



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

ANTÔNIO CÉSAR DE OLIVEIRA

MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES

TESE DE DOUTORADO

Salvador - Bahia

2020

ANTÔNIO CÉSAR DE OLIVEIRA

**MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AS DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Medicina e Saúde Humana

Orientadora: Profa. Dra. Ana Marice
Teixeira Ladeia

Salvador-Bahia

2020

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

O48 Oliveira, Antônio César de
Marcadores biológicos para as doenças cardiometabólicas em crianças e
adolescentes. / Antônio César de Oliveira. – 2020.
109f.: 30cm.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia

Doutor em Medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Marcadores cardiometabólicos. 2. PCR-as. 3. ALT. 4. Razão TG/HDL-C. 5. Síndrome metabólica. 6. Obesidade. 7. Crianças e adolescentes. I. Ladeia, Ana Marice Teixeira. II. Marcadores biológicos para as crianças cardiometabólicas em crianças e adolescentes.

CDU: 616.39

ANTÔNIO CÉSAR DE OLIVEIRA

**“MARCADORES BIOLÓGICOS PARA AS DOENÇAS
CARDIOMETABÓLICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES”**

Dissertação apresentada à
Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública, como requisito
parcial para a obtenção do Título de
Mestre em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, 05 de junho de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra Graciete Oliveira Vieira
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Estadual de Feira de Santana, UEFS

Prof.^a Isabel Cristina Britto Guimarães
Doutora em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof. Dr. Luis Fernando Fernandes Adan
Doutor em Medicina e Saúde
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof.^a Dra. Maria de Lourdes Lima de Souza e Silva
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

Prof. Dr. Mário de Seixas Rocha
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

FBDC - Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

UEFS – Universidade Estadual de Feira de Santana

FONTES DE FINANCIAMENTO

FAPESB – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia

Projeto Mestrado: Processo nº UAPR 389/2006

EQUIPE

Antonio César de Oliveira - Professor Auxiliar da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS); Doutorando em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP).

Ana Marice Teixeira Ladeira - Professora Adjunta da EBMSP; Orientadora.

Ana Mayra Andrade de Oliveira - Professora Adjunta da UEFS; Doutora em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Responsável pela área de Endocrinologia.

Nelson Oliveira - Professor Visitante da UEFS. Responsável pela análise estatística.

Agnaluce Moreira da Silva - Doutora em Bioquímica, Universidade de São Paulo. Responsável pelas análises bioquímicas e hormonais.

Ernesto Pereira de Oliveira - Mestre em Medicina e Saúde pela UFBA. Responsável pelas dosagens bioquímicas.

Fernanda Schettini de Almeida

Juliana Bomfim Ferreira

Marcele Schettini de Almeida - Bacharéis em Enfermagem, UEFS. Responsáveis pela marcação dos exames, realização das entrevistas e dados antropométricos.

A Átila e Ana Luisa. Lição e perenidade.
A Ana Mayra. Pela arte, a obra, e paixão
pela ciência.

AGRADECIMENTOS

A Profa. Ana Marice Teixeira Ladeia, orientadora, pelo incentivo, exemplo, compreensão, e por tornar real o que era só hipótese.

Aos colegas do Mestrado/Doutorado por criar vínculos e estabelecer afetos, onde havia apenas desconhecimento.

Ao Prof. Nelson Oliveira, pelas escolhas, disponibilidade e sabedoria. Mas, sobretudo, por fazer de números uma linguagem mágica.

Aos professores, alguns pelo reencontro, outros pela descoberta, todos pela contribuição.

Aos meus pais, afinal, a dívida é para sempre e o amor incondicional.

“é preciso, às vezes, cultivar o deserto
como um pomar às avessas”

João Cabral de Melo Neto

RESUMO

Síndrome Metabólica (SM) é prevalente em crianças e adolescentes, aumentando o risco para as doenças cardiometabólicas. A identificação de grupos de risco é fundamental para subsidiar medidas preventivas e terapêuticas. **Objetivos:** verificar associação entre marcadores biológicos para doenças cardiometabólicas (proteína c-reativa de alta sensibilidade [PCRas], alanina aminotransferase [ALT], microalbuminúria, razão triglicérides/HDL-C [TG/HDL-C]) e SM, seus componentes e resistência à insulina (RI) em crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade. **Desenho do estudo:** corte transversal. **Material e Métodos:** 407 estudantes (229 do sexo feminino [56%], 273 com excesso de peso, idade de $11,3 \pm 3,2$ anos) foram avaliados com IMC, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), lípides, insulina e PCR-as. Definições: excesso de peso pelo IMC z-escore; RI pelo HOMA-IR e SM pelos critérios do NCEP-ATP III modificados para idade e sexo. **Resultados:** Os indivíduos foram classificados em grupos: 1, com SM (n=72) e 2, sem SM (n=335). A mediana de PCR-as e TG/HDL-C foram mais elevadas no grupo 1 (2,9 mg/Lvs1,3 mg/L, $p < 0,001$; 4.14vs1.91; $p < 0,001$). Houve associação entre os quartis de PCR-as e RI ($p < 0,001$), SM ($p < 0,001$), CA ($p < 0,001$), IMC_z-escore ($p < 0,001$), hipertensão ($p < 0,001$), hipertrigliceridemia ($p < 0,001$) e, redução do HDL-C ($p = 0,023$). Após ajuste para IMC, as associações acima foram eliminadas exceto para o número de componentes da SM (ncSM) ($p < 0,001$). Aumento no IMC e no ncSM associaram-se com elevação da PCRas. Excesso de peso (OR, 7,9; CI, 4,7 – 13,4; $p < 0,00$), hipertensão (OR, 2,3; CI, 1,3 – 4,2; $p = 0,003$) e hipertrigliceridemia (OR, 2,3; CI, 1,5 – 3,7; $p < 0,001$) estiveram associados com elevação de PCRas. A razão TG/HDL-C foi estratificada em 2 grupos: ponto de corte de 3,5 (Grupo 1: $< 3,5$ e Grupo 2: $\geq 3,5$). No Grupo 2, a razão foi preditora da SM (RP= 6,43; CI:4,03 – 10,25; $p < 0,001$), aumento de cada unidade de TG/HDL aumentou a probabilidade da SM em 92%. Na classificação segundo peso: Grupo 1, com excesso (n=273) e 2, com peso normal (n=134), aumento do IMC esteve associado a elevação pressórica, TG, insulina, HOMA-IR, PCRas, ALT e ncSM ($p < 0,001$ para todos). Indivíduos com PCRas e ALT acima da mediana apresentavam maiores IMC, CA, PA, TG, insulina, HOMA-IR e ncSM ($p = 0,002$ para todos). Após ajuste para idade, sexo, IMC z-escore (OR, 1,5; CI, 1,38 - 1,86; $p < 0,001$), CA (OR,1,3; CI, 1,19 - 1,43; $p < 0,001$) PA sistólica (OR, 1,2; CI, 1,03 – 1,38; $p = 0,015$), PA diastólica (OR, 1,4; CI, 1,15 – 1,69; $p < 0,001$), TG (OR, 1,8; CI, 1,29 – 2,62; $p < 0,001$), insulina (OR, 1,4; CI, 1,23 – 1,71; $p < 0,001$), HOMA-IR (OR, 1,2; CI, 1,09 – 1,29; $p < 0,001$) e ncSM (OR, 2,0; CI, 1,16 – 3,47; $p = 0,012$) foram associados com elevação de ALT e PCRas. Para aumento de 5cm na CA e de 1 ponto no IMC z-escore houve aumento da chance de 1,2 e 1,5 de elevar níveis de ALT e PCRas, respectivamente. **Conclusões:** Em crianças e adolescentes com excesso de peso, medidas de ALT, PCRas e razão TG/HDL-C foram associadas com SM e seus componentes, podendo ser considerados como testes de triagem para a SM e risco de DCV e sugerindo estado pró-inflamatório precoce nessa população.

Palavras-chave: Marcadores cardiometabólicos. PCR-as. ALT. Razão TG/HDL-C. Síndrome metabólica. Obesidade. Crianças e adolescentes.

ABSTRACT

The Metabolic Syndrome (MS) is prevalent among young persons, increasing the risk for cardiometabolic diseases. It is fundamental to identify the groups at risk in order to support preventive and therapeutic measures. **Objectives:** To verify the association between markers (high sensitivity C-reactive protein [PCRas], alanine aminotransferase [ALT], microalbuminuria, triglycerides/HDL-C ratio [TG/HDL-C]) and MS, its components and insulin resistance (IR) in overweight/obese young persons. **Study Design:** Cross sectional. **Materials and Methods:** 407 students (229 girls [56%], 273 with excessive weight, mean age 11.3 ± 3.2 years) were evaluated as regards BMI, waist circumference (WC), blood pressure (BP), lipids, insulin and PCR-as. Definitions: Excessive weight by the BMI z-score; IR by HOMA-IR and MS according to the NCEP-ATP III criteria modified for age and sex. **Results:** The individuals were classified into groups as follows: 1, with MS (n=72) and 2, without MS (n=335). The PCR-as and TG/HDL-C medians were higher in Group 1 (2.9 mg/L vs. 1.3 mg/L, $p < 0.001$; 4.14 vs. 1.91; $p < 0.001$). There was association between the quartiles of PCR-as and IR ($p < 0.001$), MS ($p < 0.001$), WC ($p < 0.001$), BMI z-score ($p < 0.001$), hypertension ($p < 0.001$), hypertriglyceridemia ($p < 0.001$) and reduction in HDL-C ($p = 0.023$). After adjustment for BMI, the above associations were eliminated, except for the number of MS components (ncMS) ($p < 0.001$). Increase in BMI and MS were associated with elevation of PCRas. Excessive weight (OR, 7.9; CI, 4.7 – 13.4; $p < 0.001$), hypertension (OR, 2.3; CI, 1.3 – 4.2; $p = 0.003$) and hypertriglyceridemia (OR, 2.3; CI, 1.5 – 3.7; $p < 0.001$) were associated with elevation of PCRas. TG/HDL-C was stratified into 2 Groups, cut off point 3.5 (Group 1: < 3.5 and Group 2: ≤ 3.5). In Group 2, ratio was predictive of MS (RP= 6.43; CI: 4.03 – 10.25; $p < 0.001$), an increase of every unit of TG/HDL increased the probability of MS by 92%. In the classification according to weight: Group 1, with excessive weight (n=273) and 2, with normal weight (n=134), increase in BMI was associated with a rise in pressure, TG, insulin, HOMA-IR, PCRas, ALT and ncMS ($p < 0.001$ for all). Individuals with PCRas and ALT above the median presented higher BMI, WC, blood pressure, TG, insulin, HOMA-IR and ncMS ($p = 0.002$ for all). After adjustment for age, sex, BMI z-score (OR, 1.5; CI, 1.38 - 1.86; $p < 0.001$), WC (OR, 1.3; CI, 1.19 - 1.43; $p < 0.001$) SBP (OR, 1.2; CI, 1.03 – 1.38; $p = 0.015$), diastolic blood pressure (OR, 1.4; CI, 1.15 – 1.69; $p < 0.001$), TG (OR, 1.8; CI, 1.29 – 2.62; $p < 0.001$), insulin (OR, 1.4; CI, 1.23 – 1.71; $p < 0.001$), HOMA-IR (OR, 1.2; CI, 1.09 – 1.29; $p < 0.001$) and ncMS (OR, 2.0; CI, 1.16 – 3.47; $p = 0.012$) were associated with elevation in ALT and PCRas. For an increase of 5 cm in WC and 1 point in BMI z-score, the chance increased by 1.2 and 1.5 to raise levels of ALT and PCRas, respectively. **Conclusions:** In young persons with excessive weight, the measurements of ALT, PCRas and TG/HDL-C ratio were associated with MS and its components, and must be considered as triage tests for MS and risk of CVD, suggesting an early proinflammatory status in this population.

KeyWords: Cardiometabolic markers. PCR-as. ALT. TG/HDL-C ratio. Metabolic syndrome. Obesity. Children and adolescents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Associação entre quartis de PCRas e percentual de indivíduos com síndrome metabólica	50
Figura 2 - Relação entre número de componentes da síndrome metabólica e PCRas ajustado para IMC z-escore assim como idade, sexo e grupo étnico	51
Figura 3 - Parâmetros clínicos e metabólicos da população baseada na mediana de ALT e PCRas	57
Figura 4 - Correlação entre níveis da razão TG/HDL-C e número de componentes da síndrome metabólica ajustado para idade, sexo e grupo étnico.....	59
Figura 5 - Associação entre níveis da razão TG/HDL-C e número de componentes da síndrome metabólica ajustado para idade, sexo e grupo étnico.....	60
Figura 6 - Associação entre níveis da razão TG/HDL-C e HOMA-IR ajustado para idade, sexo e grupo étnico	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios do WHO e NCEP – ATP III	22
Tabela 2 - Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo IDF	23
Tabela 3 - Diagnóstico de grupo de risco e síndrome metabólica em crianças e adolescentes segundo critérios do IDF (2007)	24
Tabela 4 - Critério para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios modificados do NCEP – ATP III	25
Tabela 5 - Critério para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios modificados do NCEP – ATP III e OMS	25
Tabela 6 - Características das escolas públicas e privadas da zona urbana de Feira de Santana no ano letivo de 2004.....	36
Tabela 7 - Coeficiente de variação da PCRas	41
Tabela 8 - Parâmetros clínicos e metabólicos da amostra e segundo a presença de síndrome metabólica	48
Tabela 9 - Descrição das variáveis categóricas segundo a presença de síndrome metabólica	49
Tabela 10 - Associação entre quartis de PCRas e parâmetros demográficos e clínicos	53
Tabela 11 - Análise de correlação simples entre níveis de PCRas e variáveis na população portadora de síndrome metabólica	54
Tabela 12 - Características antropométricas e metabólicas da população de acordo com os quartis de peso	55
Tabela 13 - Características antropométricas, clínicas e metabólicas da população baseado na mediana da ALT e PCRas (acima e abaixo).....	56
Tabela 14 - Correlação entre razão TG/HDL-C e variáveis	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
AT	Aterosclerose
CA	Circunferência abdominal
CV	Cardiovasculares
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção endotelial
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DIREC	Diretoria Regional de Educação e Cultura
DM	Diabetes mellitus
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
FR	Fatores de risco
GJA	Glicemia jejum alterada
HA	Hipertensão arterial
HDL-C	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostasis model assessment of insulin resistance
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade
NCEP -ATP III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds ratio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI	Inibidor do ativador do plasminogênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRas	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
RI	Resistência à insulina

RIA	Radioimunoensaio
SI	Sensibilidade à insulina
SM	Síndrome metabólica
SPSS	Statistical Packard for Social Sciences
TA	Tecido adiposo
TG	Triglicerídeos
TGD	Tolerância à glicose diminuída
TNF- α	Fator de necrose tumoral – alfa
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
UEFS	Universidade Estadual de Feira de Santana
UFBA	Universidade Federal da Bahia
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	18
2.1	Objetivo Primário	18
2.2	Objetivos Secundários	18
3	REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1	Síndrome metabólica	19
3.1.1	Considerações gerais	19
3.1.2	Epidemiologia	19
3.1.3	Definição e fisiopatologia	20
3.1.4	Diagnóstico	21
3.1.5	Patogênese	26
3.1.6	Síndrome metabólica como preditor de doença cardiovascular e de diabetes mellitus	28
3.2	Doença cardiovascular	28
3.2.1	Proteína C-reativa	30
3.2.2	Microalbuminúria	33
4	JUSTIFICATIVA	34
5	CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	35
5.1	Campo de estudo	35
5.2	Desenho do estudo	35
5.3	População estudada	35
5.4	Seleção da amostra	35
5.5	Cálculo da amostra	36
5.6	Critérios para elegibilidade	37
5.7	Variáveis analisadas	37
5.8	Avaliação biossocial e clínica	38
5.9	Determinação de sobrepeso e obesidade	38
5.10	Método de coleta e dosagens bioquímicas	39
5.11	Determinação dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade	40
5.12	Microalbuminúria	41
5.13	Diagnóstico de síndrome metabólica	41
5.14	Diagnóstico de glicemia jejum alterada, tolerância à glicose diminuída e diabetes mellitus	42
5.15	Diagnóstico de dislipidemia	42
5.16	Diagnóstico de hipertensão arterial	42
5.17	Diagnóstico de obesidade abdominal	43
5.18	Diagnóstico de resistência à insulina	43
5.19	Análise estatística	44
5.20	Considerações éticas	45
6	RESULTADOS	47
6.1	Análise descritiva	47
6.2	Associação entre síndrome metabólica e PCRas	49

6.3	Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina e PCRas.....	52
6.4	Associação entre excesso de peso, e componentes da síndrome metabólica, resistência à insulina, ALT isolada ou ALT e PCRas.....	54
6.5	Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina e Razão TG/HDL-C.....	58
6.6	Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina e microalbuminúria.....	61
7	DISCUSSÃO.....	62
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....	68
9	CONCLUSÕES.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71
	APÊNDICES.....	81
	ANEXOS.....	86

1 INTRODUÇÃO

Em 1988, Reaven⁽¹⁾ observou que fatores de risco (FR) para doença cardiovascular (DCV) como dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia frequentemente se associavam, passando a denominar este conglomerado de fatores de Síndrome X ou Síndrome de Resistência à Insulina. Outros denominaram de síndrome metabólica (SM) sendo esta, um conjunto de FR para DCV que apresenta elevada morbi-mortalidade⁽²⁾.

A prevalência da SM cresce em paralelo a de obesidade na população infanto-juvenil^(3,4). Em Feira de Santana encontrado prevalência de 4,4% de obesidade e 9,3% de sobrepeso entre crianças, o que pode sugerir crescimento paralelo de SM nesta faixa⁽⁵⁾.

A origem da síndrome permanece em discussão, tendo papel central na patogênese, o tecido adiposo (TA), sobretudo o visceral, induzindo resistência à insulina (RI)⁽⁶⁾. Este, produz citocinas ou, mais especificamente, adipocitocinas, que determina estado pró-trombótico, pró-aterosclerótico e pró-inflamatório através da produção de substâncias como fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucinas (IL) (IL-2, 6 e 8), resistina, visfatina e leptina⁽⁷⁾.

Atualmente dispomos de algumas propostas para definição de SM na população adulta com pontos divergentes e valorização de diferentes aspectos⁽⁸⁻¹⁰⁾. Na população infanto-juvenil a falta de homogeneidade é ainda maior, o que dificulta a realização de estudos⁽¹¹⁾. A definição proposta pelo *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel - ATP – III)* pode ser adaptada para população infanto-juvenil utilizando para diagnóstico a presença de três ou mais dos seguintes componentes: obesidade, hipertensão arterial (HA), glicemia jejum alterada (GJA), tolerância à glicose diminuída (TGD), diabetes mellitus (DM), redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-C), elevação dos triglicerídeos (TG)⁽¹²⁾. A presença de estado pró-trombótico e pró-inflamatório além de hiperuricemia e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) são outros possíveis componentes da síndrome⁽⁸⁾.

A *American Heart Association* em 2002 analisou marcadores inflamatórios para as DCV, sendo que nível elevado de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) mostrou associação independente com risco de DCV e outros eventos aterotrombóticos, correlação com índice de massa corpórea (IMC) e alguns componentes independentes da SM^(13,14). A associação entre PCRas e outros FR para DCV tem sido estudada em adultos, entretanto, esta relação em crianças e adolescentes não encontra-se ainda plenamente compreendida^(15,16). A DHGNA, diagnosticada pela dosagem de alanina aminotransferase (ALT)⁽¹⁷⁾ está associada a várias características metabólicas e conseqüentemente a múltiplos FR para o desenvolvimento das DCV⁽¹⁸⁾ entre outras a aterosclerose (AT) das artérias carotídeas avaliada pela espessura da íntima de carótida⁽¹⁹⁾.

A microalbuminúria é marcador de disfunção endotelial (DE) associada a aumento do risco cardiovascular, refletindo dano renal e endovascular sistêmico⁽²⁰⁾. O excesso de peso e a SM identificam populações de risco para o desenvolvimento das doenças cardiometabólicas.

Diante disto, este estudo, busca investigar, de forma sistemática, a associação entre obesidade, RI, SM e seus componentes e marcadores biológicos tradicionais e não tradicionais em crianças e adolescentes com excesso de peso.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Verificar a associação entre marcadores biológicos para doenças cardiometabólicas (PCRas, ALT, razão TG/HDL-C e microalbuminúria) e SM ou obesidade em crianças e adolescentes.

2.2 Objetivos Secundários

1. Determinar associação entre os diferentes componentes da SM (hipertrigliceridemia, redução de HDL-C, alteração do metabolismo dos carboidratos, HA e excesso de peso) e PCRas;
2. Avaliar a associação entre e RI e PCRas;
3. Avaliar a associação entre ALT, microalbuminúria e razão TG/HDL-C e excesso de peso.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Síndrome metabólica

3.1.1 Considerações gerais

As primeiras observações relacionadas aos componentes da SM foram descritas em 1922 por Maraton⁽²¹⁾, seguidas pela citação no ano seguinte da associação entre hiperglicemia, obesidade e gota em uma população de pacientes hipertensos⁽²²⁾. Em 1965, Avogaro e colaboradores⁽²³⁾ descreveram alguns aspectos metabólicos da obesidade, introduzindo o conceito de síndrome plurimetabólica. Apenas com a inserção das técnicas do *clamp* hiperglicêmico e do *clamp* hiperinsulinêmico normoglicêmico, que define RI, por De Fronzo e colaboradores (1979)⁽²⁴⁾, houve avanço no conhecimento da patogênese da síndrome. A partir destas descobertas, Reaven e Hoffman em 1988, descreveram a SM como um elo entre RI e HA, dislipidemia, DM 2 e outras anormalidades metabólicas associadas com risco aumentado de DCV em adultos⁽¹⁾. Este termo, aceito universalmente, descreve um grupo de patologias prevalentes predominantemente em países desenvolvidos, estando atualmente em expansão nos países em desenvolvimento e que provavelmente apresentam um substrato fisiopatológico comum⁽²⁵⁾.

3.1.2 Epidemiologia

A prevalência de SM entre adultos e adolescentes americanos encontra-se em 24% e 4% respectivamente, segundo dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), sendo proporcional ao aumento da severidade da obesidade⁽²⁶⁾. Estratificando a população adolescente por IMC encontramos que, aproximadamente, 29% dos obesos (IMC \geq percentil 95 para idade e sexo) têm o fenótipo da SM, comparados com 7% dos com risco para obesidade (IMC \geq percentil 85 para idade e sexo) e menos que 1% dos com peso dentro dos parâmetros de normalidade⁽²⁷⁾. Os portadores de obesidade severa atingem taxas em torno de 50% e os moderadamente obesos de 39%, com menor prevalência entre os negros⁽⁴⁾. Estudo espanhol demonstrou prevalência de 18% de SM em crianças obesas entre 4 e 18 anos de idade⁽²⁸⁾.

No Brasil existe carência de dados epidemiológicos, no entanto, estudo de Silva e colaboradores (2005)⁽²⁹⁾, analisando 99 adolescentes demonstrou prevalência total de 6% de SM, não tendo sido observados casos da síndrome entre os portadores de sobrepeso ($IMC \geq$ percentil 85 para idade e sexo) e naqueles com peso normal. Contudo, entre os portadores de obesidade ($IMC \geq$ percentil 95 para idade e sexo), a taxa elevou-se para 26,1%. Estudo realizado no Nordeste do Brasil constatou a presença de FR para as DCV como excesso de peso e hipercolesterolemia em idade precoce de vida⁽³⁰⁾.

Estudo realizado em Feira de Santana revelou em 518 indivíduos portadores de sobrepeso e obesidade e com idade média de $11,1 \pm 3,2$ anos, prevalência de SM e RI de 18,3% e 36% respectivamente, sendo a hipertrigliceridemia o segundo componente da SM mais encontrado. Não foi diagnosticado casos de GJA, TGD ou DM e o excesso de peso e RI foram os fatores associados ao desenvolvimento da SM. No estudo das adipocinas, foi encontrada associação entre TNF- α e IL-6 e SM, mas não com hipoadiponectinemia. No entanto, houve associação inversa dos níveis de adiponectina como grau de RI⁽³¹⁾.

3.1.3 Definição e fisiopatologia

A SM é definida, segundo o NCEP - ATP-III (2001), como um agregado de FR cardiovascular (CV) sendo identificados seis componentes principais: obesidade abdominal, alteração do metabolismo dos carboidratos, dislipidemia aterogênica, HA, estados pró-inflamatório e pró-trombótico⁽⁹⁾.

A obesidade abdominal é a forma de aumento do peso mais fortemente associada à SM, diagnosticada clinicamente através da medida da circunferência abdominal (CA). A dislipidemia aterogênica caracterizada por redução dos níveis do HDL-C e elevação dos níveis de TG, pode apresentar-se também com outras anormalidades de lipoproteínas com papel aterogênico independente tais como: aumento dos remanescentes das lipoproteínas, elevação da apolipoproteína B, das partículas pequenas e densas da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C)⁽³²⁾. A elevação da pressão arterial (PA), mesmo em crianças e adolescentes, associa-se a alterações

do ventrículo esquerdo⁽³³⁾ e obesidade⁽³⁴⁾ e ocorre frequentemente nos indivíduos portadores de RI, apesar da origem multifatorial. A RI está presente na maioria dos indivíduos com SM, apresentando relação importante com outros FR metabólicos e com risco CV.

O estado pró-inflamatório, que pode ser reconhecido clinicamente através de níveis elevados de PCRas, está presente na maior parte dos portadores da síndrome⁽¹⁵⁾. Esta elevação deve-se a mecanismos múltiplos entre eles a liberação pelo tecido adiposo (TA) de citocinas inflamatórias. O estado pró-trombótico, caracterizado pelo aumento plasmático do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)-1 e fibrinogênio, também se encontra associado ao fenótipo da síndrome. O fibrinogênio aumenta em resposta ao aumento das citocinas, demonstrando a associação entre os estados pró-trombótico e pró-inflamatório⁽²⁾.

Estes fatores constituem uma combinação particular de FR chamados de basais maiores e emergentes. De acordo com o NCEP - ATPIII os FR de base para DCV são a obesidade (especialmente a abdominal), inatividade física e dieta aterogênica; os fatores maiores são: tabagismo, HA, elevação do LDL-C, redução do HDL-C, história familiar de doença coronariana prematura (sexo masculino abaixo de 55 anos e feminino abaixo de 65 anos) e idade; e os fatores emergentes incluem o aumento dos TG e das partículas pequenas e densas do LDL-C, RI, TGD, estado pró-inflamatório e pró-trombótico⁽³⁵⁾.

3.1.4 Diagnóstico

Para a população adulta existem vários critérios diagnósticos recomendados por organizações científicas que envolvem cinco componentes principais: obesidade abdominal, HA, alteração no metabolismo dos carboidratos e dislipidemia aterogênica.

Estes critérios são semelhantes em vários aspectos, no entanto, existem diferenças no que diz respeito à valorização de alguns componentes. A *International Diabetes Federation* (IDF), por exemplo, aponta a resistência insulínica, traduzida por aumento da circunferência abdominal, como principal critério⁽⁸⁾.

Os principais critérios são os da *World Health Organization* (WHO)⁽¹⁰⁾, do NCEP – ATP III e IDF (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios do WHO e NCEP – ATP III

WHO	NCEP – ATP III
<p>GJA ou TGD ou DM* e/ou RI† associado a 2 ou mais fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMC > 30 kg/ m² e/ou relação cintura:quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres • Tg ≥ 150 mg/dl • HDL –C < 35 mg/dl em homens e < 39 mg/dl em mulheres • uso de medicação anti-hipertensiva e/ou aumento pressão arterial (≥ 140 / ≥ 90 mmHg) • taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/ min ou razão albumina: creatinina ≥ 30 mg/g 	<p>Três ou mais dos seguintes fatores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obesidade abdominal: >102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres) • Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl • HDL –C < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres • pressão arterial ≥ 130 / ≥85 mmHg • glicemia jejum ≥ 110 mg/ dl

Abreviações: GJA, glicemia jejum alterada; TGD, tolerância á glicose diminuída; DM, diabetes mellitus; RI, resistência à insulina; IMC, índice de massa corpórea; Tg, triglicérides; HDL-C, lipoproteína colesterol de alta densidade; GJ, glicemia de jejum; glicemia 2 horas após sobrecarga com glicose, 2hPG;. WHO, *World Health Organization* e NCEP – ATP, *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel*.

* GJA= GJ entre 110 – 125 mg/ dl e 2hPG < 140 mg/dl;

TGD= GJ < 110 mg/dl e 2hPG entre 140-144 mg/dl;

DM= tratamento para hiperglicemia ou GJ ≥ 126mg/dl e/ou 2hPG ≥ 200mg/dl.

† RI= captação de glicose avaliada pelo clamp insulínico acima do percentil 75 como medida entre indivíduos sem anormalidades metabólicas.

Fonte: NCEP – ATP III, 2001, WHO, 1999⁽¹⁰⁾.

Tabela 2 - Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo IDF

- Obesidade central definida pela circunferência abdominal de acordo com etnia
-

Acrescido de mais dois dos seguintes fatores:

- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl ou tratamento específico prévio para esta anormalidade
 - Pressão Arterial $\geq 130 / \geq 85$ mmHg ou diagnóstico prévio de HÁ
 - Glicemia jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de DM
 - HDL-C < 40 mg/dl para o sexo masculino e < 45 mg/dl para sexo feminino ou tratamento prévio para esta anormalidade
-

Abreviação: HDL-C, lipoproteína colesterol de alta densidade; IDF, *International Diabetes Federation*
Fonte: IDF, 2005⁽⁸⁾

Para a população adulta, portanto, existem vários critérios diagnósticos recomendados por organizações científicas, o que faz variar a prevalência da síndrome entre os estudos, no entanto, a prevalência da SM cresce com a idade e varia com o sexo e etnia⁽⁸⁻¹⁰⁾. Para a população infanto-juvenil a divergência entre os critérios é ainda maior. A nova definição do IDF⁽³⁶⁾ foi dividida de acordo com a idade dos indivíduos, no entanto, crianças com idade inferior a seis anos foram excluídas da definição em função da insuficiência de dados para este grupo etário (Tabela 3).

Tabela 3 - Diagnóstico de grupo de risco e síndrome metabólica em crianças e adolescentes segundo critérios do IDF (2007)

Idade: 6a < 10 anos	Idade: 10 a < 16 anos	Idade > 16 anos
1. Obesidade \geq percentil 90 (avaliada pela circunferência abdominal)	1. Obesidade \geq percentil 90 (se menor, usar ponto de corte para adultos) (avaliada pela circunferência abdominal)	1. Usar critérios definidos para adultos
2. Síndrome metabólica não pode ser diagnosticada, mas avaliação deve ser realizada se história familiar positiva para a síndrome, DM tipo 2, dislipidemia, doença cardiovascular, hipertensão ou obesidade	2. TG $\geq 1,7$ mmol/L	
	3. HDL-C $< 1,03$ mmol/L	
	4. Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg	
	5. Glicemia $\geq 5,6$ mmol/L (teste oral de tolerância à glicose recomendado) ou DM tipo 2 diagnosticado previamente.	

Abreviações: IDF, Internacional Diabetes Federation; TG, triglicérides; DM, diabetes mellitus.
 Fonte: Zimmet et al., 2007⁽³⁶⁾.

São também aceitos para este diagnóstico, entre outros, os critérios do NCEP – ATP III modificados para idade. Cook et al (2003) em estudo de prevalência em adolescentes sugere critérios do NCEP modificados e que se encontram descrito na Tabela 4⁽³⁷⁾ enquanto outro autor, Weiss (2004) sugere outra modificação em estudo com 490 indivíduos jovens e está descrita na Tabela 5⁽⁴⁾.

Tabela 4 - Critério para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios modificados do NCEP – ATP III

Fator de Risco	Nível de definição
Obesidade abdominal (dado como circunferência abdominal)	
Sexo masculino	≥ percentil 90 para idade e sexo
Sexo feminino	≥ percentil 90 para idade e sexo
Triglicerídeos	≥ 110 mg/dl
HDL-C	
Sexo masculino	<40 mg/dl
Sexo feminino	< 50 mg/dl
Pressão arterial	≥ percentil 90 para idade e sexo
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dl

Abreviação: NCEP- ATP, NCEP – ATP, *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel*.

Fonte: Cook et al., 2003⁽³⁷⁾.

Tabela 5 - Critério para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios modificados do NCEP – ATP III e OMS

Fator de Risco	Nível de definição
Obesidade	IMC > percentil 97 para idade e sexo
Moderada	z escore de 2,0 a 2,5
Severa	z escore > 2,5
Triglicerídeos	> percentil 95
HDL-C	< percentil 5
Pressão arterial	> percentil 95 para idade e sexo
Tolerância à glicose diminuída	glicemia >140 mg/dl < 200 mg/dl
Resistência à insulina	HOMA-IR (escore entre 0 e 15)

Abreviações: HDL-C, lipoproteína colesterol de alta densidade; IMC, índice de massa corpórea, HOMA, *homeostatic model assesment: insulin resistance*, NCEP – ATP, *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel*, WHO, *World Health Organization*.

Fonte: Weiss et al, 2004⁽⁴⁾.

A diversidade de critérios dificulta a universalização dos dados, embora todas as análises demonstrem prevalência aumentada da SM.

Winer e colaboradores em 2006, realizaram estudo sobre a associação entre adiponectina e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e também utilizaram para definição de SM⁽⁶⁾, os critérios modificados do NCEP – ATP III e da WHO. Como na população adulta, as crianças foram classificadas como portadoras de SM se apresentavam três ou mais dos seguintes critérios para idade, sexo e grupo étnico: IMC acima do percentil 97 (z-escore do IMC > 2)⁽³⁸⁾, nível de TG acima do percentil 95, HDL-C abaixo do percentil 5⁽³⁹⁾, PAS e diastólica acima do percentil 95⁽⁴⁰⁾ e TGD definida pela *American Diabetes Association (ADA)* (2006)⁽⁴¹⁾.

A heterogeneidade dos critérios para diagnóstico na população infanto-juvenil surge, entre outros, do fato de que as proporções corpóreas fisiologicamente se alteram durante os desenvolvimentos pré, per e pós-puberal além de poder variar também entre indivíduos de diferentes grupos étnicos, o que torna difícil a uniformização dos dados.

3.1.5 Patogênese

A origem da SM ainda permanece em discussão, sendo três as possíveis etiologias: 1. Obesidade e alterações do TA; 2. RI e, 3: conjunto de fatores independentes como moléculas de origem hepática, vascular e imunológica que mediam componentes específicos da síndrome. Outros fatores como idade, estado pró-inflamatório e alterações hormonais também têm sido implicados na patogênese⁽²⁾.

O aumento da prevalência da SM é considerado como decorrente da epidemia de obesidade pelo NCEP – ATP III. Esta e, sobretudo a obesidade abdominal, contribui para o desenvolvimento de HA e alterações do metabolismo lipídico e glicídico e, conseqüentemente aumento de risco para DCV. A forma de distribuição do TA, mais do que seu excesso, está envolvida na geração de risco CV sendo esta, a chamada teoria adipocêntrica.

Os adipócitos originam-se de uma célula mesenquimal única se diferenciando inicialmente em pré-adipócitos e estes, então, em adipócitos maduros. Os adipócitos maduros encontrados nas regiões periféricas são pequenos e apresentam elevada taxa de proliferação e diferenciação e reduzida taxa de lipólise, sendo muito

sensíveis à ação da insulina. Os que se localizam na região abdominal são chamados de aterogênicos e são grandes. Apresentam baixa taxa de proliferação e de sensibilidade à insulina (SI) e elevada taxa de lipólise. Este aumento do *turnover* determina a liberação de quantidade excessiva de ácidos graxos livres (AGL) para a corrente sanguínea assim como a liberação excessiva de adipocitocinas como TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8, resistina, visfatina e leptina e quantidade reduzida de adiponectina⁽⁴²⁾. Estas adipocitocinas apresentam papel importante na produção da RI, sobretudo, em tecido hepático e muscular, por alterarem a fosforilação do receptor do substrato da insulina 1 e 2 e impedirem a translocação dos transportadores de glicose 4 para a membrana celular e assim promoverem a entrada da glicose para o interior da célula⁽⁴²⁾. O aumento dos AGL na circulação portal favorece ao desenvolvimento da dislipidemia aterogênica. Existe também aumento da produção de PAI-1 que contribui para a produção de estado pró-trombótico⁽²⁾.

A anormalidade metabólica mais consistente e detectável em indivíduos que desenvolvem DM 2 é a presença da RI que, para alguns autores, é mais importante na patogênese da SM que a própria obesidade. É definida como a incapacidade da insulina em promover as suas funções fisiológicas, ou seja, o controle da glicemia. Para tanto determina aumento na captação de glicose pelo tecido muscular e estimula a síntese de glicogênio. A RI é, contudo, uma condição generalizada sendo que a habilidade da insulina em promover o aumento de fluxo sanguíneo muscular através da ativação da óxido nítrico sintetase endotelial é também bloqueada na condição de resistência semelhante à redução do transporte de glicose para dentro do músculo⁽⁴³⁾.

A RI de forma compensatória determina aumento da produção de insulina e esta hiperinsulinemia é fator causal independente para outros FR. Identificar papel específico para a RI na gênese da síndrome é complicado por ela estar fortemente relacionada à obesidade. O aumento da RI geralmente é proporcional ao aumento do conteúdo de gordura corpórea, no entanto, há diferentes graus de RI dentro de uma mesma população de obesos. Este fato evidencia origem multifatorial da RI, ligada não apenas à obesidade, mas, também a fatores genéticos⁽²⁾. Além disso, hiperinsulinemia pode aumentar a produção dos VLDL-C elevando os níveis de TG.

A RI no músculo predispõe a TGD que pode ser agravada pelo aumento da gluconeogênese hepática, induzida pela RI no fígado⁽⁴⁴⁾.

3.1.6 Síndrome metabólica como preditor de doença cardiovascular e de diabetes mellitus

No estudo de Framingham foi exaustivamente avaliada a relação entre SM e seus constituintes e desenvolvimento de DCV e DM 2 em uma população com idade média de 52 anos e com 8 anos de seguimento, sendo confirmado a associação entre a síndrome e o risco de DCV e cerebrovascular (doença coronária, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral). A SM isoladamente foi preditora de aproximadamente 25% de todos os novos casos de DCV e durante o período de seguimento a mortalidade geral e a mortalidade CV nos portadores da síndrome foram significativamente maiores⁽⁴⁵⁾.

Quando o risco para o desenvolvimento de novos casos de DM foi analisado no estudo de Framingham, em ambos os sexos, a presença de SM representou um preditor importante, sendo que quase 50% do risco para desenvolvimento de DM pode ser explicado pela presença da SM, na população adulta⁽²⁾. Estudo realizado por Weiss e colaboradores (2004), mostrou que paralelo ao aumento da obesidade infanto-juvenil está ocorrendo aumento da prevalência da SM nesta população, com elevação das taxas de distúrbios do metabolismo dos carboidratos⁽⁴⁾.

3.2 Doença cardiovascular

A DCV representa importante causa de morbi-mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento em todas as faixas etárias, inclusive na população pediátrica como conseqüência da epidemia da obesidade^(46,47), sendo imprescindível o encontro de marcadores de risco para identificação de populações susceptíveis ao desenvolvimento desta condição.

O endotélio vascular forma a camada celular que está em contato direto com o lúmen vascular e é separado da camada muscular lisa pela membrana basal. Sua função básica é regulação da homeostase vascular através da produção parácrina de diversos fatores que atuam localmente na sua parede e lúmen e que em

condições normais mantêm o tônus do vaso, a viscosidade sanguínea, inibem a agregação plaquetária, além de limitar a inflamação e proliferação das células musculares lisas vasculares⁽⁴⁸⁾. O óxido nítrico tem papel importante neste equilíbrio⁽⁴⁹⁾.

Na célula endotelial, o óxido nítrico é sintetizado a partir da L-arginina pelo óxido nítrico sintase endotelial e rapidamente se difunde do endotélio para a camada de células musculares lisas e plaquetas, onde ativa a enzima guanilato ciclase aumentando a produção de GMP cíclico). Este atua como vasodilatador e anti-agregante plaquetário⁽⁵⁰⁾. A óxido nítrico sintase endotelial é ativada por fatores como estresse de cisalhamento (*shear stress*) causado pelo fluxo sanguíneo na parede luminal, pelo estiramento da parede vascular e pela baixa tensão de oxigênio também na parede do vaso⁽⁵¹⁾ e é modulada pela acetilcolina, bradicinina e inibidores da cálcio-ATPase.

Na vigência de fatores agressores cardiovasculares (CV), como obesidade, dislipidemia, HA, alteração do metabolismo dos carboidratos, pode ocorrer o desacoplamento da óxido nítrico sintase endotelial com impedimento da transferência de elétrons na cadeia oxidativa. Estes elétrons então vazam e são captados pelo oxigênio molecular, gerando radicais livres, como o superóxido, e desenvolvendo estresse oxidativo⁽⁵²⁾. O endotélio então adota características aterogênicas que promovem inflamação, trombose, vasoconstrição e formação de lesão aterosclerótica, representando início de DE⁽⁵³⁾.

A SM através de alguns dos seus componentes como hiperglicemia, HA e dislipidemia, gera, a nível vascular, estresse oxidativo e aumento da LDL-C oxidada o que pode ativar os leucócitos. Estes, ativados, deflagram a produção de diversas citocinas como IL, TNF- α e interferon gama, entre outros⁽⁵⁴⁾, que por sua vez estimulam as células hepáticas a produzirem ácido ribonucléico mensageiro para a secreção de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR, amilóide sérico A). Estas citocinas estimulam simultaneamente a expressão de moléculas de adesão, contribuindo para a interação entre monócitos e células endoteliais⁽⁵⁵⁾.

Estes eventos bioquímicos culminam no desenvolvimento da doença aterosclerótica que apresenta elevada morbi-mortalidade e necessita da identificação de marcadores de risco precoces para modificação do prognóstico. A mensuração das lipoproteínas mais aterogênicas como a pequena e densa LDL-C e HDL-C exigem técnicas sofisticadas, motivo pelo qual autores têm tentado encontrar correlação entre estas lipoproteínas e parâmetros bioquímicos mais utilizados na prática clínica como TG, HDL-C e a razão TG/HDL-C⁽⁵⁶⁾. A razão TG/HDL-C inclusive tem sido também associada a RI, insulinemia de jejum, SM, dislipidemia e hipertensão⁽⁵⁷⁾.

3.2.1 Proteína C-reativa

A produção hepática de PCR é modulada pela IL-6, IL-1 e o TNF- α , mas, sobretudo, pela IL-6. Esta afirmação pode ser confirmada pela presença de resposta inflamatória inadequada em ratos *knockout* para gene de IL-6, enquanto os animais *knockout* para IL-1 e TNF- α , mantinham a produção das proteínas de fase aguda, o que leva a conclusão de que a PCRas é um indicador direto dos níveis de IL-6 *in vivo*⁽⁵⁸⁾.

Além disso, polimorfismos para gene de IL-6 têm determinado respostas inflamatórias diversas, o que leva a especulação quanto a possibilidade do fator genético configurar diferentes intensidades de resposta inflamatória à presença de patógenos nos vasos, nas infecções sistêmicas ou nos sítios à distância como determinante na progressão da doença aterosclerótica e ocorrência de fenômenos aterotrombóticos⁽⁵⁹⁾.

A PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática de aproximadamente 19 horas sendo sua concentração exclusivamente relacionada à síntese nesse período, no entanto, seu papel biológico não está totalmente esclarecido, embora sua capacidade em ativar o sistema Complemento seja reconhecida. É uma proteína usualmente associada a infecção importante e inflamação⁽⁶⁰⁾. Mais recentemente tem se tornado evidente que sutil elevação dos níveis de PCRas dentro dos parâmetros de normalidade para a população adulta é um indicador de doença inflamatória tais como as relacionadas com: 1. risco de DCV em homens e mulheres saudáveis e em portadores de DM 1⁽⁶¹⁾; 2. FR associados com SM⁽⁶¹⁻⁶³⁾; e, 3. início

do DM 2⁽⁶⁴⁾. Os mecanismos responsáveis por essas relações, contudo, não estão completamente elucidadas.

Inicialmente a PCRas era mensurada por soro aglutinação em partículas de látex em lâmina, sendo o resultado expresso semi-quantitativamente em cruces (+/++++), a partir de interpretação subjetiva. As dosagens atuais são realizadas através de imunoturbidimetria e nefelometria, expressando-se os resultados em mg/L e tornando possível uma determinação quantitativa⁽⁶⁵⁾.

No momento, a imunonefelometria hipersensível também denominada de alta sensibilidade ou ultra-sensível, é o método de escolha para determinação da concentração sérica da PCR titulada. A *American Heart Association* e o *Center for Disease Control* sugerem que 3mg/L seja considerado o ponto de corte para definir indivíduos de alto risco CV de acordo com seu status inflamatório⁽¹⁴⁾.

Recentes estudos têm mostrado que aumento dos níveis de PCRas está associado a várias características da SM^(63,66-70).

Estudo realizado em comunidades chinesas revelou que indivíduos com elevado número de componentes da SM apresentam maiores níveis de PCRas e que a incidência da síndrome está aumentada nos portadores de maiores níveis de PCRas⁽⁷¹⁾.

A SM através de alguns dos seus componentes como hiperglicemia, HA e dislipidemia levam ao aumento do estresse oxidativo, do LDL-C oxidado e, conseqüentemente, ativação dos leucócitos, favorecendo à agressão do endotélio vascular. Por sua vez, os leucócitos ativados, deflagram a produção de diversas citocinas como IL, TNF- α e interferon gama, entre outros⁽⁵⁴⁾, que estimulam as células hepáticas a produzirem ácido ribonucleico mensageiro para a secreção de proteínas de fase aguda (fibrinogênio, PCR, amilóide sérico A). Estas citocinas estimulam simultaneamente a expressão de moléculas de adesão, contribuindo para a interação entre monócitos e células endoteliais⁽⁵⁵⁾.

Entre adultos a SM e seus componentes estão associadas a marcadores de inflamação como a PCRas^(61,68,69,72). Este baixo grau de inflamação que pode estar associado com um aumentado risco para DCV e DM^(61,68,69,72) pode ser o responsável pelo aumento de risco para DCV dos portadores da SM⁽¹⁵⁾.

Estudo realizado em 5502 indivíduos, com idade superior a 20 anos, mostrou que os níveis de PCRas aumentavam com o incremento da idade e com o número de componentes da síndrome. Assim, quanto maior o quartil de PCRas maior a chance do desenvolvimento de hiperglicemia, obesidade central, hipertensão, hipertrigliceridemia, redução dos níveis do HDL-C e da própria SM⁽⁷¹⁾.

A inflamação desempenha papel importante na fisiopatologia da AT e na ocorrência de eventos aterotrombóticos⁽⁷³⁾. Este novo conhecimento tem transformado o paradigma da AT como modelo de doença crônico-degenerativa e de indivíduos de idade avançada para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente em fases tão precoces como a infância e que avança de forma generalizada durante toda a vida, até que, por comprometimento extenso dos vasos ou por complicações aterotrombóticas, determina a apresentação clínica de uma DCV, cerebrovascular, renovascular ou arterial periférica⁽⁷⁴⁾.

A PCR aumenta a expressão de moléculas de adesão e do fator tecidual promovendo efeito pró-coagulante, além de ligar-se a lipoproteínas plasmáticas e ativar o sistema complemento *in vitro* e *in vivo*, presente na maioria das células esponjosas das placas ateroscleróticas. No entanto, o seu real papel biológico, como já mencionado, ainda não se encontra completamente esclarecido, apesar de ter sido detectada imuno-histoquimicamente em tecido inflamados, vasos ateroscleróticos e miocárdio infartado.

Pouco se sabe a respeito se crianças e adolescentes portadores da SM já apresentam evidências de inflamação sub-clínica, embora se saiba que AT é um processo crônico que se inicia na infância⁽⁷⁵⁾. Assim, a definição de que indivíduos jovens que têm a SM também apresentam evidência de inflamação aumentada pode ajudar a identificar crianças e adolescentes de alto risco para o desenvolvimento de DCV e DM permitindo prevenção precoce dos possíveis eventos adversos à saúde.

3.2.2 Microalbuminúria

Importantes indicadores de lesão endotelial, a microalbuminúria e aumento da espessura da camada íntima-média da carótida comum, têm sido relatados como marcadores de risco cardiovascular em portadores de DM e SM, inclusive precedendo o desenvolvimento do diabetes clínico⁽²⁾.

Microalbuminúria positiva significa presença de pequenas quantidades de albumina na urina que é indetectável pelos métodos convencionais de análise e tem sido identificada, como mencionado anteriormente, como marcador precoce para predizer tanto DCV quanto doença renal⁽⁷⁶⁾. Recentemente, mesmo quando não associada a HA e DM tem sido reconhecida como fator de risco para mortalidade cardiovascular⁽⁷⁷⁾.

Burget e colaboradores (2006) encontraram associação entre microalbuminúria e alterações da glicose plasmática, mas não confirmaram o papel deste marcador como preditor de DCV em jovens⁽¹⁷⁾. Estudo envolvendo adolescentes observou sua presença em 8,9%, sendo maior a taxa nos não obesos. No entanto, entre os indivíduos com excesso de peso, este marcador foi associado a fatores de risco cardiovascular⁽²⁰⁾.

Com o aumento da prevalência da obesidade na população infanto-juvenil nos países em desenvolvimento, assim como o fato o reconhecimento desta condição como fator de risco para doenças cardiometabólicas como HA, DM, dislipidemia e SM a detecção de marcadores biológicos é fundamental para a identificação de grupos de risco.

4 JUSTIFICATIVA

A DCV apresenta elevada morbimortalidade e o aumento da sua prevalência em fases iniciais da vida associada à correlação positiva entre diagnóstico precoce e melhor prognóstico, justificam estudos para identificação de fatores e marcadores de risco na infância⁽⁷⁸⁾. Em adultos, obesidade, SM e seus componentes estão associados ao aumento do risco para DCV, através de mecanismos inflamatórios, passíveis de detecção pela mensuração da PCRas⁽⁷⁹⁾. Os dados em população jovem são concordantes com o da população adulta.

Considerando que inflamação, microalbuminúria, dislipidemia e alteração no metabolismo de carboidratos são marcadores de agressão ao endotélio vascular, a identificação precoce da resposta inflamatória subclínica, bem como de outros marcadores biológicos de risco cardiometabólico se torna de extrema relevância para o desenvolvimento de futuras investigações e estratégias de prevenção e tratamento das DCV. Assim, estudos que visem a estabelecer se crianças e adolescentes com SM e seus componentes apresentam aumento de marcadores inflamatórios e de risco cardiometabólico permitirão a identificação de indivíduos com maior potencial de risco de DCV, melhor estratificação de risco individual e a introdução de medidas preventivas e terapêuticas precoces.

5 CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Campo de estudo

Feira de Santana é um dos maiores entroncamentos rodoviários do país, situada ao norte-noroeste de Salvador, capital do Estado, com área de 1.338,10 km², o que representa 0.235 km² da área do Estado da Bahia, com população de 498.638 mil habitantes, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), referente ao ano 1998⁽⁸⁰⁾.

5.2 Desenho do estudo

Estudo observacional, de corte transversal com grupo de comparação não pareado, no qual foi avaliada associação entre PCRs e outros marcadores biológicos de risco cardiometabólico (microalbuminúria, ALT, razão TG/HDL-C) e obesidade ou SM/ seus componentes e RI em crianças e adolescentes.

5.3 População estudada

A população incluída integra grande projeto de pesquisa sobre obesidade infantil e a amostra analisada foi constituída por 407 indivíduos entre 4 e 18 anos sendo 273 portadores de excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) e 134 com peso normal provenientes da rede de ensino público e privado da zona urbana de Feira de Santana - BA.

5.4 Seleção da amostra

Tratou-se de amostragem não probabilística, utilizando-se o conhecimento prévio da literatura sobre o assunto para edificar a amostra, por ser o objetivo da pesquisa direcionado ao estudo de algumas particularidades da população.

Para realização desta amostragem, adotou-se a seguinte sistemática:

1. Levantamento do número de escolas públicas e privadas, e seu respectivo número de alunos matriculados no ensino fundamental e médio da zona urbana de Feira de Santana, obtido junto à Secretaria Municipal de Educação e Diretoria Regional de Educação e Cultura (DIREC) no ano letivo de 2004 (Tabela 6);
2. Seleção por conveniência das escolas utilizando os seguintes critérios: 1. Facilidade de acesso pela equipe; 2. Disponibilidade da instituição em participar da pesquisa;
3. Obtenção de relação de alunos das escolas selecionadas de acordo com as características a seguir: 1. Encontrar-se dentro da faixa etária estabelecida; 2. Obedecer à proporcionalidade de 1:1 em relação a peso aparentemente normal e excessivo e 3. Demonstrar interesse próprio ou do seu responsável em participar do estudo;
4. Seleção de todos os indivíduos arrolados nas listas obtidas no período de maio de 2004 a julho de 2005.

Tabela 6 - Características das escolas públicas e privadas da zona urbana de Feira de Santana no ano letivo de 2004

	Escolas Públicas		Escolas Privadas	
	N	%	N	%
Total de escolas	99	37,1	168	62,9
Total de alunos matriculados	41.556	66,7	20.771	33,3

Fonte: Secretaria Municipal de Educação e DIREC

5.5 Cálculo da amostra

A PCR não apresenta distribuição normal na população geral o que impede o cálculo de valores médios e seus respectivos desvios-padrões e ponto de corte. Para adequado cálculo amostral o conhecimento destes valores seria necessário. Tendo em vista que não se dispunha desses valores, foi usada a estratégia de dicotomizar a variável tendo como base a mediana da PCR-as da população estudada. Assim, a estimativa do tamanho amostral foi realizada como descrita a seguir: considerando

a regra de proporções e supondo que no grupo com SM 35% dos pacientes teriam PCR acima da mediana e estimando que no grupo sem SM 10% teriam PCR acima da mediana, para $\alpha=0,05$ e $\beta=0,80$, tendo como diferença entre P_1 e $P_2=0,25$ e o menor valor entre P_1 e $P_2=0,10$, seriam necessários 51 indivíduos em cada grupo.

O estudo então, foi realizado em indivíduos aparentemente normais (eutróficos) e indivíduos considerados de risco para a SM (com excesso de peso), como amostragem muito superior ao proposto para o objetivo analítico da associação entre aumento do nível de PCRas e presença de SM.

5.6 Critérios para elegibilidade

Para a inclusão no estudo os indivíduos atenderam às seguintes condições: 1. Encontrar-se na faixa etária entre 4 e 18 anos; 2. Estar matriculado na rede de ensino público ou privado da zona urbana de Feira de Santana - BA; 3. Não ter realizado atividade física vigorosa ou ingerido bebida alcoólica nas últimas 24 horas; 4. Apresentar autorização dos pais ou responsáveis (quando necessário) para participar da pesquisa e 5. Demonstrar desejo próprio de participação no estudo, quando em idade que permitisse expressá-lo.

Foram critérios de exclusão: 1. Apresentar processo infeccioso-inflamatório agudo (no mês precedente a inclusão) ou crônico diagnosticado clinicamente; 2. Estar fazendo uso de qualquer medicação classificada como anti-hipertensivo, hipolipemiante e hipoglicemiante tais como insulina, androgênios, esteróides anabolizantes e corticosteróides e 3. Ser tabagista.

5.7 Variáveis analisadas

Variáveis desfechos: nível de PCRas, microalbuminúria, ALT, razão TG/HDL-C.

Variáveis preditoras: presença de SM e seus componentes (redução do HDL-C, elevação dos TG, GJA, TGD ou DM, elevação nos níveis de PA, obesidade abdominal), excesso de peso e RI.

5.8 Avaliação biossocial e clínica

O instrumento de pesquisa utilizado foi entrevista. Esta foi realizada junto aos responsáveis e adolescentes, por equipe previamente treinada, formada por três estudantes de enfermagem da Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS.

Os dados, portanto, foram obtidos através de fonte primária utilizando-se entrevista específica para os responsáveis e crianças, para identificação das variáveis biossociais. (Apêndice 1).

A entrevista foi planejada e estruturada com questões fechadas compostas por alternativas dicotômicas e de múltipla escolha e questões abertas. A não realização da entrevista implicou em exclusão do indivíduo do estudo.

A entrevista junto aos responsáveis/adolescentes foi dividida em partes, que continham informações a respeito de: 1. Identificação da criança/adolescente; 2. História médica dos genitores/ criança; 3. Hábitos de vida das crianças (doméstico, físico e alimentar); e, 4. Condições de vida da criança/família (Anexo 1). O pré-teste do instrumento foi realizado através de estudo piloto em uma escola pública e uma escola privada, selecionada por conveniência, com total de 40 entrevistas realizadas.

Realizou-se também exame físico sumário (Apêndice 2) por um único profissional médico, para avaliar o estágio puberal e a presença de infecções em pele, cavidade oral, faringe, ouvido externo e sinais de hepatopatia crônica (icterícia, *spiders*, hepatomegalia, ascite, circulação colateral em abdome). O estágio puberal foi classificado de acordo com os critérios descritos por Marshall e Tanner (1969)⁽⁸¹⁾.

5.9 Determinação de sobrepeso e obesidade

Foram realizadas, em triplicata, medidas antropométricas (peso/altura) para determinação do IMC e posterior classificação em relação ao peso. O IMC é definido como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). Os indivíduos foram analisados no dia da coleta do material para realização dos testes propostos. Sobrepeso e obesidade foram definidos como IMC \geq ao percentil 85 e 95

para idade e sexo respectivamente utilizando-se os pontos de corte definidos por pesquisa realizada pela Força Tarefa Internacional para o Estudo da Obesidade⁽⁸²⁾. Foi também determinado IMC ajustado pelo z-escore, sendo utilizado ponto de corte de 1,5, estratégia usada na literatura para ajustar os dados pela idade, sexo e altura⁽⁴⁾.

O peso foi obtido através de medidas triplas, por equipe treinada, utilizando a mesma balança do tipo digital, aferida previamente. Os indivíduos ficaram descalços, no centro da plataforma da balança, para que o peso do corpo ficasse igualmente distribuído entre os pés. Os pesos foram, então, anotados no formulário de dados antropométricos, para posterior cálculo da média.

Para a altura, foram realizadas medidas triplas, por equipe treinada, utilizando estadiômetro de madeira vertical e fixa, com haste móvel, escala de 0 - 220 cm e resolução de 0,1cm. O indivíduo, descalço, foi posicionado na prancha do estadiômetro, plana e em ângulo reto com a haste vertical, sendo observado se: 1. O peso estava igualmente distribuído entre os pés; 2. Os braços estavam soltos ao lado do corpo; 4. Cabeça estava ereta e mantida por pressão bilateral, na região malar, pelas mãos do profissional de saúde e, 5. Os calcanhares estavam juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro, com os pés formando um ângulo de 60°. As medidas foram anotadas no formulário de dados antropométricos e, posteriormente retiradas à média.

O IMC foi calculado pela fórmula já descrita (kg/m^2) e analisado segundo a tabela de percentis adotada na pesquisa.

5.10 Método de coleta e dosagens bioquímicas

Os indivíduos selecionados foram instruídos a manter dieta mínima diária com 250g de carboidrato, nos sete dias precedentes aos exames. O atendimento a tal requisito foi confirmado pelos dados de um diário alimentar onde cada um dos examinados registrou o conteúdo alimentar ingerido em cada um dos sete dias. O cálculo da quantidade de carboidrato foi realizado com base na tabela referência da Sociedade Brasileira de Diabetes (2003)⁽⁸³⁾.

Os exames de laboratório foram realizados pela manhã, com os indivíduos em jejum de 12 a 14 horas, após avaliação antropométrica.

Após 10 minutos de repouso e breve garroteamento, foi colhida amostra de 20ml sangue por punção venosa na região da fossa ante-cubital. Por via oral foi administrado 1,75g de glicose por quilo de peso corporal ou uma dose máxima de 75g do açúcar. A solução aquosa de glicose foi ingerida em até cinco minutos.

Após a ingestão da solução do açúcar, foram colhidas amostras de 10ml de sangue aos 30 e 120 minutos, tal como foi referido anteriormente.

As amostras de sangue foram colhidas sem anti-coagulante. Após 30 minutos da coleta, para extração dos soros, as amostras foram centrifugadas à 20.000 rotações por minutos, por 10 minutos. Os soros foram transferidos para tubos secundários devidamente identificados: um, para determinações bioquímicas de: glicose, HDL-C, TG; e outros três, conservados em *freezer* até a realização das demais determinações (PCRas, adiponectina, TNF- α e IL-6).

A dosagem de ALT foi escolhida como o principal marcador de injúria hepática, apesar de também ter-se dosado o AST. Os pontos de corte para que as enzimas hepáticas fossem consideradas anormais foram: AST > 35 U/L e > 41 U/L; ALT > 35 U/L e > 40 U/L; γ -GT > 40U/L e > 60U/L para meninas e meninos, respectivamente⁽⁸⁴⁾.

5.11 Determinação dos níveis de proteína C-reativa de alta sensibilidade

Concentração sérica de PCR-as foi dosada por nefelometria de alta sensibilidade (Dade Behring Inc., Newark, DE, EUA) que mede a aglutinação das partículas recobertas por anticorpos pela intensidade da luz refletida, utilizando-se o equipamento BN 100. O método tem como base o seguinte princípio: As partículas de poliestireno revestidas com um anticorpo monoclonal específico contra a PCR humana, quando misturadas com amostras que contém PCR, formam aglutinados. Estes dispersam a luz irradiada. A Intensidade da luz dispersa depende da concentração da respectiva proteína na amostra. A avaliação é feita por comparação

com um padrão de concentração conhecida. O Valor analítico da PCR do N Rheuma Standard L foi calibrado tomando como referência o preparado de referência internacional BCR-CRM 470. O limite de detecção situa-se em 0,175 mg/L para medições com uma diluição de 1/20 e o coeficiente de variação 7.6% e até o momento não se conhecem reações cruzadas do anticorpo utilizado. Os coeficientes de variação podem ser encontrados na Tabela 7⁽⁶⁵⁾.

Tabela 7 - Coeficiente de variação da PCRas

Teor de PCR (mg/L)	Coeficiente de Variação Intra-ensaio (%) n=20	Teor de PCR (mg/L)	Coeficiente de Variação Inter-ensaio (%) n=10
0,5	3,1	0,5	2,5
1,1	3,8	1,3	3,8
2,1	3,4	2,1	2,1
15	4,0	14	2,6
26	2,3	24	3,9
62	4,4	56	5,7

5.12 Microalbuminúria

Os participantes foram orientados verbalmente e por escrito, a colherem a primeira urina da manhã, jato médio, e armazenar em local apropriado até a entrega no laboratório.

O exame de microalbuminúria foi realizado pelo método imunonefelométrico. Foi considerado resultado negativo dosagem de microalbuminúria inferior a 30mg/g de creatinina e positivo valor entre 30 e 300 mg/g de creatinina⁽⁷⁶⁾.

5.13 Diagnóstico de síndrome metabólica

A SM foi definida conforme critérios do NCEP-ATP (2001) modificado para idade, como a presença de três ou mais das seguintes alterações: níveis elevados de PA,

CA abdominal aumentada, alteração do metabolismo de carboidrato (GJA, TGD ou DM), hipertrigliceridemia e redução dos níveis de HDL-C⁽⁹⁾.

5.14 Diagnóstico de glicemia jejum alterada, tolerância à glicose diminuída e diabetes mellitus

A glicose foi dosada nas amostras colhidas em jejum e pós-desafio oral com glicose (120 minutos), pelo método da glicose oxidase/peroxidase.

A GJA foi definida, pelos critérios do ADA (2006), ou seja, glicemia maior ou igual a 100 e menor que 126mg/dl; TGD como glicose aos 120 minutos entre 140 e 200mg/dL; e, DM como glicose plasmática jejum maior ou igual a 126mg/dL ou aos 120 minutos, maior que 200mg/dL (*The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*)⁽⁴¹⁾. Para determinar a reprodutibilidade dos resultados, o teste foi repetido três meses (com resultados semelhantes) mais tarde em quatro crianças obesas com teste oral de tolerância à glicose (TOTG) normal e em seis crianças com TGD.

5.15 Diagnóstico de dislipidemia

Os valores de referência adotados para análise do perfil lipídico foram os indicados no *NCEP – Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol levels in Children and Adolescents* e referidos nas III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (2001)⁽⁸⁵⁾.

5.16 Diagnóstico de hipertensão arterial

O diagnóstico de HA foi definido como a média da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) igual ou superior ao percentil 95 de acordo com percentis de altura para idade e sexo em conformidade com o estudo realizado pelo *Task Force on Blood Pressure Control in Children* (1996)⁽⁴⁰⁾.

As medidas pressóricas foram efetuadas por um único examinador acadêmico e um médico estando os indivíduos em repouso mínimo de 10 minutos. Foram realizadas duas medidas de PA com intervalo mínimo de dois minutos. Foi utilizado

esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, previamente calibrado, e estetoscópio de tamanho específico para a faixa etária colocada sobre a artéria braquial, proximal e medial a fossa cubital. Os manguitos apresentaram dimensões diferentes com largura de 40% da medida da circunferência do braço no ponto médio entre o cotovelo e o acrômio e comprimento de 80 a 100% da medida do braço. Para as medidas de PA foram seguidas as recomendações metodológicas da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2004)⁽⁸⁶⁾ e da Força-Tarefa publicada em 1996⁽⁴⁰⁾.

5.17 Diagnóstico de obesidade abdominal

O perímetro da cintura foi realizado utilizando uma fita métrica flexível com precisão de 01 mm, o indivíduo foi avaliado em pé com o abdome relaxado, os braços descontraídos do lado do corpo, a fita foi então colocada horizontalmente sob a pele no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista íliaca sem a compressão dos tecidos. Os pontos de corte adotados foram os propostos pelo estudo de Fernández (2004)⁽⁸⁷⁾. Após a coleta, as medidas foram então anotadas no formulário de dados antropométricos e posteriormente obtidas as médias (Anexo 2).

5.18 Diagnóstico de resistência à insulina

A RI foi definida pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment (HOMA) for insulin resistance* (HOMA-IR) usando a fórmula do produto da concentração de glicose de jejum (expressa como miligrama por decilitro) e insulina jejum (expressa como miliunidades por mililitro) dividida por uma constante. A constante 405 pode ser substituída por 22,5 se a concentração de glicose for expressa em milimol (Sistema internacional de unidades).

A concentração plasmática de insulina foi determinada por radioimunoensaio (RIA)⁽⁸⁸⁾ usando anticorpo humano-específico (Linco Reserch, St. Charles, MO; numero: HI-14K). Este dado é importante, pois neste kit da Linco o anticorpo seletivamente mede a insulina humana praticamente sem reação cruzada (< 0,2%) com a pró-insulina ou qualquer outra forma clivada. A sensibilidade e a especificidade do teste são elevadas, sendo que a menor concentração de insulina

que pode ser detectada por este ensaio é 2 $\mu\text{U/mL}$ e a máxima de 200 $\mu\text{U/mL}$ quando usado um tamanho da amostra de 20 μl . Qualquer valor acima de 200 $\mu\text{U/mL}$ em uma amostra de 20 μl foi repetida em diluição usando ou solução matrix ou *buffer* ensaio como diluente. O ponto de corte para RI usado foi 3,16⁽⁸⁹⁾.

5.19 Análise estatística

As hipóteses foram:

Hipótese 1 (H_1): Existe associação entre ALT, PCRas, razão TG/HDL-C e microalbuminúria e excesso de peso, RI e SM em crianças e adolescentes

Hipótese nula (H_0): Não existe associação entre ALT, PCRas, razão TG/HDL-C e microalbuminúria e excesso de peso, RI e SM em crianças e adolescentes

A análise inicial foi baseada em estatística descritiva das variáveis incluídas na pesquisa, sendo as variáveis contínuas expressas como valor médio \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como freqüências ou proporções.

O teste do *Qui-quadrado* (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando necessário, foram utilizados para testar as diferenças entre proporções. A comparação de variáveis contínuas entre grupos independentes foi feita com a utilização do teste t *Student*.

Conforme referido na revisão de literatura, a PCR não tem distribuição normal na população e não há ponto de corte estabelecido na literatura para população infanto-juvenil, sendo assim, optou-se por dividir os níveis de PCR em quartis para realizar as análises e pelo mesmo motivo foi utilizado em algumas análises estatísticas o seu logaritmo, com o objetivo de “normalização” da sua distribuição.

Para a análise de correlação simples foi utilizada coeficiente de *Pearson* quando o log da PCR foi usado e o de *Spearman* quando a PCR era usada no seu modelo original. O teste usado para comparação de medianas foi *Mann Whitney*.

Foi construído um modelo de análise multivariada, utilizando a regressão logística para a modelização de todas as variáveis que alcançaram nível de significância na análise univariada, ou se mostraram de importância do ponto de vista clínico.

Todos os cálculos foram realizados com o auxílio do software SPSS (*Statistical Packard for Social Sciences*), versão 10.0 e o programa estatístico R. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 5% ($p < 0,05$).

5.20 Considerações éticas

O presente estudo foi realizado em conformidade com as instruções contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e da Declaração Ibero-latino-americana sobre Ética e Genética e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia - UFBA (62/2004) (Anexo 1).

Cumpramos ressaltar que o presente estudo não envolveu procedimento de risco aos participantes, seus familiares ou ao observador. Todos os integrantes do estudo/responsáveis foram informados que faziam parte de um estudo e assinaram termo de consentimento prévio.

Após a análise dos dados foi realizado a divulgação dos resultados aos órgãos competentes (Secretaria Municipal de Saúde e Secretaria Municipal de Educação e Cultura) e imprensa, para esclarecimento da população e profissionais de saúde e de educação quanto a gravidade do problema e necessidade de planejamento de ações que possibilitem prevenção, controle e tratamento da enfermidade e suas comorbidades. Os laudos dos exames laboratoriais foram entregues aos responsáveis pelos indivíduos estudados por profissional especializado com esclarecimento dos resultados, bem como realizado encaminhamento da população com excesso de peso com ou sem co-morbidade a Serviço de Saúde do Estado que presta assistência endocrinológica.

A população incluída integra grande projeto de pesquisa sobre obesidade infantil, envolvendo três instituições de ensino superior (UEFS, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP e Universidade Federal da Bahia - UFBA) tendo como finalidade a elaboração de teses de doutorado (Dra Ana Mayra Andrade de Oliveira – UFBA e Dr Antonio César Oliveira - EBMSP).

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

A amostra analisada foi constituída por 407 indivíduos provenientes da rede de ensino público (55%) e privado (45%) da zona urbana de Feira de Santana – BA, analisados por período de um ano. A população foi então classificada em dois grupos: 1, com SM (n=72; 17,7%) e 2, sem SM (n=335; 82,3%). A idade média da população foi de $11,3 \pm 3,1$ anos, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos com SM e sem SM ($p=0,042$), sendo a faixa etária do grupo com SM discretamente inferior. Com relação ao sexo, também houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2, com maior freqüência do sexo masculino no grupo com SM ($p=0,013$). A análise do grupo étnico, não mostrou diferença entre os grupos, sendo que na população total houve maior freqüência dos indivíduos brancos (41%).

A mediana da PCRas na população total foi de 1,5 sendo que grupo com SM apresentou níveis mais elevados que os sem SM (2,9 mg/L vs 1,3 mg/L, respectivamente, $p=0,000$). Observou-se que níveis de parâmetros clínicos (PA, CA, IMC z-score) e metabólicos (TG, insulina, HOMA-IR, relação TG/ HDL-C) foram significativamente mais elevados nas crianças com SM, enquanto os níveis de HDL-C foram menores (Tabela 8).

Tabela 8 - Parâmetros clínicos e metabólicos da amostra e segundo a presença de síndrome metabólica

Variáveis	Amostra total (n=407)	Indivíduos com SM (n=72)	Indivíduos sem SM (n=335)	p
Idade (anos)	11,3 ± 3,1	10,5 ± 3,2	11,4 ± 3,1	0,042*
Sexo (masculino)%	178 (43,7)	41 (56,9)	137 (40,9)	0,013*
Grupo étnico (branco)%	167 (41,0)	35 (48,6)	132 (39,4)	0,277
IMC z-escore	1,02 ± 1,36	2,18 ± 0,4	0,8 ± 1,3	0,001*
CA (cm)	80,5 ± 15,9	91,3 ± 14,4	78,1 ± 15,2	<0,001*
PAS (mmHg)	106,6 ± 16,5	118,8 ± 17,5	104,0 ± 15,1	<0,001*
PAD (mmHg)	66,7 ± 12,3	73,4 ± 12,2	65,3 ± 11,8	<0,001*
Glicose (mg/ dl)	75,1 ± 10,1	76,1 ± 10,7	74,8 ± 10,0	0,347
TG (mg/dl)	106,7 ± 63,1	149,5 ± 55,0	91,2 ± 50,0	<0,001*
HDL-C (mg/dl)	40,4 ± 9,0	33,9 ± 6,9	41,6 ± 8,3	<0,001*
Insulina (µU/mL)	17,1 ± 14,5	23,1 ± 16,6	15,7 ± 13,6	<0,001*
TG/HDL-C	2,8 ± 1,9	4,7 ± 2,2	2,3 ± 1,3	<0,001*
ALT (média geométrica) (U/L)	2,8 ± 1,9	5,1 ± 2,5	2,3 ± 1,3	<0,001*
HOMA-IR	3,2 ± 2,7	4,3 ± 3,0	2,9 ± 2,6	<0,001*
PCRas (média geométrica) (mg/L)	1,1 ± 1,6	1,41	1,06	<0,001*
PCRas (mediana) (mg/L)	1,5	2,9	1,3	<0,001*
Microalbuminúria (mediana)	5,3	5,3	5,3	0,679
Número de componentes da SM (n)	1,4 ± 1,1	3,1 ± 0,3	1,0 ± 0,8	<0,001*

p* presença de SM versus ausência de SM

Na análise da distribuição percentual, da população estudada observou-se que excesso de peso estava presente em 67,1% (273), elevação da PA em 16,0% (65), aumento da CA em 65,6% (267), hipertrigliceridemia em 28,7% (117), redução dos níveis de HDL-C em 29,2% (119) e RI em 38,5% (139) dos indivíduos. Ainda em toda a população estudada, 29,7% (121) dos indivíduos apresentavam um critério da SM, 27,0% (110) dois critérios, 14,7% (60) três e 3,0% (12) quatro critérios. Todos os indivíduos portadores da SM apresentavam excesso de peso e aumento da CA e

freqüência maior de elevação dos níveis de PA, TG e de redução do HDL-C. A análise do TOTG, não revelou nenhum indivíduo com GJA, TGD ou DM. A RI, definida pelo valor do HOMA-IR, esteve presente em 38,5% da amostra, sendo mais freqüente no grupo portador de SM, sendo a diferença entre os grupos estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 9).

Tabela 9 - Descrição das variáveis categóricas segundo a presença de síndrome metabólica

Variáveis	Amostra total (n=407)	Indivíduos com SM (n=72)	Indivíduos sem SM (n=335)	Valor do p#
Excesso de peso	273 (67,1)	72 (100,0)	201 (60,0)	<0,001*
↑ CA	267 (65,6)	72 (100,0)	195 (58,2)	<0,001*
↑da pressão arterial	65 (16,0)	36 (50,0)	29 (8,7)	<0,001*
↑ triglicérides	117 (28,7)	61 (84,7)	56 (16,7)	<0,001*
↓ HDL-C	119 (29,2)	58 (80,6)	61 (18,2)	<0,001*
DM, GJA, TGD	0 (0,0)	-	-	-
RI	139 (38,5)	39 (57,4)	100 (34,1)	<0,001*

p# presença de SM versus ausência de SM; CA=circunferência abdominal; HDL-C=lipoproteína de alta densidade; DM=diabetes mellitus; GJA=glicemia jejum alterada; TGD=tolerância á glicose diminuída

6.2 Associação entre síndrome metabólica e PCRas

Como não há ponto de corte bem definido e universal para a população infanto-juvenil a análise dos níveis da PCR se baseou na sua distribuição por quartis da amostra global. Em termos de valores de PCRas, no primeiro quartil estavam os valores $\leq 0,51$, no segundo os valores entre 0,52-1,49, no terceiro entre 1,50-3,74 e no quarto quartil os valores maiores que 3,74.

Na análise entre níveis de PCRas e percentual de indivíduos com SM observa-se associação positiva e com tendência crescente e estatisticamente significativa entre o número de indivíduos portadores da SM e os quartis de PCRas (p para tendência $\leq 0,001$) (Figura 1).

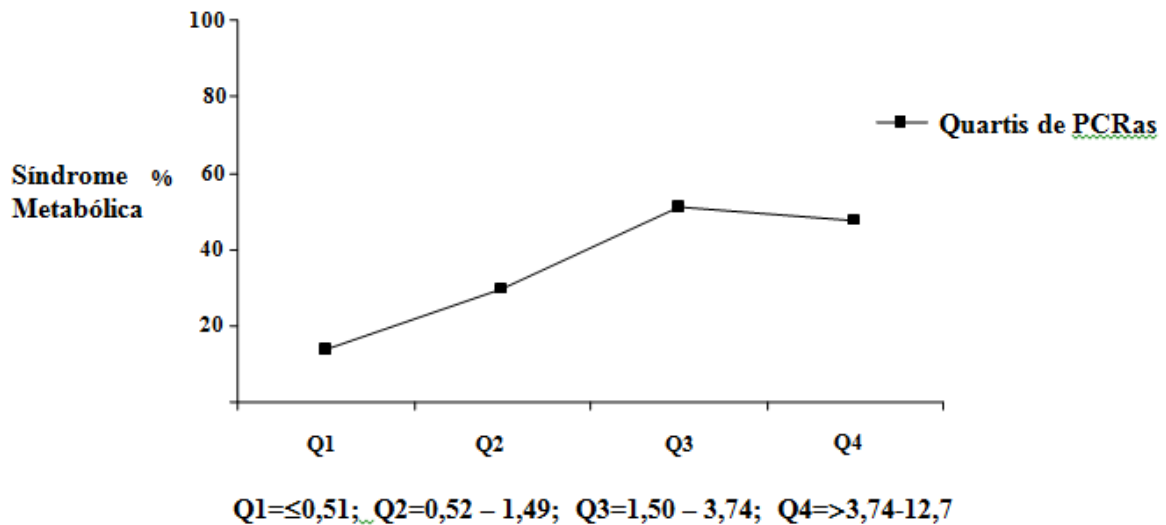


Figura 1 - Associação entre quartis de PCRas e percentual de indivíduos com síndrome metabólica

Em toda a amostra, usando regressão linear, foi observada associação estatisticamente significativa entre PCRas e CA ($p < 0,001$), PAS ($p < 0,001$), PAD ($p < 0,001$), TG ($p < 0,001$), HDL-C ($p < 0,001$), TG/HDL-C ($p < 0,001$), insulina ($p < 0,001$), HOMA-IR ($p < 0,001$) e número de componentes da SM ($p < 0,001$) ajustado para idade, sexo e grupo étnico. Contudo, após ajuste para idade, sexo, grupo étnico e também IMC z-escore a relação entre o PCR-as e CA ($p = 0,069$), PAS ($p = 0,459$), PAD ($p = 0,574$), TG ($p = 0,781$), HDL-C ($p = 0,289$), TG/HDL-C ($p = 0,909$), insulina ($p = 0,369$) e HOMA-IR ($p = 0,528$) foi eliminada. No entanto, a associação permaneceu inalterada e estatisticamente significativa entre PCRas e número de componentes da síndrome ($p < 0,001$) como ilustrado na figura 2. Observa-se ainda, na figura, tendência linear crescente entre os níveis de PCRas e o número de componentes da SM, sugerindo que, quanto maior o número de componentes da síndrome maior o valor deste marcador inflamatório.

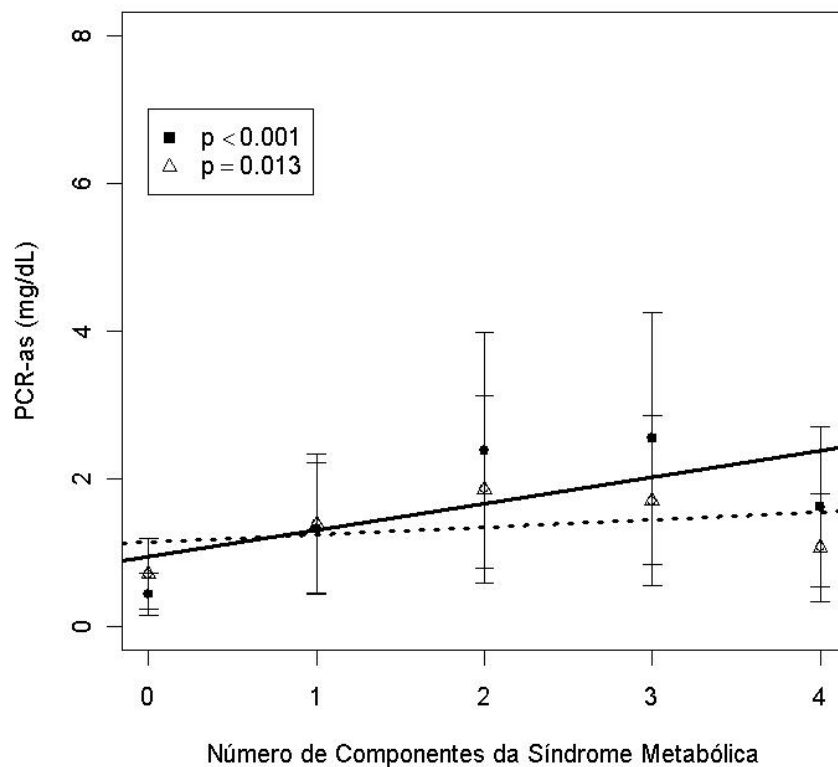


Figura 2 - Relação entre número de componentes da síndrome metabólica e PCRas ajustado para IMC z-score assim como idade, sexo e grupo étnico

A linha tracejada descreve a tendência da relação ajustada para idade, sexo e grupo étnico e a linha cheia, a tendência da relação ajustada para IMC z-score, idade, sexo e grupo étnico. Os dados descritos são médias geométricas com seus IC (95%)

Ajuste para HOMA-IR não eliminou a associação significativa entre PCRas e CA ($p < 0,001$), PAS ($p = 0,002$), PAD ($p = 0,021$), HDL-C ($p = 0,025$) e número de componentes da SM ($p < 0,001$), mas resultados diferentes foram encontrados para níveis de TG ($p = 0,104$) e razão TG/HDL-C ($p = 0,168$).

Usando a mesma análise de regressão linear, também para toda a amostra e ajustada para idade sexo e grupo étnico, aumento no IMC z-score foi associado com aumento nos níveis de PCRas ($p < 0,001$) assim como aumento no número de componentes da SM foi associado com igual aumento nos níveis de PCRas ($p < 0,001$).

A análise restrita a população portadora de SM, após ajuste para idade sexo e grupo étnico, houve uma associação significativa entre PCRas e IMC z-escore ($p < 0,001$), CA ($p = 0,004$), HDL-C ($p = 0,005$) e insulina ($p = 0,058$). Após ajuste para idade, sexo, grupo étnico e também IMC z-escore a relação entre este marcador e CA ($p = 0,884$), HDL-C ($p = 0,211$) e insulina ($p = 0,752$) foi eliminada enquanto ajuste para HOMA-IR não aboliu a relação entre PCRas e IMC z-escore ($p = 0,004$) e CA ($p = 0,024$).

Quando se utilizou a regressão logística ajustada para idade, sexo e grupo étnico, IMC z-escore elevado (OR, 7,9; IC, 4,7 – 13,4; $p < 0,001$), elevado nível de PA (OR, 2,3; IC, 1,3 – 4,2; $p = 0,003$) e hipertrigliceridemia (OR, 2,3; IC, 1,5 – 3,7; $p < 0,001$) se mostraram independentemente associados a níveis de PCRas acima da mediana.

6.3 Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência á insulina e PCRas

Observou-se associação positiva e significativa entre os quartis de PCRas e obesidade, representada pelo IMC z-escore ($p = 0,001$), assim como entre os quartis deste marcador inflamatório e CA ($p < 0,001$), PAS ($p < 0,001$), PAD ($p < 0,001$), níveis de TG ($p < 0,001$), HDL-C ($p = 0,006$), relação TG/HDL-C ($p < 0,001$), insulina ($p < 0,001$), RI representada pelo HOMA-IR ($p < 0,001$) e número de componentes da SM ($p < 0,001$), observando-se gradiente crescente entre essas variáveis e quartis de PCR. Também, não houve associação entre os quartis de PCRas e idade ($p = 0,752$) e glicose plasmática ($p = 0,098$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Associação entre quartis de PCRas e parâmetros demográficos e clínicos

Variáveis	Quartis de PCRas (mg/dL)*				Valor do p
	Q 1 (≤0,51) (n=103)	Q 2 (0,52-1,49) (n=101)	Q 3 (1,50-3,74) (n=102)	Q 4 (>3,74) (n=101)	
Idade (anos)	11,3 ± 3,1	11,0 ± 3,1	11,5 ± 3,0	11,1 ± 3,4	0,752
IMC z escore	0,21 ± 1,36	0,97 ± 1,39	1,54 ± 1,11	1,73 ± 0,95	0,001*
CA (cm)	70,9 ± 12,9	78,2 ± 15,1	85,0 ± 13,7	87,9 ± 16,0	<0,001*
PAS (mmHg)	101,2 ± 14,1	104,8 ± 15,7	109,2 ± 16,4	111,2 ± 18,0	<0,001*
PAD (mmHg)	62,8 ± 10,0	64,8 ± 11,3	68,9 ± 12,4	70,4 ± 13,8	<0,001*
TG (mg/dL)	87,1 ± 45,3	103,4 ± 54,3	123,5 ± 82,7	112,8 ± 59,1	<0,001*
HDL-C (mg/dL)	43,1 ± 9,6	39,4 ± 8,1	40,0 ± 9,8	39,3 ± 7,8	0,006*
TG / HDL-C	2,19 ± 1,55	2,82 ± 1,89	3,37 ± 2,57	2,94 ± 1,47	<0,001*
Glicose (mg/ dl)	76,5 ± 10,1	73,8 ± 10,8	76,1 ± 9,7	73,8 ± 9,5	0,098
Insulina (μU/mL)	9,7 ± 8,4	15,4 ± 11,3	21,4 ± 15,7	20,6 ± 17,1	<0,001*
HOMA-IR	1,8 ± 1,5	2,8 ± 2,1	4,1 ± 3,2	3,7 ± 3,0	<0,001*
RI n (%)	12 (15,0)	32 (36,0)	48 (49,5)	47 (49,5)	<0,001*
SM n (%)	7 (6,8)	14 (13,9)	26 (25,5)	24 (23,8)	<0,001*
SM n	0,6 ± 0,9	1,3 ± 1,1	1,6 ± 1,0	1,8 ± 0,9	<0,001*

Dados expressos como médias ± DP para variáveis contínuas e n (%) para categóricas. p# foi baseado na análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e teste χ^2 para variáveis dicotômicas. * Q1=primeiro quartil; Q2=segundo quartil; Q3=terceiro quartil; Q4=quarto quartil.

Ponto de corte do HOMA para diagnóstico de RI > 3.16

Fonte: Kenskin et al., (2005)⁽⁸⁹⁾

A análise de correlação simples utilizando coeficiente de *Spearman* foi realizada em três etapas, inicialmente foram considerados todos os indivíduos, posteriormente apenas os indivíduos portadores de SM e finalmente aqueles que não apresentavam essa condição.

Analisando toda a população houve uma correlação positiva entre PCRas e BMI z-escore ($r_s=0,498$; $p<0,001$), CA ($r_s=0,440$; $p<0,001$), PAS ($r_s=0,225$; $p<0,001$), PAD ($r_s=0,238$; $p<0,001$), TG ($r_s=0,213$; $p<0,001$), TG/HDL-C ($r_s=0,248$; $p<0,001$), insulina ($r_s=0,255$; $p<0,001$) e HOMA-IR ($r_s=0,236$; $p=0,061$) e correlação negativa entre PCRas e HDL-C ($r_s=-0,149$; $p=0,003$).

Na população portadora da SM foi observada correlação positiva e significativa entre os níveis de PCRas e IMC z-escore ($r_s=0,302$; $p=0,010$), CA ($r_s=0,384$; $p<0,001$), insulina ($r_s=0,282$; $p=0,020$), e HOMA-IR ($r_s=0,270$; $p=0,026$). Houve correlação positiva, porém limítrofe entre PCRas e PAS ($r_s=0,229$; $p=0,054$), não sendo observada correlação entre os níveis deste marcador inflamatório e PAD ($r_s=0,101$; $p=0,399$), HDL-C ($r_s=0,148$; $p=0,216$) e glicemia ($r_s=0,155$; $p=0,192$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise de correlação simples entre níveis de PCRas e variáveis na população portadora de síndrome metabólica

Variáveis	r_s	p
PCRas vs idade	0,249	0,035
PCRas vs IMC	0,478	<0,001
PCRas vs IMC z escore	0,302	0,010
PCRas vs tempo de obesidade	0,128	0,287
PCRas vs CA	0,384	0,001
PCRas vs PAS	0,229	0,054
PCRas vs PAD	0,101	0,399
PCRas vs TG	-0,285	0,015
PCRas vs HDL-C	0,148	0,216
PCRas vs Tg/HDL-C	-0,291	0,013
PCRas vs glicemia jejum	-0,155	0,192
PCRas vs HOMA-IR	0,270	0,026
PCRas vs insulina	0,282	0,020

$r_s = r$ de Spearman

6.4 Associação entre excesso de peso, e componentes da síndrome metabólica, resistência à insulina, ALT isolada ou ALT e PCRas

Como já referido 17,7% preencheram critério para SM, nos quais os níveis de PCRas e ALT médias foram $3,4 \pm 2,9$ mg/L e $29,2 \pm 15,6$ U/L, respectivamente. Para avaliar a importância do excesso de peso em relação aos componentes da SM, RI, PCRas e ALT, os indivíduos foram classificados em quartis de IMC z-escore. Quando se comparou as variáveis demográficas, antropométricas e metabólicas,

observou-se que quanto maior era o peso maior o valor da PAS ($p < 0,001$), PAD ($p < 0,001$), níveis de TG ($p < 0,001$), insulina ($p < 0,001$), HOMA-IR ($p < 0,001$), PCRas ($p < 0,001$), ALT ($p < 0,001$), ALT associado a PCRas ($p < 0,001$), AST ($p < 0,001$) e números de componentes da SM ($p < 0,001$), como observado na tabela 12.

Tabela 12 - Características antropométricas e metabólicas da população de acordo com os quartis de peso

Variáveis	Quartil 1 ($\leq 0,68$) (n=102)	Quartil 2 (0,69 – 2,59) (n=103)	Quartil 3 (2,60 - 3,79) (n=102)	Quartil 4 ($\geq 3,80$) (n=100)	p#
Idade (a)	11,5 ± 3,2	11,9 ± 3,1	11,4 ± 2,8	10,2 ± 3,3	0,001
Sexo (meninos n (%))	39 (38,2)	36 (35,0)	48 (47,1)	55 (55,0)	0,004
Grupo étnico (brancos) n (%)	23 (22,5)	46 (44,7)	47 (46,1)	51 (51,0)	<0,001
IMC (z-escore)	-0,6 ± 0,9	1,8 ± 0,5	3,2 ± 0,3	4,6 ± 0,7	<0,001
Circunferência abdominal (cm)	63,5 ± 7,8	78,1 ± 10,3	87,7 ± 10,2	92,7 ± 15,8	<0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	96,2 ± 13,0	105,2 ± 12,4	108,6 ± 14,5	116,7 ± 18,8	<0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	60,2 ± 9,7	65,1 ± 10,3	68,3 ± 11,5	73,4 ± 13,5	<0,001
Glicemia jejum (mg/dL)	76,2 ± 9,3	74,1 ± 10,6	74,6 ± 11,1	75,5 ± 9,2	0,462
TG (mg/dL)	73,5 ± 25,0	101,4 ± 67,7	119,6 ± 66,2	132,8 ± 67,0	<0,001
HDL-C (mg/dL)	43,2 ± 9,3	40,5 ± 8,2	40,2 ± 10,1	37,9 ± 7,5	<0,001
Razão TG/HDL-C	1,7 ± 0,7	2,6 ± 1,9	3,1 ± 1,9	3,7 ± 2,2	<0,001
Insulinemia jejum (mg/dL)	7,1 ± 4,7	13,6 ± 11,4	21,7 ± 14,5	24,3 ± 16,8	<0,001
HOMA-IR (media)	1,3 ± 0,9	2,4 ± 2,1	4,1 ± 2,9	4,5 ± 3,1	<0,001
PCRas (media geométrica) (mg/dL)	0,7	1,0	1,3	1,5	<0,001
PCRas (mediana)	0,3	1,3	2,5	3,6	<0,001
PCRas (> mediana) n (%)	16 (15,7)	48 (46,6)	65 (63,7)	74 (74,0)	<0,001
ALT(media) (U/L)	22,1 ± 6,7	22,6 ± 7,1	26,5 ± 11,3	27,5 ± 13,0	<0,001
ALT (> mediana) n (%)	41 (40,2)	41 (39,8)	49 (48,0)	67 (67,0)	<0,001
ALT e PCRas (> mediana) n (%)	9 (8,8)	23 (22,3)	34 (33,3)	50 (50,0)	<0,001
SM n (%)	0 (0,0)	7 (6,8)	22 (21,6)	43 (43,0)	<0,001
Componentes da SM (n)	0,2 ± 0,4	1,1 ± 0,9	1,8 ± 0,8	2,3 ± 0,8	<0,001

Dados expressos como médias ± DP para variáveis contínuas e n (%) para categóricas. p# foi baseado na análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e p para tendência para as variáveis categóricas.

Para identificar a o valor da associação entre altos níveis de PCRas e ALT como fator de risco para DCV e metabólica, a amostra foi reclassificada de acordo com a mediana de ALT (23 U/L) e PCRas (1,49 mg/L) em quatro grupos: baixo ALT e baixo

PCRas (grupo 1), alto ALT e baixo PCRas (grupo 2), baixo ALT e alto PCRas (grupo 3) e alto ALT e alto PCRas (grupo 4). Observamos diferenças entre os quatro grupos em termos de étnia (p para tendência = 0,04) e presença de SM (p para tendência <0,001) como observado na Tabela 13.

Tabela 13 - Características antropométricas, clínicas e metabólicas da população baseado na mediana da ALT e PCRas (acima e abaixo)

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	p #
	ALT ↓ + PCRas ↓ (n=122)	ALT ↑ + PCRas ↓ (n=82)	ALT ↓ + PCRas ↑ (n=87)	ALT ↑ + PCRas ↑ (n=116)	
Idade (a)	11,4 ± 3,1	10,9 ± 3,1	11,2 ± 3,2	11,4 ± 3,2	0,725
Sexo (meninos) n (%)	47 (38,5)	40 (48,8)	33 (37,9)	58 (50,0)	0,183
Etnia (branco) n (%)	47 (38,5)	29 (35,4)	30 (34,5)	61 (52,6)	0,040*
Sobrepeso n (%)	9 (7,4)	4 (4,9)	5 (5,7)	7 (6,0)	0,715
Obesidade n (%)	46 (37,7)	38 (46,3)	67 (77,0)	97 (83,6)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	19,9 ± 4,7	21,3 ± 5,7	24,5 ± 5,8	26,4 ± 6,1	<0,001*
IMC (z-escore)	1,1 ± 1,9	1,6 ± 2,2	2,8 ± 1,4	3,3 ± 1,7	<0,001*
CA (cm)	73,2 ± 13,4	76,5 ± 15,8	84,1 ± 14,9	88,2 ± 14,8	<0,001*
PA sistólica (mmHg)	102,3 ± 13,2	104,0 ± 17,3	109,9 ± 18,0	110,4 ± 16,6	<0,001*
PA diastólica (mmHg)	63,1 ± 10,6	64,8 ± 10,7	69,0 ± 12,6	70,2 ± 13,4	<0,001*
Glicemia (mg/dl)	74,8 ± 10,4	75,8 ± 10,7	76,3 ± 10,1	73,9 ± 9,2	0,331
TG (mg/dl)	87,7 ± 43,4	106,4 ± 58,1	106,6 ± 63,4	126,9 ± 76,9	<0,001*
HDL-C (mg/dl)	42,1 ± 9,1	40,0 ± 8,8	39,0 ± 7,1	40,1 ± 10,0	0,069
TG/HDL-C	2,2 ± 1,4	2,9 ± 2,0	2,9 ± 2,1	3,3 ± 2,0	<0,001*
Ácido úrico (mg/dl)	3,5 ± 1,0	3,6 ± 1,0	3,8 ± 1,0	4,1 ± 1,2	<0,001*
Insulina (mg/dl)	12,2 ± 9,6	13,2 ± 11,3	18,8 ± 15,4	22,7 ± 17,0	<0,001*
HOMA-IR (means)	2,2 ± 1,8	2,4 ± 2,0	3,6 ± 3,1	4,1 ± 3,1	<0,001*
SM n (%)	7 (5,7)	15 (18,3)	20 (23,0)	30 (25,9)	<0,001*
SM componentes (n)	0,8 ± 0,9	1,2 ± 1,2	1,7 ± 1,0	1,8 ± 0,9	<0,001*

Dados expressos como médias ± DP para variáveis contínuas e n (%) para categóricas. p# foi baseado na análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e p para tendência para as variáveis categóricas. ↓= abaixo da mediana; ↑= acima da mediana.

De forma semelhante também foi encontrado diferenças entre os quatro grupos com relação a variáveis antropométricas (IMC e circunferência da cintura) e metabólicas (TG e HOMA-IR) (figura 3).

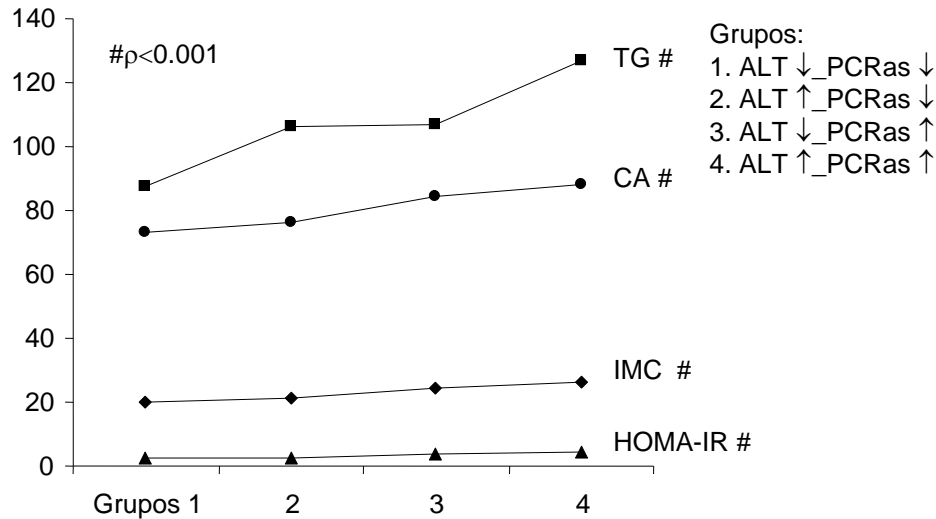


Figura 3 - Parâmetros clínicos e metabólicos da população baseada na mediana de ALT e PCRas

De forma idêntica na análise de regressão logística ajustada para idade, sexo e grupo étnico, altos níveis de ALT e de PCRas foram associados de forma independente com elevações das PAS (OR= 1,2; IC= 1,03 – 1,38; p= 0,015), PAD (OR= 1,4; IC= 1,15 – 1,69; p<0,001), hipertrigliceridemia (OR= 1,8; IC= 1,29 – 2,62; p<0,001), hiperinsulinemia (OR= 1,4; IC= 1,23 – 1,71; p<0,001), HOMA-IR (OR= 1,2; IC= 1,09 – 1,29; p<0,001) e número de componentes da SM (OR= 2,0; IC= 1,16 – 3,47; p=0,012). Para cada 5 cm de aumento na CA houve um aumento de 1,3 vezes a chance do aumento dos níveis de ALT e PCRas (OR= 1,3; IC= 1,19 – 1,43; p<0,001) e para cada aumento de um ponto no IMC z-escore houve aumento de 1,5 vezes na chance do indivíduo apresentar a mesma alteração, ou seja aumento dos níveis de PCRas e ALT (OR= 1,5; IC= 1,38 – 1,86; p<0,001). Outro resultado importante foi um aumento na chance do desenvolvimento de SM de quase duas vezes caso houvesse elevação dos níveis de ALT e PCRas (OR= 1,9; IC= 1,12 – 3,34; p=0,016).

6.5 Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina e Razão TG/HDL-C

Ainda em relação à presença ou não da SM, observou-se que o grupo com SM apresentou maior nível da razão TG/HDL-C (4,1 vs 1,0; $p < 0,001$). A análise de correlação demonstrou associação entre este marcador e variáveis antropométricas a exemplo CA ($r = 0,423$, $p < 0,001$) e metabólicas como, insulina jejum ($r = 0,309$, $p < 0,001$), bem como com o número de componentes da SM ($r = 0,626$, $p < 0,001$). (Tabela 14, figura 4)

Tabela 14 - Correlação entre razão TG/HDL-C e variáveis

Variáveis	r	p
Circunferência abdominal (cm)	0,423	<0,001*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	0,231	<0,001*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	0,217	<0,001*
Colesterol total (mg/dL)	0,024	0,682
LDL-C (mg/dL)	0,032	0,596
TG (mg/dL)	0,182	0,002*
Insulina jejum ($\mu\text{U/mL}$)	0,309	<0,001*
Número de componentes da SM (n)	0,626	<0,001*

$r_s = r$ de Spearmann

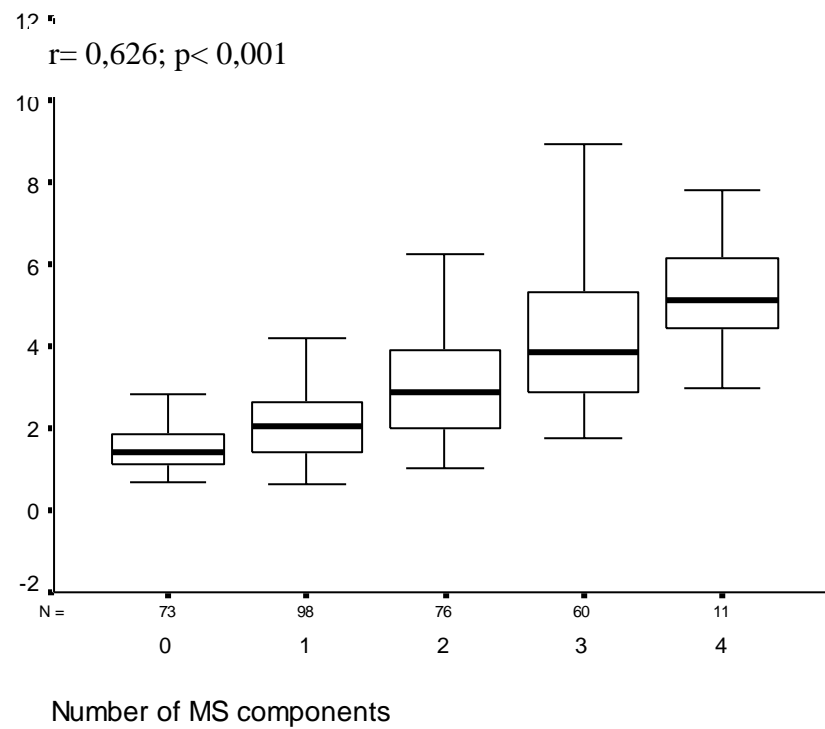


Figura 4 - Correlação entre níveis da razão TG/HDL-C e número de componentes da síndrome metabólica ajustado para idade, sexo e grupo étnico.

Quando a amostra foi classificada em dois grupos, baseado nos níveis da razão TG/HDL-C, o grupo com a razão $\geq 3,5$ apresentava maior número de componentes da SM, bem como níveis maiores de RI definido pelo HOMA-IR (Figuras 5 e 6).

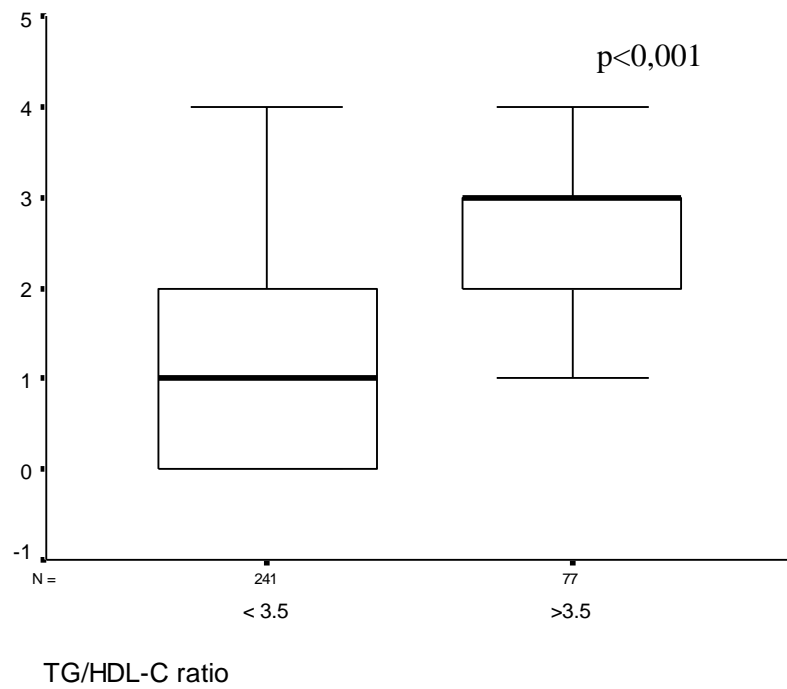


Figura 5 - Associação entre níveis da razão TG/HDL-C e número de componentes da síndrome metabólica ajustado para idade, sexo e grupo étnico.

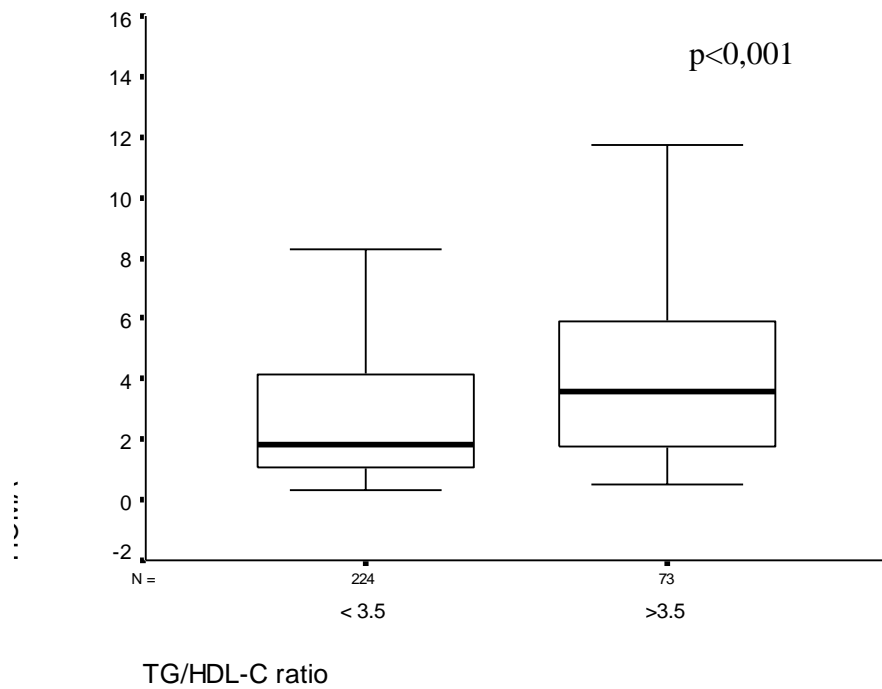


Figura 6 - Associação entre níveis da razão TG/HDL-C e HOMA-IR ajustado para idade, sexo e grupo étnico

A análise de regressão logística para toda a amostra, após ajuste para idade, sexo e grupo étnico e usando a razão TG/HDL-C como variável contínua foi encontrada associação independente da razão com SM (OR= 2,2; IC= 1,80 – 2,80; $p < 0,001$). Quando a razão TG/HDL-C foi categorizada em dois grupos ($\geq 3,5$ e $< 3,5$), a associação foi ainda mais forte (OR= 13,7; IC= 6,81 – 27,70; $p < 0,001$).

6.6 Associação entre componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina e microalbuminúria

Não foram encontradas diferenças entre as medianas da microalbuminúria entre os grupos com e sem SM (5,3 vs 5,3; $p = 0,557$) assim como não houve correlação entre os níveis deste marcador e SM ($p = 0,552$) e seus componentes (pressão arterial ($p = 0,0677$); glicemia jejum ($p = 0,717$); HDL-C ($p = 0,878$)).

Na análise de regressão logística a microalbuminúria não se revelou como fator associado a SM, RI ou excesso de peso na população estudada.

7 DISCUSSÃO

As DCV representam uma causa significativa de morbidade e mortalidade na população adulta, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento e nas últimas décadas, como consequência da epidemia da obesidade, apresenta prevalência crescente na população infanto-juvenil⁽⁹⁰⁾. Portanto, um melhor entendimento sobre a ligação entre os FRCV e marcadores inflamatórios em jovens, representa um caminho para detecção de grupos de risco para DCV e conseqüente direcionamento de medidas preventivas e terapêuticas. Estudos recentes demonstraram que a inflamação desempenha papel fundamental no desenvolvimento das DCV^(91,92), sendo indicadas algumas citocinas inflamatórias, como marcadores e FR para AT na forma sub-clínica^(93,94) e SM⁽¹³⁾.

Em estudo envolvendo crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, ou seja, de população de risco para DCV⁽⁹⁵⁻⁹⁸⁾, foi demonstrado que o grupo portador da SM apresentava mais insulino-resistência (média de HOMA-IR mais elevada) que o sem síndrome. Além disso, FR como CA aumentada, hipertrigliceridemia, redução dos níveis de HDL-C e HA foram mais freqüentes no grupo com SM. O perfil de maior risco CV desta população também foi constatado pelo encontro de forte associação entre a presença da SM e o aumento dos níveis de PCRas. Interessante notar que esses dados reforçam as evidências de que desde fases bem precoces da vida, como infância e adolescência, a população que se enquadra nos critérios diagnósticos da SM estão sob risco de DCV e distúrbios metabólicos como a dislipidemia aterogênica e inflamação subclínica.

Neste estudo, a escolha dos critérios diagnósticos foi baseada na necessidade de definição da patologia em estudo, ou seja, da SM^(4,8,9). Apesar das várias propostas descritas na literatura para diagnóstico da SM na população infanto-juvenil, optou-se por adotar os critérios do NCEP – ATP III (2001)⁽⁹⁾ modificados para idade por contemplar os componentes mais tradicionais e uniformemente aceitos pela maioria dos autores. Baseada nesta definição encontrou-se 17,7% da população estudada com o diagnóstico de SM, o que não surpreende, uma vez que se trata de amostra composta por indivíduos portadores de excesso de peso (sobrepeso ou obesidade) e aumento da CA, traduzindo obesidade abdominal. Estes dados são semelhantes a

de outros autores que mostram uma ligação entre excesso de peso e gordura abdominal e SM^(8,99). Na população adulta, entre as medidas antropométricas mais utilizadas, a CA é considerada como o indicador de maior acurácia para determinação de risco para DCV⁽⁹¹⁾ e este estudo sugere um resultado similar entre crianças e adolescentes. Nossos achados de elevação da CA, em 100% da população portadora de SM, indicam a necessidade de inclusão desta medida antropométrica como rotina não apenas para adultos mais também para crianças e adolescentes. Ela poderá identificar indivíduos de risco para doenças cardio-metabólicas que necessitam de acompanhamento especializado e prevenção destes distúrbios e suas co-morbidades.

Dados provenientes de varias séries suportam a informação que PCRas está associada com adiposidade total e sobretudo abdominal^(15,58), RI⁽⁹²⁾ e SM e seus componentes⁽¹⁰⁰⁾ que foi confirmado pelo presente estudo. Na análise da população total e também do grupo portador de SM foi observada tendência progressiva da associação deste marcador inflamatório a níveis crescentes de IMC z-escore, CA, PAD, TG, relação TG/HDL-C, insulinemia jejum, HOMA-IR e número de componentes da SM. Foi também detectado que a maioria dos indivíduos portadores da SM encontravam-se nos maiores quartis de PCRas, mesmo após cuidadoso controle para condições que reconhecidamente elevam os níveis de PCRas. A forte associação entre PCRas e presença de SM e os seus componentes encontrada neste estudo, pode também ser explicada pelo fato que a maioria da amostra analisada foi constituída por indivíduos com excesso de peso (60%) e elevação da CA (58%). Além disso, o encontro de elevado *odds ratio* (OR) ligando excesso de peso a elevados níveis de PCRas confirma a hipótese que o tecido adiposo apresenta papel significativo no processo inflamatório. Contudo, quando os grupos com e sem SM foram comparados, foi possível observar que aqueles com a síndrome tinham maiores níveis de PCRas de forma estatisticamente significativa, o que sugere que o agrupamento dos fatores componentes da SM aumenta o estado pró-inflamatório. Este estado por sua vez, encontra-se associado à disfunção do tecido adiposo, a chamada adiposopatia, na qual o adipócito é estimulado a produzir inúmeras substâncias com ações metabólicas (adiponectina, resistina, entre outras) e inflamatórias, como a PCR-as. Assim, o aumento deste marcador inflamatório pode traduzir real risco de desordens CV e metabólicas. Estes dados enfatizam a

necessidade da avaliação da composição corpórea em crianças e adolescentes para definição daqueles em maior risco para DCV e doenças metabólicas.

Uma relação forte entre quase todos os componentes da SM e PCRas foi claramente demonstrada (Tabela 10), assim como uma correlação positiva entre este marcador inflamatório e os componentes da SM (Tabela 11). O único componente da SM que não se mostrou associado com PCRas foi glicemia jejum. Uma possível explicação para este achado é o fato de que a obesidade e o aumento da concentração de PCRas possivelmente precede o distúrbio do metabolismo da glicose diferente dos outros parâmetros como aumento da PA que é também um determinante de baixo grau de inflamação presente na SM e hipertrigliceridemia que representa uma consequência precoce de RI, assim como uma co-morbidade da obesidade em crianças⁽⁶⁶⁾. Nesse sentido, a relação entre PCRas e cada um dos componentes da SM parece ser significativamente dependente do peso corpóreo, dado reforçado neste estudo, pela perda de significância destas associações, após ajuste para IMC z-score. Estes achados são muito semelhantes a outros dados da literatura na população adulta que demonstraram que obesidade e composição corpórea, com a consequente produção de adipocitocinas, é um forte determinante dos níveis de PCRas em indivíduos obesos e portadores da SM⁽¹⁰¹⁾.

Houve uma associação entre PCRas e insulina de jejum e HOMA-IR, traduzindo uma relação entre inflamação e RI. Na análise de regressão linear, esta relação permaneceu inalterada para CA e número de componentes da síndrome, mesmo após ajuste para HOMA-IR. A manutenção da significância estatística da associação entre o PCRas e CA após ajuste para HOMA-IR sugere mais uma vez que a obesidade abdominal pode ser a causa e não a consequência da RI em jovens, necessitando, portanto de ser precocemente diagnosticada.

Analisando o grupo portador da SM, foi observada associação direta entre PCR e CA, mas, esta associação foi abolida após ajuste para IMC z-score, o que confirma novamente a importância da obesidade central ou abdominal como marcador de disfunção do TA, podendo desempenhar um papel expressivo no processo inflamatório presente na SM. O papel da RI, representada pelo HOMA-IR, é provavelmente secundário e a obesidade precede este estado de insulino-

resistência, uma vez que o ajuste para HOMA-IR não aboliu a significância da associação entre PCRas e CA, bem como a associação entre PCRas e IMC z-escore.

Vale ressaltar que o IMC z-escore foi o melhor preditor da PCRas acima da mediana, e que a hipertrigliceridemia também apresentou forte associação com este marcador inflamatório, mais uma vez, sugerindo que as alterações metabólicas podem refletir de maneira precoce a disfunção do TA. Por outro lado, a associação entre PA elevada e aumento dos níveis da PCRas pode indicar a presença de disfunção endotelial em indivíduos jovens. Esses achados podem ter implicações prognósticas importantes, uma vez que a identificação de disfunção endotelial, marcador de fases iniciais do processo aterosclerótico, poderá sugerir a necessidade de medidas preventivas e terapêuticas precoces.

A SM então representa um grupamento de FR para as doenças cardiometabólicas, e sua associação com níveis de PCRas e ALT sugere além de processo inflamatório de base, distúrbio hepático. Este por sua vez tem sido relacionado com RI e conseqüente alteração do metabolismo dos carboidratos⁽¹⁷⁾. O encontro neste estudo de melhor associação entre a síndrome e ambos os marcadores medidos simultaneamente, sugere a concomitâncias de alterações assim como da utilidade destes marcadores.

A RI tem sido proposta como base fisiopatogênica da SM e indicada como fator de risco para as doenças cardiometabólicas⁽¹⁾. Desta forma o encontro de marcadores clínicos e bioquímicos viáveis no nosso meio é de fundamental importância para a identificação de grupos de risco para o desenvolvimento de DM tipo 2 e DCV. Estudos prévios têm demonstrado que existe associação entre níveis de insulina de jejum e HOMA-IR⁽¹⁰²⁾, no entanto, a viabilidade da dosagem da insulina é pequena na prática clínica dos países em desenvolvimento, além do fato de que os ensaios não são padronizados, o que dificulta a sua utilização rotineira. A razão TG/HDL-C tem sido associada a RI assim como a hiperinsulinemia de jejum⁽¹⁰³⁾ e para o seu cálculo são usadas lípidos comumente dosados na prática clínica, o que facilita a sua inclusão como marcador de doença cardiometabólica. Estudo de Li e colaboradores (2008) apontam para associação entre esta razão e hiperinsulinemia

a despeito da raça ou etnia Estes achados⁽¹⁰⁴⁾, no entanto, não foram confirmados em negros adultos⁽¹⁰⁵⁾ e adolescentes⁽¹⁰⁶⁾ em publicações anteriores. Os resultados deste estudo, apontam para uma correlação entre os níveis de insulina, HOMA-IR e da razão TG/HDL-C a despeito do grupo étnico. Assim, parece possível que o uso deste marcador, baseado como já referido na viabilidade e na padronização das medidas já estabelecida na literatura, possa ajudar na identificação de indivíduos não apenas com RI, mas também com dislipidemia.

Dislipidemia é reconhecida como um tradicional fator de risco para DCV (NCEP) e que o seu diagnóstico e tratamento necessários para prevenção das DCV são baseados nos valores da LDL-C⁽¹⁰⁷⁾. Hipertrigliceridemia está associada com redução dos níveis do HDL-C e sobretudo com os níveis das pequenas e densas LDL-C. Esta é uma lipoproteína aterogênica com alta capacidade de promover modificações oxidativas⁽¹⁰⁸⁾, no entanto, as técnicas para avaliar o seu tamanho são muito sofisticadas, ou seja, não disponíveis na maioria dos centros médicos e a razão TG/HDL-C tem sido bem correlacionada com este tipo específico de LDL-C^(107,56), motivo pelo qual alguns autores sugerem o seu uso para o diagnóstico de perfil aterogênico⁽⁵⁶⁾.

Obesidade e suas conseqüências metabólicas levam a DE e DCV⁽¹⁰⁹⁾ e a excreção urinária aumentada de albumina é um marcador de DE e reflete dano renal e endovascular sistêmico. No início era considerada como marcador de nefropatia diabética, mas tem sido também considerada como marcador de dano renal em indivíduos não diabéticos⁽¹¹⁰⁾ e um preditor independente de futura DCV na população geral⁽¹¹¹⁾. Na população infanto-juvenil, no entanto, esta associação não está clara e os estudos divergem quanto aos resultados^(20,112). Não foi encontrado em nosso estudo correlação entre microalbuminúria e SM e seus componentes e uma possível explicação é a de que na nossa população não existiu alteração no metabolismo dos carboidratos e este é um fator decisivo para o desenvolvimento de microalbuminúria⁽¹¹³⁾ ou talvez haja necessidade de tempo de exposição maior para o desenvolvimento da DE.

Assim, os dados deste estudo, demonstraram que em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, condições que sabidamente influenciam positivamente os

níveis de PCRas, tais como RI e presença de SM se mostraram fortemente associadas com aumento de inflamação, mesmo em estágios precoces da vida. Além disso, neste estudo, também se ressaltou que a composição corpórea desempenha um importante papel como mediador das alterações metabólicas e inflamatórias e provavelmente representa um marcador de disfunção do TA. Estes achados sugerem que em grupos de risco, medidas de PCRas associadas a ALT, assim como da razão TG/HDL-C podem ser úteis tanto em larga escala quanto na prática clínica para o reconhecimento de estágios precoces de DCV, permitindo a adoção de medidas que melhorem o prognóstico destes indivíduos, o que acaba por reduzir os custos de intervenção tardia para o sistema de saúde.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Apesar de algumas limitações metodológicas inerentes ao próprio delineamento dos estudos de corte transversal^(114,115), o estudo foi capaz de apontar possíveis marcadores de risco de DCV em crianças e adolescentes portadores de excesso de peso.

A possibilidade de produzir uma avaliação diagnóstica da situação da população, em período definido, assim como obter a identificação de grupos de risco para o efeito, com a chance de subsidiar o planejamento de ações de prevenção, controle e tratamento da doença, foram argumentos fortes para a escolha metodológica⁽¹¹⁶⁾. Contudo, a característica do estudo, que faz um corte no tempo, não permite o estabelecimento de relação causa-efeito. Além disso, como determinam retrato instantâneo ou de período curto da relação que se deseja avaliar, assume o ônus de produzir viés de prevalência. Assim, concordamos que é fato reconhecido, a necessidade de estudo de coorte, para confirmação desta hipótese, através da avaliação de desfecho.

Como comentado anteriormente, foi encontrada associação significativa entre níveis de PCRas e SM, sendo o possível fator determinante para esta associação a composição corpórea. Ou seja, o excesso de peso e, sobretudo a distribuição centrípeta de gordura parece ser o gatilho para o desenvolvimento de inflamação com todas as suas conseqüências para a árvore vascular. Sugerimos haver presença de adiposopatia e para que estas hipóteses sejam ou não confirmadas, foi delineado novo estudo, com a análise nesta mesma população de adipocitocinas (TNF- α , IL-6, adiponectina) que podem confirmar a teoria de que há uma disfunção do TA⁽¹¹⁷⁾.

A literatura aponta para uma relação da SM e PCRas com níveis de colesterolemia, no entanto, como a definição vigente de SM não inclui este lípide, não realizamos as análises no presente estudo, mas oportunamente poderá ser realizado outro estudo que envolva o colesterol total, bem como o LDL-C.

Paralela à epidemia da obesidade na população infanto-juvenil tem-se presenciado um aumento das doenças cardio-metabólicas em fases muito precoces da vida. Por serem estas doenças de elevada morbidade e mortalidade, é de fundamental importância o encontro de preditores possíveis de serem utilizados em larga escala, para a identificação de grupos sob risco, para que medidas preventivas e terapêuticas sejam adotadas garantindo não só intervenções das políticas de saúde, mas, sobretudo, garantindo qualidade de vida aos pacientes sob esta condição.

9 CONCLUSÕES

1 – Crianças e adolescentes com SM apresentam níveis de PCR-as mais elevados dos que aqueles sem SM;

2 - Em crianças e adolescentes observou-se associação significativa entre PCR-as e RI, excesso de peso, aumento da CA, elevação dos níveis de PAS, hipertrigliceridemia, número de componentes da SM e redução dos níveis de HDL-C;

3 – O excesso de peso mostrou-se como fator independente para elevação dos níveis de PCRas em crianças e adolescentes portadores da SM;

4 – A razão TG/HLD-C mostrou-se marcador útil no reconhecimento do estado de RI e SM, portanto marcador de risco para DCV;

5 – O excesso de peso representa fator de risco para DCV em crianças e adolescentes e provavelmente é o fator determinante da elevação dos níveis de ALT e PCRas;

6 – A microalbuminúria não se mostrou como bom marcador de risco para DCV, nesta população.

REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004; 109:433-438.
3. Anderson GF, Chu E. Expanding Priorities - Confronting Chronic Disease in Countries with Low Income. *N Eng J Med* 2007;356:209-211.
4. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2362-2374.
5. Oliveira AMA, Cerqueira EMM, Oliveira AC. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil na cidade de Feira de Santana-BA: detecção na família x diagnóstico clínico. *J Pediatr* 2003; 79(4):325-328.
6. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AMG, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91(11):4415-4423.
7. Fukuhara A. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430.
8. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome [on line]. 2005 [capturado 2 ago. 2005] Disponível em: <http://www.idf.org>.
9. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285(19):2486-2497.
10. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999 [capturado 12 dez. 2003] Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
11. Lopes HF. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004; 14(4):539-543.

12. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 110:2494-2497.
13. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional Cardiovascular Risk Factors in Pediatric Metabolic Syndrome. *J Pediatr* 2006; 148:176-182.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
15. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentration of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005; 28:878-881.
16. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003; 108:1053-1058.
17. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine Aminotransferase Levels and Fatty Liver in Childhood Obesity: Associations with Insulin Resistance, Adiponectin, and Visceral Fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4287-4294.
18. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Pediatric: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Circulation* 2008; 118(3):277-283.
19. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Carotid Atherosclerosis in Children. *Pediatr Res* 2008; 63:423-427.
20. Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu C-Y. Being Overweight Modifies the Association Between Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Adolescents. *Pediatrics* 2008; 121(1):37-45.
21. Maraton G. Uber hypertonie und Zuckerkrankheit. *Z Inn Med* 1922; 43:169-176.
22. Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr* 2001; 5:15-28.
23. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Metabolic aspects of essential obesity. *Epatologia* 1965; 11:226-238.
24. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres D. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:214-223.

25. Suplicy HL. Obesidade visceral, resistência à insulina e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2000; 7(2):136-141.
26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3):356-359.
27. Duncan GE, Li SM, Zhou X. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2438-2443.
28. Lopez-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol* 2006;155:313-319.
29. 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(3):716-717.
30. Guimarães IC, Guimarães AC. Prevalence of cardiovascular risk factors in selected samples of schoolchildren - socioeconomic influence. *Prev Cardiol* 2005; 8(1):23-28.
31. Oliveira AM, Oliveira AC, Oliveira N, Silva A, Andrade I, Ladeia A, et al. Metabolic Syndrome in Brazilian Youth: What's going on? *Diabetes* 2008; 57(Suppl1):A746.
32. Rizzo M, Pernice V, Frashein A, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008; 197(1):237-241.
33. Brandão AA, Pozzan R, Albanesi Filho FM, Brandão AP. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents. The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1995; 26(6):1190-1194.
34. Brandão AA. O comportamento normal da pressão arterial em crianças e adolescentes e seus fatores determinantes. *Hiperativo* 1996; 2:86-92.
35. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(2):219-230.
36. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059-2061.
37. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:821-827.

38. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grumer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. CDC Growth charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 2002; 11:1-190.
39. NHLBI Growth and health study (NGHS) data monitoring report. Baltimore: Maryland Medical Research. NGHS Coordinating Center. 1998.
40. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National high blood pressure education program working group on hypertension control in children and adolescents. *Pediatrics* 1996; 98:649-658.
41. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29(1):43-48.
42. Zecchin HG, Carnevali JBC, Saad MJA. Mecanismos moleculares de resistência à insulina. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004; 4:574-589.
43. Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep* 2003; 3(1):73-79.
44. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:937-943.
45. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
46. Flouris AD, Canham CH, Faught BE, Klentrou P. Prevalence of cardiovascular disease risk in Ontario adolescents. *Arch Dis Child* 2007; 92(6):521-523.
47. Huang RC, Burke V, Newnham JP, Stanley FJ, Kendall GE, Landau LI, et al. Perinatal and childhood origins of cardiovascular disease. *Int J Obesity* 2007; 31:236-244.
48. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106(6):653-658.
49. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327(6122):524-526.
50. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27):2002-2012.
51. Pohl U, Busse R. Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am J Physiol* 1989; 256 (6 Pt2): H1595-1600.

52. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Cacklund JY, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348:2294-2303.
53. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332(8):512-521.
54. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
55. Meisel SR, Shapiro H, Radnay J, Neuman Y, Khaskia AR, Gruener N, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules LFA-1 and Mac-1 and their ligand ICAM-1 and VLA-4 throughout the acute phase of myocardial infarction-possible implications for leukocyte aggregation and microvascular plugging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:120-125.
56. Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism* 2006; 55(9):1141-1148.
57. Quijada Z, Paoli M, Zerpa Y, Camacho N, Cichetti R, Villarroel V, et al. The triglyceride/HDL-Cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(5):464-471.
58. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001; 107:1-6.
59. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(4):452-456.
60. Moran A, Steffen LM, Jacobs DR, Steinberger J, Pankow JS, Hong CP, et al. Relation of C-reactive protein to insulin resistance and cardiovascular risk factors in youth. *Diabetes Care* 2005; 28:1763-1768.
61. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-397.
62. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets JB, Drouet L, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. *Diabetes Care* 2002; 25:1371-1377.
63. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial

- dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-978.
64. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327-334.
 65. Lima JCC, Moreira A, Lima D, Correia LCL. Validação da medida de proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas) por quimioluminescência para estimativa de risco cardiovascular em indivíduos ambulatoriais: análise comparativa com nefelometria. *J Bras Med Lab* 2005; 41(1):15-19.
 66. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:674-679.
 67. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:443-449.
 68. Festa A, D'Agostinho R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102:42-47.
 69. Frohlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-1939.
 70. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westerndorp IC, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-age woman. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1986-1991.
 71. Bao YQ, Jia WP, Chen L, Lu JX, Xiang KS. Association between C-reactive protein level and metabolic syndrome and components thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86(30):2105-2109.
 72. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168:351-358.
 73. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
 74. Verri J, Fuster V. Mecanismos das síndromes isquêmicas agudas e da progressão da aterosclerose coronária. *Arq Bras Cardiol* 1997; 68:461-497.

75. Reinehr T, Wunsch R, de Sousa G, Toschke AM. Relationship between metabolic syndrome definitions for children and adolescents and intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2008; 199(1):193-200.
76. Choi HS, Ryu SH, Lee KB. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome. *Nephron Clin Pract* 2006; 104(2):85-93.
77. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvenild K, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108(22):2783-2789.
78. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, Paridon S, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-160.
79. Ravaglia G, Forti P, Maiolo F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2006; 29:2471-2476.
80. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Anuário Estatístico de Feira de Santana. 1998. v.1.
81. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44:291-303.
82. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-1243.
83. Sociedade Brasileira de Diabetes. Manual oficial de contagem de carboidratos. [Organizadores Josefina Bressan R. Monteiro... et al.]. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2003.
84. Tietz NW et al. *Clinical Guide to laboratory tests*. 3 ed. USA: W.B. Saunders Company; 1995. 1096 p.
85. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do departamento de aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001; 77(supl III):1-48.
86. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82(supl IV):1-14.
87. Fernandez JR, Redden DT, Pitrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145:439-444.

88. Hales CN, Randle PJ. Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate. *Biochem J* 1963; 88:137-146.
89. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115(4):500-503.
90. Hossain P. Obesity and Diabetes in the Developing World - A Growing Challenge. *N Engl J Med* 2007; 356:973.
91. Haffner SM. Relationship of Metabolic Risk Factors and Development of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Obesity* 2006; 14:121-127.
92. Haffner SM. The Metabolic Syndrome: Inflammation, Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2006; 97[suppl]:3A-11A.
93. Reis EC, Kip KE, Marroquin OC, Kiesau M, Hippd L, Peters RE, et al. Screenig Children to Identify Families at Increased Risk for Cardiovascular Disease. *Pediatrics* 2006; 118(6):1789-1797.
94. Tremblay J. Genetic determinants of C-reactive protein levels in metabolic syndrome: a role for the adrenergic system. *J Hypertens* 2007; 25:281-283.
95. Brion MA, Ness AR, Davey SG, Leary SD. Association between body composition and blood pressure in a contemporary cohort of 9-year-old children. *J Hum Hypertens* 2007; 21(4):283-890.
96. Thompson DR, Obarzanek E, Barton BA, morrison J, Biro FM, Daniels SR, Striegel-Moore RH. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007;150(1):18-25.
97. Franca E, Alves JGB. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): 722-727.
98. Oliveira AMA, Oliveira AC, Almeida MS, Almeida FS, Ferreira JBC, Silva CEP, et al. Fatores ambientais e antropométricos associados com hipertensão arterial infantil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48(6):849-854.
99. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2007; 444:881-887.
100. Santos A-C, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005; 29:1452-1456.
101. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neil MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, et al. Obesity Is a Major Determinant of the Association of C-Reactive Protein

- Levels and the Metabolic Syndrome in Type 2 Subjects. *Diabetes* 2006; 55:2357-2364.
102. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abhbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diab Care* 2004; 27:1998-2002.
 103. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005, 96:339-404.
 104. Li C, Ford ES, Meng Y-X, Mokdad AH, Reaven GM. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity? *Cardiovasc Diabetol* 2008; 28(7):4.
 105. Summer AE, Finley KB, Genovese DJ, Criqui MH, Boston RC. Fasting triglyceride and the triglyceride/HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. *Arch Intern Med* 2005; 165:1395-1400.
 106. Hoffman RP. Increased fasting triglyceride levels are associated with hepatic insulin resistance in Caucasian but not African-American adolescents. *Diab Care* 2006; 29:1402-1404.
 107. Maruyama C, Imamura K, Teramoto T. Assessment of LDL Particle Size by Triglyceride/HDL-Cholesterol Ratio in Non-diabetic, Healthy subjects without Prominent Hyperlipidemia. *J Atherosclero Thromb* 2003; 10:186-191.
 108. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin in Lipidol* 1994; 5:339-349.
 109. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a Road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11:1278-1289.
 110. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, De Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004; (92):S18-S21.
 111. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782.
 112. Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, Taksali SE, Weiss R, Tamborlane W, et al. Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *Int J Obes* 2006; 30(2):273-280.
 113. Burgert TS. Glucose and insulin metabolism in obese youth. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3 Suppl 4:555-559.

114. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical Epidemiology: the essentials. Williams & Wilkins, 1996. Tradução: Duncan BB, Schmidt MI. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. 3 ed. Porto Alegre: ARTMED; 2002. p. 11-29 e 84-119.
115. Pereira MG. Epidemiologia: Teoria e Prática. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003. p. 269-88.
116. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia e saúde. 5 ed. Rio de Janeiro: Médica Científica; 1999.
117. Oda E. The Metabolic Syndrome as a Concept of Adipose Tissue Disease. Hypertens Res 2008; 31:1283-1291.

APÊNDICES

Apêndice 1 - Formulário para os responsáveis



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
 Departamento de Saúde
 ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
 Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana



Formulário de entrevista para os responsáveis

(para utilização do pesquisador)			Página: 01
Data: ___/___/___		Entrevistador: _____ Código: _____	
1-Identificação da criança			
Nome: _____		Sexo: () 1. Fem () 2. Masc	
Endereço: _____			
Bairro: _____		Cidade: _____	
CEP: _____		Telefone: _____ Contato: _____	
Responde ao questionário: _____		Reside com a criança: () 1. Sim () 2. Não	
Data de Nascimento: ___/___/___		Idade: _____	
Raça: () 1. Branco () 2. Mulato () 3. Negro			
Nome da mãe: _____		Idade da mãe: _____	
Nome do pai: _____		Idade do pai: _____	
Escola: _____ () 1. Pública () 2. Privada Código: _____			
Série: _____		Turno: () 1. Mat () 2. Vesp	
		Repetiu de ano? () 1. Sim () 2. Não	
		Qual série? _____	
A criança é natural: () 1. Sim () 2. Não		A escola oferece merenda escolar? () 1. Sim () 2. Não	
2-Marque com um X se tem alguém, na família com estas doenças: (história da família do pai ou mãe)			
() 1. Diabetes Quem? _____ _____	() 2. Pressão Alta Quem? _____ _____	() 3. Doença do Coração Quem? _____ _____	() 4. Aumento das gorduras no sangue (colesterol) Quem? _____
() 5. Aumento de peso do pai	Peso do pai: _____ Altura do pai: _____	() 6. Aumento de peso da mãe	Peso da mãe: _____ Altura da mãe: _____
3-Marque com um X se a criança tiver: (história da criança)			
Ao nascer: peso: _____ altura: _____		Peso/altura pelo cartão de vacinação: () 1. Sim () 2. Não	

1 ano: peso: _____ altura: _____	2 anos: peso: _____ altura: _____	3 anos: peso: _____ altura: _____
4 anos: peso: _____ altura: _____	5 anos: peso: _____ altura: _____	6 anos: peso: _____ altura: _____
7 anos: peso: _____ altura: _____	8 anos: peso: _____ altura: _____	9 anos: peso: _____ altura: _____
10 anos: peso: _____ altura: _____	11 anos: peso: _____ altura: _____	12 anos: peso: _____ altura: _____
<input type="checkbox"/> 1. Pressão alta. Há quanto tempo? _____		<input type="checkbox"/> 5. Aumento de peso Há quanto tempo? _____
<input type="checkbox"/> 2. Diabetes Há quanto tempo? _____		<input type="checkbox"/> 6. Fez tratamento para perder peso. Há quanto tempo? _____ Quantas vezes? _____
<input type="checkbox"/> 3. Aumento de colesterol Há quanto tempo? _____		Com Equipe de saúde: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Por conta própria: <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Se usar outra medicação, anote o nome: _____ Há quanto tempo? _____
<input type="checkbox"/> 4. Uso de corticóide Há quanto tempo? _____		
4-A criança foi amamentada?		
<input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Quanto tempo? _____		Exclusiva até quando? _____
Com que idade começou com outro tipo de alimento? _____ Qual? <input type="checkbox"/> 1. Fruta - Idade: _____		
<input type="checkbox"/> 2. Sopa – Idade: _____ <input type="checkbox"/> 3. Mingau: Idade _____ <input type="checkbox"/> : Idade: _____		
5-MARQUE COM UM X:		
Os pais já conviveram juntos? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não Por quanto tempo? _____		Os pais são separados? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não
Mudou de cidade no último ano? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não		Se sim, há quanto tempo? _____
A mãe trabalha? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não Se não, há quanto tempo? _____ Profissão: <input type="checkbox"/> do lar (...) outra _____		O pai trabalha? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> a. Não Se não, há quanto tempo? _____ Profissão: _____
A criança mudou de escola no último ano? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não		Morreu de algum parente no último ano? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não Quem? _____
		Relação com a criança <input type="checkbox"/> a. muito próxima <input type="checkbox"/> b. próxima <input type="checkbox"/> c. distante
		Se a criança estiver acima /abaixo do peso Teve relação com alteração do peso? <input type="checkbox"/> a. Sim <input type="checkbox"/> b. Não
6-Costumes da criança:		
Faz exercício? <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. 1 x/sem <input type="checkbox"/> 3. 2 x/sem <input type="checkbox"/> 4. 3 ou mais x/sem	Come Verduras no almoço? <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. 1 x/sem <input type="checkbox"/> 3. 2 x/sem <input type="checkbox"/> 4. 3 ou mais x/sem	
Come Frutas Nos lanches? <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. 1 x/sem <input type="checkbox"/> 3. 2 x/sem <input type="checkbox"/> 4. 3 ou mais x/sem	Come doces /salgadinhos nos lanches? <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. 1 x/sem <input type="checkbox"/> 3. 2 x/sem <input type="checkbox"/> 4. 3 ou mais x/sem	
Toma Refrigerante: <input type="checkbox"/> 1. Não <input type="checkbox"/> 2. 1 x/sem <input type="checkbox"/> 3. 2 x/sem <input type="checkbox"/> 4. 3 ou mais x/sem	Quando vai ao shopping o que mais gosta de fazer? <input type="checkbox"/> 1. Comer <input type="checkbox"/> 2. Diversão <input type="checkbox"/> 3. Compras <input type="checkbox"/> 3. Não se aplica	
Assiste Televisão? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Quantas horas por dia? _____	Joga Vídeo Game? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Quantas horas por dia? _____	
Usa computador? <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 2. Não Quantas horas por dia? _____	Qual a brincadeira predileta? _____	Qual a comida preferida? _____

7-Aparelhos Domésticos da família:			
Tem TV? () 1. Sim Quantos? ____ () 2. Não		Tem Computador? () 1. Sim () 2. Não	
Tem Telefone? () 1. Sim Quantos? ____ () 2. Não		Tem Vídeo Game? () 1. Sim () 2. Não	
8-Renda Familiar. Quanto ganham os pais (os dois juntos)?			
() 1. até 1 salário mínimo		() 4. de 5 a 10 salários mínimos	
() 2. de 1 a 3 salários mínimos		() 5. mais de 10 salários mínimos	
() 3. de 3 a 5 salários mínimos			
9-Escolaridade dos pais			
O pai estudou até:		A mãe estudou até:	
() 1. não freqüentou a escola		() 1. não freqüentou a escola	
() 2. primário incompleto (1 a 4ª série)		() 2. primário incompleto (1 a 4ª série)	
() 3. primário completo (1 a 4ª série)		() 3. primário completo (1 a 4ª série)	
() 4. ginásio incompleto (5 a 8ª série)		() 4. ginásio incompleto (5 a 8ª série)	
() 5. ginásio completo (5 a 8ª série)		() 5. ginásio completo (5 a 8ª série)	
() 6. 2º grau incompleto		() 6. 2º grau incompleto	
() 7. 2º grau completo		() 7. 2º grau completo	
() 8. nível superior incompleto		() 8. nível superior incompleto	
() 9. nível superior completo		() 9. nível superior completo	
10- Antecedentes sociais			
1. Tem irmãos? () 1. Sim () 2. Não. Quantos? ____		2. Quantas pessoas moram em casa? ____	
Irmão 1: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 2: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 3: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 4: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 5: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 6: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	
Irmão 7: Idade ____ Sexo: () 1. Fem () 2. Masc		Peso: () 1. Normal () 2. obeso Peso ____ Alt ____	

Apêndice 2 - Formulário de dados antropométricos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
 ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Formulário de Dados Antropométricos

<i>(para utilização do pesquisador)</i>			Página:	
Data: ___/___/_____		Registro: _____		
Escola: _____		Série: _____		Turno: _____
Nome: _____				
Endereço: _____				
Bairro: _____ Tel.: _____				
Nome pai: _____ Mãe: _____				
Sexo: () 1. fem () 2. masc			Raça: () 1. B () 2. M () 3. N	
Data nascimento: ___/___/_____			Idade: ___anos ___meses	
Avaliação Antropométrica				
	1	2	3	Média
Peso				
Altura				
IMC				
PCT				
PCSE				
Circ cintura				
Circ braço D				
Circ. quadril				
Pressão Arterial				
	1	2	3	Média
PA				
Dados Clínicos				
Acantose	() Sim () Não			
Hisurtismo	() Sim () Não			

Apêndice 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
 ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
 UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

**ASSOCIAÇÃO DE CO-MORBIDADES COM SOBREPESO E OBESIDADE EM
 CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE FEIRA DE SANTANA - BA
 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____ responsável pelo
 menor _____

declaro que aceito participar do projeto de pesquisa da Dr^a. Ana Mayra Andrade de Oliveira sobre obesidade e suas conseqüências e estar informado que o referido projeto destina-se à realização de Pesquisa desenvolvida pelo Departamento de Saúde da Universidade Estadual de Feira de Santana e pelo curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia e sei que não há riscos estabelecidos para os participantes do referido estudo, a não ser a possibilidade de ocorrência durante a punção venosa de dor, extravasamento de sangue com formação de hematoma e infecção no local. A Dr^a. Ana Mayra me explicou que o trabalho será feito porque as crianças estão engordando cada vez mais cedo e que deste aumento de peso podem vir doenças como diabetes, pressão alta, aumento das gorduras do sangue, problemas no fígado e no coração além de distúrbios psicológicos.

Estou satisfeito com as informações que recebi, mas se tiver dúvidas poderei esclarecê-las com a Dr^a. Ana Mayra, no telefone (075) 625-4027, ou no Comitê de Ética de Pesquisa da UFBA - (071) 203-2740. Comprometo-me a responder o questionário que será distribuído e permitir a medição de peso e altura, aferição da pressão arterial, coleta de material para dosagem do perfil lipídico, hepático, glicose (basal e após sobrecarga de glicose aos 30 e 120 minutos), proteína-c-reativa, adiponectina, resistina, grelina, leptina, RLP e microalbuminúria assim como realização de ultra-sonografia abdominal e medição da gordura corporal através de bioimpedância e medidas de pregas cutâneas. Estou ciente também que minha participação é opcional podendo abandonar o projeto a qualquer momento sem que haja nenhuma responsabilidade da minha parte. Também fui informado que os pesquisadores não estão sendo remunerados para realização deste estudo assim como os participantes voluntários não receberão benefícios financeiros.

Como tenho dificuldade para ler o escrito () Sim () Não, atesto também que a Dr^a. Ana Mayra quando da leitura pausada desse documento esclareceu todas as minhas dúvidas e como dou minha concordância para participar do estudo, coloco abaixo a impressão do meu dedo polegar.

Feira de Santana, ____/____/2005. _____

ANEXOS

Anexo 1 - Ofício do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Maternidade Climério de Oliveira - UFBA, aprovando a investigação.



PARECER/RESOLUÇÃO ADITIVA N.º 34/2005.

Apresenta a Doutoranda **Ana Mayra Andrade de Oliveira** Adendo ao Protocolo de Pesquisa "**Associação de Co-Morbidades com Sobrepeso e Obesidade em Crianças e Adolescentes**", estudo aprovado neste Institucional em 03 de Junho de 2004, **Parecer/Resolução N.º 62/2004**, do qual é a proponente Pesquisadora Responsável. Esta nova propositura tem como objetivo a ampliação dos procedimentos laboratoriais especificados ao término, destinados a respaldar melhor fundamentação e correspondente valor científico às futuras e possíveis ilações do estudo, sem estar a ocorrer modificação metodológica no contexto anteriormente aprovado. Assim, inexistindo nesta proposição qualquer desvio ético, ficam aceitas as incorporações necessárias à continuidade investigatória ora expostas, inclusive o novo "**Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido**" também anexo.

Objetivos retificados: 1- avaliar a associação entre SM e seus diferentes componentes (HDL-c, triglicerídeos, obesidade, tolerância à glicose diminuída [TGD], diabetes mellitus [DM] e hipertensão arterial [HA] e fator de necrose tumoral- α [TNF- α], interleucina-6 [IL-6], visfatina, inibidor do ativador do plaminogênio-1 (PAI-1), fator de crescimento hepatocítico (HGF) e fator de crescimento endotelial, em crianças e adolescentes; 2- determinar a relação entre SM e seus diferentes componentes (HDL-c, triglicerídeos, obesidade, TGD, DM e HA) e ICAM, VCAM e MCP-1 em crianças e adolescentes; 3- avaliar a associação entre resistência à insulina e TNF- α , IL-6, visfatina, PAI-1, HGF e fator de crescimento endotelial em crianças e adolescentes; 4- avaliar a associação entre resistência à insulina e ICAM, VCAM, MCP-1; determinar correlação entre índice de massa corpórea e níveis de TNF- α , IL-6, visfatina, PAI-1, HGF e fator de crescimento endotelial.



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

Rua Padre Feijó 240, Canela - Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
 Cep.: 40.160-170 - Salvador, BA. Telefax.: (71) 203-2740 E-mail.: cep.mco@zipmail.com.br

Comentários: Proposição acadêmica, de fortes componentes científico, histórico e cultural, tem como motivação precursora a epidemiologia, o diagnóstico e a prevenção sócio-terapêutica-eduacional de sério e paradoxal problema de saúde pública que também cresce na região do interior focalizada, sendo o oposto motivo de empunhada bandeira presidencial no país, agora levada mundo afora. É portanto um estudo procedente e pertinente com a boa prática da Medicina, especialmente da Preventiva. O **orçamento**, tido como suportável pela FAPESB e UFES, está adequado à proposição pelo seu valor final expresso, embora não conferível através de suas parcelas. O **“Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido”** necessita conter indispensavelmente, também, a anuência formal dos pesquisandos — crianças e adolescentes que saibam ler — além do responsável e a referência a este CEP Institucional para esclarecimentos éticos que possam ser formulados pela população do estudo. Apesar deste vir a ser conduzido em estabelecimentos de ensino — indispensável portanto a autorização do Diretor a ser obtida previamente — será aconselhável que a **“Folha de Rosto”** seja endossada pelo Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde, aliás como já previsto na própria. Quem desenvolverá o projeto será a Pesquisadora Responsável e não a UFBA ou UEFES. **Projeto aprovável com recomendação corretora.**

Salvador, 07 de Julho de 2004.

Decisão Plenária: *APROVADO*

Coordenador:

Prof. Dr. Antônio dos Santos Barrata
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisas Humanas
 Universidade Federal da Bahia

Observação importante: toda a documentação anexa ao protocolo proposto e rubricada pela Pesquisadora, arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste à mesma, faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução.



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

Rua Padre Feijó 240, Canela – Ambulatório Magalhães Neto 3.º andar, Curso de Pós-Graduação em Medicina e Saúde.
Cep.: 40.160-170 – Salvador, BA. Telefax: (71) 203-2740 E-mail: cep.mco@zipmail.com.br

Salvador, 28 de Fevereiro de 2005.

Ofício 45/05 – CEP/MCO/UFBA.

Ilma. Sra.

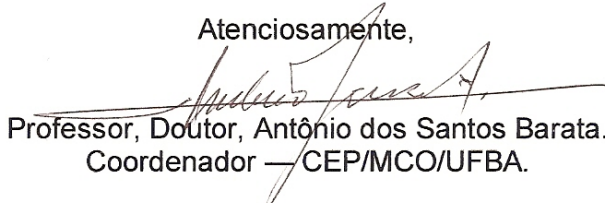
Doutora Ana Mayra Andrade de Oliveira,
Mestre em Saúde Coletiva e Doutoranda do
Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde, CPgMS,

Senhora Investigadora.

V. Of. S/N.º, datado de 10.02.2005.

Foram aceitas as modificações constantes no epígrafado, inclusive as procedidas no respectivo “**Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido**”. Encarece-se o indispensável fornecimento dos relatórios trimestrais e a absoluta concordância, por escrito, das crianças quando factível e a correspondente salvaguarda das sigiloidades dos dados obtidos.

Atenciosamente,


Professor, Doutor, Antônio dos Santos Barata.
Coordenador — CEP/MCO/UFBA.

Protocolo de Pesquisa: “Associação de Co-Morbidades com Sobrepeso e Obesidade em Crianças e Adolescentes”.

Anexo 2 - Artigo publicado: C-Reactive Protein and Metabolic Syndrome in Youth: a strong relationship? Obesity (Silver Spring). 2008 May;16(5):1094-8.

nature publishing group

ARTICLES
EPIDEMIOLOGY

C-reactive Protein and Metabolic Syndrome in Youth: A Strong Relationship?

Antônio C. Oliveira^{1,2}, Ana M. Oliveira^{2,3}, Luis F. Adan³, Nelson F. Oliveira², Agnaluce M. Silva⁴ and Ana M. Ladeia^{1,5}

Objective: Metabolic syndrome (MS) is on the rise in youth. As high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is associated with cardiovascular/metabolic disorders, we evaluated the association between MS and its components and hs-CRP in a sample of Brazilian overweight and obese youth.

Methods and Procedures: A total of 407 students (229 girls, 273 with excessive weight, 11.3 ± 3.2 years) were evaluated. Measurement included BMI, waist circumference (WC), blood pressure, lipids, insulin, and hs-CRP. Excessive weight was defined using BMI z-score; MS by the modified National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III.

Results: Subjects were classified into two groups: with MS ($n = 72$) and without ($n = 335$). hs-CRP means and medians were higher in MS group (1.41 mg/l vs. 1.06 mg/l, $P < 0.001$; 2.21 mg/l vs. 1.23 mg/l, $P < 0.001$). Associations between hs-CRP quartiles and insulin resistance (IR) ($P < 0.001$), MS ($P < 0.001$), WC ($P < 0.000$), BMI z-score ($P < 0.001$), hypertension ($P < 0.001$), hypertriglyceridemia ($P < 0.001$), and low HDL-c ($P = 0.023$) were significant; adjustment of hs-CRP for BMI z-score eliminated the previous association, except for the number of MS components (nMSc) ($P < 0.001$). Adjusting for homeostasis model assessment method of IR (HOMA-IR) did not eliminate the relation between hs-CRP and MS components. Furthermore, increases in BMI z-score and nMSc were associated with an increased hs-CRP. Excessive weight (odds ratio (OR), 7.9; confidence interval (CI), 4.7–13.4; $P = 0.000$), hypertension (OR, 2.3; CI, 1.3–4.2; $P = 0.003$), and hypertriglyceridemia (OR, 2.3; CI, 1.5–3.7; $P < 0.001$) were independently associated with hs-CRP.

Discussion: In youth, hs-CRP is strongly related with MS and its components, and is also determined by the body composition. This association indicates a precocious proinflammatory state.

Obesity (2008) doi:10.1038/oby.2008.43

INTRODUCTION

The prevalence of metabolic syndrome (MS), a clustering of cardiovascular risk factors, is on the increase among adults and children (1,2) with the background of obesity (2–4). The strong association between MS and the development of diabetes mellitus, cardiovascular disease (CVD) (5), and a chronic low-grade inflammatory state (6) may explain the linkage between MS and cardiovascular mortality (7).

Elevated high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentration has emerged as an independent predictor of CVD development (5). However, this issue has received limited attention in youth, in spite of the data concerning Native Canadian subjects aged 1–19 years old, in which the relationship between this inflammatory marker and the traditional cardiovascular risk factor was strongly demonstrated (8).

It is already known that atherosclerosis begins early in life (9) and the cardiovascular risk factors in childhood track into adulthood and can predict future CVD (10). Thus, the inclusion of a screening test to evaluate the atherosclerotic inflammatory response in children and adolescents at risk of CVD may reduce cardiovascular morbidity. The aim of this study was to evaluate the association between MS and its components and hs-CRP in a large sample of northeastern Brazilian children and adolescents.

METHODS AND PROCEDURES

Study participants and measurements

The study was conducted in the public and private schools of Feira de Santana, Bahia, Brazil. The sample comprised healthy subjects ranging from 4 to 18 years old, enrolled during the period of 1 year (from May 2004 to June 2005); 407 students (229 girls; 273 with excessive weight; mean age \pm s.d., 11.3 ± 3.2 years) were included in the protocol.

¹Bahian School of Medicine and Public Health, Science Development Foundation of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil; ²Department of Health, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil; ³Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil; ⁴Clinical Pathology Laboratory, Salvador, Bahia, Brazil. ⁵Present address: Rua Altino S de Barros 241 s506 Itaipara, Salvador, Bahia, Brazil. Correspondence: Ana M. Ladeia (analadeia@uol.com.br)

Received 24 May 2007; accepted 6 September 2007; advance online publication 6 March 2008. doi:10.1038/oby.2008.43

ARTICLES

EPIDEMIOLOGY

The exclusion criteria were smoking, acute illnesses, or any treatment of inflammatory or chronic infectious disease during the previous 3 months.

The students attended the clinic initially to undergo a clinical and anthropometric examination. A standard 2-h oral glucose tolerance test was performed, in accordance with the American Diabetes Association guidelines (11). Blood samples were withdrawn for the fasting measurement of glucose, insulin, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglycerides (TG), uric acid, and hs-CRP and at 120 min, to measure glucose.

Sera were stored at -70°C until they were analyzed. Plasma glucose, HDL-c, TG, and uric acid concentrations were measured by automated enzymatic photometry; serum insulin levels by radioimmunoassay unit (Linco Laboratories); hs-CRP by fixed time nephelometry (reporting range 0.2–10 mg/l, coefficient of variation <7%) (Dade Behring, Deerfield, IL). The population was classified into two groups: with (group 1) and without (group 2) MS. The local Human Research Ethics Committee reviewed and approved the study and written informed consent/assent was obtained from guardians and children/adolescents.

Definitions

In accordance with the criteria of the National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III (12) modified for age, the MS was diagnosed by the concomitant presence of at least three of the following five clinical features: waist circumference (WC) >75th percentile (13); fasting plasma glucose ≥ 100 mg/dl, or 2-h glucose post challenge between 140 and 199 or ≥ 200 mg/dl (11); TG >100 and >130 mg/dl for younger than 10 years and between 10 and 19 years, respectively (14); high-density lipoprotein cholesterol <40 and <35 mg/dl for younger than 10 years and between 10 and 19 years, respectively (14); and arterial systolic/diastolic blood pressure (BP) ≥ 95 th percentile by height percentile for age and gender (15).

To compare BMI across different ages and in both boys and girls, BMI z-score was calculated and a threshold of ≥ 1.5 s.d. defined excessive weight. The subjects were then classified as overweight (z-score of 1.5–2.0 s.d.) or obese (z-score >2.0 s.d.).

The WC was measured using the methodology described by the National Center of Health Statistics (16) and the BP according to the Task Force on Blood Pressure Control in Children (17). The anthropometric measurements were taken in triplicate by a trained team formed by three nursery education students, coordinated by one of the authors, and the mean value was used.

The homeostasis model assessment method of insulin resistance (HOMA-IR) based on serum fasting glucose and insulin levels (product of glucose concentrations (expressed as milligrams per deciliter) and insulin (expressed as microunits per milliliter) divided by a constant (405)) was used as a measure of insulin resistance (IR) (18). The cutoff used was 3.16, as described by Keskin *et al.* (19).

Statistical analysis

Because the distribution of CRP was highly skewed, this variable was natural log-transformed for the analyses. Quartiles of concentration of CRP were computed and the subjects were classified into these quartiles. Differences among quartiles were tested with ANOVA for continuous variables and by the χ^2 -test for proportions. A descriptive analysis was performed, continuous variables being expressed as mean values \pm s.d., except for CRP where median values were showed. Categorical variables were expressed as frequencies and proportions. The χ^2 or the Fisher's exact tests were used whenever appropriate. Student's *t*-test or the Wilcoxon's rank-sum tests were performed to compare continuous variables between groups with and without the MS. Linear models assuming normal errors (20) were used to summarize log (CRP) among subjects grouped according to the presence of MS. Logistic regression was used to model categorized CRP. SPSS (Statistical Packard for Social Sciences) for Windows statistical software version 10.0 was used for all calculations. A *P* value <0.05 defined statistical significance.

RESULTS

Demographic and metabolic variable

The sample was classified into two groups: 1 ($n = 72$), with MS and 2 ($n = 335$), without this syndrome. Baseline demographic and metabolic variables for these groups are shown in **Table 1**. The frequency of MS was 17.4% and a WC >75th percentile was found in 100.0%, high TG in 84.7%, low HDL-c in 80.6%, and high BP in 50.0% of youth with MS. No case of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, or impaired fasting glucose was diagnosed. In the whole population, ~29.7% (121) of subjects met only one criterion for MS, 27.0% (110) met two, 14.7% (60) met three, and 3.0% (12) met four. None of the subjects met the five criteria.

As reported in **Table 1**, there were significant differences between the groups in age ($P = 0.042$) and gender ($P = 0.013$) but not in ethnic group ($P = 0.277$). In addition, all subjects with MS had diagnoses of excessive weight (overweight/obese) and central obesity, determined by high WC. In the group without MS, 60.0% had excessive weight and 58.2% had high WC.

Table 1 Baseline anthropometric, clinical, and metabolic characteristics by metabolic syndrome

Variables	Metabolic syndrome—yes ($n = 72$)	Metabolic syndrome—no ($n = 335$)	<i>P</i> value
Age (years)	10.5 \pm 3.2	11.4 \pm 3.1	0.042*
Gender (boys)	41 (56.9)	137 (40.9)	0.013*
Ethnic group (white)	35 (48.6)	132 (39.4)	0.277
Height (cm)	148.1 \pm 18.0	147.2 \pm 16.0	0.899
Weight (kg)	63.95 \pm 27.0	49.39 \pm 19.3	<0.001*
BMI (z-score)	2.18 \pm 0.4	0.8 \pm 1.3	<0.001*
Waist circumference (cm)	91.3 \pm 14.4	78.1 \pm 15.2	<0.001*
Systolic blood pressure (mm Hg)	118.8 \pm 17.5	104.0 \pm 15.1	<0.001*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73.4 \pm 12.2	65.3 \pm 11.8	<0.001*
Fasting plasma glucose (mg/dl)	76.1 \pm 10.7	74.8 \pm 10.0	0.347
Triglycerides (mg/dl)	159.9 \pm 66.2	95.2 \pm 56.5	<0.001*
HDL-cholesterol (mg/dl)	32.6 \pm 5.4	42.1 \pm 8.7	<0.001*
Fasting plasma insulin ($\mu\text{U/ml}$)	23.1 \pm 16.6	15.7 \pm 13.6	<0.001*
TG/HDL-c ratio	5.1 \pm 2.5	2.3 \pm 1.3	<0.001*
Mean HOMA-IR	4.3 \pm 3.0	2.9 \pm 2.6	<0.001*
CRP (geometric mean) (mg/l)	1.41	1.06	<0.001*
Median CRP (mg/l)	2.21	1.23	<0.001*
MS components (<i>n</i>)	3.1 \pm 0.3	1.0 \pm 0.8	<0.001*

Data are means \pm s.e., *n* (%) or geometric means. **P* based on Wilcoxon's rank-sum test for continuous variables and χ^2 -test for dichotomous variables. CRP, C-reactive protein; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment method of insulin resistance; MS, metabolic syndrome; TG, triglycerides.

In group 1 (MS), their systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), TG, and fasting insulin were higher and they were more insulin resistant than those in group 2, as expected. A lower level of HDL-c was also observed. There was no significant difference in fasting plasma glucose ($P = 0.347$). The hs-CRP geometric means (1.41 vs. 1.06, $P < 0.001$) and medians (2.21 vs. 1.23, $P < 0.001$) were higher in the MS group.

Selected quartile values of hs-CRP in the whole sample are presented in **Table 2**. There was a tendency toward higher values by analyzing BMI z-score, WC, SBP, DBP, TG, TG/HDL-c ratio, fasting insulin, and HOMA-IR as well as the presence or IR, MS, and number of MS components (nMSc).

In the whole sample, using linear regression adjusting for age, gender, and ethnic group, there was a relationship between hs-CRP and WC ($P < 0.001$), SBP ($P < 0.001$), DBP ($P < 0.001$), TG ($P < 0.001$), HDL-c ($P < 0.001$), TG/HDL-c ($P < 0.001$), insulin ($P < 0.001$), HOMA-IR ($P < 0.001$), and nMSc ($P < 0.001$). As expected from data presented earlier, there was a positive and significant association between hs-CRP and all of these variables. After adjustment for age, gender, ethnicity, and BMI z-score, the statistical significance of the association between hs-CRP and WC ($P = 0.069$), SBP ($P = 0.459$), DBP ($P = 0.574$), TG ($P = 0.781$), HDL-c ($P = 0.289$), TG/HDL-c ($P = 0.909$), insulin ($P = 0.369$), and HOMA-IR ($P = 0.528$) was weakened or eliminated, however it remained unchanged for the nMSc, as shown in **Figure 1**. Adjustment for HOMA-IR did not abolish the significant association between hs-CRP and WC ($P < 0.001$), SBP ($P = 0.002$), DBP ($P = 0.021$), HDL-c ($P = 0.025$), and nMSc ($P < 0.001$), but did it for TG ($P = 0.104$) and TG/HDL-c ratio ($P = 0.168$).

In a linear regression analysis, adjusted for age, gender, and ethnic group, a progressive BMI z-score was associated with an increase in hs-CRP ($P = 0.000$), and the nMSc was also positively associated with an increase in hs-CRP ($P = 0.000$).

In the group with MS, also using linear regression, adjusting for age, gender, and ethnicity, there was a relationship between hs-CRP and WC ($P = 0.004$), BMI z-score ($P < 0.001$), HDL-c ($P = 0.055$), and fasting insulin ($P = 0.058$). After adjustment for age, gender, ethnic group, and BMI z-score, the relationship between this marker and WC ($P = 0.884$), HDL-c ($P = 0.211$), and fasting insulin ($P = 0.752$) was eliminated; in spite of this, an adjustment for HOMA-IR did not abolish the

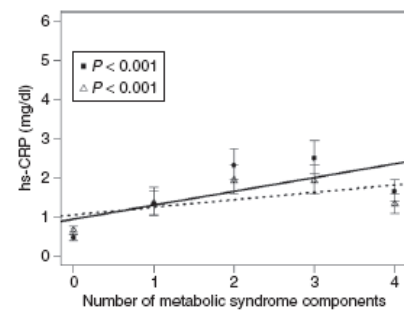


Figure 1 Relationship, in the whole sample, between number of metabolic syndrome components and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) adjusted for BMI z-score as well as age, sex, and ethnicity. The trend line describing the relationships adjusted for age, sex, and ethnicity is illustrated as the line with rectangles while the one adjusted for BMI z-score, age, sex, and ethnicity is shown as the line with triangles. Data are geometric means (95% confidence interval).

Table 2 Association between hs-CRP quartiles and demographic and clinical variables

Variables	Quartiles of hs-CRP (mg/dl)*				P value
	Q1 (n = 103)	Q2 (n = 101)	Q3 (n = 102)	Q4 (n = 101)	
Age (years)	11.3 ± 3.1	11.0 ± 3.1	11.5 ± 3.0	11.1 ± 3.4	0.752
BMI z-score	0.21 ± 1.36	0.97 ± 1.39	1.54 ± 1.11	1.73 ± 0.95	<0.001*
WC (cm)	70.9 ± 12.9	78.2 ± 15.1	85.0 ± 13.7	87.9 ± 16.0	<0.001*
SBP (mm Hg)	101.2 ± 14.1	104.8 ± 15.7	109.2 ± 16.4	111.2 ± 18.0	<0.001*
DBP (mm Hg)	62.8 ± 10.0	64.8 ± 11.3	68.9 ± 12.4	70.4 ± 13.8	<0.001*
TG (mg/dl)	87.1 ± 45.3	103.4 ± 54.3	123.5 ± 82.7	112.8 ± 59.1	<0.001*
HDL-c (mg/dl)	43.1 ± 9.6	39.4 ± 8.1	40.0 ± 9.8	39.3 ± 7.8	0.006*
TG/HDL-c ratio	2.19 ± 1.55	2.82 ± 1.89	3.37 ± 2.57	2.94 ± 1.47	<0.001*
Fasting glucose (mg/dl)	76.5 ± 10.1	73.8 ± 10.8	76.1 ± 9.7	73.8 ± 9.5	0.098
Fasting insulin (μU/ml)	9.7 ± 8.4	15.4 ± 11.3	21.4 ± 15.7	20.6 ± 17.1	<0.001*
HOMA-IR	1.8 ± 1.5	2.8 ± 2.1	4.1 ± 3.2	3.7 ± 3.0	<0.001*
Insulin resistance, n (%)	12 (15.0)	32 (36.0)	48 (49.5)	47 (49.5)	<0.001*
Metabolic syndrome, n (%)	7 (6.8)	14 (13.9)	26 (25.5)	24 (23.8)	<0.001*
Number of MS components	0.6 ± 0.9	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.0	1.8 ± 0.9	<0.001*

Data are means ± s.e. for continuous variables and n (%) for categorical. *P based on ANOVA for continuous variables and χ^2 -test for dichotomous variables. DBP, diastolic blood pressure; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, homeostasis model assessment method of insulin resistance; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; MS, metabolic syndrome; Q1, first quartile; Q2, median; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile; SBP, systolic blood pressure; TG, triglycerides; WC, waist circumference.

ARTICLES

EPIDEMIOLOGY

relationship between hs-CRP and WC ($P = 0.024$) and BMI z -score ($P = 0.004$). In the same group, an increase in BMI z -score was associated with an increase in hs-CRP ($P < 0.001$).

Using a logistic regression analysis, adjusting for age, gender, and ethnicity, high BMI z -score (odds ratio (OR), 7.9; confidence interval (CI), 4.7–13.4; $P < 0.000$), high BP (OR, 2.3; CI, 1.3–4.2; $P = 0.003$), and high TG (OR, 2.3; CI, 1.5–3.7; $P < 0.001$) were the covariates independently associated with hs-CRP above median.

DISCUSSION

CVD represents a significant cause of mortality, and a better understanding of the linkage between cardiovascular risk factors and inflammatory markers is necessary to reduce cardiovascular morbidity, especially in youth (21,22). Recent studies provide evidence that inflammation might play a role in the development of CVD (5,23), with some inflammatory cytokines being regarded as markers and risk factors for subclinical atherosclerosis (9,24) and MS (8).

In this study of Brazilian overweight and obese children and adolescents, a group at risk of CVD (25–28), it was demonstrated that factors such as, high WC, high TG, low HDL, and hypertension were very frequent in the MS patients and clearly related to IR. Furthermore, the high cardiovascular risk profile of this population is also demonstrated by a strong association between the presence of MS and increasing hs-CRP levels. It is interesting to note that even in the early stages of life, the presence of MS is linked to a subclinical inflammatory stage.

The high prevalence of MS (17.7%) according to the modified National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III (12) is not surprising, as all of the patients were overweight or obese and had high WC. The link between excessive weight, abdominal fat, and the MS has previously been shown (29,30). In the adult population, WC is considered to be the most accurate anthropometric indicator of CVD risk (23). Similar results in this study indicate that this measurement may be a useful tool in children and adolescents as well. The finding of high WC in 100% of the subjects with MS indicated the necessity of this clinical marker being included in the routine pediatric examination.

Data from clinical series support the contention that hs-CRP is associated with total and abdominal adiposity (31,32), IR (5), and MS and its components (33), which has been confirmed in this study, by a clear tendency toward higher values of BMI z -score, WC, SBP, DBP, TG, TG/HDL-c ratio, fasting insulin, HOMA-IR, and nMSc following the increasing levels of this inflammatory marker. Moreover, the majority of MS subjects were in the high quartiles of hs-CRP, even after careful checking for diseases and other factors known to influence CRP concentrations.

The finding of a high OR linking excessive weight and increased hs-CRP levels, and the fact that patients with MS presented the highest CRP levels confirm (i) the hypothesis that the adipose tissue plays a significant role in the inflammatory process and (ii) suggest that a clustering of MS components increases the proinflammatory state associated with a more severe adipose tissue dysfunction.

It is noteworthy that the only MS component not related to hsCRP in this study was fasting glucose. One possible explanation for this finding is that obesity and increase in hs-CRP concentrations precede the disturbance in glucose metabolism, differently from other parameters, such as high BP, which is also a determinant of the low-grade chronic inflammation present in MS (34), and hypertriglyceridemia, which is an early consequence of IR and obesity in children (35). Thus, the relationship between hs-CRP and each MS component appeared to be largely dependent on the body weight and it is strengthened by the nonsignificant association after adjusting for BMI z -score. These findings are very consistent with data in adults, which demonstrated that obesity and body composition with the background of adipocytokines production are a great determinant of CRP levels in both obese and MS subjects (34,36,37).

The crude association between hs-CRP and fasting insulin and HOMA-IR, reflects a relationship between this marker and IR. The continuing significance of WC after adjustment for HOMA-IR suggests once again that abdominal obesity may be the cause, not the consequence of IR in youth and needs early diagnosis through a practical and available tool.

The strong relationship between BMI and hs-CRP in the whole sample and in the group with MS is incontestable especially within the higher degrees of obesity. The BMI was the best predictor of hs-CRP above median even though hypertriglyceridemia was also related to this inflammatory marker. Moreover, the association between high BP and high levels of hs-CRP may reflect endothelial dysfunction. Taken together, these findings indicate that MS is involved in the precocious development of the atherogenic process in the young.

In conclusion, we have demonstrated that in overweight and obese children and adolescents, in whom there is no confounding effect of other factors known to influence CRP concentrations, IR and MS are strongly associated with increased inflammation even in the early stages of life. Body composition plays a role in mediating these effects and probably represents a marker of dysfunctional adipose tissue, and is of central importance in clinical diagnosis. However IR does not appear to be a precocious determining factor for increased hs-CRP levels. These findings suggest that, in groups at risk, measurement of hs-CRP may be useful on a large scale and in clinical practice for recognition of early stages of CVD in order to predict cardiovascular events and improve outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the children, parents, teachers, and school authorities from Feira de Santana, Bahia, Brazil, for their cooperation. This study was supported by the Research Foundation of Bahia (FAPESB), Bahia, Brazil. This article is part of A.C.O.'s M.Sc. Thesis of the Bahian School of Medicine and Public Health Post Graduate Course.

DISCLOSURE

The authors declared no conflict of interest.

© 2008 The Obesity Society

REFERENCES

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428.

2. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities—confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 2007;356:209–211.
3. Weiss R, Dziura J, Burgert TS *et al*. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362–2374.
4. Oliveira AMA, Cerqueira EMM, Oliveira AC. Prevalence of overweight and childhood obesity in Feira de Santana-BA: family detection x clinical diagnosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:325–328.
5. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97(Suppl):3A–11A.
6. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G *et al*. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2002;102:42–47.
7. Laugerg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Corror E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1363–1369.
8. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJ. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006;148:176–182.
9. Reis EC, Kip KE, Marroquin OC *et al*. Screening children to identify families at increased risk for cardiovascular disease. *Pediatrics* 2006;118:1789–1797.
10. Li S, Chen W, Srinivasan S *et al*. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. *JAMA* 2003;290:2271–2276.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:S43–S48.
12. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
13. Fernandez JR, Redden DT, Pitrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439–444.
14. Santos RD, Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Suppl 3):1–48.
15. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Suppl 4):1–14.
16. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual <<http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>>.2002> (2002). Accessed October 2005.
17. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98:649–658.
18. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487–1495.
19. Keskin M, Kurtolgu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500–503.
20. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. McGraw-Hill/Irwin: Chicago, IL, 1996.
21. Flouris AD, Canham CH, Faught BE, Klenrou P. Prevalence of cardiovascular disease risk in Ontario adolescents. *Arch Dis Child* 2007;92:521–523.
22. Hossain P, Kawan B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213–215.
23. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(Suppl 3):121S–127S.
24. Tremblay J. Genetic determinants of C-reactive protein levels in metabolic syndrome: a role for the adrenergic system? *J Hypertens* 2007;25:281–283.
25. Brion MA, Ness AR, Davey SG, Leary SD. Association between body composition and blood pressure in a contemporary cohort of 9-year-old children. *J Hum Hypertens* 2007;21:283–290.
26. de Franca E, Alves JG. Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:722–727.
27. Oliveira AM, Oliveira AC, Almeida MS *et al*. Environmental and anthropometric factors associated with childhood arterial hypertension. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48:849–854.
28. Thompson DR, Obarzanek E, Barton BA *et al*. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2007;150:18–25.
29. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2007;444:881–887.
30. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome <<http://www.idf.org>> (2005). Accessed 02 August 2005.
31. Wamberg J, Nova E, Moreno LA *et al*. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:505–512.
32. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001;107:13–18.
33. Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH. The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 2005;28:878–881.
34. Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1452–1456.
35. Ladeia AM, Stefanelli E, Ladeia-Frota C *et al*. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:424–426.
36. Aronson D, Bartha P, Zinder O *et al*. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:674–679.
37. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM *et al*. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 subjects. *Diabetes* 2006;55:2357–2364.

Anexo 3 – Artigo publicado: Alanina aminotransferase and high sensitivity C-Reactive protein: Correlates of cardiovascular risk factors in youth. J Pediatr 2008;152:337-42.

Alanine Aminotransferase and High Sensitivity C-Reactive Protein: Correlates of Cardiovascular Risk Factors in Youth

ANTÔNIO C. OLIVEIRA, MD, ANA M. OLIVEIRA, MD, MARCELO S. ALMEIDA, RN, AGNALUCE M. SILVA, PHD, LUIS ADAN, PHD, AND ANA M. LADEIA, MD, PHD

Objective The association between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and alanine aminotransferase (ALT) with clinical/metabolic variables was evaluated in overweight Brazilian children and adolescents.

Study design Oral glucose tolerance test was performed in 407 students (273 overweight/obese, 11.3 ± 3.1 y). Measurements included body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure, lipids, insulin, hs-CRP, and ALT. Overweight/obese was defined using BMI z-score; insulin resistance (IR) by homeostatic model assessment: insulin resistance (HOMA-IR); and metabolic syndrome (MS) in accordance with the modified NCEP-ATPIII.

Results As weight increased, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglycerides (TG), insulin, HOMA-IR, hs-CRP, ALT, AST and the number of MS components (nMSc) also increased ($P \leq .001$ for all). Subjects with hs-CRP and ALT above the median had higher BMI z-score, WC, SBP, DBP, TG, AST, insulin, HOMA-IR, and nMSc than those with both markers below the median ($P \leq .002$ for all). After adjustment for age, sex and ethnicity, BMI z-score (OR, 1.5; CI, 1.38 to 1.86; $P < .001$), WC (OR, 1.3; CI, 1.19 to 1.43; $P < .001$) SBP (OR, 1.2; CI, 1.03 to 1.38; $P = .015$), DBP (OR, 1.4; CI, 1.15 to 1.69; $P < .001$), TG (OR, 1.8; CI, 1.29 to 2.62; $P < .001$), insulin (OR, 1.4; CI, 1.23 to 1.71; $P < .001$), HOMA-IR (OR, 1.2; CI, 1.09 to 1.29; $P < .001$) and nMSc (OR, 2; CI, 1.16 to 3.47; $P = .012$) were independently associated with high ALT and hs-CRP. For every 5-cm increase in WC and every 1-point increase in BMI z-score, there were a 1.3- and 1.5-fold greater chance of having increased ALT and hs-CRP, respectively.

Conclusions Simultaneous measurements of ALT and hs-CRP should be considered as a screening test for metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors in overweight/obese children/adolescents. (*J Pediatr 2008;152:337-42*)

Obesity is on the rise in youth^{1,2} and is a predictor of adulthood obesity.^{3,4} Abdominal obesity is an independent and modifiable risk factor for cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2).⁵ The adipose tissue may play a role in the development of a chronic low-grade inflammatory state that may lead to endothelial dysfunction and vascular damage.⁷ Some studies have shown a relationship between high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and CVD,^{8,9} as well as DM.¹⁰

Recent evidence suggests that elevated liver enzymes, especially alanine aminotransferase (ALT) may serve as a surrogate marker for DM2.¹¹ The Insulin Resistance Atherosclerosis Study demonstrated that individuals with the highest levels of ALT had significantly greater risk of developing diabetes, irrespective of CRP¹⁰ levels, and therefore, when used in combination, these two markers may have additive predictive ability for identifying subjects at risk of developing DM.¹⁰

We hypothesized that clinical and metabolic risk factors for cardiovascular disease, such as obesity, abdominal obesity, dyslipidemia, glucose metabolism disturbances, insulin resistance (IR), and metabolic syndrome are associated with increased ALT and hs-CRP. Thus, the association between hs-CRP and ALT with clinical and metabolic measures was evaluated in a sample of overweight Brazilian children and adolescents.

ALT	Alanine aminotransferase	hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
BMI	Body mass index	IR	Insulin resistance
CVD	Cardiovascular disease	MS	Metabolic syndrome
DBP	Diastolic blood pressure	SBP	Systolic blood pressure
HOMA	Homeostatic model assessment	TG	Triglycerides

From the Bahian School of Medicine and Public Health (A.C.O., A.M.L.), Science Development Foundation of Bahia, Bahia, Brazil; Department of Health (A.C.O., A.M.O., M.S.A.), State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil; Department of Pediatrics (A.M.O., L.A.), Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Bahia, Brazil; and Department of Clinical Pathology Laboratory (A.M.S.), Salvador, Bahia, Brazil.

Supported by the Research Foundation of Bahia (FAPESB), Bahia, Brazil.

This article is part of Antonio C. Oliveira's MSc Thesis of Bahian School of Medicine and Public Health Postgraduate Course.

Submitted for publication Mar 19, 2007; last revision received May 29, 2007; accepted Jul 6, 2007.

Reprint requests: Dr. Antonio C. Oliveira, Av. Senhor dos Passos, 407, Feira de Santana-BA - Brazil 44010-230. E-mail: leegozzi@uol.com.br.

0022-3476/\$ - see front matter

Copyright © 2008 Mosby Inc. All rights reserved.

10.1016/j.jpeds.2007.07.013

METHODS

Study Participants and Procedures

The study was conducted in Feira de Santana, Bahia, Brazil, at state and private schools. Selection was based on lists provided by the schools in the proportion of 2 overweight or obese to 1 normal weight subject. 407 students (229 girls; 273 with excessive weight; mean age \pm SD, 11.3 \pm 3.1 years) were included in the protocol. Subjects were eligible if they were healthy, 4 to 18 years of age, had no history of current or past excessive alcohol drinking, as defined by an average daily consumption of more than 20 g alcohol, or no history of chronic liver disease, and were not taking medication that might affect liver function tests. Exclusion criteria were smoking, any acute illnesses, or any treatment of inflammatory or chronic infectious disease during the previous 3 months.

Anthropometric measurements were obtained in triplicate and the mean value was used. Body weight was measured to the nearest 0.1 kg using a digital scale, and height was measured to the nearest centimeter, in the standing position, using a wall stadiometer. The waist circumference (WC) was measured by using a tape measure situated midway between the last rib and the upper edge of the right iliac crest, at the end of a normal expiration, and was recorded to the nearest millimeter, as described by the National Center of Health Statistics.¹¹ The blood pressure (BP) was measured, after a period of rest, three times consecutively, at five minute intervals, in accordance with the method and criteria established by the Task Force on Blood Pressure Control in Children.¹²

The students were invited to the clinic at 8:00 AM after an overnight 12-hour fast. Their weight, height, WC, and BP were measured, and their body mass index (BMI) was calculated. Baseline fasting measurements of plasma glucose, insulin, HDL-cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), ALT and hs-CRP were obtained. A standard 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT) was performed, in accordance with the American Diabetes Association guidelines,¹³ and blood samples were obtained at 120 minutes to measure plasma glucose.

The local Human Research Ethics Committee reviewed and approved the study, and written informed consent/assent was obtained from guardians and children/adolescents.

Metabolic Phenotyping

The criteria used to diagnose the metabolic syndrome (MS) were modified from those of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel,¹⁴ and the students were diagnosed by the concomitant presence of at least three of the following five clinical features: waist circumference (WC) more than 75th percentile¹⁵; fasting plasma glucose \geq 100 mg/dL, or 2-hour glucose post-challenge \geq 200 mg/dL¹⁶; TG $>$ 100 mg/dL and $>$ 130 mg/dL for younger than 10 years and between 10 to 19 years, respectively¹⁵; HDL-C $<$ 40 mg/dL and $<$ 35 mg/dL for younger than 10 years and between 10 to 19 years, respectively¹⁷; and systolic/

diastolic BP \geq 95th percentile by height percentile for age and sex.¹⁸

To compare BMI across different ages and in both boys and girls, BMI z-score was calculated, and a threshold of 1.5 or more defines excess weight. The subjects were then classified as overweight (z-score of 1.5 to 2) or obese (z-score above 2.0).

The degree of insulin resistance was determined with the use of a homeostatic model (homeostatic model assessment: insulin resistance) (HOMA-IR), based on serum fasting glucose and insulin levels (product of glucose concentrations [expressed as milligrams per deciliter], and insulin [expressed as milliunits per milliliter] divided by a constant [405]) was used as a measure of IR. The cutoff used was 3.16, as described by Keskin et al.¹⁹

Biochemical Analysis

Sera were stored at -70°C until they were analyzed. Plasma glucose, HDL-C, TG, and concentrations were measured by automated enzymatic photometry; ALT using a standard automatic kinetic enzymatic assay; serum insulin levels with a solid phase radioimmunoassay unit (Linco Laboratories); hs-CRP by fixed time nephelometry (reporting range 0.2 mg/L to 10 mg/L, coefficient of variation [CV] $<$ 7%) (Dade Behring, Deerfield, IL). The population was classified into four groups based on the ALT and hs-CRP median: group 1, integrating individuals below median of both variables; group 2 subjects with ALT above and hs-CRP below median; group 3 with ALT below and hs-CRP above median and group 4 with both features above median.

Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed, and the data were expressed either as frequencies or as mean values \pm standard deviation (SD) with 95% confidence intervals. Geometric means were reported for hs-CRP. Quartiles of BMI z-score were computed and the subjects were classified into these quartiles. Differences between quartiles were tested with analysis of variance (ANOVA) for continuous variables and by the χ^2 test for proportions. Mantel-Haenszel χ^2 statistics were used to evaluate trends in proportions across ALT and hs-CRP categories. Multivariate analysis was done, using logistic regression to model categorized hs-CRP and ALT. In the model, variables that attained 20% of significance in the univariate analysis were included. In the final model only the statistically significant covariables were maintained. SPSS (Statistical Packard for Social Sciences) for Windows statistical software version 10.0 was used for all calculations. A value of $P < .05$ defined statistical significance.

RESULTS

Seventy-two subjects (17.7%) fulfilled the MS diagnosis and their hs-CRP and ALT means were 3.4 \pm 2.9 mg/L and 29.2 \pm 15.6 U/L, respectively. Anthropometric and metabolic

Table I. Baseline anthropometric and metabolic characteristics of the population according to the weight

Variables	Excessive weight (n = 273)	Normal weight (n = 134)	P value†
Age (y)	11.1 ± 3.1	11.7 ± 3.2	.072
Sex (boys) n (%)	128 (46.9)	50 (37.3)	.067
Ethnic group (white) n (%)	133 (48.7)	34 (25.4)	<.001*
BMI (z-score)	3.4 ± 1.1	-0.2 ± 1.1	<.001*
Waist circumference (cm)	87.6 ± 13.4	65.9 ± 9.1	<.001*
Systolic blood pressure (mm Hg)	110.7 ± 16.3	98.2 ± 13.4	<.001*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	69.5 ± 12.4	60.9 ± 9.8	<.001*
Fasting plasma glucose (mg/dL)	74.7 ± 10.2	75.8 ± 9.8	.393
Triglycerides (mg/dL)	120.8 ± 69.4	77.8 ± 32.4	<.001*
HDL-cholesterol (mg/dL)	39 ± 8.5	43.4 ± 9.2	<.001*
Fasting plasma insulin (mg/dL)	21.2 ± 15.2	7.2 ± 4.8	<.001*
HOMA-IR means	3.9 ± 2.9	1.3 ± 0.9	<.001*
hs-CRP (geometric mean) (mg/L)	1.3	0.7	<.001*
hs-CRP (median) (mg/L)	2.5	0.4	<.001*
hs-CRP (>median) n (%)	176 (64.5)	27 (20.1)	<.001*
ALT (median) (U/L)	25	21.5	.001*
ALT means (U/L)	26 ± 11.2	22 ± 6.6	.001*
ALT (>median) n (%)	146 (53.5)	52 (38.8)	.005*
ALT plus hs-CRP (>median) n (%)	104 (38.1)	12 (9)	<.001*
MS n (%)	72 (26.4)	0 (0)	<.001*
MS components (n)	1.9 ± 0.9	0.3 ± 0.6	<.001*

Data are expressed as mean ± SD (range) and frequencies (%).

*Frequencies for "yes" group.

†Comparison of group with excessive weight and with lean group.

data are shown in Table I. Values for BMI z-score ($P < .001$), WC ($P < .001$), SBP ($P < .001$), DBP ($P < .001$), TG ($P < .001$), insulin ($P < .001$), and HOMA-IR ($P < .001$) increased significantly with increasing weight and HDL-C ($P < .001$) decreased. There were no differences between age ($P = .072$), sex, ($P = .067$), and fasting glucose ($P = .393$). There were no cases of DM, IGT and IFG. The hs-CRP geometric means (1.3 vs 0.7, $P < .001$) and median (2.5 vs 0.4, $P < .001$) were higher in the excessive weight group, irrespective of whether or not MS was present. Whites were predominant among the overweight group ($P < .001$). Overweight was strongly associated with the severity of IR ($P < .001$), diagnosis of MS ($P < .001$) and the number of MS components (nMSc) ($P < .001$).

When the subjects were classified into 4 groups by BMI z-score quartiles and were compared with demographic, anthropometric, and metabolic variables, it was observed that as weight increased, SBP ($P < .001$), DBP ($P < .001$), TG ($P < .001$), fasting insulin ($P < .001$), HOMA-IR ($P < .001$), hs-CRP ($P < .001$), ALT ($P < .001$), ALT and hs-CRP ($P < .001$), AST ($P = .001$) and nMSc increased significantly, as shown in Table II.

To identify the association between high levels of CRP and ALT and the risk factors for metabolic and CVD, the authors elected to further classify the sample, based on the median of ALT (23 U/L) and hs-CRP (1.49 mg/L) into 4 groups: low ALT and low hs-CRP (group 1), high ALT and low hs-CRP (group 2), low ALT and high hs-CRP (group 3), and high ALT and high hs-CRP (group 4). When differences in demographic, anthropometric, and metabolic vari-

ables (Table III) were assessed across the subgroups, significant differences were found for ethnic group (P for trend = .04) and the presence of MS (P for trend < .001). Furthermore, weight categories (P for trend < .001), WC (P for trend < .001), SBP (P for trend < .001), DBP (P for trend < .001), levels of TG (P for trend < .001), insulin (P for trend < .001), HOMA-IR (P for trend < .001), and TG/HDL-C ratio (P for trend < .001) rose to significantly higher levels from group 1 to 4. The variables with significant elevations across the groups are demonstrated in the Figure.

ALT and hs-CRP were positively correlated with BMI z-score ($r = 0.35$, $P < .001$), WC ($r = 0.33$, $P < .001$), TG ($r = 0.20$, $P < .001$), TG/HDL-C ratio ($r = 0.19$, $P < .001$), insulin ($r = 0.22$, $P < .001$), HOMA-IR ($r = 0.21$, $P < .001$), and nMSc ($r = 0.27$, $P < .001$) in the whole population.

Furthermore, in a multiple logistic regression analysis, adjusted for age, sex, and ethnic group, high levels of ALT and hs-CRP were independently associated with high SBP (OR, 1.2; CI, 1.03 to 1.38; $P = .015$), and DBP (OR, 1.4; CI, 1.15 to 1.69; $P < .001$), hypertriglyceridemia (OR, 1.8; CI, 1.29 to 2.62; $P < .001$), high levels of insulin (OR, 1.4; CI, 1.23 to 1.71; $P < .001$), and HOMA-IR (OR, 1.2; CI, 1.09 to 1.29; $P < .001$), as well as with the nMSc (OR, 2; CI, 1.16 to 3.47; $P = .012$).

For every 5-cm increase in WC, there was a 1.3-fold greater chance of having increased ALT and hs-CRP (OR, 1.3; CI, 1.19 to 1.43; $P < .001$) and for every 1-point increase in BMI z-score there was 1.5-fold greater chance of having the same alteration (OR, 1.5; CI, 1.38 to 1.86; $P < .001$).

Table II. Baseline anthropometric and metabolic characteristics of the population according to the weight in quartiles

Variables	Quartile 1 (≤ 0.68) (n = 102)	Quartile 2 (0.69-2.59) (n = 103)	Quartile 3 (2.60-3.79) (n = 102)	Quartile 4 (≥ 3.80) (n = 100)	P value†
Age (y)	11.5 ± 3.2	11.9 ± 3.1	11.4 ± 2.8	10.2 ± 3.3	.001*
Sex (boys) n (%)	39 (38.2)	36 (35)	48 (47.1)	55 (55)	.004*
Ethnic group (white) n (%)	23 (22.5)	46 (44.7)	47 (46.1)	51 (51)	<.001*
BMI (z-score)	-0.6 ± 0.9	1.8 ± 0.5	3.2 ± 0.3	4.6 ± 0.7	<.001*
Waist circumference (cm)	63.5 ± 7.8	78.1 ± 10.3	87.7 ± 10.2	92.7 ± 15.8	<.001*
Systolic blood pressure (mm Hg)	96.2 ± 13	105.2 ± 12.4	108.6 ± 14.5	116.7 ± 18.8	<.001*
Diastolic blood pressure (mm Hg)	60.2 ± 9.7	65.1 ± 10.3	68.3 ± 11.5	73.4 ± 13.5	<.001*
Fasting plasma glucose (mg/dL)	76.2 ± 9.3	74.1 ± 10.6	74.6 ± 11.1	75.5 ± 9.2	.462
Triglycerides (mg/dL)	73.5 ± 25	101.4 ± 67.7	119.6 ± 66.2	132.8 ± 67	<.001*
HDL-cholesterol (mg/dL)	43.2 ± 9.3	40.5 ± 8.2	40.2 ± 10.1	37.9 ± 7.5	<.001*
TG/HDL-C ratio	1.7 ± 0.7	2.6 ± 1.9	3.1 ± 1.9	3.7 ± 2.2	<.001*
Fasting plasma insulin (mg/dL)	7.1 ± 4.7	13.6 ± 11.4	21.7 ± 14.5	24.3 ± 16.8	<.001*
HOMA-IR means	1.3 ± 0.9	2.4 ± 2.1	4.1 ± 2.9	4.5 ± 3.1	<.001*
hs-CRP (geometric mean) (mg/dL)	0.7	1	1.3	1.5	<.001*
hs-CRP (median)	0.3	1.3	2.5	3.6	<.001*
hs-CRP (>median) n (%)	16 (15.7)	48 (46.6)	65 (63.7)	74 (74)	<.001*
ALT means (U/L)	22.1 ± 6.7	22.6 ± 7.1	26.5 ± 11.3	27.5 ± 13	<.001*
ALT (>median) n (%)	41 (40.2)	41 (39.8)	49 (48)	67 (67)	<.001*
ALT plus hs-CRP (>median) n (%)	9 (8.8)	23 (22.3)	34 (33.3)	50 (50)	<.001*
MS n (%)	0 (0)	7 (6.8)	22 (21.6)	43 (43)	<.001*
MS components (n)	0.2 ± 0.4	1.1 ± 0.9	1.8 ± 0.8	2.3 ± 0.8	<.001*

Data are mean ± SD for continuous variables and n (%) for categorical. P values are based on analysis of variance for continuous variables and P for trend for categorical variables.

In a multiple logistic regression now including MS as the dependent variable and ALT and hs-CRP as the independent variables, also adjusted for age, sex, and ethnic group, subjects with increased ALT and hs-CRP had an almost 2-fold greater chance of having MS (OR, 1.9; CI, 1.12 to 3.34; $P = .016$) when compared with those with both ALT and hs-CRP in a normal range.

DISCUSSION

Chronic conditions, such as CVD, are now affecting young people and generally require ongoing treatment for many years. In developing countries, these diseases alone account for nearly 27% of all deaths, and 9% of all years of healthy life lost to disease worldwide.²⁰ Despite this, there are some limitations of current risk strategies to predict CVD.²¹

CVD is increasing in young people and it has been confirmed that children with high systolic blood pressure are at increased risk of hypertension and metabolic syndrome later in life.²² Thus, it is of paramount importance to find a cost-effective marker that could predict chronic diseases in youth, especially in low and lower-middle socioeconomic status countries.

Recent findings indicate that there is a relationship between elevated levels of inflammatory markers, such as hs-CRP, and increased risk of DM and CVD. In clinical practice, the usefulness of predicting MS and cardiovascular risk has also been demonstrated in adults.²³ Some of the cardiovascular risk factors are related to IR.⁵ Several reports

indicate that inflammation may be driven by IR and suggest that low-grade inflammation and IR may be pathogenic bases of DM rather than its outcome.⁶ The relationship between high levels of CRP and ALT with uric acid, a nontraditional new marker of inflammation, MS, and subclinical coronary atherosclerosis,²⁴ found in this study, emphasizes the potential role of these combined markers as a screening test to identify children at risk for CVD.

Hypertriglyceridemia, prediabetic state, and DM, as well as fatty liver disease,²⁵ are all related to IR.^{2,26} Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) may play a role in the development of the metabolic syndrome, IR and type 2 DM.⁵ This relationship may involve elevation of ALT levels. The International Diabetes Federation also included this disorder as a new component of the MS and an Italian study concluded that NAFLD should rank as an additional CV and metabolic risk factor, because it correlates with decreased insulin sensitivity independently of BMI.²⁷ In this study, a positive correlation between ALT and CRP and triglycerides and TG/HDL ratio was found. It is interesting to note that hypertriglyceridemia is also associated with both NAFLD and CVD.^{5,28} Furthermore, the TG/HDL ratio has emerged as a new marker of atherogenic dyslipidemia, inversely related to LDL size and positively related to LDL concentration.²⁹

MS is a cluster of CV risk factors composed of hypertriglyceridemia, low HDL-C levels, and carbohydrate metabolic disturbances, including impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, and DM2. Therefore, the asso-

Table III. Baseline anthropometric, clinical, and metabolic characteristics of subjects based on the ALT plus hs-CRP median (above or below)

Variables	Group 1 ALT ↓ + PCR ↓ (n = 122)	Group 2 ALT ↑ + PCR ↓ (n = 82)	Group 3 ALT ↓ + PCR ↑ (n = 87)	Group 4 ALT ↑ + PCR ↑ (n = 116)	P value†
Age (y)	11.4 ± 3.1	10.9 ± 3.1	11.2 ± 3.2	11.4 ± 3.2	.725
Sex (boys) n (%)	47 (38.5)	40 (48.8)	33 (37.9)	58 (50)	.183
Ethnicity (white) n (%)	47 (38.5)	29 (35.4)	30 (34.5)	61 (52.6)	.040*
Overweight n (%)	9 (7.4)	4 (4.9)	5 (5.7)	7 (6)	.715
Obesity n (%)	46 (37.7)	38 (46.3)	67 (77)	97 (83.6)	<.001*
BMI (kg/m ²)	19.9 ± 4.7	21.3 ± 5.7	24.5 ± 5.8	26.4 ± 6.1	<.001*
BMI (z-score)	1.1 ± 1.9	1.6 ± 2.2	2.8 ± 1.4	3.3 ± 1.7	<.001*
WC (cm)	73.2 ± 13.4	76.5 ± 15.8	84.1 ± 14.9	88.2 ± 14.8	<.001*
Systolic BP (mm Hg)	102.3 ± 13.2	104 ± 17.3	109.9 ± 18	110.4 ± 16.6	<.001*
Diastolic BP (mm Hg)	63.1 ± 10.6	64.8 ± 10.7	69 ± 12.6	70.2 ± 13.4	<.001*
Glucose (mg/dL)	74.8 ± 10.4	75.8 ± 10.7	76.3 ± 10.1	73.9 ± 9.2	.331
Triglycerides (mg/dL)	87.7 ± 43.4	106.4 ± 58.1	106.6 ± 63.4	126.9 ± 76.9	<.001*
HDL-C (mg/dL)	42.1 ± 9.1	40 ± 8.8	39 ± 7.1	40.1 ± 10	.069
TG/HDL-C	2.2 ± 1.4	2.9 ± 2	2.9 ± 2.1	3.3 ± 2.0	<.001*
Uric acid (mg/dL)	3.5 ± 1	3.6 ± 1	3.8 ± 1	4.1 ± 1.2	<.001*
Insulin (mg/dL)	12.2 ± 9.6	13.2 ± 11.3	18.8 ± 15.4	22.7 ± 17	<.001*
HOMA-IR (means)	2.2 ± 1.8	2.4 ± 2	3.6 ± 3.1	4.1 ± 3.1	<.001*
MS	7 (5.7)	15 (18.3)	20 (23)	30 (25.9)	<.001*
MS components (n)	0.8 ± 0.9	1.2 ± 1.2	1.7 ± 1	1.8 ± 0.9	<.001*

Data are mean ± SD for continuous variables and n (%) for categorical.

↓ = below median; ↑ = above median.

†P based on analysis of variance for continuous variables and P for trend for categorical variables.

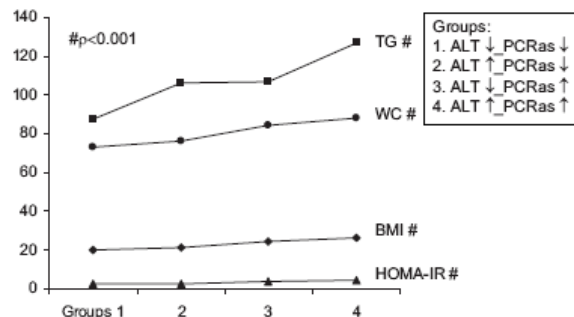


Figure. Clinical and metabolic parameters of subjects based on the ALT plus hs-CRP medians.

ciation between nMSc with ALT and CRP supports the inclusion of both as part of a routine for pediatricians. In youth, MS is on the rise² but still underdiagnosed.³⁰

Thus, the main finding of this study is that ALT and hs-CRP is a better marker of IR than each of them separately. This is clearly demonstrated by the association between these combined markers and clinical and laboratorial measures of IR, thus emerging as a marker of CV and metabolic disorders. When the sample was classified into 4 groups, based on the ALT and hs-CRP median, a progressive increase in the SBP and DBP values, TG, uric acid, insulin, and HOMA-IR levels was found, demonstrating the usefulness of these mark-

ers together. The fact that there was no statistical significance with each variable alone emphasizes the importance of this finding.

Given the limitations of current risk assessment strategies, adjunctive markers are needed to improve the prediction of cardiovascular and metabolic disorders. In clinical practice it may be useful to include both ALT and hs-CRP as a screening test for cardiovascular risk factors in overweight/obese children and adolescents.

The authors thank the children, parents, teachers, and school authorities from Feira de Santana, BA, Brazil, for their cooperation.

REFERENCES

- Hossain P, Kowar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-5.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Takasli SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- Freedman DS, Mei Z, Srinivasan SR, Berenson GS, Dietz WH. Cardiovascular risk factors and excess adiposity among overweight children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *J Pediatr* 2007;150:3-5.
- Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341:1096-105.
- Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity* 2006;14:1218-7S.
- Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001;286:1195-200.
- Festa A, D'Agostinho R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.

- Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2002;102:42-7.
8. Haffner SM. The Metabolic Syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;97[suppl]:3A-11A.
 9. Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006;148:176-82.
 10. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the Insulin resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2004;53:2623-32.
 11. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2001;51:1889-95.
 12. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry Procedures Manual. Available online at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>. 2002. Accessed on Oct 2005.
 13. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98:649-58.
 14. ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:S43-8.
 15. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 16. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-44.
 17. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Suppl 3):1-48.
 18. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Suppl 4):1-14.
 19. Keskin M, Kurtolgu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-3.
 20. Anderson GF, Chu E. Expanding Priorities: confronting Chronic Disease in countries with Low Income. *N Engl J Med* 2007; 356:209-11.
 21. Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007;99:718-25.
 22. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007;119:237-46.
 23. Yang SP, Gong CX, Cao BY, Yan C. Relationship between serum high-sensitivity C-reactive protein and obesity and impaired glucose metabolism in children and adolescents. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006;44:933-6.
 24. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2007;20:83-9.
 25. Buger TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin, and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4287-94.
 26. Ladeia AM, Stefanelli E, Ladeia-Frota C, Moreira A, Hiltner A, Adan L. Association between elevated serum C-reactive protein and triglyceride levels in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:424-6.
 27. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844-50.
 28. Quirós-Tejiera RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk of nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI \geq 95th percentile. *JPGN* 2007;44:228-36.
 29. Bhalodkar NC, Blum S, Enas EA. Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *Am J Cardiol* 2006;97:1007-9.
 30. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005;147:839-42.

Anexo 4 – Artigo publicado: Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and microalbuminuria: are there useful markers of cardiovascular risk in obese youth?

Vol.5, No.3, 481-485 (2013)
doi:10.4236/health.2013.53066

Health

Is triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio a surrogate for insulin resistance in youth?

Antônio C. Oliveira^{1,2}, Ana M. Oliveira², Nelson Oliveira², Atila Oliveira³, Marcele Almeida¹, Lorena M. Veneza², Ana Luisa Oliveira⁴, Luis Adan⁵, Ana M. Ladeia^{1*}

¹Bahian School of Medicine and Public Health, Science Development Foundation of Bahia, Salvador, Brazil;

*Corresponding Author: analadeia@uol.com.br

²Department of Health, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Brazil

³Science and Technology Faculty, Salvador, Brazil

⁴Pontifical Catholic University, Campinas, Brazil

⁵Department of Pediatrics, Federal University of Bahia School of Medicine, Salvador, Brazil

Received 16 November 2012; revised 16 December 2012; accepted 19 January 2013

ABSTRACT

As elevated triglyceride (TG) to high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ratio has been described as predictor for cardio metabolic disease with insulin resistance (IR) in the background, the aim was to assess the relationship between this ratio and IR in youth. Oral glucose tolerance test was performed in 318 Brazilian students (175 girls, 11.2 ± 3.2 years, BMI_z-score 1.2 ± 1.4 SD). Measurements: BMI, waist circumference (WC), blood pressure (BP), lipids, insulin and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Excessive weight and abdominal obesity were defined using BMI_z-score and WC and IR by Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR). TG/HDL-C median was 2.37. There was an association between TG/HDL-C and WC, systolic and diastolic BP, insulin, HOMA-IR, hsCRP, ($p < 0.001$). Stratified TG/HDL-C into two groups, based on a cut off point of 2.73 (Group 1: <2.73 and Group 2: ≥ 2.73). Adjusting for age, gender, ethnicity TG/HDL-C was an independent variable predicting IR (PR = 1.44; CI: 1.07 - 1.96; $p = 0.018$). For every 1 (cm) in WC increased there was an addition of 0.04 of the value of TG/HDL-C and in those with TG/HDL-C ≥ 2.73 for every 10 (cm) increase in WC there was an improve of 4% in the ratio. In conclusion: In youth, the TG/HDL-C ratio could be a useful index for identifying groups with IR.

Keywords: Insulin Resistance; TG/HDL-C Ratio; Childhood Obesity; Metabolic Disease

1. INTRODUCTION

With recent increases in obesity among individuals in

the pediatric age group, the rates of cardiovascular risk factors, are also rising [1,2] with the background of insulin resistance (IR) [3,4].

Classic markers explain only half the incidence of cardiovascular disease (CVD) [5,6] thus the availability of relatively simple measures to identify subjects who are insulin resistant and have an atherogenic lipid profile linked to cardiometabolic disturbances would be of significant clinical benefit. Previous studies have demonstrated that fasting insulin and homeostasis model assessment (HOMA) are markers of IR [7] but there has been no attempt to standardize assays of insulin concentration to date. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio concentration has been reported to be closely related to IR in adults [8-11].

Hypertriglyceridemia is associated with low HDL-C, remnant-like particles, intermediate density lipoprotein and small, dense LDL-C, especially with the latter. This specific particle is an atherogenic lipoprotein with high capacity to promote oxidative modifications [12], but its requires highly sophisticated techniques to evaluate its size, and TG/HDL-C has been shown to be correlated to this specific size of LDL-C [13,14].

It was demonstrated that youth with an elevated TG/HDL-C are prone to express a proatherogenic lipid profile with atherogenic LDL particles [15,16].

Therefore, to find commonly available marker that could help clinicians identify persons who had not only IR but also at heightened risk for atherogenic profile it was evaluated, in a sample of overweight Brazilian children and adolescents, the relationship between TG/HDL-C ratio and abdominal obesity and IR.

2. METHODOLOGY

2.1. Study Population and Study Protocol

A multi-ethnic cohort study was conducted among

overweight/obese youth recruited from public and private schools of Feira de Santana, Bahia, Brazil. Some of these participants are part of a larger study on the epidemiology of MS and IR in childhood obesity and thus have been reported on previously [17]. This sample comprised 318 healthy subjects (175 girls; 180 with excessive weight; mean age \pm SD, 11.2 \pm 3.2 years).

The students attended the Unit initially to undergo a clinical and anthropometric examination after being instructed to refrain from vigorous physical activity on the day before the study date [17]. Blood pressure was measured in triplicate in accordance with the recommendations of the Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents [18] and a standard 2-h oral glucose tolerance test (OGTT) was performed, in accordance with the American Diabetes Association guidelines [16,19]. Blood samples were withdrawn for the fasting measurement of glucose, insulin, HDL-C, TG and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and following glucose ingestion, at 120 minutes, for measurement of plasma glucose. Sera were stored at -70°C until they were analyzed. Plasma glucose, HDL-C, and TG concentrations were measured by automated enzymatic photometry; serum insulin levels by radioimmunoassay unit (Linco Laboratories) and hsCRP by fixed time nephelometry [reporting range 0.2 - 10 (mg/L), coefficient of variation < 7%] (Dade Behring, Deerfield, IL).

2.2. Definitions

To compare body mass index (BMI) across different ages, the BMI z-score was calculated, and a threshold of 1.5 or more defines excess weight for both genders. The degree of IR was defined using the HOMA-IR index, based on serum fasting glucose and insulin levels (product of glucose concentrations [expressed as milligrams per deciliter], and insulin [expressed as milliunits per milliliter] divided by a constant [405]) was used as a measure of IR and the cutoff used was 3.16 [20].

Subjects were classified into two groups based on a cut off point of 2.73 (Group 1: <2.73 and Group 2: \geq 2.73).

As part of a protocol used by the authors [17], the WC was measured using the methodology described by the National Center of Health Statistics [21] and the blood pressure according to the Task Force on Blood Pressure Control in Children [18]. After training, a team formed by three nursery education students performed the anthropometric measurements in triplicate and the mean value was used. Ethical approval for the study was granted by the local Human Research Ethics Committee. Informed consent and assent were obtained from all guardians for the study, which was conducted in conformance with the 1975 Helsinki Declaration.

2.3. Statistical Analyses

To obtain cut-off values the overweight group was analyzed together with the obese group against the normal weight group. Receiver-operating characteristic (ROC) analysis was used to establish optimal cut-off values (Figure 1).

Data were presented as means \pm standard deviation (SD), except for the TG/HDL-C ratio, for which the median value was shown. Categorical variables were expressed as frequencies and proportions. The Chi-square (χ^2) or Fisher's exact tests were used whenever appropriate. The Student's *t* test (for symmetric variables) or Wilcoxon's rank-sum tests (for non-symmetric variables) were performed to compare continuous variables between groups above and below the cut-off value of the ratio. Spearman or Pearson correlation coefficients of the TG/HDL-C ratio, and clinical findings within biochemical parameters were presented. To control the confounding effects of age, sex, ethnic groups and BMI on the relationship between the TG/HDL-C ratio and IR, multiple logistic regression analyses were performed, and were used to model categorized TG/HDL-C ratio. The prevalence ratio (PR) was the measure of association used, confidence interval (CI) was reported and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

SPSS (Statistical Packard for Social Sciences) for Windows statistical software version 17 was used for all calculations.

3. RESULTS

Based on the cut-off point of the ratio, the sample was classified in Group 1 (n = 193), and Group 2 (n = 125) and in Table 1, anthropometric, clinical and metabolic variables were presented. BMI and WC were significantly increased in the Group 2, as well as systolic and

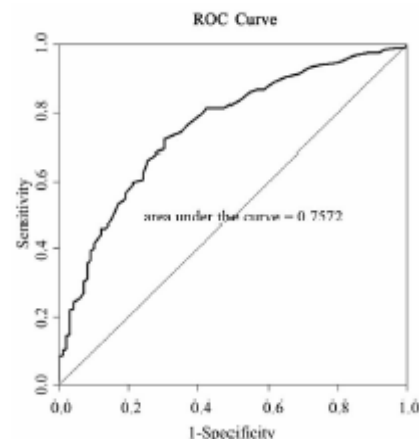


Figure 1. ROC curve for the association between TG/HDL-C ratio and waist circumference.

Table 1. Baseline anthropometric, clinical and metabolic characteristics of young Brazilians according to median TG/HDL-C ratio.

Variables	Sample (n = 318)	TG/HDL-C (<2.73) (n = 193)	TG/HDL-C (≥2.73) (n = 125)	p value
Age (y)	11.2 ± 3.2	11.1 ± 3.4	11.3 ± 2.9	0.357
Gender (girls)	175 (55.0)	121 (69.1)	54 (30.3)	0.001
Ethnic group (white/mulatto/black)	116 (36.5) 139 (43.7) 54 (17.0)	62 (53.4) 92 (66.2) 33 (61.1)	54 (46.6) 47 (33.8) 21 (38.9)	0.116
BMI (z-score)	1.2 ± 1.4	0.7 ± 1.4	1.7 ± 0.8	0.000
Waist circumference (cm)	82.1 ± 17.2	77.3 ± 16.2	89.6 ± 15.8	0.000
WC/stature ratio (median)	55.4 ± 8.8	0.3 ± 0.4	0.6 ± 0.4	0.000
SBP (mmHg)	108.0 ± 17.1	103.9 ± 15.6	114.3 ± 17.5	0.000
DBP (mmHg)	67.5 ± 12.0	65.8 ± 11.6	69.8 ± 12.3	0.005
Fasting glucose (mg/dL)	75.3 ± 10.5	74.9 ± 10.8	75.9 ± 9.8	0.329
2-h glucose (mg/dL)	80.6 ± 14.0	79.2 ± 13.9	82.7 ± 13.7	0.026
TC (mg/dL)	175.8 ± 33.0	171.9 ± 31.7	181.7 ± 33.8	0.020
LDL-cholesterol (mg/dL)	115.0 ± 29.9	114.0 ± 28.0	116.5 ± 32.5	0.734
hsCRP (mg/L) (median)	2.0	1.4	3.0	0.012
Fasting insulin (μU/mL)	17.3 ± 14.6	14.8 ± 12.4	21.2 ± 16.7	0.000
HOMA-IR	3.2 ± 2.8	2.7 ± 2.4	4.0 ± 3.2	0.000
TC/HDL-C ratio (median)	4.4	4.0	5.2	0.000
LDL-C/HDL-C ratio (median)	2.9	2.7	3.3	0.000

TG/HDL-C: trygliceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; TG: Triglyceride; hsCRP: high sensitive C-reactive protein; HOMA-IR: homeostasis model assessment; insulin resistant; MS: Metabolic Syndrome. Data are means ± SE, n (%) or medians. p^* based on Wilcoxon's rank-sum test for continuous variables and χ^2 test for dichotomous variables.

diastolic blood pressures. Positive associations were observed for TG/HDL-C ratio with WC ($r = 0.435$; $p < 0.001$), WC/stature ($r = 0.388$; $p < 0.001$), fasting insulin ($r = 0.321$; $p < 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.335$; $p < 0.001$), systolic BP ($r = 0.332$; $p < 0.001$), diastolic BP ($r = 0.185$; $p = 0.001$), and hs-CRP ($r = 0.204$; $p = 0.001$). Adjusting for age, gender, ethnicity TG/HDL-C ratio was an independent variable predicting IR (PR = 1.44; CI: 1.07 - 1.96; $p = 0.018$).

For every 1-cm increase in WC there were a improve of 0.04 in terms of unit of TG/HDL-C ratio and in those with TG/HDL-C above or equal 2.73 for every 10 (cm) increase in WC there were a improve of 4% in the ratio.

4. DISCUSSION

Others studies conducted by our group clearly showed that childhood obesity has high prevalence in developing countries [22] and leads to several cardio metabolic disturbances, such as increase in blood pressure [23,24] presence of fatty liver disease [25], IR [26], metabolic syndrome and subclinical inflammation [17]. Therefore, excessive weight is related to a preatherosclerosis status that starts early in life and is associated with increased mortality due to CVD [27]. The MS, is a constellation of interrelated metabolic risk factors that lead to the development of diabetes and CVD, and one of the most accepted underlying mechanisms for this syndrome is the disease of the adipose tissue with visceral adiposity and IR [28,29] and this study clearly showed that the TG/HDL-C ratio was associated with abdominal obesity and IR. Otherwise not all obese persons will develop IR, endothelial dysfunction, MS and cardiometabolic diseases, and paradoxically, a high number of non-obese individuals do suffer from these conditions [30]. A number of biomarkers described in literature, such as highmolecular weight subfraction of adiponectin, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), von Willebrand Factor (vWF), cytokines related to IR, inflammation, atherosclerosis, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension [30-32] are not available for clinical practice. Furthermore the measurement of small low-LDL-C (phenotype B), which is associated with a fourfold atherogenic risk [33], or even insulin dosage that is closely related to IR are difficult to measure. As obesity and its correlated morbidities are world public health problems a simple marker for cardiovascular risk factor is needed for epidemiological surveys. Then, this study proposes for pediatric population the cutoff point of 2.73 rather than 3.5 normally used in adult patients [34]. This proposal is not arbitrary considering that children may have lower TG levels and higher HDL-C levels than adults. Thus, 2.73 would identify more children on IR state.

Lipid abnormalities have for long been related to atherosclerosis [35] but recently, lipid particle subfractions have also been implicated in the process [33].

The finding that an increased TG/HDL-C ratio is correlated with a higher HOMA index could indicate this ratio as a useful marker for identifying insulin resistant individuals. A study that had fasting measurement of plasma lipids and LDL particle concentrations and size showed a great ability of different TG/HDL ratios to identify overweight youth with atherogenic profile [16] adding to this marker more one reason to be used.

In conclusion we demonstrated that in overweight youth the TG/HDL-C ratio is associated with IR. These findings place obese youth with IR in the category of a group that needs especial attention with regard to identi-

fication, prevention and treatment for cardiometabolic disorders. As an easily available marker, TG/HDL is a strong candidate for a surrogate index of IR and atherosclerosis. In children, a lower cutoff point should be established.

5. DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest and had full access to the data and take responsibility for its integrity. All authors have read and agree to the manuscript as written.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to all the young persons who participated in the study and to the nursing students for the excellent care given to our subjects. This study was supported by the Research Foundation of Bahia (FAPESB), Bahia, Brazil. This paper is part of A.C.O.'s PhD. Thesis of the Bahian School of Medicine and Public Health Post Graduate Course.

REFERENCES

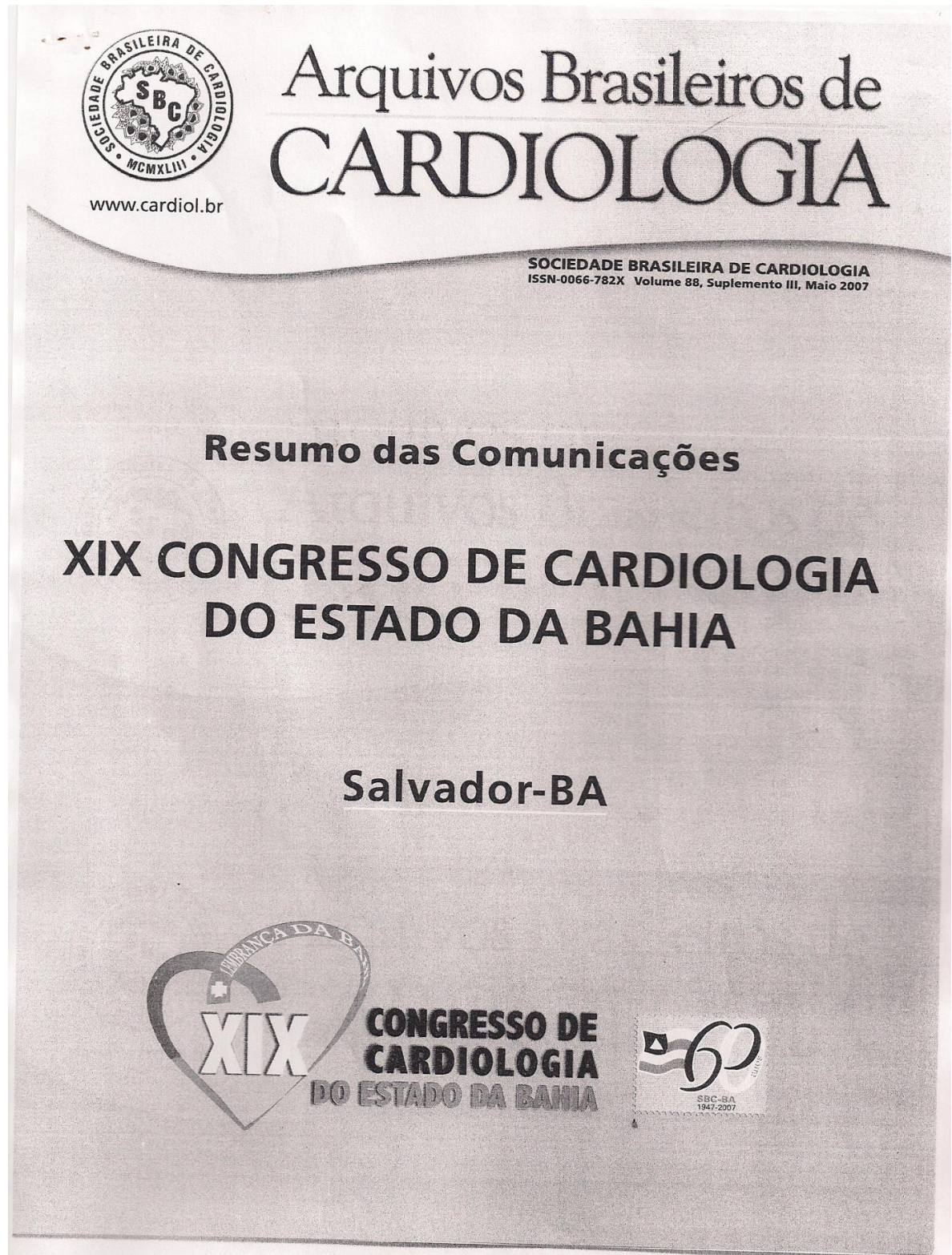
- [1] Gardner, M., Gardner, D.W. and Sowers J.R. (2008) The cardiometabolic syndrome in the adolescent. *Pediatric Endocrinology Reviews*, **5**, 964-968.
- [2] Bereket, A. and Atay, Z. (2012) Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **4**, 1-7. doi:10.4274/jcrpe.506
- [3] Esteghamati, A., Khalilzadeh, O., Anvari, M., et al. (2008) Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Arch Med Res* **39**(8):803-808. doi:10.1016/j.arcmed.2008.08.004
- [4] Burgert, T.S., Dziura, J., Yeckel, C., et al. (2006) Microalbuminuria in pediatric obesity: Prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity*, **30**, 273-280. doi:10.1038/sj.ijo.0803136
- [5] Haffner, S.M. (2006) Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity*, **14**, 121S-127S.
- [6] Wilson, P., Agostinho, D., Levy, D., et al. (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, **97**, 1837-1847. doi:10.1161/01.CTR.97.18.1837
- [7] Bertoni, A.G., Wong, N.D., Shea, S., et al. (2007) Insulin resistance, metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: The multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*, **30**, 2951-2956. doi:10.2337/dc07-1042
- [8] Kim, J.S., Kang, H.T., Shim, J.Y., et al. (2012) The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: Based on the national health and nutrition examination survey in 2007-2009. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **97**, 132-138. doi:10.1016/j.diabres.2012.04.022
- [9] Kang, H.T., Yoon, J.H., Kim, J.Y., et al. (2011) The association between the ratio of triglyceride to HDL-C and insulin resistance according to waist circumference in a rural Korean population. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, **xx**, 1-8.
- [10] Giannini, C., Santoro, N., Caprio, S., et al. (2011) The triglyceride-to-HDL cholesterol ratio: Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*, **34**, 1869-1874. doi:10.2337/dc10-2234
- [11] Quijada, Z., Paoli, M., Zerpa, Y., et al. (2008) The triglyceride/HDL-cholesterol ratio as a marker of cardiovascular risk in obese children; association with traditional and emergent risk factors. *Pediatric Diabetes*, **9**, 464-471. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00406.x
- [12] Krauss, R.M. (1994) Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Current Opinion in Lipidology*, **5**, 339-349. doi:10.1097/00041433-199410000-00005
- [13] Maruyama, C., Imamura, K. and Teramoto, T. (2003) Assessment of LDL particle Size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **10**, 186-191. doi:10.5551/jat.10.186
- [14] Jia, L., Long, S., Fu, M., et al. (2006) Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclass. *Metabolism Clinical and Experimental*, **55**, 1141-1148. doi:10.1016/j.metabol.2006.04.004
- [15] Weiss, R., Otvos, J.D., Sinreich, R., et al. (2011) The triglyceride to high-density lipoprotein-cholesterol ratio in adolescence and subsequent weight gain predict nuclear magnetic resonance-measured lipoprotein subclass in adulthood. *Journal of Pediatrics*, **158**, 153-161. doi:10.1016/j.jpeds.2010.07.002
- [16] Burns, S.F., Lee, S.J. and Arslanian, S.A. (2012) Surrogate lipid markers for small dense low-density lipoprotein particles in overweight youth. *Journal of Pediatrics*, in press.
- [17] Oliveira, A.C., Oliveira, A.M., Almeida, M.S., et al. (2008) Alanine aminotransferase and high sensitivity C-reactive protein: Correlates of cardiovascular risk factors in youth. *Journal of Pediatrics*, **152**, 337-342. doi:10.1016/j.jpeds.2007.07.013
- [18] National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents (1996) Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: A working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics*, **98**, 649-658.
- [19] American Diabetes Association (2006) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **29**, S43-S48.
- [20] Keskin, M., Kurtolgu, S., Kendirci, M., et al. (2005) Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, **115**, 500-503.

- [doi:10.1542/peds.2004-1921](https://doi.org/10.1542/peds.2004-1921)
- [21] (2008) National health and nutrition examination survey. Anthropometry procedures manual. <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf.2002>
- [22] Oliveira, A.M., Oliveira, A.C., Almeida, M.S., et al. (2007) Influence of the family nucleus on obesity in children from northeastern Brazil: A cross-sectional study. *BMC Public Health*, 7, 235. [doi:10.1186/1471-2458-7-235](https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-235)
- [23] Oliveira, A.M.A., Oliveira, A.C., Almeida, M.S., et al. (2004) Environmental and anthropometric factors associated with infantile arterial hypertension. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 48, 849-854. [doi:10.1590/S0004-27302004000600011](https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000600011)
- [24] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2010) Prevalence of abnormal lipid levels among youths—United States, 1999-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 59, 29-33.
- [25] Oliveira, A.M., Oliveira, N., Reis, J.C., et al. (2009) Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hormone Research*, 71, 83-88. [doi:10.1159/000183896](https://doi.org/10.1159/000183896)
- [26] Galli-Tsinopoulou, A., Kyrgios, I., Maggana, I., et al. (2011) Insulin resistance is associated with at least three-fold increased risk for prothrombotic state in severely obese youngsters. *European Journal of Pediatrics*, 170, 879-886. [doi:10.1007/s00431-010-1370-9](https://doi.org/10.1007/s00431-010-1370-9)
- [27] Must, A., Jacques, P.F., Dallal, G.E., et al. (1992) Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard growth study to 1922 to 1935. *The New England Journal of Medicine*, 327, 1350-1355. [doi:10.1056/NEJM199211053271904](https://doi.org/10.1056/NEJM199211053271904)
- [28] (2001) Executive Summary of the 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). *Journal of the American Medical Association*, 285, 2486-2497.
- [29] Oda, E. (2008) The metabolic syndrome as a concept of adipose tissue disease. *Hypertension Research*, 31, 1283-1291. [doi:10.1291/hyres.31.1283](https://doi.org/10.1291/hyres.31.1283)
- [30] Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., et al. (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 257, 79-83. [doi:10.1006/bbrc.1999.0255](https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0255)
- [31] Mangge, H., Almer, G., Haj-Yahya, S., et al. (2008) Pre-atherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity*, 16, 2578-2584. [doi:10.1038/obv.2008.439](https://doi.org/10.1038/obv.2008.439)
- [32] Giordano, P., Del Vecchio, G.C., Cecinati, V., et al. (2011) Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 170, 845-850. [doi:10.1007/s00431-010-1356-7](https://doi.org/10.1007/s00431-010-1356-7)
- [33] Bhalodkar, N.C., Bhum, S., Enas, E.A., et al. (2006) Accuracy of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol for predicting low-density lipoprotein cholesterol particle sizes, phenotype B, and particle concentrations among Asian Indians. *American Journal of Cardiology*, 97, 1007-1009. [doi:10.1016/j.amjcard.2005.10.036](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.10.036)
- [34] Ostfeld, R., Mookherjee, D., Spinelli, M., et al. (2006) A triglyceride/high-density lipoprotein ratio \geq 3.5 is associated with an increased burden of coronary artery disease on cardiac catheterization. *Journal of the Cardio-Metabolic Syndrome*, 1, 13-15. [doi:10.1111/j.0197-3118.2006.05323.x](https://doi.org/10.1111/j.0197-3118.2006.05323.x)
- [35] da Luz, P.L., Favarato, D., Faria-Neto Jr., J.R., et al. (2008) High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol ratio predicts extensive coronary disease. *Clinics*, 63, 427-432.

Anexo 5 – Resumos publicados

RESUMO 1. Alanina Aminotransferase (ALT) e proteína C reativa (PCR-as): marcadores de risco cardiovascular e metabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso.

RESUMO 2. Proteína C reativa e síndrome metabólica em crianças e adolescentes: existe uma associação significativa?



8403

Análise prognóstica das variáveis ecocardiográficas nos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) em início de hemodiálise (HD).

Andre L. C. Almeida, José de Bessa Junior, José Andrade Moura Júnior, Sandra P. Paschoalin, Edson L. Paschoalin, Sumaila O. C. Muritiba, Armenio C. Guimarães.

Universidade Estadual de Feira de Santana Feira de Santana BA BRASIL e Fundação para Desenvolvimento das Ciências Salvador Ba BRASIL.

Introdução: Pacientes com IRC submetidos a tratamento hemodialítico apresentam mortalidade significativa nos primeiros meses após o início da terapêutica. Alterações ecocardiográficas são comuns nesta população e podem já ser observadas em avaliações realizadas por ocasião do diagnóstico e início do tratamento.

Objetivos: Os objetivos do presente trabalho são avaliar a mortalidade total nos 06 meses iniciais de tratamento hemodialítico e identificar possíveis preditores ecocardiográficos de mortalidade na avaliação inicial dos pcts com IRC.

Métodos: Foram estudados, prospectivamente, por um período médio de 06 meses, uma coorte de 45 pcts consecutivos, 25 H e 20 M, com idade média de 55±14,6 anos, com IRC e encaminhados para tratamento hemodialítico na clínica Senhor do Bonfim, em Feira de Santana-BA. Todos os sujeitos foram submetidos a avaliação clínica, laboratorial e ecocardiográfica no início da terapêutica. Este trabalho foi aprovado pelo CEP da Universidade Estadual de Feira de Santana e todos os pacientes assinaram o TCLE.

Resultados: A incidência de eventos fatais neste grupo no período estudado foi de 22,2% (10/45). Análise univariada demonstrou que os parâmetros ecocardiográficos Diâmetro do AE/SC > 2,7cm/m² (RR=3,2; IC 95%=1,1-9,6); E/VF > 2,0 (RR=3,4; IC 95%=1,17-9,9); Velocidade da Onda E mitral > 1,0m/s (RR=6,0; IC 95%= 2,13-17) e E/Ea > 12,2 (RR=3,0; IC 95%=1,1-8,7) estiveram associados com óbito nos pcts neste período inicial de seguimento. Idade, gênero e os demais parâmetros da avaliação ecocardiográfica regular não demonstraram capacidade de prever o desfecho estudado nesta amostra.

Conclusões: Na amostra estudada, a avaliação ecocardiográfica dos pacientes com IRC em início de HD identificou as variáveis Diâmetro do AE/SC, E/VF, Vel. da Onda E e Relação E/Ea como preditoras de mortalidade total no período médio de observação de 06 meses. Estes achados sugerem que sobrecarga volêmica e disfunção diastólica do VE agregam maior risco de mortalidade no período de acompanhamento inicial.

8419

Alanina aminotransferase (ALT) e proteína C reativa (PCR-as): marcadores de risco cardiovascular e metabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso

Antonio César de Oliveira, Ana Mayra Andrade de Oliveira, Marcelle Schettini de Almeida, Agnaluze Moreira, Nelson Borges de Oliveira, Luís Adan, Ana Marice Teixeira Ladeira.

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Salvador BA BRASIL e Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de S Feira de Santana BA BRASIL.

Objetivo: avaliar se existe associação entre PCR-as combinado com ALT e parâmetros clínicos e metabólicos de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Avaliados 407 estudantes (229 meninas, 273 com excesso de peso, com idade de 11,3-3,2) com medidas de: IMC, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), lipídeos, glicose, insulina, ALT e PCR-as. Excesso de peso foi definido pelo IMC z-score; resistência à insulina (RI) através do cálculo do HOMA-R e SM de acordo com critérios do NCEP-ATP III modificados para idade e sexo. **Resultados:** Indivíduos foram divididos em quartis segundo seus pesos, e a medida que aumentava o peso houve aumento significativo da PAS (p=0,000), PAD (p=0,000), TG (p=0,000), HDL-C (p=0,000), insulina (p=0,000), HOMA-R (p=0,000), PCR-as (p=0,000), ALT (p=0,000) e número de componentes da síndrome metabólica (NCSM). Classificou-se então os indivíduos segundo a mediana de PCR-as e ALT em dois grupos: acima (1) e abaixo (2). O grupo 1 apresentou maior IMC (p=0,000), CA (p=0,000), PAS (p=0,002), PAD (p=0,002), insulina (p=0,000) e número de componentes da NCSM (p=0,000). IMC z-score (OR, 1.5; CI, 1.38-1.86; p=0,000), CA (OR, 1.3; CI, 1.19-1.43; p=0,000), PAS (OR, 1.2; CI, 1.03-1.38; p=0,015), PAD (OR, 1.4; CI, 1.15-1.69; p=0,000), TG (OR, 1.8; CI, 1.29-2.62; p=0,000), insulina (OR, 1.4; CI, 1.23-1.71; p=0,000), HOMA-R (OR, 1.2; CI, 1.09-1.29; p=0,000) e NCSM (OR, 2.0; CI, 1.16-3.47; p=0,012) associavam-se independentemente com a combinação ALT e PCR-as aumentadas.

Conclusões: Em crianças e adolescentes observou-se associação significativa entre a combinação -PCR-as e ALT com parâmetros clínicos e metabólicos de risco cardiovascular, sugerindo que esta combinação de testes pode identificar indivíduos com maior susceptibilidade a doença cardiovascular.

8425

Proteína C reativa e síndrome metabólica em crianças e adolescentes: existe uma associação significativa?

Antonio César de Oliveira, Ana Mayra Andrade de Oliveira, Marcelle Schettini de Almeida, Agnaluze Moreira, Nelson Borges de Oliveira, Luís Adan, Ana Marice Teixeira Ladeira.

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública Salvador Ba BRASIL e Universidade Estadual de Feira de Santana, Departamento de S Salvador Ba BRASIL.

Objetivo: avaliar se existe associação entre SM e seus componentes e PCR-as, em crianças e adolescentes. **Métodos:** Avaliados 407 estudantes (229 meninas, 273 com excesso de peso, com idade de 11,3+3,2 anos), com medidas de: IMC, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), lipídeos, insulina e PCR-as. Excesso de peso foi definido pelo IMC z-score; resistência a insulina (RI) através do cálculo do HOMA-R e SM de acordo com critérios do NCEP-ATP III modificados para idade e sexo. **Resultados:** Indivíduos classificados em: grupo 1 e 2, com SM (n=72) and sem SM (n=335). O grupo 1 era composto por indivíduos com sobrepeso/obesidade (2/70). A média de PCR-as foi mais elevada no grupo 1 (1,41 vs 1,06, p=0,000). Observou-se associação entre os quartis de PCR-as com RI (p=0,000), SM (p=0,000), CA (p=0,000), IMC z-score (p=0,000), hipertensão (p=0,001), hipertrigliceridemia (p=0,001) e HDL-C (p=0,023), bem como correlação positiva entre PCR-as e insulina (r=0,282, p=0,020), HOMA-R (r=0,270, p=0,026), IMC z-score (r=0,302, p=0,010) e CA (r=0,384, p=0,001). Ajuste da PCR-as para idade, sexo, grupo étnico e IMC z-score eliminou a prévia associação encontrada, exceto para o número de componentes da SM (NCSM). Ajuste para HOMA-R não eliminou a relação entre PCR-as e PA sistólica e diastólica, HDL-C e NCSM. Aumento progressivo do IMC z-score e do NCSM foi associado a aumento nos níveis de PCR-as. **Conclusões:** Em crianças e adolescentes observou-se associação significativa entre PCR-as e SM e seus componentes, sugerindo que esse marcador inflamatório de aterosclerose subclínica poderia identificar precocemente jovens com mais elevado risco de desenvolver DCV.

8447

Perfil clínico de pacientes atendidos em um ambulatório cardiológico de referência

Adriana Lopes Latado, Helena Lemos Salomão, Mônica Tourinho Almeida, Julio Cesar Vieira Braga, Armenio Costa Guimarães.

Instituto do Coração da Bahia Salvador BA BRASIL e Secretaria de Saúde da Bahia Salvador BA BRASIL.

Introdução: A partir de junho/2006, um hospital cardiológico de referência presta atendimento pelo SUS aos pacientes provenientes de todo o estado. O Setor de Ambulatórios oferece diversas subespecialidades cardiológicas para adultos e crianças. Apesar de ser uma unidade referenciada, as consultas ainda são marcadas pelos próprios pacientes, sem triagem prévia. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico e demográfico dos pacientes atendidos em um ambulatório de referência cardiológica. **Métodos:** Estudo observacional, descritivo. Dos 10.000 pacientes atendidos entre junho e novembro/06, 1.000 prontuários foram selecionados. Uma ficha de coleta de dados com variáveis clínico-demográficas foi preenchida por paciente, a partir dos registros médicos. A análise estatística foi descritiva. **Resultados:** A média de idade foi 49±19,3 anos, 63% do sexo feminino. Na primeira consulta, a queixa principal foi dor torácica em 29%, dispnéia (17%) e palpitação (10%); 24% dos pacientes eram assintomáticos. HAS ocorreu em 64% dos casos, DM em 16% e doença arterial coronariana (DAC) em 9% dos casos. A média de pressão arterial (PA) sistólica foi de 139,6±24,4, PA diastólica 86,3±14,2 mmHg e da frequência cardíaca 76±12,2 bpm. Dos 471 pacientes com ECG, 95% estavam em ritmo sinusal e 4% em fibrilação atrial. BRD ocorreu em 19%, BRE em 5% e BAV (todos os graus) em 1,3%. Ao ecocardiograma, HVE ocorreu em 20,4% dos pacientes (77/377) e a fração de ejeção do VE foi 63±15,6%. Nos resultados laboratoriais, as médias (±DP) encontradas foram: glicemia em jejum 105±40,5 mg/dl, colesterol total 214±61,6 mg/dl, LDL 135±51,9 mg/dl, HDL 54±22,5 mg/dl, triglicérides 140±105,5 mg/dl, ureia 36±19 mg/dl e creatinina 1,14±1,3 mg/dl. Os problemas listados em primeiro lugar ao final da consulta inicial foram: HAS 26%, dor torácica 25,9%, dispnéia 12,6%, palpitação 8,1%, insuficiência cardíaca 4,7%, DAC 2,7% e tontura 2%. Em apenas 2,6% da amostra, não se identificou nenhum problema de saúde. **Conclusões:** Apesar da falta de triagem e da elevada prevalência de pacientes assintomáticos, foram encontrados poucos pacientes sem problemas cardiovasculares e muitos sem controle adequado de fatores de risco.

RESUMO 3. Alanina aminotransferase (ALT) e proteína c-Reativa (PCR-as): marcadores de risco cardiovascular e metabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso.

RESUMO 4. Proteína C reativa e síndrome metabólica em crianças e adolescentes: existe uma associação significativa?



Resumo das Comunicações

**62° CONGRESSO BRASILEIRO
DE CARDIOLOGIA**

SÃO PAULO - SP



Resumos Temas Livres

406

Qualidade do Cuidado Assistencial em Cirurgia de Revascularização Miocárdica Isolada

MONICA P ARAUJO, LUIZ A A CAMPOS, MONICA V NOGUEIRA, CLAUDIA S KARAM, STELMAR M MOURA, ANTONIO S C ROCHA, EVANDRO T MESQUITA.

Hospital Pró-Cardíaco Rio de Janeiro RJ BRASIL.

A melhora na qualidade dos cuidados assistenciais (QCA) prestados pelos hospitais públicos e privados tem sido uma preocupação crescente em todo o mundo. O aumento na razão excelência assistencial/custo é o que se busca como resultado final do processo de QCA. Dentro desse contexto, muitos centros hospitalares no Brasil têm adotado estratégias que visam proporcionar uma melhora contínua na QCA. O objetivo desse estudo foi analisar os indicadores de QCA em relação à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em centro hospitalar de alta complexidade, comparando índices do 1º e 2º semestre do ano de 2006. De 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2006 foram monitorados os resultados dos indicadores em 94 pacientes consecutivos submetidos à CRM isolada. Desses, 69 (73%) eram homens e 29 (27%) mulheres, com idade de 64±10 anos. Os indicadores monitorados foram: taxa de cancelamento cirúrgico (TxCC), tempo de marcação da cirurgia em dias (TMC), tempo de circulação extracorpórea (TCEC), tempo de permanência na unidade de pós-operatório (TUPO), tempo de permanência hospitalar (TPH), mortalidade operatória (MO) e taxa de reinternação por infecção em ferida cirúrgica (TxINF). Resultados: a TxCC foi de 0%; o TMC foi de 4±3 dias; o TCEC foi de 90±34min, o TUPO foi de 3±5 dias, o TPH foi de 10±7 dias, a MO de 3% (IC 95%=0,7 a 9,6%) e a TxINF de 3%. Comparando o 1º com o 2º semestre observamos que não houve diferença na TxCC (0 vs 0, p=1,0), TMC (4±3 vs 4±3, p=0,88), TCEC (97±21 vs 89±38 min, 0,80), TUPO (3±4 vs 4±5 dias, p=0,57), TPH (9±5 vs 11±8 dias, p=0,17), MO (2,4% vs 3,7%, p=1,0) e TxINF (2,4 vs 3,7%, p=1,0). Quando ajustada pelo EuroSCORE, a MO esperada não variou do 1º (MO esperada de 0,1 a 13,74%) para o 2º semestre (MO esperada de 0,3 a 13,4%). Conclusão: a análise dos indicadores demonstra a manutenção da QCA em CRM ao longo do ano de 2006.

408

Seleção de subgrupos com alto risco para morte em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica utilizando análise em árvore de classificação.

RÊNATO KAUFMAN, VITOR MANUEL PEREIRA AZEVEDO, JOSE GERALDO DE CASTRO AMINO, MARCO AURELIO SANTOS, SERGIO MOREIRA LAMY, ROGERIO BRANT MARTINS CHAVES, BERNARDO RANGEL TURA, REGINA MARIA DE AQUINO XAVIER.

Instituto Nacional de Cardiologia Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Fundamento: A doença arterial coronariana é a principal causa de cirurgia cardiovascular no adulto. Permanecem dúvidas dos fatores clínicos e laboratoriais indicadores do óbito nos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). **Objetivo:** Selecionar subgrupos com alto risco para morte em pacientes submetidos à CRM em um hospital terciário utilizando análise em árvore de classificação. **Pacientes e Métodos:** Coorte de 364 pacientes submetidos à CRM (dez 2004 a out 2006) (25 óbitos). Foram avaliados 76 parâmetros da história pregressa, exames pré-operatórios, dados cirúrgicos e intercorrências no pós-operatório. Foi realizada seleção prévia das variáveis significativas por análise univariada (teste t de Student e qui-quadrado). Para construção da árvore utilizou-se o algoritmo CART, com seleção por índice GINI e poda por custo-complexidade, visando maximizar razão de verossimilhança. **Resultados:** A partir da análise das variáveis clínicas e laboratoriais, foi construída uma árvore com quatro ramos e cinco nós correspondendo a quatro variáveis selecionando três subgrupos de alto risco de morte na apresentação: a) pacientes que utilizaram balão intra-aórtico (BIA) no pós-operatório e apresentavam idade superior a 59,2 anos; b) pacientes que não necessitaram de BIA no pós-operatório, porém apresentaram clearance de creatinina estimado e corrigido para o sexo no pré-operatório (ClearCreat) abaixo de 51,1 ml/min/1,73m² e c) pacientes que não necessitaram de BIA no pós-operatório, apresentaram (ClearCreat) igual ou superior à 51,1 ml/min/1,73m², porém tiveram tempo de perfusão superior à 159 minutos. **Conclusão:** a partir destes parâmetros selecionados podemos antecipar o risco de óbito nos pacientes submetidos à CRM. Dentre estes fatores os que podem ser modificados são o clearance de creatinina e o tempo de perfusão na dependência do risco per-operatório.

407

Preditores de ventilação mecânica prolongada em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca

BERTASO, A G, GRANZOTTO, R H, SOSTIZZO, F, SOLIZ, P C, PICCOLI, J C E, MARTINS, V, BODANESE, L C, GOLDANI, M A, PETRACCO, J B, GUARAGNA, J C V C.

Hospital São Lucas da PUCRS Porto Alegre RS BRASIL.

Introdução: Ventilação Mecânica (VM) prolongada aumenta a morbi-mortalidade de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. **Objetivo:** Avaliar os preditores de risco para VM prolongada em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca. **Métodos:** Análise retrospectiva do Banco de Dados do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca do HSL-PUCRS, entre fev/95 e ago/06, incluindo pacientes que haviam realizado Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (CRM), Troca Valvar, CRM com Troca Valvar e correção de Cardiopatia Congênita em adultos. Foram utilizados testes univariados e análise multivariada por regressão logística (Backward-Wald). Considerado significativo p < 0,05. **Resultados:** Foram analisados 3628 pacientes com idade média de 58,2 anos, sendo 52,7% homens. Destes, 519 (14,3%) necessitaram VM prolongada no pós-operatório. Neste grupo 65% eram homens, com idade média de 63,9 anos; 67,1% haviam realizado CRM; 29,5% troca valvar e 9,8% CRM com troca valvar. As variáveis analisadas foram: idade, cirurgia, DM, HAS, DPOC, AVE, IAM prévio, ICC, urgência e emergência. Tabela com resultados da análise multivariada dos preditores.

Preditores	OR	p	IC	IC
Hipertensão	1,2	0,030	1,02	1,52
DPOC	1,5	0,000	1,24	1,96
AVE	1,8	0,001	1,28	2,61
Urgência	2,8	0,000	2,07	3,87
Emergência	4,1	0,000	2,06	8,52
CRM + Troca Valvar	2,3	0,000	1,63	3,22

Conclusão: A VM prolongada esteve relacionada com HAS, DPOC, AVE e CRM com Troca Valvar, sendo que Cirurgias de Urgência e Emergência demonstraram alto grau de associação.

409

Alanina aminotransferase (ALT) e proteína C reativa (PCR-as): marcadores de risco cardiovascular e metabólico em crianças e adolescentes com excesso de peso

ANTONIO CÉSAR DE OLIVEIRA, ANA MAYRA ANDRADE DE OLIVEIRA, MARCELE SCHETTINI DE ALMEIDA, AGNALUCE MOREIRA, NELSON BORGES DE OLIVEIRA, LUIS ADAN, ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA.

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador Ba BRASIL e Universidade Estadual de Feira de Santana, Salvador Ba BRASIL.

Objetivo: avaliar se existe associação entre PCR-as combinada com ALT e parâmetros clínicos e metabólicos de risco cardiovascular em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Avaliados 407 estudantes (229 meninas, 273 com excesso de peso, com idade de 11,3-13,2) com medidas de: IMC, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), lipídeos, glicose, insulina, ALT e PCR-as. Excesso de peso foi definido pelo IMC z-score; resistência à insulina (RI) através do cálculo do HOMA-R e SM de acordo com critérios do NCEP-ATP III modificados para idade e sexo. **Resultados:** Indivíduos foram divididos em quartis segundo seus pesos, e a medida que aumentava o peso houve aumento significativo da PAS (p=0,000), PAD (p=0,000), TG (p=0,000), HDL-c (p=0,000), insulina (p=0,000), HOMA-IR (p=0,000), PCR-as (p=0,000), ALT (p=0,000) e número de componentes da síndrome metabólica (NCSM). Classificou-se então os indivíduos segundo a mediana de PCR-as e ALT em dois grupos: acima (1) e abaixo (2). O grupo 1 apresentou maior IMC (p=0,000), CA (p=0,000), PAS (p=0,002), PAD (p=0,002), insulina (p=0,000) e número de componentes da NCSM (p=0,000). IMC z-score (OR, 1,5; CI, 1,38-1,86; p=0,000), CA (OR, 1,3; CI, 1,19-1,43; p=0,000), PAS (OR, 1,2; CI, 1,03-1,38; p=0,015), PAD (OR, 1,4; CI, 1,15-1,69; p=0,000), TG (OR, 1,8; CI, 1,29-2,62; p=0,000), insulina (OR, 1,4; CI, 1,23-1,71; p=0,000), HOMA-IR (OR, 1,2; CI, 1,09-1,29; p=0,000) e NCSM (OR, 2,0; CI, 1,16-3,47; p=0,012) associavam-se independentemente com a combinação ALT PCR-as aumentadas. **Conclusões:** Em crianças e adolescentes observou-se associação significativa entre a combinação -PCR-as e ALT com parâmetros clínicos e metabólicos de risco cardiovascular, sugerindo que esta combinação de testes pode identificar indivíduos com maior susceptibilidade a doença cardiovascular.



Resumos Temas Livres

330

Insulina C-reativa e síndrome metabólica em crianças e adolescentes: existe associação significativa?

TONIO CÉSAR DE OLIVEIRA, ANA MAYRA ANDRADE DE OLIVEIRA, MARCELE NETTINI DE ALMEIDA, AGNALUCE MOREIRA, NELSON BORGES DE MEIRA, LUIS ADAN, ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA.

Unidade Bahiana de Medicina e Saúde Pública Salvador Ba BRASIL e Universidade Federal de Feira de Santana, Feira de Santana Ba BRASIL

Objetivo: avaliar se existe associação entre SM e seus componentes e PCR-as, em crianças e adolescentes. **Metodologia:** Avaliados 407 estudantes (229 meninas, 273 meninos) com excesso de peso, com idade de 11,3 ± 3,2, com medidas de: IMC, circunferência abdominal (CA), pressão arterial (PA), lipídios, insulina e PCR-as. Excesso de peso definido pelo IMC z-score; resistência à insulina (RI) através do cálculo do HOMA-R e SM de acordo com critérios do NCEP-ATP III modificados para idade e sexo. **Resultados:** Indivíduos classificados em: grupo 1 e 2, com SM (n=72) and não SM (n=335). O grupo 1 era composto por indivíduos com sobrepeso/obesidade (SM). A média de PCR-as foi mais elevada no grupo 1 (1,41 vs 1,06, p=0,000). Observou-se associação entre os quartis de PCR-as e RI (p=0,000), SM (p=0,000), HOMA-R (p=0,000), IMC z-score (p=0,001), hipertensão (p=0,001), hipertrigliceridemia (p=0,001) e HDL-C (p=0,023), bem como correlação positiva entre PCR-as e insulina (r=0,282, p=0,020), HOMA-R (r=0,270, p=0,026), IMC z-score (r=0,302, p=0,010) e CA (r=0,384, p=0,001). Ajuste da PCR-as para idade, sexo, grupo étnico IMC z-score eliminou a prévia associação encontrada, exceto para o número de componentes da SM (NCSM). Ajuste para HOMA-R não eliminou a relação entre PCR-as e PA sistólica e diastólica, HDL-C e NCSM. Aumento progressivo do IMC z-score e do NCSM foi associado a aumento nos níveis de PCR-as. **Conclusões:** Em crianças e adolescentes observou-se associação significativa entre PCR-as e seus componentes, sugerindo que esse marcador inflamatório/aterosclerose clínica poderá identificar precocemente jovens com mais elevado risco de desenvolver DCV.

331

Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e a distribuição dos Recursos: O Papel do Atlas da Saúde no Município de São Paulo

ALEXANDRE PIERI, TANIA OLIVEIRA LOPES, FERNANDO MORGADINHO SANTOS COELHO.

Hospital Albert Einstein São Paulo SP BRASIL.

Introdução: O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a primeira causa de morte em nosso país. O conhecimento da distribuição da incidência dos casos e dos fatores de risco cardiovasculares no município é de extrema importância para a implantação de políticas de saúde pública. Estudos sugerem que a falta de recursos em uma determinada população está diretamente relacionado com a alta incidência do AVC. O nosso objetivo foi analisar a interação entre os fatores de risco cardiovasculares, distribuição sócio econômica e incidência de AVC em diferentes distritos censitários na cidade de São Paulo. **Metodologia:** Através de uma técnica multi-variada de análise estrutural da distribuição do desenvolvimento sócio econômico, foram definidas áreas homogêneas de concentração de recursos no município de São Paulo. Os fatores de risco cardiovasculares foram obtidos através da morbidade referida. Realizado testes de influência e correlação entre os fatores de risco cardiovascular e a incidência nos setores censitários previamente estabelecidos. **Resultados:** Observou-se uma maior incidência de casos de AVC nos setores censitários da periferia do município de São Paulo, estando diretamente relacionado com a incidência de casos de hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Houve uma diferença no impacto causado pelos fatores de risco cardiovascular na população sócio economicamente menos favorecida. Idade avançada foi um determinante isolado no aumento da incidência dos casos de AVC. Todos os dados coletados foram distribuídos em mapas organizados em um Atlas de saúde. **Conclusão:** Identificando os grupos de alto risco na população, e a necessidade particular de cada distrito censitário é possível agir diretamente através de políticas de saúde pública que melhorem a assistência ao paciente com AVC.

332

Comparação entre o Conhecimento Populacional a respeito de Fatores de Risco Cardiovasculares e Risco Absoluto Atribuível à População - Prevenção INTERHEART

WIEZUM J, GUIMARÃES, H P, BRASILEIRO, A L S, ESTEVES, J P, NETO, J M, BERTOLAMI, M C, CARLOS V S J, A MARCO M, MAIA, L N, NOBRE, F, BEAS, L S.

Instituto de Pesquisa-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo SP BRASIL e Sociedade Brasileira de Cardiologia - FUNCOR São Paulo SP BRASIL

Objetivo: Avaliação do conhecimento espontâneo da população brasileira sobre fatores de risco DCV em comparação com o impacto clínico do estudo INTERHEART (América Latina). **Metodologia:** Estudo transversal, aplicação de questionário sobre fatores de riscos cardiovasculares avaliando o conhecimento de: tabagismo, DM, idade, lipídios, atividade física, stress/depressão, PA e glicemia. 2012 pessoas, tamanho erro amostral 2%, intervalo de confiança 95%, sendo representativo população brasileira de acordo localização geográfica, idade, sexo e nível sócio-econômico. **Resultados:** Tabagismo foi principal fator relacionado DCV 31%, stress/depressão 23%, HAS 18%, lipídios 10%, DM 5%, inatividade física 5% e desconhecido 19% (tabela - **%população com conhecimento satisfatório fatores de risco DCV. **risco atribuível à população x IAM). Grau de conhecimento foi maior de acordo nível sócio econômico mais baixo, idade 18-24 anos e regiões Nordeste. **Conclusão:** Existe falta conhecimento e percepção a respeito fatores de risco relevantes entre a população brasileira. Apesar da robusta evidência científica sobre fatores de risco cardiovasculares, pouco se tem conseguido para diminuir a incidência DCV. Esta observação nos mostra que devemos desenvolver estratégias para prevenir DCV no futuro.

Fator de Risco	Conhecimento Espontâneo*	Inter Heart América Latina (RAP) **
Tabagismo	31%	38,3%
Stress/depressão	23%	35,6%
Hipertensão	18%	32,7%
Lipídios	10%	47,6%
Diabetes	5%	12,7%
Obesidade Abdominal	13%	45,5%
Desconhecido	19%	

333

Estudo comparativo da qualidade assistencial no tratamento da insuficiência com dados do registro ADHERE

ALINE P STERQUE, BRUNO QUEIROZ C, BRUNO S PAOLINO, FELIPE N ALBUQUERQUE, IGOR F TORRES, GUSTAVO S DUQUE, RODRIGO C ALMEIDA, RICARDO MOURILHE ROCHA, ANGELO A SALGADO, DENILSON C ALBUQUERQUE, BITTENCOURT, M I, RAFAEL C D A E VASCONCELLOS.

Universidade do Estado do Rio de Janeiro Rio de Janeiro RJ BRASIL.

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de hospitalização e morbi-mortalidade no Brasil e no mundo. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico/qualidade do atendimento de pacientes com IC internados, comparando com registro ADHERE de IC. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional de uma coorte retrospectiva de 49 pacientes, analisando os prontuários de todos os pacientes admitidos com IC no período de 01/06 a 01/07. Foram avaliados o perfil epidemiológico e as medicações de alta, sendo comparadas ao ADHERE. Análise estatística utilizando os testes de Mann-Whitney e qui-quadrado. **Resultados:** A média de idade foi de 55,8±19,1 anos, sendo 55% do sexo masculino. A tabela abaixo compara dados na alta hospitalar do nosso serviço com o registro ADHERE.

	Casística (%)	ADHERE	p
Média de idade (anos)	55,8	75,2	<0,05
IAM prev	10	32	<0,0001
IECA	61,2	53	0,31
BRA	9,5	16	0,28
Betabloq	78,6	74	0,36
Espirono	54,8	20	0,001
Digital	42,9	26	0,12
Diurético	64,3	82	0,001
Nitrato	4,8	26	0,001

Conclusão: Nossa população era mais jovem e com menor prevalência de IAM prévio. Priorizar os IECA/BRAS, espironolactona e beta-bloqueadores, utilizando menos diuréticos e nitratos na terapêutica, demonstram que as atuais diretrizes estão incorporadas na assistência destes pacientes.