

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO INTERDISCIPLINAR EM
DESENVOLVIMENTO COMUNITÁRIO

LEANDRO COELHO LEMOS

A RESISTÊNCIA À INSULINA COMO FATOR DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS DE GUARAPUAVA, PARANÁ

Dissertação de Mestrado

IRATI
2016

LEANDRO COELHO LEMOS

**A RESISTÊNCIA À INSULINA COMO FATOR DE DISTÚRBIOS
METABÓLICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS DE
GUARAPUAVA, PARANÁ**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção de grau de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar em Desenvolvimento Comunitário da Universidade Estadual do Centro-Oeste. Orientador: Prof. Doutor Luis Paulo Gomes Mascarenhas.

IRATI

2016

Catálogo na Fonte
Biblioteca da UNICENTRO

L558r LEMOS, Leandro Coelho.
A resistência à insulina como fator de distúrbios metabólicos em
crianças e adolescentes obesos de Guarapuava, Paraná / Leandro Coelho
Lemos. – Irati, PR : [s.n], 2016.
38 f.

Orientador: Prof. Dr. Luis Paulo Gomes Mascarenhas
Dissertação (mestrado) - Programa de Pós-Graduação Interdisciplinar
em Desenvolvimento Comunitário. Universidade Estadual do Centro-Oeste,
PR.

1. Saúde – infância - dissertação. 2. Obesidade Infantil. 3. Diabetes
Mellitus. I. Mascarenhas, Luis Paulo Gomes. II. UNICENTRO. III. Título.

CDD 616.462

TERMO DE APROVAÇÃO
LEANDRO COELHO LEMOS

**A RESISTÊNCIA À INSULINA COMO FATOR DE DISTÚRBIOS
METABÓLICOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS**

Dissertação aprovada em ____/____/____ como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre no curso de Pós-Graduação Interdisciplinar em Desenvolvimento Comunitário, área de concentração Desenvolvimento Comunitário, da Universidade Estadual do Centro-Oeste, pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Irati, ____/____/____

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação a minha família. Pai, mãe e irmãos, àqueles sem os quais eu não seria metade do que sou.

AGRADECIMENTOS

Aos professores Marcos Roberto Queiroga, Cláudio Shigueki Suzuki, Carlos Ricardo Malfatti, Fabiano Salgueirosa e Luis Paulo Gomes Mascarenhas, que de alguma forma colaboraram para a construção desse trabalho.

Aos amigos que, por sorte do destino, se me dispusesse a cita-los aqui gastaria mais palavras do que em toda essa dissertação. Os momentos de diversão e descontração foram combustível fundamental para que se pudesse chegar até aqui.

A minha família, por me oferecerem desde muito cedo aquilo que todo filho gostaria/deveria receber... Essa vontade incrível de crescer. Hoje reconheço cada escolha que vocês fizeram como pais e me pergunto como puderam ser tão sensatos por todo esse tempo. Essa conquista é muito suas do que minha.

“Algumas pessoas querem que algo aconteça, outras desejam que aconteça, outras fazem acontecer.”

Michael Jordan

RESUMO

Introdução: Há grande interesse em reconhecer variáveis preditoras de doenças ou distúrbios, ainda na infância. Principalmente quando se trata de questões como a obesidade, que quando alcançada na infância, é de difícil conversão na fase adulta. O excesso de adiposidade visceral em adultos está associado a anormalidades metabólicas, porém quando se trata de crianças e/ou adolescentes os resultados são conflitantes. A obesidade, RI, dislipidemias e hipertensão apresentam forte associação, tanto na infância quanto na fase adulta. **Objetivos:** Verificar os efeitos da resistência à insulina em distúrbios metabólicos e em indicadores de obesidade em crianças e adolescentes acima do peso ideal. **Métodos:** Esse estudo é do tipo transversal de ex-post-facto. Foi realizado junto a Universidade Estadual Centro-Oeste, Campus Cedeteg, em Guarapuava, Paraná, entre os anos de 2012 e 2013. É parte do Projeto de Controle e Tratamento da Obesidade Infantil. Por meio de seus pais/responsáveis, efetivaram inscrição no projeto de forma voluntária, o total de 120 crianças e adolescentes. Os participantes compareceram a um laboratório de análises clínicas para coleta sanguínea em jejum para determinação da glicose, insulina e do perfil lipídico (HDL-C, LDL-C, TG e CT). A partir da glicose e insulina foi calculado o índice de RI por meio do método HOMA-RI. O Índice de Massa Corporal (IMC= peso kg/estatura m²) foi usado para a classificação do estado nutricional. Para os pontos de corte de IMC foram utilizados os padrões da WHO z-score. Para classificação das medidas de CC foram utilizadas às recomendações de McCarthy, Jarrett & Crawley (2001). O Percentual de gordura (%G) foi estimado por meio de Bioimpedância elétrica. Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk, os testes *U Mann-Whitney* e ANCOVA. Para o pressuposto de homogeneidade das variâncias verificado pelo teste de *Levene*. Na sequência foi aplicada a análise de correlação de *Pearson* e logo após a Regressão Logística Binária foi empregada. Para finalizar, a análise de sobrevivência, utilizando o teste de Kaplan Mayer. **Resultados:** Entre resistentes e não resistentes à insulina, após correção pela idade, encontrou-se diferenças significativas para MC, IMC, GC, CC, LDL, TG, IR, HOMA. Para o CT, LDL e TG observou-se diferenças significativas nas

proporções entre Resistentes e Não Resistentes à Insulina. A constatação da curva decrescente de sobrevida de RI a partir dos TG confirma a tendência de que há influência das alterações dos TG na RI e que quanto maior a taxa de TG, maiores são as chances desse indivíduo ser Resistente à Insulina.

Palavras-chave: Resistência à Insulina, Obesidade Infantil, Diabetes Mellitus, Saúde na Infância

ABSTRACT

Introduction: There is great interest in recognizing predictors of diseases or disorders in childhood. Especially when it comes to issues such as obesity, which when achieved in childhood, it is difficult to convert into adulthood. Excess visceral adiposity in adults is associated with metabolic abnormalities, but when it comes to children and / or adolescents the results are conflicting. Obesity, RI, dyslipidemia and hypertension have strong association, both in childhood and in adulthood. **Objectives:** To assess the effects of insulin resistance in metabolic disorders and obesity indicators in children and adolescents overweight. **Methods:** This study is a cross-sectional ex-post-facto. It was held at the Universidade Estadual do Centro Oeste Campus CEDETEG, Guarapuava Paraná, between the years 2012 and 2013. It is part of the Childhood Obesity Control and Treatment Project. Through their parents / guardians, they conducted enrollment in the voluntary project, the total of 120 children and adolescents. The participants attended a clinical laboratory for blood collection fasting for determination of glucose, insulin and lipid profile (HDL-C, LDL-C, TG and TC). From the glucose and insulin was calculated IR index by HOMA-IR method Body Mass Index ($BMI = \text{weight kg} / \text{height m}^2$) was used for the classification of nutritional status. For the BMI cutoff points the WHO z-score standards were used. For the classification of DC measurements were used to Mccarthy recommendations, Jarrett & Crawley (2001). The percentage of fat (% BF) was estimated by electrical bioimpedance. He used the Shapiro-Wilk test, the Mann-Whitney U test and ANCOVA. For the assumption of homogeneity of variances checked by Levene's test. Following Pearson correlation analysis was applied and after the Logistic Regression Binary was employed. Finally, survival analysis using the Kaplan Mayer test. **Results:** Among resistant and non-resistant to insulin, after correction for age, we found significant differences for MC, BMI, GC, CC, LDL, TG, IR, HOMA. For TC, LDL and TG was observed significant differences in the proportions of resistant and non-resistant to insulin. The finding of the downward curve RI survival from TG confirms the trend that there is influence of changes in TG in

RI and the higher the TG rate, the greater the chances that individual be resistant to insulin.

Keywords: Insulin Resistance, Childhood Obesity, Diabetes Mellitus, Health in Childhood.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Caracterização de variáveis antropométricas e metabólicas entre Resistentes e Não Resistentes à Insulina.
16
- Tabela 2** – Comparação de variáveis metabólicas e antropométricas entre Resistentes e Não Resistentes à insulina, corrigidos pela idade.....
17
- Tabela 3** – Percentuais e incidências em variáveis de gênero, antropométricas e metabólicas entre Não Resistentes e Resistentes à Insulina.....
18
- Tabela 4** – Regressão Logística Binária de TG para RI.....
19
- Figura 1** – Estimativa de Sobrevida de Ausência de RI a partir dos TG.....
19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente vascular cerebral

COMEP – Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

DCV – Doenças Cardiovasculares

GC – Gordura Corporal

%GC – Percentual de Gordura Corporal

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

IMC – Índice de massa corporal

MC – Massa Corporal

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAM – Pressão Arterial Média

MC – Massa Corporal

RI – Resistência à Insulina

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TG – Triglicerídeos

UNICENTRO – Universidade Estadual do Centro-Oeste

HDL - *Low Density Lipoproteins*

LDL - *High Density Lipoproteins*

Sumário

1. INTRODUÇÃO	01
1. 1. APRESENTAÇÃO	01
1. 2. OBJETIVOS.....	02
1. 2. 1. OBJETIVO GERAL	02
1. 2. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	02
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	03
2. 1. OBESIDADE	03
2. 1. 1. FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE	03
2. 1. 2. OBESIDADE NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA	04
2. 2. RESISTÊNCIA À INSULINA	05
2. 2. 1. FISIOPATOLOGIA DA RESISTÊNCIA A INSULINA	06
2. 2. 2. RESISTÊNCIA A INSULINA NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA	06
2. 3. DISLIPIDEMIAS	07
2. 3. 1. FISIOPATOLOGIA DAS DISLIPIDEMIAS	07
2. 3. 2. DISLIPIDEMIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA	08
2. 4. PRESSÃO ARTERIAL	08
2. 4. 1. FISIOPATOLOGIA DA PRESSÃO ARTERIAL	09
2. 4. 2. PRESSÃO ARTERIAL NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA	10
2. 5. GÊNERO E PULBERDADE	11
3. MÉTODO	12
3. 1. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	12
3. 2. POPULAÇÃO ALVO	12
3. 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	12
3. 4. INSTRUMENTOS E TÉCNICAS	13
3. 4. 1. TESTES BIOQUÍMICOS	13
3. 4. 2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	13
3. 4. 2. ANÁLISES ESTATÍSTICAS	14
3. 4. 3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	14
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	26
7. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo (WHO, 2013). Entre os fatores de risco para doenças cardiovasculares encontram-se o tabagismo, a hipertensão, a hipercolesterolemia, a obesidade, o sedentarismo e a predisposição genética. Para muitas dessas variáveis o processo de reversão é um desafio, Guedes (2001) afirma que pessoas que apresentam excesso de peso possuem mais chance de desenvolver problemas cardiovasculares do que pessoas com o peso adequado, podendo estar relacionados com altos níveis de colesterol LDL, elevada pressão arterial e ao acúmulo de gordura corporal.

Em revisão realizada por Strasser (2013) demonstra-se que o processo de reversão da obesidade (emagrecimento) é algo sem consenso na literatura e muito difícil de ser alcançado e, quando alcançado, mais difícil ainda de ser mantido. Nesse sentido, pesquisa realizada por Santos et. al (2005), releva que indivíduos obesos apresentam maior probabilidade em apresentarem um quadro de Resistência à Insulina.

A Resistência à Insulina (RI) envolve diversos órgãos como fígado, músculos e tecido adiposo. Antecede a intolerância à glicose e ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (DEFRONZO, 2009). Logo a RI torna-se uma variável importante, pois é apresentada como um dos primeiros distúrbios que pode levar às complicações mais graves (CHIAVAROLI et. al, 2012). Um estilo de vida sedentário e o ganho excessivo de peso gordo são fatores que podem levar a RI, ressaltando a existência de um componente genético que pode ser agravado por fatores ambientais (KNOWLER, 2002).

Mesmo que a RI esteja intimamente ligada a obesidade, não é todo obeso que é resistente à insulina, nem todo resistente que é obeso (SINAIKO, 2005). Sendo assim, a influência da resistência à insulina sobre diferentes aspectos metabólicos do ser humano ainda necessita ser melhor compreendida, ainda mais com relação a infância e adolescência

Há grande interesse em reconhecer variáveis preditoras de doenças ou distúrbios futuros, ainda na infância. Principalmente quando se trata de questões como a obesidade, que quando ocorre na infância, é de difícil

conversão na fase adulta. O sobrepeso e a obesidade entre crianças e adolescentes tem se tornado um problema de saúde cada vez maior em todo o mundo (KHAMBALIA, 2012). Estudos mostram que o excesso de adiposidade visceral em adultos está associado a anormalidades metabólicas (LI, 2013; FOX, 2007), porém quando se trata de crianças e/ou adolescentes os resultados são conflitantes (SPOLIDORO, 2013; TAYLOR, 2011; MUELLER, 2013; REINEHR, 2010).

1. 2. OBJETIVOS

1. 2. 1. OBJETIVO GERAL

Verificar os efeitos da resistência à insulina em distúrbios metabólicos e em indicadores de obesidade em crianças e adolescentes acima do peso ideal.

1. 2. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar o impacto da resistência à insulina no perfil lipídico e pressão arterial em crianças e adolescentes acima do peso.

Comparar os índices de obesidade entre resistentes e não resistentes à insulina.

Indicar a prevalência da dislipidemia, pressão arterial e índices de obesidade entre resistentes e não resistentes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2. 1. OBESIDADE

A incidência de obesidade tem aumentado drasticamente nos últimos 30 anos, ocorrendo em todas as faixas etárias e em países desenvolvidos ou em subdesenvolvidos (ROLFE et. al, 2010; MATHEW et. al 2007; O'BRIEN et. al 2002). Mais especificamente no Brasil, a transição nos padrões nutricionais vem ocorrendo pelas mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas dos últimos anos. Isso permitiu uma diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade (FRANCISCHI et al., 2001, MONTEIRO et al., 1995).

A patologia obesidade é considerada bidirecional por entender-se-á tanto como causa quanto como consequência e sua manifestação pode ser determinada por diversos fatores, entre eles: fisiológicos (fatores endócrino-metabólicos, morbidade ou distúrbio glandular), ambientais, genéticos, psicológicos e até por aspetos sociais ou culturais (NAVARRO, 2007; SALVE, 2006).

A obesidade é considerada um risco para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos (DMet) como a RI, o diabetes *mellitus*, a hipertensão, a dislipidemia e doenças cardíacas (ZIMMET, 2007). Sendo assim, tem-se criado diversas estratégias de ação para o controle e prevenção desta epidemia. A atividade física diária, o combate ao estresse e uma alimentação adequada estão entre as estratégias que demonstram surtir grande efeito no tratamento da obesidade, e muito tem se discutido sobre o assunto (RYAN, 2000; TOKMAKIDIS, 2004).

A força de uma boa aptidão cardiorrespiratória tem sido bem descrita no que diz respeito à prevenção ao desenvolvimento de alguns fatores de riscos para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica em crianças e adolescentes, tais como resistência periférica à insulina, dislipidemias, obesidade, pressão arterial elevada entre outros (RODRIGUES et al., 2007).

2. 1. 1. FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

A característica básica e primordial da obesidade é o excesso de massa de tecido adiposo em relação à massa magra. Isso ocorre a partir de um

balanço energético inadequado onde o consumo diário é maior que o gasto calórico diário (HILL, 2006; CALLE, et. al, 2004).

O tecido adiposo, antigamente compreendido como um órgão com simples funções mecânicas e de regulação de temperatura, passou recentemente a ser entendido de maneira mais ampla. Sua função endócrina, com a secreção de diversas citosinas inflamatórias está sendo cada vez mais estudada (BASTOS et. al, 2009). Hoje compreendemos o tecido adiposo dividido em dois tipos, o branco que armazena energia na forma de triacilglicerol e o marrom, participante da termogênese (FONSECA-ALANIS et al., 2006).

O Tecido Adiposo Marrom é especializado na produção de calor, atuando de maneira ativa na manutenção da temperatura corporal. Já o Tecido Adiposo Branco pode ser dividido em dois tipos: aquele que está localizado entre pele e músculo, conhecido como subcutâneo e o que está localizado nas cavidades do corpo humano, o visceral. Sendo esse segundo fortemente associado a diversos risco a saúde (CALLE et al., 2004).

2. 1. 2. OBESIDADE NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A obesidade infantil ganha proporções alarmantes no mundo e no Brasil. Pesquisa realizada em âmbito nacional nos revela que mais da metade (56,75%) das crianças em idade escolar do Sudoeste do Brasil apresentavam sobrepeso ou obesidade (IBGE, 2011). Na região, diversos estudos apresentam amostras de frequência para obesidade e sobrepeso. Borges et al. (2007) encontrou, em crianças de 6 a 11 anos de Ponta Grossa, 11,5% de sobrepeso e 5,8% de obesidade.

O excesso de peso na população pediátrica, nos últimos 30 anos, aumentou em todas as regiões brasileiras e em todos os extratos de renda, conforme mais dados do IBGE. Dados estes que também mostraram excesso de peso em 16,7% dos adolescentes brasileiros, sendo maior (22%) no início da adolescência e declinando no final da referida faixa etária, com prevalência nas regiões Nordeste e Sul de 11,7 e 19,8%, respectivamente (RINALD, et al. 2008).

Na infância a obesidade vem se destacando cada vez mais no cenário mundial, tanto em países desenvolvidos como em subdesenvolvidos. Vários

fatores que contribuem para o seu desenvolvimento, como comportamentais, dietéticos, ambientais, genéticos, endócrinos, neuropsicológicos e metabólicos (DÂNASO, 2003). Entre estes fatores destacamos a resistência à insulina (RI), porém vale ressaltar que nem todas as crianças obesas são resistentes à insulina, não aparecendo apenas em obesos, crianças não-obesas também podem ser resistentes (SINAIKO, 2005)

A influência da obesidade na resistência à insulina desde a infância é fator preocupante para a saúde pública. A RI juntamente com a obesidade são os principais fatores para o desenvolvimento diabetes mellitus tipo 2 (DM2) na fase adulta (SHAIBI, 2008; CEBALLOS, 2007; FONTES, 2003). Segundo pesquisa, aproximadamente 60% das crianças que apresentam excesso de peso vão desenvolver pelo menos uma das seguintes comorbidades: resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e/ou Diabetes Mellitus tipo 2 (SRINIVASAN, 2002).

2. 2. RESISTÊNCIA À INSULINA

A busca por uma fisiopatologia em comum entre excesso de peso concomitante às doenças crônicas não transmissíveis foi estimulada devido ao grande aumento de sua prevalência nos últimos anos e a possível ligação entre essas alterações metabólicas com a obesidade pode ser a RI (VOLP et. al, 2008).

A hiperinsulinemia compensatória causada pela ineficiência da ação da insulina plasmática, causada, por sua vez, pela RI é o que ocasiona o DM2 e nesse ponto elas se relacionam (RODRIGUES et. al, 2010). Estudos revelam que variáveis como o excesso de peso, colesterol total e TG são encontrados de maneira alterada em Resistentes à Insulina e Diabéticos tipo 2 (PENAFORTE et. al, 2005; SANTOS et. al, 2005).

Para a determinação da RI existem dois tipos de modelos, um baseado na medida da resposta insulina e/ou hepática e outro em medidas estáticas de um ou mais constituintes plasmáticos. O primeiro é mais apropriado ao estudo da fisiopatologia da homeostase da glicose, por medir efetivamente tanto a sensibilidade hepática quanto a dos tecidos periféricos à insulina. Já o segundo é útil para medir a sensibilidade periférica à insulina e, a partir disso, estimar a sensibilidade periférica (OLIVEIRA, 2005)

Segundo as diretrizes da American Diabetes Association (1998) o padrão-ouro para detecção da RI é o clamp euglicêmico. Entretanto o alto custo e o procedimento invasivo e complexo desse método faz com que ele não seja usado rotineiramente. Com isso o índice HOMA-IR, inicialmente descrito por Matthews et al. em 1985, apresenta-se com a praticidade, velocidade e baixo custo ideal para as pesquisas científicas (CRUZ, et al. 2004).

2. 2. 1. FISIOPATOLOGIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA

Os adipócitos são responsáveis pela secreção de diversas substâncias em nosso organismo, entre elas estão leptina, adiposina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral (TNF- α) e osteonectina (ROSMOND, 2004). A necrose tumoral- α é uma citosina inflamatória capaz de estimular a RI. É uma molécula secretada pelo tecido adiposo, e hipersecretada quando há excesso de adiposidade (SHOELSON et. al, 2006).

Os macrófagos presentes no tecido adiposo podem ter função pró ou anti-inflamatória. Os da série M1 secretam citosinas pró-inflamatórias (como a necrose tumoral- α , citada acima), os M2 moléculas anti-inflamatórias. Em condições normais o fenótipo predominante é o M2, porém, com a obesidade e a alteração na composição dos macrófagos, há predomínio da série M1. Há duas vias para a ocorrência de tal fenômeno: maior recrutamento de M1 para o tecido ou a conversão de M2 em M1 (OSBORN, et al. 2012).

A hipertrofia, hipóxia e a necrose celular causam essa disfunção nos adipócitos que estimulam a conversão de macrófagos M2 em M1 e os adipócitos necrosados estimulam o recrutamento de macrófagos M1 (LUMENG et al. 2008).

Certas alterações em determinadas etapas da sinalização da insulina levam a redução da concentração e da atividade quinase do receptor IR, também na fosforilação de tirosina em IRS-1 e IRS-2 (UENO et al. 2005). O resultado disso é o excesso de ácidos graxos livres que afeta diretamente o metabolismo celular e, conseqüentemente, o desenvolvimento da RI (NGUYEN et al. 2007).

2. 2. 2. RESISTÊNCIA À INSULINA NA INFANCIA E ADOLESCÊNCIA

Em indivíduos jovens e obesos, a RI é encontrada juntamente com a disfunção endotelial, antes mesmo que outras comorbidades decorrentes da SM apareçam (HSUEH, 2003). A constatação de relação entre RI e alterações metabólicas como fenômeno bidirecional sustenta a presença das variáveis na infância e adolescência (CHISSINI et. al, 2015).

O processo de desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2, quando comparado entre crianças e adultos, ambos obesos, parece se desenvolver mais rápido na infância (STYNE, et. al 2001). Estudo realizado com 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou o índice de RI como forte preditor no desenvolvimento da intolerância à glicose. (SINHA, et. al 2002).

2. 3. DISLIPIDEMIAS

A dislipidemia é caracterizada por qualquer anormalidade nos lipídeos que possam interferir no metabolismo do ser humano. Aparece principalmente nos colesteróis, tanto o HDL quanto o LDL, e nos triglicerídeos (KAUR, 2014). Na infância ela está intimamente relacionada com a obesidade (BERENSON et al., 1998). Alguns estudos têm demonstrado que há risco maior para a dislipidemia quando o sujeito apresenta a combinação de obesidade abdominal e obesidade generalizada do que quando se trata dessas variáveis isoladamente (MOKHA et al., 2010; DA SILVA, 2006).

Frequentemente a hipertrigliceridemia é associada como um componente das anormalidades metabólicas, das quais estão associadas ao risco aumentado de doenças cardiovasculares (AUSTIN, et al. 1998; GINSBERG, 2002).

2. 3. 1. FISIOPATOLOGIA DAS DISLIPIDEMIAS

A RI é associada a altos níveis de Triglicerídeos e de LDL, e baixos níveis de HDL. (REAVEN, 1988). Isso pode ser explicado pois a hiperinsulinemia, causada pela RI, aumenta a liberação de triglicerídeos no sangue que leva, subsequentemente, a queda do HDL e aumento do LDL (YOON, 2014).

As ações por parte da insulina no metabolismo dos lipídeos em condições normais, não são as mesmas em indivíduos obesos. Devido a RI observa-se aumento na produção de triglicérides pelo fígado e o menor

catabolismo do mesmo, há redução dos níveis e do tamanho de HDL-C. Tal está relacionada à diminuição da subfração HDL-C2 e ao maior catabolismo devido à maior concentração de triglicérides nestas partículas, e partículas de LDL-C menores e mais densas (DESPRÉS, et. al 2011).

Ao alcançar o estado de RI, ela se torna incapaz de inibir a lipólise dos TG estocados no tecido adiposo o que leva ao aumento do fluxo de ácidos graxos para o fígado e circulação, favorecendo o processo de hipertrigliceridemia (FRANSSEN et. al 2011). Ainda, segundo a WHO (2013) a dislipidemia é um dos fatores de risco para doenças cardiovasculares.

No caso da dislipidemia aterogênica, caracterizada pelo aumento de TG e redução de HDL, a obesidade e sua influência no LDL são prejudiciais nesse processo (FRANSSEN et. al, 2011).

2. 3. 2. DISLIPIDEMIAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Entre crianças com níveis de obesidade abdominal acima do normal, a alteração metabólica mais frequente é o elevado índice de triglicérides (BURROWNS, 2007). Os riscos para desenvolvimento dessa comorbidade é aumentado quando se trata de obesidade central ou abdominal, quando comparada com a obesidade periférica (STEFAN, 2008).

Srinivasan et al. (1996), verificaram em um estudo longitudinal que com adolescentes obesos, que, quando alcançada a fase adulta apresentaram valores de 3,1 e 8,3 vezes maiores de LDL-C e de TG respectivamente, em relação aos que não apresentaram sobrepeso. Outra pesquisa afirma que crianças e adolescentes obesos tem chances de 2,4 e 7,1 de desenvolver colesterol alto e triglicérides, respectivamente, mais elevados que os de peso normal (FREEDMAN, et. al, 1999).

2. 4. PRESSÃO ARTERIAL

Uma das comorbidades comumente associada a obesidade é a hipertensão arterial. Responsável por 7,6 milhões de mortes no mundo, das quais 80% ocorrem em países em desenvolvimento (LAWES ET. AL, 2008). Já em pacientes diabéticos a incidência de hipertensão arterial é maior do que na população normal, principalmente nos jovens (GROSS ET. AL, 1999). Sendo

assim a obesidade, RI e hipertensão, apresentam forte associação, tanto na infância quanto na fase adulta (MUST, 1999; ENGELAND, 2004).

Quando a pressão arterial atinge nível elevado, considera-se estado de hipertensão arterial (WHO, 2013). Ela é considerada um dos principais fatores de mortalidade no mundo e sua causa pode estar associada ao alto consumo de sal, sedentarismo, obesidade, tabagismo e outros fatores ambientais (SACKS, 2001; MOREIRA, 2014; HE, 2008).

Segundo pesquisa de Kouda (2012), a gordura corporal é preditor mais forte do que a gordura visceral para o desenvolvimento da pressão arterial em crianças e adolescentes. Dados de diversos trabalhos afirmam a importância do excesso de gordura abdominal no desenvolvimento da HAS. Em consenso, esses trabalhos afirmam que tal fenômeno pode ser desencadeado tanto pela etiopatogenia da hipertensão, associada a características metabólicas dos adipócitos, ou a hiperinsulinemia decorrente da RI (REYLI, et al. 2003; SHINIVASAN et al. 2002).

2. 4. 1. FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTEMICA

Quando alcançada a hiperinsulinemia há aumento de absorção de água renal e/ou aumento de atividade simpática que pode refletir no aumento da pressão arterial, informações essas que justificam a associação entre RI e hipertensão arterial (YOON, 2014).

Segundo Nobre et al. (2013) a gênese da hipertensão compreende aspectos genéticos, ambientais, vasculares e neurais. A adaptação de seu quadro, realizada por Gonçalves (2015) descreve bem as possíveis origens da HAS.

QUADRO 1 – Aspectos ligados a gênese da hipertensão arterial

Fatores Genéticos	Fatores Ambientais
<ul style="list-style-type: none"> - Hereditariedade; - Influência dos fatores ambientais na expressão de certos genes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mudanças de hábitos alteram o comportamento da pressão arterial; - O consumo de sal tem importância em indivíduos geneticamente predispostos.
Fatores Vasculares	Função renal
<ul style="list-style-type: none"> - Anormalidades no débito cardíaco e/ou na resistência vascular periférica total; - Resistência vascular periférica pela hipertrofia da parede vascular aumentando a contratilidade da musculatura lisa dos vasos; - Disfunção endotelial, prejudicando a síntese de substâncias vasoativas como o vasodilatador óxido nítrico e o peptídeo vasoconstritor endotelina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Os rins servem de feedback negativo para a regulação da pressão arterial, pelo ajuste do volume plasmático, controlando a excreção de água e sódio; - Alterações na função renal podem levar à hipertensão.
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	Sistema nervoso simpático
<ul style="list-style-type: none"> - A enzima renina, pela alteração na pressão da arteriola aferente renal e da concentração de sódio na mácula densa é liberada e converte o Angiotensinogênio em Angiotensina I, que, por ação da Enzima conversora de Angiotensina (ECA), se transforma em Angiotensina II; - A Angiotensina II promove vasoconstrição, aumenta o tônus simpático, estimula a secreção de aldosterona, estimula a reabsorção de sódio e concorre para a liberação de hormônio antidiurético; - Hiperatividade ou alterações fisiopatológicas do sistema podem se relacionar com a hipertensão. 	<ul style="list-style-type: none"> - Influência mais frequentemente observada em jovens hipertensos, que se caracteriza por apresentar débito cardíaco e frequência cardíaca aumentados, enquanto a resistência periférica é normal ou mesmo reduzida.
Obesidade	Insulina
<ul style="list-style-type: none"> - Não estão definidos mecanismos exatos, mas é clara a sua correlação com hipertensão e também com dislipidemia e intolerância à glicose; - Acredita-se que a hipertensão esteja relacionada à hiperinsulinemia secundária, à resistência insulínica, além de estimulação simpática; - Relação com retenção de fluidos. 	<ul style="list-style-type: none"> - É um hormônio trófico com receptores amplamente distribuídos no endotélio e células musculares lisas dos vasos; - Além de sua ação trófica, pode também elevar a pressão arterial pelo aumento da atividade do sistema nervoso simpático e da reabsorção renal de sódio e, conseqüentemente, aumentar a volemia e o débito cardíaco.

Fonte: GONÇALVES (2015). Adaptado de Nobre et al. (2013).

O processo que explica a contribuição da hiperinsulinemia na pressão arterial é simples. O hormônio estimula o sistema nervoso simpático renal, gerando a vasoconstrição e diminuição do fluxo de sangue para os rins, com isso, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, a partir da liberação de renina. E, finalmente, a retenção de sódio e água na circulação, é o que ocasiona o aumento da pressão arterial (CRONTVED et. al, 2011).

2. 4. 2. HIPERTENSÃO ARTERIAL NA INFÂNCIA E ADOLESCENCIA

Várias das comorbidades em questão encontradas em adultos, também podem ser verificadas ainda na infância dos mesmos, em frequências e intensidades menores (COOK, 2004; AGGOUN, 2007).

Em pesquisa realizada com 2433 crianças e adolescentes apontou que 28 a 33% daqueles que apresentavam maiores níveis plasmáticos de insulina, também apresentavam, ao menos duas outras alterações metabólicas, entre

elas a HAS (RONNEMAA et. al, 1991). Utilizando-se do IMC para a classificação da obesidade, outra pesquisa demonstrou que crianças com excesso de peso tem de 2,5 a 3, 7 mais chances de desenvolver HAS do que as com IMC normal (BECTON, et. al 2012).

2.5 GENERO E PUBERDADE

Estudo realizado com a intenção de entender a deterioração do controle glicêmico em púberes com Diabetes Mellitus tipo 1, apontou que púberes com ou sem diabetes apresentaram menor sensibilidade a insulina que indivíduos pré-púberes e adultos (AMIEL, et al. 1986). Concluindo os autores, que o acúmulo tanto de massa magra quanto de massa gorda é crescente na fase puberal do ser humano (AMIEL, et al. 1986).

Diversos estudos tentaram explicar a fisiologia da RI na puberdade, porém a dificuldade de realizar estudos clínicos em crianças e a ausência de um modelo animal para tal situação apresentou-se como limitação em comum destas pesquisas. A hipótese levantada é de que, na fase puberal, em indivíduos saudáveis, a IR está associada a um processo compensatório das células β . (Hannon, et al. 2006; Moran, et al. 1999; Caprio et al. 1989).

A forte associação entre o excesso de peso e a hipertensão é consenso em muitos estudos e alguns deles apresentam essa associação mais forte para meninos do que para meninas (Valerio, 2012; Gopinath, 2011). Certa pesquisa levantou a hipótese de que a obesidade pode induzir a menarca precoce em adolescentes (SILVA, et al. 2015).

3. MÉTODOS

3. 1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esse estudo é do tipo transversal de ex-post-facto. Foi realizado junto a Universidade Estadual Centro-Oeste, Campus Cedeteg, de Guarapuava, Paraná, entre os anos de 2012 e 2013. É parte do Projeto de Controle e Tratamento da Obesidade Infantil que recebeu financiamento externo do Programa de Extensão Universidade sem Fronteiras, Sub-Programa Apoio à Saúde, da Secretaria de Estado da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior do Paraná.

3. 2. POPULAÇÃO ALVO

Por meio de seus pais/responsáveis, efetivaram inscrição no projeto de forma voluntária, o total de 120 crianças e adolescentes. Destes, 60 se enquadraram nos critérios necessários para a realização dessa pesquisa.

3. 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Participaram do projeto crianças e adolescentes com idade entre 6 e 18 anos que demonstraram interesse de forma voluntária. Todos os participantes do projeto encontravam-se em condições de sobrepeso, obesidade ou obesidade extrema a partir do Z-score (3 para obesidade severa; 2 para obesidade e 1 para sobrepeso). Nenhum dos sujeitos notificou tomar algum medicamento que pudesse interferir nos dados coletados. Parte dos 120 participantes do projeto se ausentaram por diversos motivos como dificuldade de deslocamento, outros compromissos ou ausência de maior responsável disponível nas datas agendadas para as coletas de dados. Sendo que 21 não realizaram as avaliações antropométricas; 4 não realizaram as avaliações bioquímicas; e 35 não realizaram as avaliações bioquímicas e antropométricas. Excluindo-se o total de 60 sujeitos da população.

3. 4. INSTRUMENTOS E TÉCNICAS

3. 4. 1. TESTES BIOQUÍMICOS

Os participantes compareceram a um laboratório de análises clínicas, em jejum de pelo menos doze (12) horas, para a coleta sanguínea para determinação da glicose, insulina e do perfil lipídico (HDL-C, LDL-C, TG e CT). Para as análises de glicose e perfil lipídico fez-se uso do método enzimático, já a insulina foi analisada a partir de ensaio por fluorometria. A coleta foi realizada por laboratório especializado e indivíduos treinados, no município de Guarapuava.

Os parâmetros do metabolismo de glicose e lipídio foram classificados de acordo com os seguintes pontos de corte: Glicose: $\geq 100,0$ mg/dL; CT: $\geq 150,0$ mg/dL; HDL-C: $\geq 45,0$ mg/dL; LDL-C: $< 100,0$ mg/dL; TG: $< 100,0$ mg/dL (Back, 2005). A partir da glicose e insulina foi calculado o índice de RI por meio do método HOMA-RI (*homesostasis model assesmente*), seguindo a equação: "Glicemia x Insulina / 22,5" (Matthews, 1985). A RI foi definida a partir dos valores de HOMA acima de 2,5 unidades (d'Annunzio, 2004).

3. 4. 2. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

As medidas antropométricas foram aferidas utilizando os procedimentos padronizados de Lohman, Roche & Martorel (1988). A mensuração da massa corporal foi realizada em uma balança da marca WELMY[®], com precisão de 0,1 kg e a medida da estatura foi obtida em um estadiômetro de madeira com precisão de 0,1cm. Para ambas as mensurações, os indivíduos encontravam-se com roupas leves e descalços. O Índice de Massa Corporal (IMC=peso kg/estatura m²) foi usado para a classificação do estado nutricional. Para os pontos de corte de IMC foram utilizados os padrões da WHO z-score.

A circunferência da cintura (CC) foi obtida no ponto médio entre a última costela e a crista-ílfaca, por meio de uma fita métrica flexível, porém não elástica com precisão de 1mm, com o indivíduo em posição anatômica. Afim de fidelizar os dados, foram realizadas três medidas. Para classificação das medidas de CC foram utilizadas às recomendações de Mccarthy, Jarrett & Crawley (2001).

O Percentual de gordura (%G) foi estimado por meio de Bioimpedância elétrica (MALTRON *Body Fat Analyser BF-906[®] Englad*), no período da manhã, em jejum de alimentos e líquidos de pelo menos 4 horas, além disso

recomendou-se não consumir álcool ou alimentos com cafeína nas 24 horas antecedentes ao teste, assim como qualquer medicamento diurético nos 7 dias anteriores. O indivíduo permaneceu deitado em uma maca sem transmissores de eletricidade durante todo o procedimento de aferição (HEYWARD, et al. 2000).

A mensuração da pressão arterial (PA) foi realizada utilizando-se da técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (COLEMAN, et al. 2005). Os sujeitos seguiram as prévias recomendações de não praticar atividade física anterior a aferição, não consumir cafés ou bebidas alcoólicas e não fumar na hora anterior ao teste. Durante o teste eles permaneceram sentados, de pernas descruzadas e pés no chão (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010).

3. 5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram armazenados e tratados no Software Microsoft Excel 2010. O processo analítico, realizado com software SPSS versão 20.0, iniciou com a aplicação dos testes de confirmação de pressuposto de normalidade. Aplicou-se o teste de Shapiro-Wilk. Algumas das variáveis que não atenderam o pressuposto de normalidade passaram por transformações logarítmicas, anterior aos testes inferenciais.

Na comparação entre os grupos resistentes e não-resistentes foi utilizando os testes *U Mann-Whitney* e ANCOVA. A análise de covariância ANCOVA foi aplicada respeitando a não violação do pressuposto de homogeneidade das variâncias verificado pelo teste de *Levene*. Para esta comparação, a idade foi utilizada como co-variável.

Regressão Logística Binária foi empregada para investigar a chance de apresentação de RI de acordo com o risco de desenvolvimento de comorbidades. Para finalizar, a análise de sobrevida, utilizando o teste de Kaplan Mayer, foi empregada para compreender a cinética da probabilidade de apresentar RI de acordo com a modulação unitária nos valores das variáveis lipídicas. Todos os resultados foram realizados respeitando um nível de significância $P < 0,05$.

3. 6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (parecer n° 297.649) da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) e todos os responsáveis pelos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4. RESULTADOS

Na Tabela 1 são apresentados os resultados da comparação entre RI e não RI, apontando diferenças significativas para as variáveis: Idade, Massa Corporal, Estatura, IMC, CG e CC. A hipótese da influência da RI se justifica no fato de estes apresentarem diferenças significativas com maior incidência do que o grupo dos não resistentes. Contudo, a variável Idade pode exercer influência nessas discrepâncias, graças ao Pico de Velocidade de Crescimento (PVC), podendo interferir nos resultados obtidos.

TABELA 1 – Caracterização da amostra a partir da mediana das variáveis de idade e antropométricas.

	NÃO RESISTENTES À INSULINA			RESISTENTES À INSULINA			P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Idade anos	9,68*	8,87	11,40	12,77	11,28	13,18	0,001
Massa Corporal	48,7*	40,4	55,8	69,7	61,7	83,1	0,001
Estatura	141,3*	133,2	147,6	158,2	147,5	164,2	0,001
IMC	23,4*	21,5	26,2	28,1	26,8	32,1	0,001
%GC (BIA)	32,3	29,4	35,3	32,1	28,6	36,7	0,766
GC (kg)	14,5*	12,6	19,8	20,9	17,1	29,6	0,001
CC	79,4	75,0	86,3	90,0	84,0	98,5	0,020

P25: Percentil 25; P75: Percentil 75; U-Mann-Whitney; *P<0,05

A constatação de diferença significativa entre as medianas da variável idade, demonstrada na Tabela 1, justifica a necessidade de uma nova análise corrigida por essa variável. Anulando o possível viés da idade, apresenta-se a Tabela 2, com médias, desvios padrões e comparações corrigidas pela idade, anulando o erro citado acima, possivelmente causado por ela e explicado por Goran et al. (2001), que aponta a puberdade como uma das variáveis que interfere na RI. Assim observa-se diferenças significativas para MC, IMC, GC, CC, LDL, TG, IR, HOMA.

TABELA 2 – Comparação de variáveis antropométricas e metabólicas entre Não Resistentes e Resistentes à Insulina corrigida pela idade

	NÃO RESISTENTES À INSULINA		RESISTENTES À INSULINA		P
	μ	DP	μ	DP	
Massa Corporal (kg)	54,3*	±2,3	68,6	±2,6	0,001
Estatura (cm)	146,8	±1,3	149,9	±1,5	0,16
IMC	24,6*	±0,8	29,9	±1,0	0,001
GC (%)	31,4	±1,1	32,8	±1,2	0,43
GC (Kg)	17,4*	±1,3	21,7	±1,5	0,04
CC (cm)	82,2*	±1,8	90,6	±2,0	0,005
PAS (mmHg)	111,0	±2,0	114,8	±2,2	0,22
PAD (mmHg)	73,1	±1,5	76,2	±1,7	0,19
PAM (mmHg)	85,7	±1,5	89,1	±1,7	0,16
CT (mg/dL)	156,6	±4,8	144,2	±5,3	0,10
HDL (mg/dL)	44,5	±1,1	43,0	±1,2	0,40
LDL (mg/dL)	96,4*	±4,3	77,2	±4,8	0,007
TG (mg/dL)	86,9*	±7,5	120,7	±8,4	0,006
GLI (mg/dL)	81,7	±1,5	85,1	±1,7	0,17
Insulina (mcU/mL)	8,3*	±1,7	20,3	±1,9	0,001
HOMA-RI	1,6*	±0,4	4,3	±0,5	0,001

M: média; DP: Desvio padrão; Valores estimados para IDADE = 11,0731; ANCOVA ajustada para IDADE;

*P<0,05

Entre as variáveis antropométricas, apenas Estatura e %GC não apresentaram diferenças significativas. Vale destacar esse interessante fenômeno observado aqui, quando os valores percentuais de gordura corporal não divergem de maneira significativa, enquanto a MC, o IMC, a GC e a CC, sim.

Já entre a PA e lipídeos, apenas o LDL e os TG apresentaram diferenças significativas entre os grupos Não Resistentes à Insulina e Resistentes à Insulina (p=0,007 e p=0,006; respectivamente).

Na Tabela 3, apresentamos a frequência, porcentagem de incidência segundo os pontos de cortes e a comparação entre gênero para IMC (Z-score), %GC, CC (Class Freedman), CT risco, HDL risco, LDL risco, TG risco e GLI class.

TABELA 3 – Percentuais e incidências em variáveis de gênero, antropométricas e metabólicas entre Não Resistentes e Resistentes à Insulina.

	NÃO RESISTENTES À INSULINA			RESISTENTES À INSULINA		P
		N	% Não resistentes	N	% Resistentes	
GENERO	Meninas	17	51,5%	14	51,9%	0,97
	Meninos	16	48,5%	13	48,1%	
IMC/idade (z-score)	Sobrepeso	08	24,2%	03	11,1%	0,32
	Obesidade	19	57,6%	16	59,3%	
	Obesidade Severa	06	18,2%	08	29,6%	
%GC	Normal	03	9,1%	03	11,1%	0,79
	Aumentado	30	90,9%	24	88,9%	
CC	Normal	12	36,4%	07	25,9%	0,38
	Aumentado	21	63,6%	20	74,1%	
CT	Normal	14	42,4%*	19	70,4%	0,03
	Alterado	19	57,6%	08	29,6%	
HDL	Normal	13	39,4%	09	33,3%	0,62
	Alterado	20	60,6%	18	66,7%	
LDL	Normal	22	66,7%*	25	92,6%	0,01
	Alterado	11	33,3%	02	7,4%	
TG	Normal	25	75,8%*	10	37,0%	0,002
	Alterado	08	24,2%	17	63,0%	
GLI	Normal	33	100,0%	25	92,6%	0,11
	Alterado	00	0,0%	02	7,4%	

IMC/idade Zscore: Índice de Massa Corporal de acordo com a idade; %GC: Percentual de Gordura Corporal segundo classificação; CC: Circunferência de Cintura segundo classificação de Freedmann; CT: Risco para Colesterol; TG: Risco para Triglicerídeos; GLI: Classificação segundo a Glicemia.

*P<0,05

Para o CT, LDL e TG observou-se diferenças significativas nas proporções entre Resistentes e Não Resistentes à Insulina apresentada, na Tabela 3. Os CTs apresentaram uma incidência de 57,6% alterados entre os Não Resistentes e 13,3 entre os Resistentes (Figura 1 e Figura 2). No caso do LDL, entre os indivíduos não resistentes, 33,3% apresentam LDL alterado ao passo que entre os resistentes a incidência foi de apenas 7,4%. Ambas as variáveis apresentaram diferença de incidência significativa (0,030 e 0,015 respectivamente).

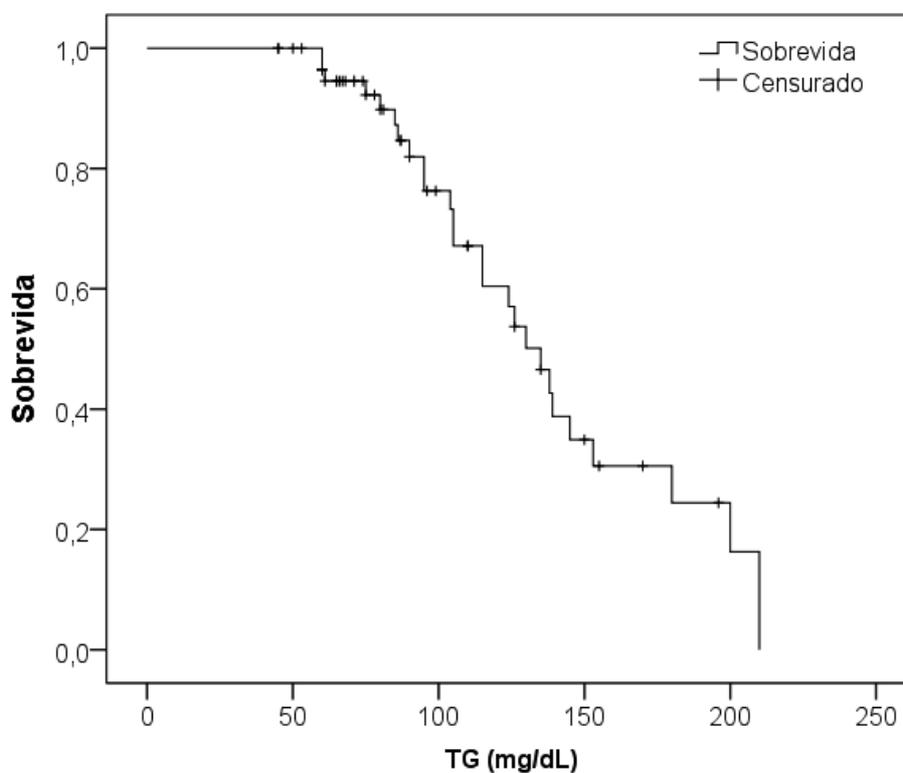
Os TG também apresentaram diferença significativa entre os grupos, destaca-se os 24,2% dos sujeitos que não eram resistentes à insulina e apresentavam TG alterado, em relação aos que faziam parte do grupo de Resistentes à Insulina, onde 63% também apresentavam TG alterado.

Com a análise de Regressão Logística Binária observamos que apenas TG apresentou efeito significativo, ou seja, é a única variável capaz de ser explicada pela RI independentemente de outras variáveis.

TABELA 4 - REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA

		OR	IC 95%		
RI	Não Resistente	Referência			
	Resistente	28,2	2,9	273,2	0,004

Abaixo é apresentado a estimativa da probabilidade de não encontrar um quadro de RI de acordo com os TG (Figura 1), representando de maneira decrescente, ou seja, quanto maior a taxa de TG (mg/dL) menor é a probabilidade de o indivíduo não apresentar RI.

FIGURA 1 – Estimativa de sobrevida de ausência de RI a partir dos TG.

A constatação da curva decrescente de sobrevida de RI a partir dos TG confirma a tendência de que há influência das alterações dos TG na RI e que quanto maior a taxa de TG, maiores são as chances desse indivíduo ser Resistente à Insulina.

5. DISCUSSÃO

A constatação da influência da idade sobre a RI (verificado na Tabela 1) pode ser amplamente discutida, levando-se em consideração não só a faixa etária, mas também outra variável, ignorada por esse estudo, o estágio púbere. Apesar do estágio púbere não ser determinado única e exclusivamente pela idade cronológica, estes apresentam correlação em diversos estudos (ROGEL, et al. 2007; MASSA, et al. 2006).

Compreendendo a correlação entre idade e puberdade é preciso compreendermos de que maneira ela pode determinar a RI ou não. Isso acontece porque também há associação entre a puberdade e o produto de resposta das células β , que são responsáveis por determinar a sensibilidade a insulina. A sensibilidade à insulina diminui na puberdade tanto em jovens obesos quanto nos eutróficos, porém, estudos sugerem que, em jovens obesos, a sensibilidade a insulina não é normalizada após a fase puberdade, diferente do ocorrido com eutróficos (BALL, et al. 2005; PINHAS-HAMIEL, et al. 2007) ratificando o estudo de Goran et al, (2001) que conclui que a RI apresenta fortes picos durante a fase de puberdade, o que pode influenciar pesquisas sobre o tema, com crianças e adolescentes. Além disso, a puberdade, em adolescentes obesos é capaz de influenciar não só na RI, mas muitas outras variáveis metabólicas consideradas de risco para a saúde (AGIRBASLI, et al. 2009).

Por esse motivo fez-se necessária a correção da análise de dados pela idade, e confirmou-se o que estava descrito na literatura (AGIRBASLI, et al. 2009; BALL, et al. 2005; GORAN, et al. 2001). Após correção pela idade (Tabela 2), foi possível perceber diferença significativa na comparação entre os grupos de Resistentes e Não Resistentes à Insulina para MC, IMC, GC, CC, LDL, TG, insulina e HOMA -IR.

A diferença significativa para a MC, o IMC e a GC (Tabela 2) entre resistentes e não resistentes à insulina corrobora com toda a revisão desse trabalho, indicando a forte influência entre RI e obesidade. Entender a obesidade como um processo inflamatório é primordial para a compreensão da possibilidade do desenvolvimento da resistência à insulina precocemente (UYSAL et. al, 1997). É consenso que a RI somada ao excesso de peso pode

ser resposta desse processo inflamatório onde há grande influência do metabolismo dos carboidratos e lipídeos (HSUE et. al, 2003; CHAVES et. al, 2012), além do que, segundo tais autores, há um efeito exercido na síntese de proteínas hepáticas que podem resultar na resposta anti-inflamatório do hormônio (DANDONA et. al, 2007).

A obesidade, que se apresenta mais elevada nos resistentes em relação aos não resistentes à insulina em três variáveis diferentes (MC, IMC e GC), leva a uma inflamação crônica no tecido adiposo e, conseqüentemente, na produção de adipocinas, ácidos graxos livres e mediadores inflamatórios que, finalmente, resulta no processo de resistência à insulina e pode levar ao quadro de Diabetes Mellitus tipo 2 (ODE et al. 2009).

As diferenças significativas de MC IMC e GC corroboram com outros estudos, como o de Gobato *et al* (2014), onde 79 adolescentes entre 10 e 18 anos foram avaliados e todos os indicadores de composição corporal utilizados pelos pesquisadores (%GC, IMC, Circunferência Abdominal e Gordura Subcutânea) apresentaram correlação significativa com a RI (0,346; 0,469; 0,428; e 0,388, respectivamente).

Sabe-se que a puberdade, fator de influência na RI e ignorado nesse estudo, amplamente discutido anteriormente, apresenta forte influência no crescimento de adolescentes. A interferência da puberdade na estatura ocorre a partir do PVC.

Entre os grupos deste estudo não foram apresentadas diferenças significativas para a estatura. O denominado estirão puberal ocorre de forma não linear e suscetível a diversas influências externas ou não, como a alimentação, ações psicossociais ou ambientais e hormônios envolvidos na puberdade (TANER, 1996). A ausência de diferenças significativas desta variável fortalece os achados deste trabalho.

Jovens obesos com RI apresentam uma distribuição de gordura anormal, fenômeno idêntico ao dos adultos (DAMIANI, et al. 2013). Pesquisa com jovens diabéticos (tipo 2) demonstrou que estes apresentam até 3 vezes mais gordura hepática do que os não diabéticos com o mesmo índice de massa corporal (CRE-GREEN, et al. 2012). Em nossa pesquisa não verificamos diferenças significativas no %GC, possivelmente pela grande diferença de MC entre os grupos.

A hipertensão é bastante preocupante em adultos, porém não apresenta grandes repercussões na população de crianças e adolescentes (STEBALINI NETO, et. al 2008). Ainda assim, no Brasil, estudos com crianças e adolescentes dos últimos anos apresentaram uma prevalência que pode chegar em até 23,6% da população (SBC; SCH; SBN; 2010).

Mesmo com a relação estabelecida na literatura para PA e RI (CRONTVED et. al, 2011), nós não encontramos diferenças significativas entre os grupos deste estudo. Entre as possíveis causas da não identificação desse fenômeno está a pouca idade dos sujeitos envolvidos. Estudo de Umbrich et. al (2011) indicam que é a partir dos 40 anos que se verificam aumento da prevalência de PA alterada em indivíduos de ambos o sexo e principalmente entre os com sobrepeso e/ou obesidade

Estudos realizados por Mascarenhas et. al (2015) apresentam informações sobre dislipidemias em diferentes fases de puberdade, onde foi possível observar que tanto CT quanto HDL diminuíram na fase final dela, em relação as outras fases. Nossos achados não apresentam diferença significativa entre resistentes e não resistentes à insulina em ambas variáveis. Mesmo assim literatura nos apresenta uma justificativa para a redução do HDL devido a RI, que deve-se a menor disponibilidade de apolipoproteínas e fosfolípidios provenientes da quebra dos quilomícrons e VLDL-c, que são usados para a formação da HDL-c (FRANSSEN et. al, 2011). Hipoteticamente, tal influência não foi diagnosticada neste trabalho devido a baixa faixa etária da população alvo.

A significância encontrada entre os grupos de Resistentes e Não Resistentes a Insulina para o LDL é contrária ao esperado (Tabela 2). Participantes desse estudo com RI apresentam LDL mais baixo, em relação aos não resistentes. Além do mais, ao aplicar corte para LDL alterado ou normal (Tabela 3), também foi verificada diferença significativa entre os grupos sendo mais prevalente o LDL elevado em não resistentes.

A proteína C reativa (PCR) é apresentada como justificativa para a elevação de LDL na presença de RI encontrada em outros estudos. O PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelo tecido adiposo, arterial e, principalmente, pelos hepatócitos e sua síntese elava-se rapidamente em resposta ao trauma, inflamação ou infecção (REXRODE, et al. 2003).

A PCR relaciona-se a homeostase vascular e, além de influenciar no aumento da captação de lipoproteínas de baixa densidade, ela também atua na redução da disponibilidade do óxido nítrico, e no estímulo à liberação de IL-6 e TNF- α (GORDAN et al, 2001). Estudos com adultos apresentam proporcionalidade nas alterações de risco de TG com LDL (XAVIER, et al. 2013; FORD, et al. 2009), diferente do verificado nessa pesquisa.

A hipótese levantada para a divergência entre nossa pesquisa e as citadas deve-se ao fato de que a PCR, responsável pelas alterações no LDL, é uma resposta a inflamação (obesidade) e, ao se tratar de crianças e adolescentes, pode ser cedo demais para verificar tal comorbidade. Além disso estudos sugerem que há elevação do LDL nas fases intermediárias da puberdade, seguido por sua redução nas fases finais. A diferença significativa para TG, tanto na tabela 2 quanto na 3, pode ser explicada devido ao processo fisiopatológico desencadeado pela RI, do qual discutiremos com mais afinco e auxílio de outras análises estatísticas, logo mais.

A inibição da sinalização do receptor da insulina pode levar tanto a RI quanto a Hipertensão Arterial (Fraga, et al. 2012), porém isso não pode ser reafirmado com as crianças participantes do presente trabalho (Tabela 2). Nós não encontramos correlação entre a RI e a PA (PAS, $p=0,22$; PAD, $p=0,19$; PAM, $p=0,16$). Isso vai a descontro a outros trabalhos (Pies et al. 2015), em hipótese por decorrência da idade dos sujeitos de pesquisa. Revisão realizada por Cheung (2012) aponta, entre outras coisas, associação entre PA e RI devido a ambas participarem de uma via comum que interagem e influenciam uma à outra.

Não é possível relatar diferenças entre os sexos masculino e feminino, entre resistentes e não resistentes a insulina na presente pesquisa, elemento que vai a descontro a outras pesquisas relevantes. Nelas foram apresentadas diferenças de RI de acordo com o sexo, onde o sexo feminino tende a ter maiores taxas ou prevalência de RI do que o masculino (20% para o sexo feminino e 12,2% para o sexo masculino na pesquisa de Androutsos et al. (2014); e 13,5% contra 8,6% na pesquisa de Budak et al, (2010). Os autores relacionam essa diferença de RI entre gêneros devido a alterações hormonais que ocorrem durante a puberdade (ANDROUTSOS et al. 2014, RANJANI et al. 2013, BUDAK et al. 2010, CARDOSO-SALDAÑA et al. 2010).

Ainda assim, existem pesquisas que corroboram com nossos resultados em relação ao gênero (tabela 3). Hirschler et al. (2009) não encontrou diferenças entre meninos e meninas em uma metaanálise realizada com 18 artigos de 13 países diferentes, isso após corrigir os dados segundo o desenvolvimento puberal. A literatura sugere que as diferenças entre meninos e meninas para RI podem estar relacionadas à faixa etária e ao estado puberal e não unicamente ao gênero. Estudo realizado por Chehuen et al, (2011) com 205 crianças e adolescente não apresentou diferença significativa entre gênero em quaisquer das variáveis estudadas, que incluíam a obesidade, a PA, a glicemia e a colesterolemia. Nossa hipótese inicial era de encontrar diferenças significativas na frequência de diversas anormalidades metabólicas entre resistentes e não resistentes à insulina. Ao analisarmos os dados, corrigindo-os de acordo com outras variáveis que pudessem causar interferência e/ou tratando-os com pontos de corte preestabelecidos pela literatura (Tabela 3), notamos que as diferenças significativas foram apenas para três variáveis, CT, LDL e TG, sendo que tanto CT quanto LDL alterados apresentaram-se com maior frequência entre os não resistentes à insulina (57,6% e 33,3%, respectivamente). Ao passo que os TG alterados são maiores entre os resistentes com a expressiva frequência de 63%.

Em hipótese, a alta frequência de indivíduos com CT e LDL alterados no grupo de não resistentes em relação aos resistentes, deve-se a variações no estágio de puberdade amplamente discutido ao longo desse texto.

Justifica-se as diferenças significativas de TG, tanto quanto a curva decrescente de sobrevivência de RI para TG na incapacidade da insulina em ativar de forma satisfatória a lipase lipoprotéica. Sua função seria a de hidrolisar os TG transportados pela lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c). Além disso, o acúmulo de gordura no fígado leva ao aumento de secreção da VLDL-c (FRANSSEN et. al, 2011).

Uma proteína com efeitos extras e intracelulares no metabolismo de lipídeos, conhecida como Apolipoproteína A5, está relacionada com o acúmulo de triglicerídeos hepáticos em pessoas obesas (RESS ET. AL, 2011), assim como no metabolismo de gorduras no tecido adiposo (Zheng et. al, 2012). Em sujeitos de 11 a 14 anos após subdivisão em grupos de acordo com a sensibilidade à insulina, verificou-se diferença significativa para os TG naqueles

com RI (SINAIKO ET AL, 2005), corroborando com os resultados obtidos nesse estudo.

Estima-se que 42% das crianças obesas apresentem algum tipo de dislipidemia (COOK, et al. 2011), valores próximos aos achados do presente estudo para TG (13,3% entre os não resistentes e 28,3% entre os resistentes). Pesquisa com 52 crianças encontrou 50% e 70,8% de incidência de hipertrigliceridemia, respectivamente, em meninos e meninas diagnosticados com síndrome metabólica (Fraga, et al. 2012).

Hipoteticamente, a variável de TG não é enviesada na ausência de informações sobre a puberdade dos participantes, pois, segundo Mascarenhas et. al (2015), em pesquisa com 662 adolescentes com idade entre 10 e 17 anos, não há diferenças significativas para TG entre os diferentes estágios de puberdade.

Entre os vieses deste estudo está a ausência de dados sobre os progenitores. Estudo realizado por Psyrogiannis et al, (2012) aponta que indivíduos filhos de pais diabéticos (diabetes mellitus tipo 2) apresentam maior RI e maior quantidade de TG, variável essa não observada em nosso estudo.

Há falta de consenso sobre qual o ponto de corte ideal na infância para o HOMA-IR, que pode variar de 2,1 a 5,56 (VAN DER AA et al, 2015). Essa alta variação apresenta-se como um desafio e viés no momento de discutir e comparar os dados de diferentes estudos.

6. CONCLUSÃO

Concluimos que a RI apresenta-se com influência para o desenvolvimento de dislipidemias nessa faixa etária, destacando-se os TG. Já para a PA não é possível concluir algum tipo de influência da RI na infância e adolescência. Ressaltamos que esse recorte transversal limita a visão sobre essas variáveis e um estudo longitudinal poderia descrever a real influência de variáveis como a PA associada a RI ao longo do tempo.

Não houve diferença significativa entre os níveis de obesidade (a partir do z-score) entre resistentes e não resistentes à insulina. Indicando que o nível de obesidade (sobrepeso, obesidade e obesidade extrema) não interferem na presença ou não de RI.

Das variáveis observadas nesse estudo, apenas três apresentaram alterações com diferenças significativas (CCT, LDL e TG) de prevalência entre os grupos de resistentes e não resistentes à insulina. Destas as mais frequentes nos não resistentes foram CT e LDL. Já no grupo de resistentes à insulina o TG foi o único a manifestar maior incidência.

Ainda nesse sentido, a curva decrescente de sobrevida (Figura 1) representa a influência dos Triglicerídeos sobre o quadro de RI. Isso reforça a afirmativa de que a hipertrigliceridemia correlaciona-se com um estado de RI em crianças e adolescentes acima do peso.

Para essa população e faixa etária observamos que a única alteração metabólica de risco decorrente da RI é a hipertrigliceridemia. Reconhecendo as possíveis outras alterações metabólicas ao longo da vida, afirmamos, hipoteticamente, que a hipertrigliceridemia é a primeira complicação metabólica que uma criança ou adolescente obeso e resistente à insulina virá a enfrentar.

Conhecer e desvendar melhor o fenômeno da RI na infância e adolescência é primordial para o tratamento das anormalidades que esse fenômeno pode causar ao ser humano. Os resultados encontrados podem e devem servir de subsídio para novas pesquisas e projetos de intervenção no tratamento do fenômeno.

7. REFERÊNCIAS

- AGGOUN, Y. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Pediatr. Res.*; 61, 653–659, 2007.
- AGIRBASLI, M.; AGAOGLU, N.B.; ORAK, N.; CAGLIOZ, H.; OCEK, T., POCI, N. Sex hormones and metabolic syndrome in children and adolescents. *Metabolism*; 58(9):1256–62, 2009.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Conference development on insulin resistance. *Dia Care*; 21:310–4, 1998.
- AMIEL, S.A.; SHERWIN, R.S.; SIMONSON, D.C. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.*; 315(4):215–9, 1986.
- ANDROUTSOS, O. ; MOSCHONIS, G. ; MAVROGIANNI, C. Identification of lifestyle patterns, including sleep deprivation, associated with insulin resistance in children: the Healthy Growth Study. *European Journal of Clinical Nutrition*; 68(3):344–349. doi: 10.1038/ejcn.2013.280, 2014.
- AUSTIN, M.A.; HOKANSON, J.E.; EDWARDS, K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.*; 81:7B-12B, 1998.
- BACK, G.I.; CARAMELLI, B.; PELLANDA, L.I. Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol* 85; (Supl 6):4–36, 2005.
- BALL, G.D.; WEIGENBERG, M.J.; CRUZ, M.L. Insulin sensitivity, insulin secretion and beta-cell function during puberty in overweight Hispanic children with a family history of type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond).*; 29(12):1471–7, 2005.
- BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; ÁREAS, J.A.G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2009.
- BECTON, L.J.; SHATAT, I.F.; FLYNN, J.T. Hypertension and obesity: epidemiology, mechanisms and clinical approach. *Indian J Pediatr.*; 79(8):1056-61, 2012.
- BERENSON, G.S.; SRINIVASAN, S.R.; BAO, W.; NEWMAN, W.P.; 3RD, T.R.E.; WATTIGNEY, W.A. Association between multiple cardiovascular risk

factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. **N Engl J Med.** 338 (23): 1650-6; 1998.

BORGES, C.R.; KÖHLER, M.L.K.; LEITE, M.L.; SILVA, A.B.F.; CAMARGO, A.T.; KANUNFRE, C.C. Influência da televisão na prevalência de obesidade infantil em Ponta Grossa, Paraná. **Cienc Cuid Saude**; 6(3): 305-311, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Hipertensão arterial sistêmica para o Sistema Único de Saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 58 p.

BUDAK, N.; ÖZTÜRK, A.; MAZICIOGLU, M.; YAZICI, C.; BAYRAM, F.; KURTOGLU, S. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance were the most common criteria in 12- to 19-year-old adolescents. **European Journal of Nutrition**; 49(4):219–225, 2010. doi: 10.1007/s00394-009-0066-2.

BURROWS, R.; LEIVA, L.; WEISTAUB, G.; CEBALLOS, X.; GATTAS, V.; LERA, L. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. **Rev Med Chile**: 135 (2): 174-181, 2007.

CALLE, E.E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and câncer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 579-591, 2004.

CALLE, E.E.; THUN, M.J. Obesity and câncer. **Oncogene**, v. 23, p. 6365-6378, 2004.

CAPRIO, S.; PLEWE, G.; DIAMOND, M.P. Increased insulin secretion in puberty: a compensatory response to reductions in insulin sensitivity. **J Pediatric**;114(6):963–7, 1989.

CARDOSO-SALDAÑA, G.C.; YAMAMOTO-KIMURA, L.; MEDINA-URRUTIA, A.; POSADAS-SÁNCHEZ, R.; CARACAS-PORTILLA, N.A.; POSADAS-ROMERO, C. Obesity or overweight and metabolic syndrome in Mexico City teenagers. **Archivos de Cardiología de Mexico**; 80(1):12–18, 2010.

CASERTA, C.A.; PENDINO, G.M.; ALICANTE, S. Body mass index, cardiovascular risk factors, and carotid intima-media thickness in a pediatric population in Southern Italy. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**; 51(2):216–220, 2010. doi: 10.1097/mpg.0b013e3181d4c21d.

CEBALLOS, L.T. Síndrome metabólico en la infancia. **An Pediatr (Barc)**;66:159-66, 2007.

CHEHUEN, M.R.; BEZERRA, A.I.L.; BARTHOLOMEU, T.; JUNQUEIRA, N.O.; REZENDE, J.A.S.; BASSO, L.; OLIVEIRA, J.A.; LEMOS, W.P.; TANI, G.; PRISTA, A.; MAIA J.A.R.; FORJAZ, C.L.M. Risco cardiovascular e prática de atividade física em crianças e adolescentes de Muzambinho/MG: influência do gênero e da idade. **Rev Bras Med Esporte**; 17(4):232-236, 2011.

CHEUNG, B.M.Y.; LI, C. Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? **Current Atherosclerosis Reports**, Philadelphia, v. 14, no.2, p.160-166, 2012.

CHIAVAROLI, V.; GIANNINI, C.; D'ADAMO, E.; GIORGIS, T.; TORELLO, M.; CHAVEZ, J.A.; SUMMERS, S.A. A ceramide-centric view of insulin resistance. **Cell Metab.**; 15(5):585-94, 2012.

CHISSINI, R.BC.; OLIVEIRA, C.L.; GIANNINI, D.T.; KUSCHNIR, M.C.C. Obesidade na infância e adolescência: associação da inflamação e resistência à insulina com alterações metabólicas. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro; 14(3):41-49, 2015. 10.12957.

COLEMAN, A.J.; STEEL, S.D.; ASHWORTH, M.; VOWLER, S.L.; SHENNAN, A. Accuracy of the pressure scale of sphygmomanometers in clinical use within primary care. **Blood Press Monit**; 10(4): 181–188, 2005.

COOK, S. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. **J. Pediatr.** 145, 427–430, 2004.

COOK, S.; KAVEY, R.E. Dyslipidemia and pediatric obesity. **Pediatr Clin North Am.**;58(6):1363-73, 2011.

CREE-GREEN, M.; TRIOLO, T. M.; NADEAU, K. J. Etiology of insulin resistance in youth with type 2 diabetes. **Curr Diab Rep**, 2012.

CRUZ, M.L.; GORAN, M.I. The metabolic syndrome in children and adolescents. **Curr Diab Rep.**; 4:53---62, 2004.

D'ORAZIO, N. Weight Loss in Obese Prepubertal Children: The Influence of Insulin Resistance. **Endocrine Research**, 38:1, 48-57, DOI: 10.3109/07435800.2012.713424.

DA SILVA, A.C.; ROSA, A.A. Blood pressure and obesity of children and adolescents association with body mass index and waist circumference. **Arch Latinoam Nutr.**;56:244–50, 2006.

DÂMASO, A.; GUERRA, R.L.F.; BOTERO, J.P.; PRADO, W.L. ETIOLOGIA DA OBESIDADE. In: DAMASO A. **Obesidade**; 3-15, 2003.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Diabetes mellitus tipo 2 na criança e no adolescente. **Pediatria Moderna**; 49(9), 2013.

DANDONA, P.; CHAUDHURI, A.; GHANIN, H. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. **Am J. Cardiol.**; 99(4):15-26, 2007.

D'ANNUNZIO, G.; VANELLI, M.; MESCHI, F.; PISTORIO, A.; CASO, M.; PONGIGLINE, C. The SIDEP Study Group. Valori normali di HOMA-IR in bambini e adolescenti: studio multicentrico italaiano. **Quad Pediatr.**;3:44, 2004.

- DEFRONZO, R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**; 58: 773-795, 2009.
- DESPRÉS, J.P.; LEMIEUX, I.; TCHERNOF, A.; COULLARD, C.; PASCOT, A.; LEMIEUX, S. Distribution et métabolisme des masses grasses. **Diabetes Metab**; 27(2):209-14, 2001.
- ENGELAND, A.; BJØRGE, T.; TVERDAL, A.; SØGAARD, A.J. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. **Epidemiology**; 15 (1): 79-85, 2004.
- FONSECA-ALANIS, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, p. 216-229, 2006.
- FONTES, C.F.L. **Diabetes**. In: POIAN, A.T.; CARVALHO-ALVES, P.C. **Hormônios e Metabolismo – Integração e Correlações Clínicas** 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 215:68, 2003.
- FORD, E.S.; LI, C.; ZHAO, G.; PEARSON, W.S.; MOKDAD, A.H. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. **Arch Intern Med**; 169(6):572-8, 2009.
- FOX, C.S.; MASSARO, J.M.; HOFFMANN, U. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. **Circulation**; 116(1): 39–48, 2007.
- FRAGA, P.L.; MARTINI-SANTOS, B.J.; SEVERINO, B.N.S.; OLIVEIRA, M. R.S.; FRANÇA, G.R. A interface entre o Diabetes Mellitus tipo II e a hipertensão arterial sistêmica: aspectos bioquímicos. **Cadernos UniFOA** , n. 20, p.1809-9475, 2012.
- FRANCISCHI, R.P.; PEREIRA, L.O.; LANCHI, J.R.A.H. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. **Rev. Paul. Educ. Fís.**; 15: 117-40, 2001.
- FRANSSSEN, R.; MONAJEMI, H.; STROES, E.S.G. Obesity and dyslipidemia. **Med Clin N Am.**; 95(5):893-902, 2011.
- FREEDMAN, D.S.; DIETZ, W.H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **Pediatrics**; 103(6): 1175-82, 1999.
- GINSBERG, H.N. New perspectives on atherogenesis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. **Circulation**; 106:2137-42, 2002.
- GOBATO, A.O.; VASQUES, A.C.J.; ZAMBON, M.P.; BARROS FILHO, A.A.; HESSEL, G.L. Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos. **Revista Paulista de Pediatria**; 32(1), 55-59, 2014.

GONÇALVES, V.S.S. **Prevalência de hipertensão arterial entre adolescentes escolares brasileiros: revisão sistemática e meta-análise.** 2015. XIV, 80f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) — Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

GOPINATH, B.; BAUR, L.A.; GARNETT, S.; PFUND, N.; BURLUTSKY, G.; MITCHELL, P. Body mass index and waist circumference are associated with blood pressure in preschool-aged children. **Ann Epidemiol.**;21:351–7, 2011.

GORAN MI, GOWER BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. **Diabetes**; 50:2444-50, 2001.

GRONTVED, A.; STEENE-JOHANNESSEN, J.; KYNDE, I. Association between plasma leptin and blood pressure in two population-based samples of children and adolescents. **J Hypertens.**; 29(6):1093-100, 2011.

GROSS, J.L.; NEHME, M. Detecção e tratamento das complicações crônicas do diabetes melito: consenso da sociedade brasileira de diabetes e conselho brasileiro de oftalmologia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.45, n.3, p.279-284. 1999.

GUEDES, D.P.; GUEDES, J.E.R.P. Atividade Física, Aptidão Cardiorrespiratória, Composição da Dieta e Fatores de Risco Predisponentes às Doenças Cardiovasculares. **Arq Bras Cardiol.**; 77:3, 2001.

HANNON, T.S.; JANOSKY, J.; ARSLANIAN, S.A. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. **Pediatr Res.**; 60(6):759–63, 2006.

HE, F.J.; MARRERO, N.M.; MACGREGOR, G.A. Salt and blood pressure in children and adolescents. **J. Hum. Hypertens.** 22; 4–11, 2008.

HEYWARD, V.H.; STOLARCZYK, L.M. **Avaliação da composição corporal.** São Paulo: Manole; 2000.

HILL, J.O. Understanding and addressing the epidemic of obesity: na energy balance perspective. **Endocr. Rev.**, v. 27, n. 7, p. 750-761, 2006.

HIRSCHLER, V.; MACCALLINI, G.; KARAM, C.; GONZALEZ, C.; ARANDA, C. Are girls more insulin-resistant than boys? **Clinical Biochemistry**; 42(10-11):1051–1056, 2009. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.002.

HSUEH, W.A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated and cardiovascular disease. **Am J Cardiol**; 92(4A):3, 2003.

HSUEH, W.A.; QUIÑONES, M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. **Am J Cardiol**; 92:10J-7J, 2003.

HUNTER, G.R.; LARA-CASTRO, C.; BYRNE, N.M. Weight loss needed to maintain visceral adipose tissue during aging. **Int. J. Body Comp. Res.**; 3:55–61, 2005.

IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares no Brasil (POF) 2008-2009**. Brasília: IBGE; 2010.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.*; 943162, 2014. doi: 10.1155/2014/943162

KHAMBALIA, A.Z.; DICKINSON, S.; HARDY, L.L.; GILL, T.; BAUR, L.A. A synthesis of existing systematic reviews and meta-analyses of school-based behavioural interventions for controlling and preventing obesity. *Obes Rev.*; 13:214–33, 2012.

KNOWLER, W.C.; BARRETT-CONNOR, E.; FOWLER, S.E.; HAMMAN, R.F.; LACHIN, J.M.; WALKER, E.A.; NATHAN, D.M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*; 346: 393-403, 2002.

KOUDA, K.; NAKAMURA, H.; FUJITA, Y.; OHARA, K.; IKI, M. Increased ratio of trunk to appendicular fat and increased blood pressure: Study of a general population of Hamamatsu children. *Circ J.*; 76:2848–54, 2012.

LAWES, C.M.; VANDER HOORN, S.; RODGERS, A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet.*; 371(9623):1513–8, 2008.

LI, W.C.; CHEN, I.C.; CHANG, Y.C.; LOKE, S.S.; WANG, S.H.; HSIAO, K.Y. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among. *Eur. J. Nutr.* Feb; 52(1):57-65, 2013. doi: 10.1007/s00394-011-0286-0.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R.; editors. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign (IL): Human Kinetics Books; 1988.

LUMENG, C.N.; DELPROPOSTO, J.B.; WESTCOTT, D.J. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*; 57(12):3239-46, 2008.

MASCARENHAS, L.P.G.; LEITE, N.; TITSKI, A.C.C.K.; BRITO, L.M.S.; BOGUSZEWSKI, M.C.S. Variability of lipid and lipoprotein concentrations during puberty in Brazilian boys. *J Pediatr Endocr Met*; 28(1-2): 125–131, 2015.

MASSA, M.; RÉ, A.H.N. **Características de Crescimento e desenvolvimento**. In: SILVA, L.R.R. **Desempenho Esportivo: treinamento com infância e adolescência**. Editora Phorte, São Paulo, p. 178- 186, 2006.

MATHEW, B.; PATEL, S.B.; REAMS, G.P.; FREEMAN, R.H.; SPEAR, R.M.; VILLARREAL, D. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*. Jul;334(1):23–30, 2007.

MATTHEWS, D.R.H.J. Homeostasis model assessment, insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. **Diabetologia**, New York, v. 28, p. 412-19, 1985.

MCCARTHY, H.D.; JARRETT, K.V.; CRAWLEY, H.F. The development of waist circumference percentiles in British children aged 5.0-16.9 y. **Eur J Clin Nutr**;55:902-7, 2001.

MOKHA, J.S.; SRINIVASAN, S.R.; DASMAHAPATRA, P.; FERNANDEZ, C.; CHEN, W.; XU, J. Utility of waist-to-height ratio in assessing the status of central obesity and related cardiometabolic risk profile among normal weight and overweight/obese children: The Bogalusa Heart Study. **BMC Pediatr**; 10:73, 2010.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. The nutrition transition in Brazil. **Eur J Clin Nutr**; 49:105-13, 1995.

MORAN, A.; JACOBS, J.R.D.R.; STEINBERGER J. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. **Diabetes**; 48(10):2039-44, 1999.

MOREIRA, M.C.; DA SILVA, E.F., SILVEIRA, L.L.; DE PAIVA, Y.B.; DE CASTRO, C.H.; FREIRIA-OLIVEIRA, A.H. High sodium intake during postnatal phases induces an increase in arterial blood pressure in adult rats. **Br. J. Nutr**. 112; 1923-1932, 2014. DOI: 10.1017/S0007114514002918

MUELLER, N.T.; PEREIRA, M.A.; BUITRAGO-LOPEZ, A. Adiposity indices in the prediction of insulin resistance in prepubertal Colombian children. **Public Health Nutr**; 16(2):248-255, 2013.

MUST, A.; STRAUSS, R.S. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**; 23 Suppl 2: S2-11, 1999.

NAVARRO, R. **Avaliação do Auto-Conceito de Pré-Escolares Obesos, em Três Escolas do Município de Dourados - MS**. Brasília, Brasil. 2007

NGUYEN, M.T.A. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via toll-like receptors 2 and 4 JNK dependent pathways. **The Journal of Biological Chemistry**. 282(48):35279-35292, 2007.

NOBRE, F. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina (Ribeirão Preto)**, vol. 46, n. 3, p. 256-72, 2013.

O'BRIEN, P.E.; DIXON, J.B. The extent of the problem of obesity. **Am J Surg**. Dec;184(6B):4S-8S, 2002.

ODE, K.L.; FROHNERT, B.I.; NATHAN, B.M. Identification and treatment of metabolic complications in pediatric obesity. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**;10(3):167-188, 2009. doi: 10.1007/s11154-009-9115-7.

OLIVEIRA, E.P.; SOUZA, M.L.A.; LIMA M.D.A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 4, p. 237-43, 2005.

OSBORN, O.; OLEFSKY, J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nat Med.**; 18(3):363-74, 2012.

PENAFORTE, F.R.O.; JAPUR, C.C.; DIEZ, R.W.; CHIARELLO, P.G. Perfil antropométrico e bioquímico, apetite e consumo alimentar ad libitum em mulheres obesas com e sem resistência a insulina. **Nutrire**; 38:98-98, 2013.

SANTOS, C.R.B.; PORTELLA, E.S.; AVILA, S.S.; LANZILLOTTI, H.S.; SOARES, E.A. Avaliação Nutricional de pacientes diabéticos tipo 2. **Rev Ciênc Méd.**;14(2):119-28, 2005.

PINHAS-HAMIEL, O.; LERNER-GEVA, L.; COPPERMAN, N.M. Lipid and insulin levels in obese children: changes with age and puberty. **Obesity** (Silver Spring); 15(11):2825–31, 2007.

PIRES, A.; MARTINS, P.; PAIVA, A.; PEREIRA, A.M.; MARQUES, M.; CASTELA, E. Circulating endothelial progenitor cells in obese children and adolescents. **J Pediatr** (Rio J); 91:560-6, 2015.

PRADO, W.L.; LOFRANO, M.C.; OYAMA, L.M.; DÂMASO, A.R. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Rev Bras Med Esporte**. Vol 15 N.5, set/out 2009.

PSYROGIANNIS, A.; KYRIAZOPOULOU, V.; SYMEONIDIS, A.; LEOTSINIDIS, M.; VAGENAKIS, A.G. Relative Iron "Overload" in Offspring of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A New Component in the Conundrum of Insulin Resistance Syndrome? **HORMONES**, 2(3):161-168, 2003.

RANJANI, H.; SONYA, J.; ANJANA, R.M.; MOHAN, V. Prevalence of glucose intolerance among children and adolescents in urban South India (ORANGE-2) Diabetes. **Technology & Therapeutics**. V.15(1):13–19, 2013. doi: 10.1089/dia.2012.0236.

REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 37, 1595–1607, 1988. doi: 10.2337/diab.37.12.1595

REAVEN, G.M.; BRAND, R.J.; CHEN, Y.D.; MATHUR, A.K.; GOLDFINE, I. Insulin resistance and insulin secretion are determinants of oral glucose tolerance in normal individuals. **Diabetes**;42:1324–1332, 1993.

REINEHR, T.; WUNSCH, R. Relationships between cardiovascular risk profile, ultrasonographic measurement of intra-abdominal adipose tissue, and waist circumference in obese children. **Clin Nutr.**; 29(1):24–30, 2010.

RESS, C.; MOSCHEN, A.R.; SAUSGRUBER, N.; TSCHONER, A.; GRAZIADEI, I.; WEISS, H.; SCHGOER, W.; EBENBICHLER, C.F.; KONRAD, R.J.; PATSCH, J.R. The role of apolipoprotein A5 in non-alcoholic fatty liver disease. **GUT**.; 60:985–991, 2011.

- REXRODE, K.M.; PRADHAN, A.; MANSOS, J.E. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Ann Epidemiol.**;13(10):674-82, 2003.
- RINALDI, A.E.M.; PEREIRA, A.V.; MACEDO, C.S.; MOTA, J.F.; BURINI, R.C. Contribuições das práticas alimentares e inatividade física para o excesso de peso infantil. **Rev Paul Pediatr**; 26(3): 271-277, 2008.
- RODRIGUES, N.A.; PEREZ, A.J.; CARLETTI, L.; BISSOLI, N.S., ABREU, G.R. Aptidão cardiorrespiratória e associações com fatores de risco cardiovascular em adolescentes. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. 429-435, 2007.
- RODRIGUES, T.C.; CANANI, L.H.; GROSS, J.L. Síndrome metabólica, resistência a ação da insulina e doença cardiovascular no diabetes tipo 2. *Revista de Atenção à Saúde*, v. 13, no 46, 2010;94(1):134-39.
- ROGEL, T.; ALVES, I.; FRANÇA, H.; VILARINHO, R.; MADUREIRA, F. Efeitos da Idade Relativa na Seleção de Talento no Futebol. **Revista Mackenzie de Educação Física e Esporte**, v.6, n.3, 171 – 178, 2007.
- ROLFE, E.L.; LOOS, R.J.F.; DRUET, C.; STOLK, R.P.; EKELUND, U.; GRIFFIN, S.J. Association between birth weight and visceral fat in adults. **Am J Clin Nutr**, p.1-6, 2010.
- RONNEMAA, T.; KNIP, M.; LAUTALA, P.; VIIKARI, J.; UHARI, M.; LEINO, A. Serum insulin and other cardiovascular risk indicators in children, adolescents and young adults. **Ann Med**; 23:67-72, 1991.
- ROSMOND, R. Aetiology of obesity: a starving after wind? **Obes Rev**; 5: 177-81, 2004.
- RYAN, A.S. Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. **Sports Med**, 30(5):327–346, 2000.
- SACKS, F.M.; SVETKEY, L.P.; VOLLMER, W.M.; APPEL, L.J.; BRAY, G.A.; HARSHA, D. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium collaborative research group. **N. Engl. J. Med.**; 344, 3–10, 2001. DOI: 10.1056/NEJM200101043440101
- SALVE, M. Obesidade e Peso Corporal: riscos e consequências. **Movimento & Percepção**, Espírito Santo de Pinhal. São Paulo. Vol.6, nº 8, 2006.
- SANTOS, C.R.B.; PORTELLA, E.S.; AVILA, S.S.; LANZILLOTTI, H.S.; SOARES, E.A. Avaliação Nutricional de pacientes diabéticos tipo 2. **Rev Ciênc Méd.**;14(2):119-28, 2005.
- SHAIBI, G.Q.; GORAN, M.I. Examining Metabolic Syndrome Definitions in Overweight Hispanic Youth: A focus on insulin resistance. **152(2):171–176**, 2008.

SHOELSON, S.E.; LEE, J.; GOLDFINE, A.B. Inflammation and insuline resistance. **J Clin Invest.** V. 116, n.7, p. 1793-1801, 2006.

SILVA, D.A.S.; ARAÚJO, F.L. **Obesidade infantil: etiologia e agravos à saúde.** Livro de Memórias do III Congresso Científico Norte-nordeste – CONAFF. [acesso em 21/05/2016] Disponível em: http://www.sanny.com.br/pdf_eventos_conaff/Artigo14.pdf.

SINAIKO, A.R.; STEINBERGER, J.; MORAN, A.; PRINEAS, R.J.; VESSBY, B.; BASU, S. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. **Circulation**; 111:1985-91, 2005.

SINHA, R.; FISCH, G.; TEAGUE, B. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. **N Engl J Med**; 346(11):802-10, 2002.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA / SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO / SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**; 95(1 supl.1): 1-51, 2010.

SPOLIDORO, J.V. ; PITREZ FILHO, M.L. ; VARGAS, L.T. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. **Clin Nutr.**; 32(1):93–97, 2013.

SRINIVASAN, S.R.; BAO, W.; WATTIGNEY, W.A.; BERENSON, G.S. Adolescent overweights associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Study. **Metabolism**; 45:235-40, 1996.

SRINIVASAN, S.R.; MYERS, L.; BERENSON, G.S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Study. **Diabetes**; 51:204–9, 2002.

STABELINI NETO, A. Hipertensão arterial na adolescência: associação com a aptidão cardiorrespiratória, o IMC e a circunferência da cintura. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 59-64, abr./jun. 2008.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; MACHANN, J.; SCHICK, F.; THAMER, C.; RITTIG, K. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. **Arch Intern Med.**;168:1609–16, 2008.

STRASSER, B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. New York Academy of Sciences; **Ann. N.Y. Acad. Sci.**;141–159, 2013.

STYNE, D.M. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. **Pediatr Clin North Am**; 48(4):823-53, 2001.

TANNER, J.N. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation

from birth to maturity. 2nd ed. Oxford: **Blackwell Scientific Publications**; 1962.

TAYLOR, S.A.; HERGENROEDER, A.C. Waist circumference predicts increased cardiometabolic risk in normal weight adolescent males. **Int J Pediatr Obes.**; 6(2):e307–e311, 2011. [PubMed: 21649469]

TOKMAKIDIS, S.P.; ZOIS, C.E.; VOLAKLIS, K.A.; KOTSA, K.; TOUVRA, A.M. The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. **Eur J Appl Physiol**, 92(4–5):437–442, 2004.

UENO, M. Regulation of insulin signalling by hyperinsulinaemia: role of IRS-1/2 serine phosphorylation and the mTOR/p70 S6K pathway. **Diabetologia**; 48(3):506-18, 2005.

ULBRICH, A.Z.; BERTIN, R.L.; STABELINI NETO, A.; BOZZA, R.; PIOLA, T.S.; CAMPOS, W. Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos. **Motriz**, Rio Claro, 2011; v.17 n.3, p.424-430.

UYSAL, K.T.; WIESBROCK, S.M.; MARINO, M.W.; HOTAMISLIGIL, G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNG-alpha function. **Nature**, 6651:610-614, 1997.

VALERIO G, IAFUSCO D, ZUCCHINI S, MAFFEIS C. Study-Group on Diabetes of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Abdominal adiposity and cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract.**;97:99–104, 2012.

VAN DER, A.A.M.P.; FAZELI FARSANI, S.; KNIBBE, C.A.J., DE BOER, A.; VAN DER VORST, M.M.J. Population-Based Studies on the Epidemiology of Insulin Resistance in Children. **Journal of Diabetes Research**; 362-375, 2015. doi:10.1155/2015/362375.

VOLP, A.C.P.; ALFENAS, R.C.G.; COSTA, N.M.B. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.**; 52(3): 537-49, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mortality and global health estimates: cause-specific mortality**. Geneva: WHO, 2013.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO JR, V. **Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose**. Sociedade Brasileira de Cardiologia; 101(4), 2013.

YOON, S.; ASSIMES, T.L.; QUERTERMOUS, T.; HSIAO, C.F.; CHUANG, L.M.; HWU, C.M. Insulin resistance: regression and clustering. **PLoS**, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0094129.

ZHENG, X.Y.; ZHAO, S.P.; YU, B.L.; WU, C.L.; LIU, L. Apolipoprotein A5 internalized by human adipocytes modulates cellular triglyceride content. **Biol Chem.**; 393:161–167, 2012.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K.G.; KAUFMAN, F.; TAJIMA, N.; SILINK, M.; ARSLANIAN, S.; WONG, G.; BENNETT, P.; SHAW, J.; CAPRIO, S. IDF Consensus Group: The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents – an IDF consensus report. **Pediatric Diabetes**;8:299-306, 2007.