17,3 ±8,1 (15,2 - 19,5)		26,9 ±11,3 (24,8 - 29,2)	
Normal	20,9±8,7 (15,6-26,1)		20,0±7,8 (16,8-23,1)		18,3 ±7,9 (14,2 - 22,3)		21,9 ± 8,0 (18,3 - 25,4)	
LDL		0,724		0,705		0,785		0,918
Elevado	21,3±11,8 (12,8-29,8)		25,3±9,0 (20,8-29,8)		16,8 ± 7,6 (9,7 - 23,8)		26,3 ± 9,8 (21,9 - 30,8)	
Normal	20,0±10,2 (17,4-22,6)		24,3±10,9 (22,2-26,4)		17,6 ±8,1 (15,6 - 19,6)		26,0± 11,2 (23,9 - 28,2)	
TG		0,021		0,273		0,906		0,042
Elevado	24,0±9,5 (20,1-28,0)		25,9±10,2 (22,8-28,9)		17,4 ±6,3 (14,5 - 20,2)		28,5 ± 9,3 (25,9 - 31,2)	
Normal	18,1±10,3 (15,1-21,2)		23,7±10,9 (21,3-26,1)		17,6 ±8,7 (15,2 - 20,0)		24,5± 11,6 (21,9 - 27,1)	
Glicemia		0,989		0,390		0,248		0,791
Elevada	20,4		18,0±13,7(-105,2-141,2)		8,3		24,0 ± 5,2 (-22,3 - 70,4)	
Normal	20,2±10,4 (17,7-22,7)		24,5±10,6 (22,7-26,4)		17,7 ± 8,0(15,8 - 19,6)		26,1 ± 11,0(24,2 - 28,1)	
Insulina		0,000		0,000		0,001		0,000
Elevada	28,7±11,1 (23,0-34,4)		31,7±12,4 (27,3-36,0)		25,9 ± 1,7(1,61 - 35,7)		31,6 ±11,9 (27,9 - 35,3)	
Normal	17,5±8,6 (15,2-19,9)		21,8±8,7 (20,1-23,6)		16,5 ± 6,9(14,8 - 18,2)		23,3 ± 9,2 (21,2 - 25,3)	
RI		0,000		0,000		0,001		0,000
Presente	26,3±11,6 (21,7-30,9)		28,8±11,0 (26,9-32,8)		24,0±10,1(18,2 - 29,9)		29,7± 11,4 (26,9 - 32,4)	
Ausente	16,4±7,4 (14,2-18,7)		20,2±8,2 (18,2-22,1)		16,0 ±6,7 (14,3 - 17,8)		21,7 ± 8,6 (19,4 - 23,9)	
SM		0,272		0,002		0,184		0,000
Presente	21,4±11,0 (17,9-25,0)		27,6±12,7 (24,2-31,0)		16,1± 7,8 (13,3 - 18,9)		29,6 ±11,9 (26,6 - 32,5)	
Ausente	18,7±9,4 (15,3-22,1)		21,9±7,8 (20,0-23,7)		18,7± 8,1 (16,1 - 21,2)		22,4 ± 8,4 (20,3 - 24,5)	

[a] Diferença entre o grupo com obesidade acentuada e o grupo com sobrepeso.

Os valores médios dos FRCM comportaram-se de maneira diferente de acordo com o quartil de leptina. Observou-se que a maioria dos FRCM, exceto CT, LDL e TG, aumentaram suas médias à medida que o quartil de leptina se elevou. Já o HDL apresentou o comportamento contrário, reduzindo-se. Só não foram encontradas diferenças significativas para CT, LDL, HDL e glicemia ($p > 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 – Valores médios e desvio-padrão dos fatores de risco cardiometabólicos de acordo com os quartis de leptina de 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010.

Variáveis	**Leptina**				***p***
	Q 1 < 15,2	**Q 2 15,2 – 22,0**	**Q 3 22,1 – 29,6**	**Q 4 > 29,6**	
	Média (DP) IC	**Média (DP) IC**	**Média (DP) IC**	**Média (DP) IC**	
Idade (anos)	9,18 (3,50)	10,76 (3,91)	11,17 (3,68)	13,26 (2,90)	0,000[a]
	8,19 – 10,18	9,65 – 11,87	10,11 – 12,23	12,45 – 14,08	
IMC	24,07 (3,31)	26,03 (3,20)	27,22 (3,73)	31,58 (4,51)	0,000[b]
	23,13 – 25,01	25,10 – 26,96	26,15 – 28,30	30,31 – 32,85	
CA (cm)	76,54 (10,35)	83,21 (11,53)	85,22 (10,28)	96,93 (11,70)	0,000[c]
	73,60 – 79,49	79,93 – 86,48	82,27 – 88,18	93,64 – 100,23	
PAS (mmHg)	104,46 (11,78)	106,34 (12,21)	107,11 (10,60)	114,16 (11,19)	0,000[d]
	101,11 – 107,81	102,87 - 109,81	104,06 – 110,15	111,01 – 117,31	
PAD (mmHg)	70,59 (8,37)	71,34 (10,67)	71,62 (9,35)	76,29 (10,53)	0,015[e]
	68,21 – 72,97	68,31 – 74,37	68,93 – 74,31	73,33 – 79,26	
CT (mg/dL)	167,86 (31,44)	156,02 (30,69)	164,82 (42,11)	162,33 (39,91)	0,416
	158,92 – 176,80	147,30 – 164,74	152,72 – 176,91	151,11 – 173,56	
LDL (mg/dL)	105,46 (26,50)	94,70 (26,76)	98,90 (32,62)	96,25 (32,28)	0,282
	97,93 – 112,99	87,09 – 102,31	89,53 – 108,27	87,18 – 105,33	
HDL (mg/dL)	40,00 (7,97)	39,74 (10,38)	37,49 (7,64)	36,82 (8,98)	0,181
	37,73 – 42,27	36,79 – 42,69	35,29 – 39,69	34,30 – 39,35	
TG (mg/dL)	111,98 (51,31)	107,3 (59,65)	138,37 (69,93)	146,33 (74,27)	0,005[f]
	97,40 – 126,56	90,35 – 124,25	118,28 – 158,46	125,44 – 167,22	
Glicemia	8,96 (7,68)	80,38 (8,18)	80,98 (8,14)	83,02 (6,31)	0,322
(mg/dL)	78,78 – 83,14	78,05 – 82,71	78,64 – 83,32	81,24 – 84,80	
HOMA	1,56 (1,06)	1,74 (1,06)	2,83 (1,45)	3,61 (2,20)	0,000[g]
	1,25 – 1,86	1,25 – 1,86	2,42 – 3,25	3,00 – 4,23	
Insulina	7,77 (5,37)	8,66 (5,02)	14,11 (7,29)	17,57 (10,43)	0,000[h]
(mU/ mL)	6,24 – 9,29	7,23 – 10,09	12,02 – 16,21	14,63 – 20,50	

[a] Diferenças entre os quartis 4 com 1, 2 e 3; e entre o 1 e o 3; [b] diferença entre os quartis 4 com 1, 2 e 3; e entre o 1 e o 3; [c] diferença entre os quartis 1 e 2; 1 e 3; e 4 com 1, 2 e 3; [d] diferença entre os quartis 4 com 1, 2 e 3; [e] diferença entre os quartis 1 e 4; [f] diferença entre os quartis 1 e 4; e 2 e 4; [g] diferença entre os quartis 3 com 1 e 2; e 4 com 1 e 2.

A leptina apresentou correlação com a maioria dos fatores de risco cardiometabólicos (Tabela 5).

Tabela 5 - Valores do coeficiente da correlação de Pearson entre leptina e fatores de risco cardiometabólicos em 200 crianças e adolescentes com excesso de peso. Centro de Obesidade Infantil, ISEA, Campina Grande-PB, 2009-2010.

Variáveis	Idade	IMC	CA	PAS	PAD	HOMA
Leptina r	0,362	0,593	0,554	0,328	0,148	0,587
***p* bicaudal**	0,000	0,000	0,000	0,000	0,037	0,000
Variáveis	CT	LDL	HDL	TG	Insulina	Glicemia
Leptina r	- 0,033	- 0,090	- 0,170	0,220	0,585	0,102
***p* bicaudal**	0,647	0,207	0,016	0,002	0,000	0,152

4. DISCUSSÃO

Atualmente, a obesidade tem sido considerada uma condição caracterizada por um baixo grau de inflamação crônica, detectada pela elevação de várias substâncias sintetizadas pelos adipócitos nesses indivíduos - as adipocinas, como o hormônio leptina[25].

No presente estudo, a média da leptina na amostra, apesar de não existir um ponto de corte bem estabelecido na literatura para esta variável, apresentou-se acima da adotada por Feitosa[26], que considerou normal o valor entre 0,1 e 19,7 ng/mL (Kit LINCO *Research),* e a verificada por outros autores que avaliaram crianças e adolescentes, independente do estado nutricional, variando de 8,3 a 15,89 ng/mL[11,27,28]. Possivelmente, o prsente estudo apresentou uma maior média de leptina porque excluiu os eutróficos e incluiu adolescentes na amostra, diferentemente dos demais.

Os níveis de leptina estiveram correlacionados positivamente com o IMC e com a CA, reforçando a hipótese da presença da resistência à leptina em indivíduos obesos. Independentemente da composição corporal inicial, valores aumentados de leptina predispõem ao aumento progressivo do IMC e da porcentagem de gordura em crianças[29], sendo considerado um marcador da obesidade e das alterações metabólicas relacionadas[10, 12,17]. A relação entre os níveis de leptina e fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso sugerem participação desta condição nutricional no processo que culmina com o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas.

Em um estudo japonês[30], que avaliou uma população geral de indivíduos entre 6 e 12 anos, verificou-se que a leptina foi o marcador mais sensível para predizer o acúmulo de fatores de risco cardiovasculares em obesos, eutróficos e na amostra completa, bem como da presença de SM em crianças obesas e em todos os avaliados.

A elevada concentração de leptina tem sido considerada como fator de risco independente para doença coronariana. A leptina é aterogênica e exerce muitos efeitos cardiovasculares adversos, como disfunção endotelial, *stress* oxidativo, estimulação da inflamação e agregação plaquetária, além da hipertrofia ou proliferação das células musculares lisas. Também ativa o sistema nervoso simpático, atuando na contratilidade cardíaca e vascular[17].

Vários autores encontraram níveis de leptina significativamente mais elevados no sexo feminino[9,10,12,27]. Na infância e adolescência, há diferença das concentrações plasmáticas de leptina entre os sexos: nas meninas, os níveis de leptina aumentam progressivamente de acordo com a idade, fato justificado pelo ganho de massa gorda durante a puberdade, assim como sua distribuição específica no corpo feminino, propiciando aumento das concentrações de leptina. Já nos meninos, foi observada uma diminuição progressiva, possivelmente atribuída ao aumento de massa magra em relação à massa gorda[31], além da correlação negativa entre testosterona e os níveis de leptina[32]. Esse fato é reforçado pela presente pesquisa que encontrou valores de leptina superiores no sexo feminino e em adolescentes.

Além disso, no sexo feminino, valores médios de leptina se associaram a um maior número de FRCM que nos meninos. Um estudo brasileiro, ao avaliar meninas adolescentes, encontrou correlação entre leptina e colesterol total, peso, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril e percentual de gordura corpórea[33].

O presente estudo corrobora os dados da literatura em relação às variações da leptina com a idade[12,34], sugerindo que, quanto maior a idade, maiores são os níveis de leptina. Poveda *et al.*[27], verificaram que a leptina apresentou uma tendência a aumentar, para ambos os sexos, na faixa etária de 11-12 anos e a reduzir no grupo de 13-15 anos, porém com diferença significativa apenas entre os grupos de 5-6 e 11-12 anos. No presente estudo, o valor da leptina em adolescentes apresentou associação a um maior número de FRCM, sugerindo que o acréscimo na idade predispõe ao aumento do risco cardiometabólico.

A relação entre leptina e perfil lipídico é controversa na literatura. No entanto, corroborando esta pesquisa, a hipertrigliceridemia é descrita como a alteração lipídica mais associada à hiperleptinemia[9-12,35], tanto em estudos com grupos envolvendo obesos e eutróficos quanto naqueles de base populacional. Sudi *et al.*[36] sugeriram que os níveis de triglicerídeos explicam 38% da variação na leptina. Poveda *et al.*[27] constataram associação entre os triglicerídeos e a leptina apenas nas meninas, fato este não observado neste estudo.

A relação entre os níveis plasmáticos de leptina e insulina é complexa e pode ser bidirecional[37]. A leptina possivelmente está relacionada à sensibilidade à insulina, sendo verificada uma associação inversa, isto é, quanto menor a sensibilidade à insulina (resistência à insulina), maior o nível de leptina. Porém, ainda não está esclarecido se a leptina tem um efeito direto sobre a sensibilidade à insulina ou se é apenas um marcador de obesidade e desordens

relacionadas. Programas de intervenção para obesidade mostraram que, após a perda de peso, a redução dos níveis de leptina foi diretamente relacionada com a redução dos níveis de insulina[38], porém esta relação deve ser melhor compreendida, já que indivíduos obesos apresentam níveis elevados desses dois hormônios.

No que concerne à hipertensão arterial (HA), o mecanismo pelo qual a leptina a predispõe não é totalmente esclarecido. Acredita-se que este hormônio aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, a reabsorção de sódio e água e, consequentemente, aumenta o débito cardíaco, a resistência vascular periférica e a PA[39], o que justifica a correlação encontrada entre leptina e PAS e PAD.

A partir do exposto, verifica-se que a leptina esteve associada aos mais diversos fatores de risco cardiometabólicos, corroborando outros autores que afirmam que a resistência à leptina possa ser um componente importante da síndrome metabólica[10,15].

Desta forma, intervenções para a redução da leptina circulante podem conferir efeitos protetores cardiovasculares em obesos[40]. E segundo Marchi-Alves *et al*[41], identificar as adaptações na leptinemia pode gerar subsídios para estratégias clínicas e em saúde pública.

É válido salientar que, até o momento, não foi encontrado outro estudo que avaliasse a relação da leptina com tantos fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes com excesso de peso, numa ampla faixa etária, como aqui enfocado.

No entanto, pelo fato deste estudo apresentar desenho transversal, não é possível estabelecer relações de causalidade da leptina com os FRCM. Assim, verifica-se a necessidade de desenvolver estudos prospectivos, podendo representar um avanço importante na elucidação dos mecanismos envolvidos entre o hormônio leptina e as alterações cardiometabólicas, servindo de embasamento para futuras intervenções terapêuticas.

5. CONCLUSÃO

A leptina esteve associada, na amostra estudada, a vários fatores de risco cardiometabólicos. Esta relação diferenciou-se de acordo com o sexo e faixa etária, sendo

observado o maior número de associações nas meninas e nos adolescentes.

No presente estudo, o nível de leptina plasmática mostrou-se como indicador valioso de distúrbios clínicos compatíveis com o processo cardiometabólico em crianças e adolescentes. Sendo assim, é importante a monitorização clínico-laboratorial de crianças e adolescentes e a utilização da leptina como um marcador de risco cardiovascular e para o diabetes *mellitus* não insulino-dependente.

REFERÊNCIAS

1. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2009;119:628-47.

2. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Dunstan DW et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkersin adolescents. The Journal of Pediatrics. 2011.

3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab. 2008;34:2-11.

4. Hermsdorff, HHM, Vieira, MAM; Monteiro, JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. Rev. Nutr.2006; 19(3): 369-79.

5. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CVJ. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(2):273-9.

6. De Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. J Pediatr. 2007; 83(2):181-5.

7. Misra A, Arora N, Mondal S, Pandey RM, Jailkhani B, Peshin S, et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian subjects. Diabetes Nutr Metab. 2001;14:18-26.

8. Tamer L, Ercan B, Unlu A, Sucu N, Pekdemir H, Eskandari G, et al. The relationship between leptin and lipids in atherosclerosis. Indian Heart J. 2002;54:692- 96.

9. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. Obes Res. 2003;11(9):1124-30.

10. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metabolic Disord. 2004;28(4):470-5.

11. Retnakaran R, Zinman B, Connely PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. J Pediatr. 2006;148(2):176-82.

12. Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PSN. Serum leptin levels in obese indian children: relation to clinical and biochemical parameters. Indian pediatrics. 2007;44(17):257-262.

13. Hamidi A, Hossein F, Alireza M, Ramin H, Pantea E, Bagher L. Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children. Indian J Pediatr. 2006;73(7):593-6.

14. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FAH et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq. Bras. Cardiol. [online]. 2005;85(6):3-36.

15. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(1):13-8.

16. Dubey L, Zeng HS, Wang HJ, Liu RY. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2008;16(2):124-8.

17. Wallace AM, Mcmahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland coronary prevention study. Circulation 2001; 104(25):3052-6.

18. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical series report 854. Geneva: WHO; 1995.

19. Centers of Disease Control and Prevention (CDC) table for calculated body mass index values for selected highs and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistc in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001. Disponível em: htpp://www.cdc.gov/growthcharts.

20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol. 2007; 89(3): 24-79.

21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol. 2010: 13(1).

22. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(9): 1466-72.

23. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) Worldwide Definition of Metabolic Syndrome Disponível em:http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429. Acesso em 24 de outubro de 2010.

24. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Circulation. 2002;106:3143-421.

25. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. J Clin Invest. 2005;115:1111-9.

26. Feitosa ACR, Mancini MC, Cercato C, Villares SM. Halpen A. Relação Entre o Perfil Metabólico e Níveis de Leptina em Indivíduos Obesos. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51(1):59-64.

27. Poveda E, Callas NE, Baracaldo CM, Castillo C, Hernández P. Leptin levels in school age children associated with antropometric measurements anf lipid profiles. Biomedica. 2007;27(4):505-14.

28. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyoerhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflamation in obese prepubertal children. Metabolism, 2006; 55(1): 72-7.

29. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(3): 948-54.

30. Yoshinaga M, Sameshima K, Tanaka Y, Wada A, Hashiguchi J, Tahara H, Kono Y. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. Circ J.2008; 72(11): 1874-8.

31. Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potencial biomarker for childhood obesity? Clin Biochemistry. 2006; 39: 1047-56.

32. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonodal hormones, and pubertal stage. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(9):2849-55.

33. Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição Corpórea, Alterações Bioquímicas e Clínicas de Adolescentes com Excesso de Adiposidade. Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 464-72.

34. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MAN. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children.J Pediatr.2009; 85(3): 261-8.

35. Platat C, Wagner A, Klumpp T, Schweitzer B, Simon C. Relationships of physical activity with metabolic syndrome features and low-grade inflammation in adolescents. Diabetologia. 2006; 49(9): 2078-85.

36. Sudi K, Gallistl S, Trobunger M *et al.* Insulin and insulin resistance index are not independent determinants for the variation in leptin in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000; 13: 923-32.

37. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM, Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-The Taipei Children Heart Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 Oct; 24(10): 1265-71.

38. Zimmet P, Collins V, de Courten M, Hodge AM, Collier GR, Dowse GK, *et al*. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Int J Obes 1998; 21(3):171-7.

39. Kshatriya S, Liu K, Salah A, Szombathy T, Freeman R H, Reams G P, Spear R M, Villarreal D. Obesity Hypertension: The Regulatory Role of Leptin. International Journal of Hypertension. 2011; 1-8.

40. Davidhizar R, Shearer R. Assisting patients to maintain a healthy blood pressure. J Pract Nurs. 2004;54(3):5-8.

41. Marchi-Alves LM, Nogueira MS, Mendes IAC, Godoy S. Leptina, hipertensão arterial e obesidade: importância das ações de enfermagem. Acta Paul Enferm. 2010;23(2):286-90.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância das do enças cardiovasculares no contexto da saúde pública, bem como a magnitude da obesidade e complicações para o indivíduo, a sociedade e os gestores são elementos que permeiaram a iniciativa de investigar um novo biomarcador que possa melhorar a predição de risco global de doença cardiovascular - a leptina, avaliando a sua associação com fatores de risco cardiometabólicos (FRCM) e com a síndrome metabólica (SM).

Na análise dos resultados, observou-se que a leptina esteve associada a vários FRCM, principalamente ao excesso de peso, a resistência insulínica, a hipertrigliceridemia, a pressão sistólica e diastólica elevadas, bem como com a SM, sugerindo a sua importância como marcador de doença cardiovascular futura.

Essa relação diferenciou-se de acordo com o sexo e a faixa etária, sendo observado o maior número de associações no sexo feminino e nos adolescentes, além do valor da leptina ter sido significativamente mais elevado nestes dois grupos. Os nossos achados corroboram as evidências científicas e destacam a preocupante tendência de acréscimo da média desta adipocina e persistência de um perfil cardiometabólico desfavorável na vida adulta.

Embora não tenha sido verificada a associação da leptina com a hiperglicemia, a leptinemia esteve associada à hiperinsulinemia e à resistência insulínica, podendo ser considerada também uma preditora para o desenvolvimento do diabetes. Entretanto, uma necessidade gerada a partir da análise dos dados foi a realização de um estudo que tente estabelecer um ponto de corte para os níveis de leptina a ser adotado nos protocolos de avaliação do paciente obeso.

É válido salientar que o uso do delineamento transversal não permite estabelecer relações de causalidade da leptina com os fatores de risco, o que impossibilita detectar se a leptina é a responsável pelas alterações cardiometabólicas ou se a hiperleptinemia é uma consequência da presença destas. Além disto, é importante afirmar que estes resultados são referentes à população estudada, não podendo ser extrapolados para a população geral.

No presente estudo, o nível de leptina plasmática mostrou-se como indicador valioso de distúrbios clínicos compatíveis com o processo cardiometabólico em crianças e adolescentes. Sendo assim, é importante a monitorização clínico-laboratorial de crianças e adolescentes e a

utilização da leptina como um marcador de risco cardiovascular e para o diabetes *mellitus* não insulino-dependente.

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro AG; Cotta RMM; Ribeiro SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. Ciênc. saúde colet.2012;17(1):7-17.

2. Organização Mundial da Saúde (OMS) [homepage na Internet]. Conjunto de Acciones para Reducción Multifactorial de Enfermedades No Transmisibles (CARMEN) [acessado 2008 jul 1]. Disponível em: http://www.who.int/hpr/globalforum/regional.networks.shtml#CARMEN.

3. Santos MG; Pegorado M; Sandrini F; Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. Arq. Bras. Cardiol. 2008;90(4):301-8.

4. Kavey RA; Daniels SR; Lauer RM; Atkins DL; Hayman LL; Taubert K. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. Circulation. **2003;**107:1562-6.

5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Engl J Med 1998; 338:1650-6.

6. Mcmahan CA; Gidding SS; Malcom GT; Tracy RE; Strong JP; Mcgill HC JR. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. Pediatrics. 2006; 118:1447-55.

7. Mcgill HC JR; Mcmahan CA; Zieske AW. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20: 1998-2004.

8. PDAY Research Group: Relationship on atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Young Research Group. JAMA. 1990; 264: 3018-24.

9. Romanzini M, Reichert FF, Lopes AS, Petroski EL, Farias Júnior JC de. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes. Cad. Saúde Pública. 2008; 24(11): 2573-81.

10. Farias Júnior JC, Mendes JKF, Barbosa DBM. Associação entre comportamentos de risco à saúde em adolescentes. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum. 2007; 9:250-6.

11. Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG, Soares JF, Botter DA. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes. O estudo do coração de Belo Horizonte. Arq Bras Cardiol. 2006; 86:408-18.

12. Silva MAM, Rivera IR, Ferraz MRMT, Pinheiro AJT, Alves SWS, Moura AA, et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da Cidade de Maceió. Arq Brás Cardiol. 2005; 84:387-92.

13. Farias Júnior JC, Lopes AS. Comportamentos de risco relacionados à saúde em adolescentes. Rev Bras Ciênc Mov. 2004; 12:7-12.

14. Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Healy GN, Gomez-Martinez S, Diaz LE, Dunstan DW et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkersin adolescents. The Journal of Pediatrics. 2011.

15. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. Diabetes Metab.2008;34:2-11.

16. Rossetti MB, Britto RR, Norton RC. Prevenção Primária de Doenças Cardiovasculares na Obesidade Infantojuvenil: Efeito Anti-Inflamatório do Exercício Físico. Rev Bras Med Esporte. 2009; 15(6): 472-5.

17. Guimarães DED; Sardinha, FLC; Mizurini, DM; Carmo, MGT. Adipocinas: uma nova visão do tecido adiposo. Rev Nutr. 2007;20(5): 49-59.

18. Giuliano ICB, Caramelli B, Pellanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FAH et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. Arq. Bras. Cardiol. 2005;85(6):3-36.

19. Almeida CA, Pinho AP, Ricco RG, Elias CP. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. J Pediatr. 2007; 83(2): 181-5.

20. Misra A, Arora N, Mondal S, Pandey RM, Jailkhani B, Peshin S, et al. Relation between plasma leptin and anthropometric and metabolic covariates in lean and obese diabetic and hyperlipidaemic Asian Northern Indian subjects. Diabetes Nutr Metab. 2001;14:18-26.

21. Tamer L, Ercan B, Unlu A, Sucu N, Pekdemir H, Eskandari G, et al. The relationship between leptin and lipids in atherosclerosis. Indian Heart J. 2002;54:692- 96.

22. Steinberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. Obes Res. 2003;11(9):1124-30.

23. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, Caterson ID. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. Int J Obes Relat Metabolic Disord. 2004;28(4):470-5.

24. Retnakaran R, Zinman B, Connely PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. J Pediatr. 2006;148(2):176-82.

25. Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, Menon PSN. Serum leptin levels in obese indian children: relation to clinical and biochemical parameters. Indian pediatrics. 2007;44(17):257-262.

26. Neto AS; Bozza R; Ulbrich A; Mascarenhas LPG; Boguszewski MCS; Campos W. Síndrome metabólica em adolescentes de diferentes estados nutricionais Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(2): 104-9.

27. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH. National Heart, Lung and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NHI, 2002.

28. Hitsumoto T, Makahashi M, Lizuka T, Shirai K. Relationship between metabolic syndrome and early stage coronary atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2007;14:294-302.

29. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda, HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes. 1992;41:715-22.

30. Silveira D, Taddei JA, Escrivão MA, Oliveira FL, Ancona-Lopez F. Risk factors for overweight among Brazilian adolescents of low-income families: a casecontrol study. Public Health Nutr. 2006; 9 (4): 421-8.

31. Mello ED, Luft VC, Meyer F. Obesidade infantil: como podemos ser eficazes? J. Pediatr. 2004;80(3): 173-82.

32. Lavrador MSF, Abbes PT, Escrivão MAMS, Taddei JAAC. Riscos cardiovasculares em adolescentes com diferentes graus de obesidade. Arq Bras Cardiol 2011;96(3):205-11.

33. de Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. Clin Chem. 2008;54:945-55.

34. Lloyd LJ, Langley-Evans SC; McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. International Journal of Obesity. 2012;36, 1–11.

35. Melo TR, Jansen AK, Pinto RMC, Morales RR, Morales NM, Prado MM et al. Qualidade de vida de cuidadores de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Rev Esc Enferm USP. 2011; 45(2):319-26.

36. Del-Rio-Navarro BE, Valazquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Violante-Ortiz R, Fanghanel G, Perez-Sanchez L, et al. Obesity and metabolic risks in children. Arch Med Res. 2008;39:215-21

37. Rodrigues AN, Perez AJ, Carletti L, Bissoli NS, Abreu GR. The association between cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in adolescents. J Pediatr (Rio J). 2007;83:429-35.

38. Franca E, Alves JGB. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. Arq Bras Cardiol. 2006; 87(6):722-7.

39. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death. N Engl J Med. 2010; 362(6): 485–93.

40. MARTINS CJM. Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de adiposidade. 2009. 91 p. Dissertação (Mestrado), Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, Rio de Janeiro, 2009.

41. Rodrigues PA, Marques MH, Chaves MGAM, Souza CF, Carvalho MF. Prevalência e fatores associados a sobrepeso e obesidade em escolares da rede pública. Ciência & Saúde Coletiva. 2011;16(Supl. 1):1581-88.

42. Brasil-Pesquisa de orçamento familiar 2008-2009. Disponível: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/default.shtm. Acesso 02/2011.

43. Brasil-Pesquisa de orçamento familiar 1974-1975. Disponível: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id_pagina=1

44. Medeiros CCM, Cardoso MAA, Pereira RAP, Alves GTA, França ISX, Coura AS et AL. Estado nutricional e hábitos de vida em escolares. Rev. bras. crescimento desenvolv. hum. 2011; 21(3): 789-97.

45. Gonzaga JM, Silveira MFA, Lisboa MGC, Melo SG. Influência da atividade física na composição corporal de adolescentes. Motriz, Rio Claro. 2008;14(4):389-99.

46. Carvalho DF, Azevedo PA, Oliveira MAS, Ramos AT, Medeiros JS, Medeiros CCM et al. Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. Rev. bras. epidemiol.2007;10(4): 491-8.

47. Nunes MMA, Figueiroa JN, Alves JGB. Excesso de peso, atividade física e hábitos alimentares entre adolescentes de diferentes classes econômicas em Campina Grande (PB). Rev. Assoc. Med. Bras. 2007;53(2):130-4.

48. Cinti S. The adipose organ. Milan: Kurtis, 1999.

49. Fonseca-Alanis MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. Arq. Bras Endocrinol Metabol 2006;50(2):216-29.

50. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. Curr Drug Targets. 2004;5:1-10.

51. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. Br J Nutr. 2004;92:347-55

52. Greenberg AS, Martin SO, Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and Metabolism. Am J Clin Nutr. 2006; 83(suppl):461S–5S.

53. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. Physiology & Behavior. 2008; 94:206–18.

54. Berg AH, Scherer PE. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. Circ. Res. 2005; 96:939-49.

55. Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose Tissue and Adipokines—Energy Regulation from the Human Perspective. J. Nutr. 2006; 136: 1935S–39S.

56. Hajer GR, Van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal 2008; 1-13.

57. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548-56.

58. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and Immunity. Nature Publishing Group. 2006;6:772-83.

59. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2792-800.

60. Trayhurn P. Adipose Tissue in Obesity - An Inflammatory Issue. Endocrinology. 2005;146(3):1003-5.

61. Fonseca-alaniz MH, Takada J, Alonso-vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. J Pediatr. 2007; 83(5): S192-S202.

62. Leite LD, Rocha EDM, Brandão-Neto J. Obesidade: uma doença inflamatória. Revista Ciência & Saúde. 2009; 2 (2): 85-95.

63. Valee M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and high concentration of leptina are present in very young obese children and correlate with metabolic syndrome. Diabetes Metab. 2005;31(1):55-62.

64. Borges RL, Ribeiro-filho FF, Carvalho KMB, Zanella MT. Impacto da perda de peso nas adipocinas, Proteína C- Reativa e na sensibilidade insulina em mulheres hipertensas com obesidade central. Arq. bras. cardiol. 2007; 89(6): 409-14.

65. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. Diabetes Care. 2004; 27(2):629-630.

66. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2): 240-5.

67. Castro FC, Leite HV, Pereira AK, Reis ZSN, Cabral ACV. Associação entre a antropometria e a leptina circulante nos compartimentos materno, fetal e placentário, na gravidez. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2004;26 (9): 691-5.

68. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. Biochem Biophys Res Commun. 1996; 228(3):733-8.

69. Maurigeri D, Bonanno MR, Speciale S, Santangelo A, Lentini A, Russo MS, et al. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. Arch Gerontol Geriatr. 2002; 34(1):47-54.

70. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. J Diab Compl. 2003; 17(2): 108-13.

71. Schwartz MW, Woods SC, Porte DJR, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000; 404(6778):661-71.

72. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiology and intracellular signaling capabilities. Front Neuroendocrinol. 2003; 24(1):1-10.

73. Ferreira ACM. Obesidade e papel da Leptina e Grelina na sua patogénese - possíveis implicações futuras na terapêutica. (dissertação de mestrado). Universidade da Beira Interior. Faculdade de Ciências da Saúde, 2008.

74. Banks WA, Lebel CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS. J Drug Target. 2002; 10(4): 297-308.

75. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowels NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. Diabetes. 2002; 51(4):1005-15.

76. Hermsdorff, HHM, Vieira, MAM; Monteiro, JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. Rev. Nutr.2006; 19(3): 369-79.

77. Serrano HMS, Carvalho GQ, Pereira PF, Peluzio MCG, Franceschini SCC, Priore SE. Composição Corpórea, Alterações Bioquímicas e Clínicas de Adolescentes com Excesso de Adiposidade. Arq Bras Cardiol 2010; 95(4): 464-72.

78. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CVJ. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. Arq Bras Cardiol. 2010; 94(2): 273-9.

79. George A., 2008, “Phisiology of Leptin”, [Online] Available at www.UpToDate.com

80. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Johnson BD, Somers VK. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. JACC. 2004;44(9): 1819–24.

81. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincupb P, Lowec,GDO, Kelly A, Rumley A, Wallace AM, Sattar N. Plasma leptin: Associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. Atherosclerosis 191. 2007: 418–26.

82. Wallace AM, Mcmahon AD, Packard CJ, Kelly A, Shepherd J, Gaw A, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland coronary prevention study. Circulation. 2001; 104(25): 3052-6.

83. Foschini D, Dos Santos RVT, Prado WL, de Piano A, Lofrano, MC, Martins AC, et al. Plaqueta e leptina em adolescentes com obesidade. Jornal de Pediatria. 2008; 84(6): 516-21.

84. Valle M, Gascon F, Martos R, Bermudo F, Ceballos P, Suanes A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003;27(1): 13-8.

85. Yang NH, Zhou YZ, Mao LM, Huang Y, Qi ZY. Relationship between serum levels of leptin and glucose, lipids in simple obese children. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2003; 37: 186-8.

86. Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T. Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index pressure and metabolic parameters in japanese male adolescents and middle-aged men. Clin Sci. 2001; 100: 145-50.

87. Dubey L, Zeng HS, Wang HJ, Liu RY. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2008; 16(2): 124-8.

88. Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men. Atherosclerosis. 2001; 157: 495-503.

89. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, et al. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. Prog Lipid Res. 2004;43:283–301.

90. Soderberg S, Stegmayr B, Stenlund H, et al. Leptin but not adiponectin predicts stroke in males. J Intern Med. 2004;256:128–36.

91. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, et al. The influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? Circulation 2002;106:1919–24.

92. Mendes RA, Leite N. **Ginástica laboral**: princípios e aplicações práticas. Curitiba: Manole, 2ªed., 2007.

93. Leite N, Cieslak F, Milano GE, Lopes MFA, Bento ALC, Radominski RB. Associação entre o perfil lipídico e medidas antropométricas indicadoras de adiposidade em adolescents. Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano. 2009;11(2):127-33.

94. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi, M. The worldwide obesity epidemic. Obesity Res. 2001; 9(4): 228-33.

95. Matos LN, Giorelli GV, Dias CB. Correlation of anthropometric indicators for identifying insulin sensitivity and resistance. Sao Paulo Med J. 2011; 129(1):30-5.

96. Ghosh A, Fitzgerald MH, Bose K, Chaudhuri AB. Association of food patterns, central obesity measure and metabolic risk factors for coronary heart disease (CHD) in middle age Bengalee Hindu men, Calcutta, India. Asia Pac J Clin Nutr. 2003; 12(2): 166-71.

97. Yasmin, Mascie-Taylor CGN. Adiposity indices and their relationship with some risk factores of coronary heart disease in middle-age Cambridge men and women. Ann Hum Biol. 2000; 27(3): 239-48.

98. Santos DM dos; Sichieri R. Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos. Rev Saúde Pública. 2005; 39(2): 163-8.

99. International Diabetes Federation - IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF, 2006, 16 p.

100. GIBSON, R.S. Principles of nutritional assessment. Oxford, cap. 2, p. 273-299, 2005.

101. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol 2004; 82(Supl. 4):7-22.

102. Freedman S. Clustering of coronary heart disease risk factors among obese children. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15(8):1099-1108.

103. Haszon I, Papp F, Kovacs J, Bors M, Nemeth I, Bereczki C. Platelet aggregation, blood viscosity and serum lipids in hypertensive and obese children. Eur J Pediatr. 2003;162(6):385-90.

104. Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. Pediatrics 2004; 113(2): 328-333.

105. Bridger T. Childhood obesity and cardiovascular disease. Paediatr Child Health. 2009; 14(3): 177-182.

106. Fan J, Watanabe T. Immflamatory reactions in the pathogeneses of atherosclerosis. J Atheros Thromb. 2003; 10(2):63-71.

107. Freedman DS, Khan LK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics. 2001; 108(3): 712-8.

108. Hong MY. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. Korean Circ J. 2010; 40: 1-9.

109. Ribas AS, Silva LCS. Dislipidemia em escolares na rede privada de Belém. Arq. Bras. Cardiol. 2009; 92(6): 446-51.

110. Rabelo LM. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. J Pediatr (Rio J). 2001; 77(2): s153-s64.

111. Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000; 44(5): 390-6.

112. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults. The Bogalusa Heart Study. Hypertension. 2004;43:541-6.

113. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009. Disponível em http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf. Acesso em 02 de maio de 2012.

114. Vasconcelos HCA, Araújo MFM, Damasceno MMC, Almeida PC, Freitas RWJF. Fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 entre adolescentes. Rev Esc Enferm USP. 2010; 44(4):881-7.

115. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. Diabetes Care. 2012;35(Suppl. 1):S11-63.

116. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012;35(Suppl. 1):S64-71.

117. BRASIL. Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: **Manual de Hipertensão arterial e Diabetes mellitus**. Brasília (DF), 2006.

118. Manna TD, Damiani D, Setian N. Síndrome Metabólica: revisão. Pediatria (São Paulo) 2006;28(4):272-7.

119. Ferreira AP, Oliveira CER, Franca MN. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistence (HOMA-IR). J.Pediatr. 2007; 83:21-6.

120. Salomaa V, Riley W, Kark JD. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Circulation. 1995;91:1432-43.

121. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005; 84 (supl I): 3-28.

122. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet. 2007;369:2059-61.

123. Lee S, Bacha F, Gungor N, Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers. J Pediatr. 2008;152:177-84.

124. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, de Andrade KS, Kruel LFM. Síndrome metabólica em adolescentes obesos: comparação entre três diferentes critérios diagnósticos. J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):303-9.

125. Organização Mundial da Saúde. Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global: relatório da consultoria da OMS. São Paulo: Editora Roca; 2004.

126. Sinaiko AR. Síndrome metabólica em crianças. J Pediatr (Rio J). 2012;88(4):286-8.

127. Pazin J, Frainer DES. Obesity and motor development– a cross-sectional study with Brazilians school children. FIEP Bulletin 2007; 77:453-6.

128. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998; 52:377-84.

129. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB). Brasília: Fundação Nacional de Saúde; 2009. http://siab.datasus.gov.br. Acesso: 23 Jan 2009.

130. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents with Family History of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2005; 28:716-8.

131. Buff CG, Ramos E, Souza FIS, Sami ROS. Frequência de síndrome metabólica em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. Rev. paul. Pediatr. 2007;25(3):221-6.

132. Centers of Disease Control and Prevention (CDC) table for calculated body mass index values for selected highs and weights for ages 2 to 20 years. Developed by the National Center for Health Statistc in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 2000. Publicado em maio de 2002, modificado 20/04/2001. Disponível em: htpp://www.cdc.gov/growthcharts.

133. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Arq Bras Cardiol. 2010;13(1).

134. Poveda E, Callas NE, Baracaldo CM, Castillo C, Hernández P. Leptin levels in school age children associated with antropometric measurements anf lipid profiles. Biomedica. 2007;27(4):505-14.

135. Garcia-mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonodal hormones, and pubertal stage. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(9): 2849-55.

136. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assement: insulin resistence and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia. 1985;28:412-19.

137. Madeira IR, Carvalho CNM, Gazolla FM, Matos HJ, Borges MA, Bordallo MAN. Ponto de corte do índice homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(9): 1466-72.

138. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical series report 854. Geneva: WHO; 1995.

139. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

140. Brasil - Ministério da Saúde. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. Resoluação 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, 1996, 19 p.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa: Prevalência de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso no Município de Campina Grande-PB.

O motivo que nos leva a estudar este problema a síndrome metabólica é a repercussão que esta doença pode levar a saúde futura das crianças e dos adolescentes. A Síndrome Metabólica é a associação de obesidade com alteração na glicemia, triglicerídeos alto ou colesterol HDL (fração protetora) baixo e hipertensão arterial. Os indivíduos portadores desta síndrome têm uma probabilidade maior de desenvolver doença cardiovascular e diabetes tipo 2, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes.**Justificativa:** Esta afecção ocorre cada vez mais na infância, principalmente naquelas com excesso de massa corporal ou seja gordura. A detecção precoce, seguida pela mudança no estilo de vida e hábito alimentar, é importante para evitar a progressão da SM, proteger a saúde futura das crianças e dos adolescentes. **Objetivo:** Nossa pesquisa tem como objetivo: Verificar a prevalência de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos, com diagnóstico prévio de sobrepeso e obesidade, atendidos pelos serviços de saúde pública e privada de Campina Grande-PB. **Procedimentos**: os pacientes com diagnóstico de obesidade ou sobrepeso obtido através da relação peso dividido pela altura ao quadrado, serão submetidos inicialmente a entrevista onde será pesquisados os antecedentes familiares de fatores de risco para SM e realizado avaliação antropomêtrica: peso e estatura, aferição de pressão arterial e medida da circunferência abdominal. Posteriormente, os pacientes serão submetidos a coleta de sangue (10 ml) em jejum para a análise bioquímica de glicemia de jejum, insulinemia de jejum, colesterol total, HDL-c e LDL-c, e triglicerídeos leptinemia e PCR ultra-sensível. Os exames serão realizados no laboratório de análises clínicas (LAC) da UEPB e a insulina, leptina e PCR ultra-sensível em um laboratório tercerizado sem nenhum ônus para o paciente. Existe apenas um desconforto mínimo na coleta de sangue o que justifica pela importância da detecção precoce das alterações metabólicas. Uma vez detectado alguma alteração em seus exames o paciente continuará sendo acompanhado e tratado em serviço especializado.

As crianças ou adolescentes e seus responsáveis serão esclarecidos (as) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. O paciente será livre para recusar-se a participar, retirar seu

consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perdas de benefícios.

Os pesquisadores irão tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, complementares e da pesquisa serão enviados para o responsável pela criança ou adolescentes e permanecerão confidenciais. Seu nome ou material que indique a sua participação não será liberado sem sua permissão. A criança ou o adolescente não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivado no NEPE (Núcleo de Estudos e Pesquisas Epidemiológicas) da Universidade Estadual da Paraíba.

A participação no estudo não acarretará custos para o paciente e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTCIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE

Eu,_____ _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora Dra Carla Campos Muniz Medeiros certificou que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que os exames laboratoriais (glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicerídeos, insulinemia de jejum, leptina e PCR ultra-sensível) serão absorvidos pelo o orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar Dra Carla Campos Muniz Medeiros no telefone : 083-3315-3415.

Declaro que concordo participar desse estudo. Recebi uma cópia deste consentimento livre esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

Nome do responsável:_____

Assinatura do responsável_____

Nome do pesquisador:_____

Assinatura do pesquisador:-_____

Pesquisadora do Núcleo de Estudos em Pesquisa Epidemiológica da UEPB

Dra Carla Campos Muniz Medeiros

CRM 4792

APÊNDICE B – Formulário de Pesquisa do Projeto: Prevalência de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso no Município de Campina Grande-PB.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA

CENTRO DE OBESIDADE INFANTIL

Determinantes de Risco para Doenças Cardiovasculares em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso

Nº QUEST: ____ DENTREV: ____

DADOS PESSOAIS DA CRIANÇA/ADOLESCENTE		
Nome:		
Data de Nascimento **(DN)**:	Idade **(IDCRI)**:	Sexo: ( ) M ( ) F
Rua:		Nº:
Bairro:	Cep:	
Cidade / UF:		
Telefone residencial:	Celular:	
Faixa etária: (1) Pré-escolar (2) Escolar (3) Adolescente		
Raça / cor (CORCR): (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena (9) NS/NR		
CDC- Diagnóstico (CDC): (1) Sobrepeso (2) Obesidade Percentil: _____		
Renda mensal da família **(RENDA)**: R$_____		

ANTROPOMETRIA		
Peso 1:	Peso 2:	Percentil Peso:
Estatura 1:	Estatura 2:	Percentil Estatura:
Circunf. Abdominal 1:	Circunf. Abdominal 2:	IMC:
PAS 1: PAD 1:	PAS 2 : PAD 2:	PAS 3: PAD 3:
Média PA:		Percentil PAS: Percentil PAD:

EXAMES LABORATORIAIS						
Data	CT	HDL	LDL	TG	Leptina	Glicemia
	Insulina	HOMA-RI				
Síndrome Metabólica: (1) Sim (2) Não				Componentes alterados:		
FATORES DE RISCO PARA DCV						
( ) PA elevada	( ) Dislipidemia			( ) Hiperglicemia		
( ) Obesidade Abdominal	( ) Resistência insulínica			( ) CA elevada		

Diagnóstico:_____

_____

Crítica

Nome: _____

Data: _____

ANEXOS

Anexo A - Comprovante de aceite do comitê de ética

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP/UEPB: FR 181812/ CAAE 0040.0.133.000-08

Título do Projeto: "PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS E COM SOBREPESO".
Pesquisador Responsável:Carla Campos Muniz Medeiros
Data da 1ª Entrada:24/03/2008
Data da 2ª Relatoria de reavaliação após entregue as correções sugeridas pela relatoria da 1ª avaliação:09/11/2009

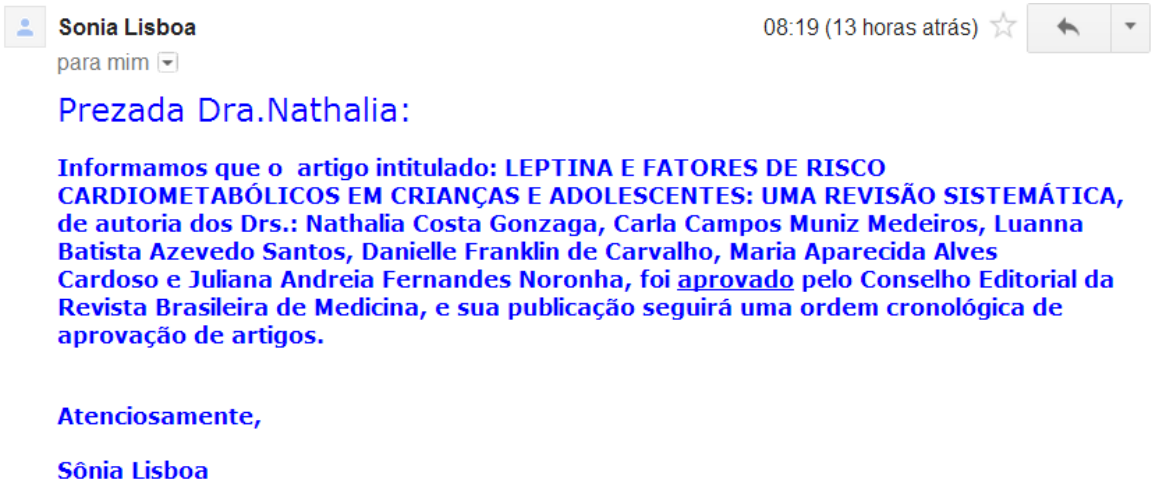
Com base na Resolução 196/96 do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual da Paraíba, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico - cientifico, resolveu APROVAR o projeto CAAE 0040.0.133.000-08 com o título: "PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS E COM SOBREPESO", analisado na 09ª. Reunião Ordinária do semestre 2009/02, realizada no dia 09/11/ 2009.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Profª Dra. Dorallúcia Pedrosa de Araújo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa

Campina Grande, 27 de agosto de 2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
AVENIDA DAS BARAÚNAS, 351 2º. ANDAR SALA 214
COMPLEXO ADMINISTRATIVO DA REITORIA
BODOCONGÓ CAMPUS I
CAMPINA GRANDE-PB
58429-500
TELEFONE (83) 33153373 E-mail: CEP@UEPB.EDU.BR

Anexo B – Comprovante de aprovação do artigo para publicação na Revista Brasileira de Medicina



Sonia Lisboa 08:19 (13 horas atrás)

para mim

Prezada Dra.Nathalia:

Informamos que o artigo intitulado: LEPTINA E FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA, de autoria dos Drs.: Nathalia Costa Gonzaga, Carla Campos Muniz Medeiros, Luanna Batista Azevedo Santos, Danielle Franklin de Carvalho, Maria Aparecida Alves Cardoso e Juliana Andreia Fernandes Noronha, foi aprovado pelo Conselho Editorial da Revista Brasileira de Medicina, e sua publicação seguirá uma ordem cronológica de aprovação de artigos.

Atenciosamente,

Sônia Lisboa