UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

RELAÇÃO ENTRE MENARCA, MATURAÇÃO SEXUAL, LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS CORPORAIS EM ADOLESCENTES METABOLICAMENTE SAUDÁVEIS E NÃO SAUDÁVEIS

ANA CARLA LEOCADIO DE MAGALHÃES

RIO DE JANEIRO

2018

RELAÇÃO ENTRE MENARCA, MATURAÇÃO SEXUAL, LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS CORPORAIS EM ADOLESCENTES METABOLICAMENTE SAUDÁVEIS E NÃO SAUDÁVEIS

ANA CARLA LEOCADIO DE MAGALHÃES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós - graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Humana**.

Orientador: Prof. Dra. Andrea Ramalho
Co-orientador: Prof. Dra. Anna Paola Trindade Pierucci

Rio de Janeiro

Março, 2018

RELAÇÃO ENTRE MENARCA, MATURAÇÃO SEXUAL, LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS CORPORAIS EM ADOLESCENTES METABOLICAMENTE SAUDÁVEIS E NÃO SAUDÁVEIS

Ana Carla Leocadio de Magalhães

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS – GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO DO INSTTUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DE GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO HUMANA**.

Examinada por:

_____

Prof. Dra. Andrea Ramalho

_____

Prof. Dra. Anna Paola Trindade Pierucci

_____

Prof. Dra. Avany Fernandes Pereira

_____

Prof. Dra. Glorimar Rosa

_____

Prof. Dra. Andrea Cardoso de Matos

RIO DE JANEIRO, RJ- BRASIL

MARÇO, 2018

M188r

Magalhães, Ana Carla Leocadio de
Relação entre menarca, maturação sexual, leptina sérica e variáveis corporais em adolescentes metabolicamente saudáveis e não saudáveis / Ana Carla Leocadio de Magalhães. -- Rio de Janeiro, 2018.
122 f.

Orientadora: Andrea Ramalho.
Coorientador: Anna Paola Trindade Pierucci.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2018.

1. Menarca. 2. Maturação Sexual. 3. Leptina. 4. Composição Corporal . 5. Adolescentes. I. Ramalho, Andrea, orient. II. Pierucci, Anna Paola Trindade, coorient. III. Título.

AGRADECIMENTO

Durante a vida acadêmica passamos por momentos de angústias, noites sem dormir, sentimos medo e nos deparamos com barreiras que parecem insuperáveis! O engraçado é que, mesmo com tantas dificuldades, não desistimos! Continuamos caminhando rumo ao tão sonhado "título"! Título, assim mesmo, "entre aspas" porque com o tempo vamos percebendo que não é somente ele que importa! Sendo assim, não poderia deixar de agradecer àqueles que estiveram comigo ao longo de toda esta trajetória!

À Deus e ao meu pai que de lá de cima estão me acompanhando em todos os momentos! Tenho certeza que se o senhor Nei estivesse fisicamente presente, ele estaria batendo palmas para cada centímetro deste caminho que fosse conquistado. À ele, todo o meu amor, minha saudade e minha vontade de ser melhor!

À minha mãe, que me apoiou em toda a minha vida profissional, devo mais do que um agradecimento, devo um pedido de desculpas! Desculpe por todas as vezes que passava horas isolada no quarto, tentando escrever ou ler algum artigo, e por todas às vezes que fiquei de mau humor porque estava enrolada com tantas coisas pra fazer! Sem seu apoio, este momento não seria possível! Muito obrigada desde sempre por tudo que fez e faz por mim!

À pessoa que foi minha calmaria nesta caminhada, Jaldomir Miranda! Obrigada por todas as vezes que me ofereceu seu colo para que eu chorasse igual à uma criança de desespero, pelas vezes que você teve paciência quando eu ficava estressada e por tudo que você fez por mim durante este período! Muito obrigada por ser tão especial! Eu amo você da forma mais espontânea e alegre que alguém pode amar alguém!

À minha orientadora, Andrea Ramalho, que tem toda a minha admiração e meu respeito! Ela, que esteve sempre disponível para qualquer dúvida ou dificuldade que eu tivesse, independentemente de dia, hora, mês! Mil "obrigadas" nunca serão suficientes para agradecer o quanto você merece, Andrea! Eu sou muito sua fã! Muito obrigada mesmo!

Às minhas amigas, Carina, Caroline, Desirée, Fabiana, Fernanda, Isabela, Marcela e Renata, que compreenderam todas as vezes que eu não pude encontrá-las ou responder uma mensagem porque tinha "um monte de coisas da dissertação pra fazer"!

À minha coorientadora, Anna Paola, pelas contribuições para que a dissertação fluísse!

Às colegas do NPqM, por sempre me ajudarem cada vez que eu tentava entender sobre análise estatística!

Por fim, obrigada à todos que contribuíram para que fosse possível concretizar este trabalho.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGN/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Humana**.

RELAÇÃO ENTRE MENARCA, MATURAÇÃO SEXUAL, LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS CORPORAIS EM ADOLESCENTES METABOLICAMENTE SAUDÁVEIS E NÃO SAUDÁVEIS

Ana Carla Leocadio de Magalhães

Março, 2018

Orientador: Prof. Dra. Andrea Ramalho

Co-orientador: Prof. Dra. Ana Paola Trindade Pierucci

RESUMO

Introdução: A adolescência caracteriza-se por intensas modificações hormonais e na composição corporal, devido à maturação sexual e menarca, que podem associar-se ao fenótipo metabólico não saudável e contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na idade adulta. **Objetivo:** Avaliar a associação entre idade da menarca, maturação sexual, leptina sérica e variáveis corporais com fenótipo metabolicamente saudável (MS) e metabolicamente não saudável (MNS), em adolescentes do sexo feminino, de diferentes classes de IMC. **Métodos:** Estudo observacional e transversal constituído por adolescentes do sexo feminino, atendidas no Centro de Referência do Adolescente, em Macaé, Rio de Janeiro. Foram coletadas informações sobre o estágio de maturação sexual e idade da menarca a partir da auto declaração das participantes, sendo considerada menarca precoce (MP), quando a primeira menstruação ocorreu até os 11 anos de idade, menarca normal (MN), entre 12 e 14 anos, e menarca tardia (MT), após os 15 anos de idade. Para avaliação das variáveis corporais, mensurou-se massa corporal, estatura, perímetro da cintura

(PC), dobras cutâneas triciptal (DCT) e subescapular (DCS) e perímetro do braço (PB). Foram calculados o índice de massa corporal (IMC), relação cintura/estatura (RCE), ,perímetro muscular do braço (PMB), área de gordura do braço (AGB), somatório das DCT e DCS (∑DCT,DCS), massa de gordura (MG), massa magra (MM), percentual de gordura corporal (%G), percentual de massa magra (%MM) e o índice de adiposidade visceral (IAV). Mensurou-se a pressão arterial e as concentrações séricas de triglicerídeos (TG), Lipoproteína de alta densidade (HDL–c), glicemia e leptina. As adolescentes foram classificadas em MS e MNS, de acordo com os critérios estabelecidos *pelo National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), ajustado para crianças e adolescentes. **Resultados:** Participaram do estudo 139 adolescentes, sendo 18% MNS (n=25). Observou-se que nenhuma adolescente encontrava-se na fase pré-púbere de maturação sexual de mamas e pelos pubianos. Quando considerados os fenótipos metabólicos, 64% (n=13) das MNS estavam na fase púbere de maturação sexual de pelos pubianos (p=0,32) e 52% (n=13) no mesmo período, quando considerada a maturação sexual de mamas (p=0,02). Ao analisar a idade da menarca, foi encontrada maior prevalência de MP no grupo MNS (60%, p=0,04), MN entre as MS (62,3%, p=0,04) e nenhuma adolescente apresentou MT. Observou-se que aquelas que tiveram MP, eram mais jovens, apresentavam obesidade grave e elevadas concentrações séricas de leptina, assim como as MNS. Ao avaliar a associação entre IMC e os fenótipos metabólicos, notou-se que 28% do grupo MNS eram eutróficas e que 20,2%, 6,1% e 4,4% das MS apresentavam sobrepeso, obesidade e obesidade grave, respectivamente. As adolescentes MS possuíam médias significativamente menores da maioria das variáveis corporais avaliadas, quando comparadas às MNS, inclusive de PMB (25,44 ± 3,44, 30,68 ± 5,24; p<0,01, respectivamente). Observou-se menor média de IAV entre as MS, porém não foi encontrada diferença estatisticamente significativa em relação às MNS (2,79 ± 2,16, 3,11 ± 1,50; p=0,80, respectivamente).Quando consideradas as diferentes classes de IMC, notou-se associação significativa entre algumas variáveis corporais e o fenótipo MNS, tais como RCE (p=0,02), DCT (p<0,01), ∑DCT,DCS (p<0,01) e PB (p<0,01). **Conclusão:** Os achados deste estudo destacam a importância da identificação do fenótipo MNS, na fase pediátrica ou ainda que durante a adolescência, pois este perfil metabólico associa-se à maturação sexual de mamas e de reconhecidos fatores de risco para complicações cardiometabólicas na idade adulta, tais como MP, inadequação de variáveis corporais e concentrações séricas de leptina.

RELATIONSHIP BETWEEN MENARCA, SEXUAL MATURATION, SERUM LEPTIN AND CORPORATE VARIABLES IN METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY ADOLESCENTS

Ana Carla Leocadio de Magalhães

Março, 2018

Advisors: Andrea Ramalho (Ph.D)
Ana Paola Trindade Pierucci (Ph.D)

ABSTRACT.

Introduction: Adolescence is characterized by intense hormonal changes and body composition due to sexual maturation and menarche, which may be associated with the metabolically unhealthy phenotype and contribute to the development of cardiometabolic diseases in adulthood. **Objective:** To evaluate the association between menarche age, sexual maturation, serum leptin and metabolically healthy (MH) and metabolically unhealthy (MU) phenotypes in female adolescents from different class of BMI. **Methods:** Observational and cross-sectional study of female adolescents, attended at the Adolescent Reference Center, in Macaé, Rio de Janeiro. Information about the stage of sexual maturation and age of menarche was collected from the self-declaration of the participants, being considered early menarche (EM), when the first menstruation occurred until 11 years of age, normal menarche (NM), between 12 and 14 years, and late menarche (LM) after the age of 15 years. Body mass, height, waist circumference (WC), triceps skinfolds (TSF) and subscapular skinfolds (SSF) and arm circumference (AC) were measured to evaluate body variables. Body mass index (BMI), waist / height ratio (WHR), arm muscle circumference (AMC), arm fat area (AFA), sum of TSF and Ssf (ΣTSF, SSF) (%), percentage of lean mass (% LM) and visceral adiposity index (VAI). Blood pressure and serum triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), glycemia and leptin levels were measured. Adolescents were classified as MH and MU, according to National Cholesterol Education Program for Adults and Adolescents criteria (NCEP-ATP III), adjusted for children and adolescents. **Results:** One – hundred thirty-nine adolescents participated in the study, of which 18% were MU (n = 25). It was

observed that no adolescent was in the pre-pubertal stage of sexual maturation of breasts and pubic hair. 64% (n = 13) of MU were pubertal stage sexual maturation of pubic hair (p = 0.32) and 52% (n = 13) in pubertal stage sexual maturation of breasts (p = 0.02). There was a higher prevalence of EP in the MU group (60%, p = 0.04), NM in MH (62.3%, p = 0.04) and no adolescent had LM. The adolescents with EM, were younger, had severe obesity and high serum concentrations of leptin, as well as MU. It was observed that 28% of the MU group were eutrophic and 20.2%, 6.1% and 4.4% of the MH were overweight, obese and severely obese, respectively. MH adolescents had significantly lower averages of most of the body variables evaluated when compared to MU, including AMC (25.44 ± 3.44, 30.68 ± 5.24, p <0.01, respectively). There was a lower mean VAI among MH, but no statistically significant difference was found in relation to the MU (2.79 ± 2.16, 3.11 ± 1.50, p = 0.80, respectively). It was observed a significant association between some variables and the MU phenotype, such as WSR (p <0.02), TSF (p <0.01), ΣTSF, SSF (p <0.01), and AC (p <0.01). **Conclusions:** The findings of this study highlight the importance of identifying the MNS phenotype in the pediatric phase or even during adolescence, since this metabolic profile is associated with sexual maturation of breasts and recognized risk factors for cardiometabolic complications in adulthood, such as MP, inadequate body variables and serum leptin concentrations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO..... 13
2. REFERENCIAL TEÓRICO..... 16
   2.1. FENÓTIPO METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL..... 16
   2.2. VARIÁVEIS CORPORAIS PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ADOLESCÊNCIA..... 17
   2.3. MATURAÇÃO SEXUAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ADOLESCÊNCIA. 20
   2.4. LEPTINEMIA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS..... 22
3. JUSTIFICATIVA..... 25
4. OBJETIVOS..... 26
   4.1 – OBJETIVO GERAL..... 26
   4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... 26
5. MATERIAIS E MÉTODOS..... 27
   5.1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO..... 27
   5.2 – SUJEITOS DA PESQUISA..... 27
   5.2.1 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO..... 27
   5.2.2 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO..... 27
   5.3 – COLETA DE DADOS..... 27
   5.4 – VARIÁVEIS OBTIDAS NO ESTUDO..... 28
   5.4.1 – VARIÁVEIS CLÍNICAS..... 28
   5.4.2 – VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS..... 29
   5.4.3 – VARIÁVEIS LABORATORIAIS..... 32
   5.5 – CLASSIFICAÇÃO METABÓLICA DAS ADOLESCENTES..... 33
   5.6 – ANÁLISE ESTATÍSTICA..... 33
   5.7 – ASPECTOS ÉTICOS..... 33
6. RESULTADOS..... 35
   6.1 – ARTIGO 1..... 35
   6.2 – ARTIGO 2..... 56
7. CONCLUSÃO..... 79
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 81
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 82
10. ANEXOS..... 93

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%G	**Percentual de gordura corporal**
%MM	**Percentual de massa magra**
∑DCT, DCS	**Somatório de dobras cutâneas triciptal e subescapular**
AGB	**Área de gordura do braço**
BRIO	***Basic Robotic Immunoassay Operator***
CEP	**Comitê de ética em pesquisa**
CNS	**Conselho Nacional de Saúde**
CONEP	**Comitê Nacional de Ética em Pesquisa**
CRA	**Centro de Referência do Adolescente**
DBC	***Diagnostic Biochem Canada***
DCS	**Dobra cutânea triciptal**
DCT	**Dobra cutânea subescapular**
DCVs	**Doenças cardiovasculares**
DM	**Diabetes Melitus**
ELISA	**Enzyme-linked immune absorbent assay**
FAPERJ	**Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro**
FR	**Folha de rosto**
FSH	**Hormônio folículo esimulante**
GnRH	**Hormônio Liberador de Gonadotrofina**
HAS	**Hipertensão arterial sistêmica**
HDL- c	**High density lipoprotein cholesterol**
HOMA	**Homeostastisc Model Assessment**
HUCFF	**Hospital Universitário Clementino Fraga Filho**
IAV	**Índice de adiposidade visceral**
ICES	**Instituto do Coração Edson Saad**
IDF	***International Diabetes Federation***
IL-6	**Interleucina 6**
IMC	**Índice de massa corporal**
INJC	**Instituto de Nutrição Josué de Castro**
LDL-c	**Low density lipoprotein cholesterol**
LH	**Hormônio Luteinizante**
MG	**Massa de gordura**
MLG	**Massa livre de gordura**
MM	**Massa magra**

MN	**Menarca normal**
MNS	**Metabolicamente não saudáveis**
MP	**Menarca precoce**
MS	**Metabolicamente saudáveis**
MS	**Ministério de Saúde**
MT	**Menarca tardia**
NCEP-ATP III	***National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III***
NPQM	**Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes**
NPY	**Neuropeptídio Y**
OMS	**Organização Mundial de Saúde**
ONG	**Organização não-governamental**
PA	**Pressão arterial**
PB	**Perímetro do braço**
PC	**Perímetro da cintura**
PENSA/RIO	**Apoio ao Estudo de Temas Relevantes e Estratégias para o Rio de Janeiro**
PMB	**Perímetro muscular do braço**
RCE	**Relação cintura/estatura**
SBC	**Sociedade Brasileira de Cardiologia**
SBP	**Sociedade Brasileira de Pediatria**
SEMUSA/PMM	**Secretaria Municial de Saúde da Prefeitura de Macaé**
SM	**Síndrome Metabólica**
TAV	**Tecido adiposo visceral**
TCLE	**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**
TG	**Triglicerídeos**
TNF- α	**Fator de necrose tumoral alfa**
UFRJ	**Universidade Federal do Rio de Janeiro**
WHO	**World Health Organization**

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDA

cm	**Centímetros**
cm^2	**Centímetro ao quadrado**
g/mm^2	**Gramas por milímetro ao quadrado**
kg/m^2	**Quilogramas por metro quadrado**
mg/dL	**Miligramas por decilitro**
Mm	**Milímetro**
mm hg	**Milímetros de mercúrio**
ng/mL	**Nanogramas por mililitros**

1. INTRODUÇÃO

A adolescência compreende o período de transição entre a infância e a idade adulta, em que ocorrem intensas modificações físicas e psicossociais, que podem contribuir para o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas na vida adulta (SERRANO et al, 2010; MIRANDA et al, 2014).

Tais mudanças podem ser influenciadas por fatores ambientais, como alimentação e prática de atividade física, e por fatores biológicos, com destaque para ação de hormônios como estradiol, hormônio do crescimento, hormônio do crescimento semelhante à insulina e testosterona, secretados de acordo a maturação sexual dos indivíduos (CINTRA et al., 2013; FUGUNAKA et al., 2013).

Durante a puberdade estes hormônios apresentam importante função no que se refere ao ganho de massa corporal e, em adolescentes do sexo feminino, esta ação adquire maior importância uma vez que é observada estreita relação entre adiposidade e menarca (BENEDET et al, 2014).

Na população brasileira, a média de idade de ocorrência da primeira menstruação é de, aproximadamente, 12 anos, entretanto, nas últimas décadas, tem sido percebido que as adolescentes estão apresentando menarca cada vez mais precocemente (CASTILHO et al, 2012).Este cenário torna-se preocupante visto que a menarca precoce (MP) pode ser fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM), síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (DCVs) na idade adulta (DAY et al., 2015; MO-OH et al., 2012). Acredita-se que, dentre os fatores associados à antecipação da ocorrência da primeira menstruação, encontram-se o aumento da prevalência de obesidade na infância e as elevadas concentrações séricas de leptina, entretanto, esta relação causal ainda não é bem esclarecida (DONOSO et al., 2010; THANKAMONY et al., 2012; GAVELA-PEREZ et al, 2016).

A leptina é um hormônio produzido por células do tecido adiposo, sendo considerada uma das principais responsáveis pelo equilíbrio energético. Esta adipocinaé capaz de influenciar a termogênese, lipólise e inibir a ação do neuropeptídio Y (NPY), responsável por estimular a ingestão de alimentos (MANTZOROS et al., 2011; ACKEL – D'ELIA et al., 2014; SUDER et al., 2015).Em indivíduos com excesso de massa corporal, as concentrações séricas deste hormônio apresentam-se elevadas, provocando um quadro de hiperleptinemia que pode contribuir para o desenvolvimento de DCVs (SOLIMAN et al., 2012).

Neste sentido, é válido ressaltar que, recentemente, tem sido discutido acerca de indivíduos com obesidade que não apresentam alterações cardiometabólicas, sendo, denominados “obesos metabolicamente saudáveis”, enquanto alguns sujeitos, considerados eutróficos pelo índice de massa corporal (IMC), apresentam perfil metabólico de risco para doenças cardiometabólicas, sendo, portanto, considerados “eutróficos metabolicamente não saudáveis” (CONUS et al., 2004; KARELIS et al., 2004).

Há na literatura diversos estudos que visam identificar a prevalência de indivíduos “metabolicamente saudáveis” (MS) e “metabolicamente não saudáveis” (MNS)(DING et al, 2015; BERVOETS; MASSA; 2016), contudo, observa-se que a freqüência de sujeitos com estes fenótipos varia de acordo com o critério de classificação utilizado (BLUHER; SCHWARZ, 2014).

Neste cenário, destaca-se o *National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), empregado com frequência em estudos epidemiológicos (KIM; SO, 2016; LIND; ÄRNLÖV; LAMPA, 2017), no qual são considerados MNS os sujeitos que apresentam alterações em, no mínimo, três dos seguintes componentes: perímetro da cintura (PC), pressão arterial (PA), concentrações séricas de glicose, triglicerídeos (TG) e de colesterol de lipoproteína de alta densidade (do inglês,*High density lipoprotein colesterol*- HDL-C) (SANTOS et al., 2009; PONKHAREL et al., 2014).

Dentre estes componentes, acredita-se que o aumento do PC é um dos fatores mais relacionados ao perfil MNS (REINEHR et al., 2015). Este índice antropométrico, assim como o IMC, o percentual de gordura corporal (%G), perímetro do braço (PB), relação cintura/estatura (RCE) e relação cintura/quadril (RCQ), são frequentemente utilizados para verificar a associação entre a composição corporal e o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas (BAUER et al., 2014; WEBER et al., 2014).

Além destas variáveis clássicas, recentemente, tem sido encontrados na literatura estudos que utilizam outros parâmetros corporais para avaliação do risco de SM, DM e hipertensão arterial sistêmica (HAS), como o índice de adiposidade visceral (IAV) (OLIVEIRA et al, 2017; WANG et al, 2017; WU et al, 2017), entretanto, são escassos os dados existentes sobre a relação entre esta ferramenta e fenótipos MS e MNS.

As modificações hormonais e na composição corporal que ocorrem durante a adolescência, sobretudo no sexo feminino devido à maturação sexual e menarca, justificam a necessidade de elaboração de estudos que contribuam para a prevenção do desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na idade adulta. Para tal, faz-se necessário considerar os

fenótipos MS e MNS visto que há sujeitos que, embora sejam considerados saudáveis pelo IMC, podem apresentar perfil metabólico de risco para futuras complicações de saúde na vida adulta.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1- FENÓTIPO METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL

A obesidade é uma doença de origem multifatorial que está associada ao desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólico (FARIA et al., 2012). Nas últimas décadas, sua prevalência tem aumentado consideravelmente em países em desenvolvimento como o Brasil (CINTRA et al., 2013), sobretudo entre crianças e adolescentes, sendo já considerada um problema de saúde pública (WAHL et al., 2012).

Geralmente, utiliza-se o IMC para classificar os indivíduos em obesos ou eutróficos, no entanto este critério não é capaz de refletir as alterações cardiometabólicas que podem estar presentes nestes grupos (LOPEZ – GARCIA et al., 2016). Desta maneira, é possível que haja indivíduos considerados obesos, mas que não apresentam anormalidades metabólicas e, em contrapartida, pessoas que apresentam o IMC dentro da normalidade, mas com um estado metabólico desfavorável, denominados “obesos MS” e “eutróficos MNS”, respectivamente (MATHEW; FARR; MANTZOROS, 2016).

Estes fenótipos têm sido descritos recentemente na literatura (BLUER; SCHWARZ, 2014), entretanto são desconhecidos os fatores que podem estar relacionados ao seu surgimento. De acordo com Karelis et al., (2004) a quantidade de tecido adiposo visceral e o tempo de exposição à obesidade são componentes que podem estar associados à obesidade MS, enquanto que as anormalidades relacionadas à composição corporal e a distribuição de gordura, podem estar associados à eutrofia MNS.

Apesar disso, estudos mostram uma prevalência de 10 a 30% de adultos com obesidade MS, entre 6 – 36% de crianças e adolescentes com obesidade MS (ORTEGA et al., 2015) e de aproximadamente 20% de eutróficos MNS (LOPEZ – GARCIA et al., 2016). Entretanto, é válido dizer que nem todos os indivíduos classificados como MS permanecem dessa forma com o decorrer dos anos. Segundo Samocha – Bonetet al. (2014), 30% destes sujeitos podem tornar-se MNS em um período de cinco a dez anos devido ao envelhecimento.

Tem sido visto que a prevalência de indivíduos MS e MNS varia de acordo com os critérios utilizados para definição destes fenótipos. Contudo, não há ainda padrão específico sendo utilizado, com alguns autores considerando a resistência à insulina para esta classificação, enquanto outros consideram inadequações de algumas variáveis relacionadas à SM (KARELIS et al., 2004; BLUER; SCHWARZ, 2014; DING et al., 2015).

Em estudo realizado por Camhi et al., (2013), foram classificados como MS os indivíduos com obesidade que apresentavam menos do que duas alterações cardiometabólicas, quando consideradas as concentrações séricas de TG, glicose, HDL-c e a pressão sanguínea. Em sua amostra, foi encontrada a prevalência de obesidade MS em 68% dos adolescentes, 54% dos adultos de 19 – 44 anos e em 24% dos adultos de 45 – 85 anos de idade.

Em estudo realizado por Pimentel et al., (2015) com 258 adultos obesos, a classificação em MS e MNS foi realizada de acordo com dois critérios: NCEP ATPIII e *Homeostastisc Model Assessment* (HOMA). Para o primeiro, houve prevalência de 70,9% obesidade MS na amostra total e para o segundo, 72,1%.

Dentre os diversos métodos utilizados para identificar fenótipos MS e MNS, o NCEP-ATPIII é um dos mais utilizados, principalmente, para a população de crianças e adolescentes uma vez que existem versões elaboradas especificamente para estas faixas etárias (RAMLI et al., 2013; SHAHARYAR et al., 2015). Neste método são considerados MNS os sujeitos que apresentam mais do que três das seguintes anormalidades cardiometabólicas: Perímetro da cintura ≥ percentil 90; TG ≥ 150 mg/dL; HDL-c ≤ 50 mg/dL (meninas); HDL-c ≤ 40 mg/dL (meninos); Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e PA ≥ percentil 90 (MARCARINI; MENDES, 2013).

2.2- VARIÁVEIS CORPORAIS PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ADOLESCÊNCIA

A associação entre alterações antropométricas e na composição corporal com o desenvolvimento de fatores de risco para DCVs tem sido bastante pesquisada através da análise de métodos de avaliação antropométrica como IMC, a análise %G, a mensuração do PC, do PB, da RCE e RCQ, entretanto, a literatura ainda é muito controvérsia no que diz respeito a este assunto (DANTAS et al., 2015).

O IMC é frequentemente utilizado uma vez que apresenta uma forte associação com fatores de risco cardiometabólicos tais como os lipidemia, a pressão sanguínea e as concentrações de insulina (FREEDMAN et al., 2015), além de ser uma ferramenta de fácil aplicação e baixo custo financeiro (MORAIS;VEIGA, 2014). No entanto, por ser um índice calculado somente com as variáveis de massa corporal e a estatura, este método é incapaz de identificar se o excesso de massa corporal se associa-se ao aumento da gordura ou da massa livre de gordura corporal (ARISTIZABAL et al., 2015).

Em estudo realizado por Oliveira et al. (2016) em que foram analisados 403 adolescentes, de 10 a 14 anos de idade, de ambos os sexos, o aumento do IMC no sexo feminino foi relacionado ao maior %G, MG e IMC, enquanto que no sexo masculino, o IMC elevado esteve associado a maior massa livre de gordura.

Considerando tal limitação do IMC, muitos autores recomendam a análise do %G por meio de métodos como mensuração de dobras cutâneas ou bioimpedância elétrica, utilizando pontos de corte que variam de 20 a 25% para o sexo masculino e de 30 a 37% para o sexo feminino (FREEDMAN et al., 2013; KRUGER et al., 2015). De acordo com Santos et al. (2016), esta variável corporal é capaz de indicar alterações cardiometabólicas como elevada PA, concentrações séricas de glicose e insulina, além de um perfil lipídico alterado.

Em estudo realizado por Wu et al. (2016), com 500 meninos e meninas, de 13 a 15 anos de idade, o %G foi positivamente associado a pressão arterial sistólica e diastólica, TG, colesterol total e LDL-c.

Embora os métodos anteriormente citados apresentem associação com fatores de risco para DCVs, o PC é considerado um dos melhores preditores de desenvolvimento de tais enfermidades uma vez que é uma medida capaz de analisar a distribuição da gordura corporal, visceral e a adiposidade central (DIAS et al., 2013; VELÁSQUEZ- RODRÍGUEZ et al., 2014). Contudo, não é ainda estabelecido um ponto de corte padronizado para esta variável antropométrica, sendo muitas vezes utilizado os percentis 75 e 90 para representar o excesso de adiposidade entre os indivíduos (BAUER et al., 2014).

A elevação do PC tem sido associada ao aumento da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arteiral diastólica (PAD), bem como observa-se no estudo de Burgos et al. (2013), em que foram analisadas 1950 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, onde verificou-se que para cada unidade de PC houve um aumento de 0,2 mmHg na PAS).

Em concordância com os autores, Moraes e Veiga (2014) demonstraram associação positiva entre PC e PA, além de associação com alterações nas concentrações séricas deTG e LDL-c para adolescentes brasileiros, que apresentavam PC maior ou igual ao percentil 90.

Em estudo realizado por Khoury et al. (2012), verificou-se que adolescentes considerados eutróficos pela classificação do IMC apresentavam alterações em relação ao PC, apesar de não apresentarem perfil lipídico inadequado ou pressão arterial elevada. No entanto, tendo em vista a associação desta variável com alterações cardiometabólicas, a análise desta medida antropométrica deve ser considerada em indivíduos eutróficos, com sobrepeso ou obesidade.

A relação cintura/estatura (RCE) é outro índice antropométrico que vem sendo associado ao risco cardiometabólico a partir da adiposidade central. Entretanto, possui como vantagem em relação à PC considerar as alterações relacionadas à estatura devido ao crescimento físico e por apresentar ponto de corte padronizado ≥ 0,50 para predizer o desenvolvimento de DCVs e DM ((DANTAS et al., 2015; AGREGO – ZUNIGA et al., 2016; QUADROS et a.l, 2016).

Estudo realizado por Araújo et al. (2016), em que foi examinada a relação entre índices antropométricos e inadequação de perfil bioquímico, demonstrou que a RCE foi o melhor identificador para alterações nas concentrações séricas de TG quando comparado a outros indicadores antropométricos em adolescentes brasileiros com obesidade.

Rívera-Soto e Rodríguez-Figueroa (2016), em estudo que analisou 249 estudantes de Porto Rico, demonstraram que as chances para o desenvolvimento de pré-hipertensão e hipertensão arterial foram três vezes maiores quando a RCE foi utilizada como indicador de obesidade central do que quando foram utilizados o IMC ou o PC.

A RCQ e o PB são índices antropométricos que podem estar associados ao desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiometabólicas, embora sejam analisados com menor frequência (ARAÚJO et al., 2016). Estes autores, em estudo com 93 adolescentes brasileiros, demonstraram que PB foi um bom preditor para elevadas concentrações de insulina em jejum enquanto que RCQ não apresentou forte correlação com nenhuma das variáveis analisadas.

O IAV é um método de avaliação antropométrica criado recentemente por Amato et al. (2010) como alternativa aos parâmetros corporais clássicos para estimar a quantidade de tecido adiposo visceral (TAV) do organismo (AMATO et al., 2010), visto que este compartimento é fortemente relacionado ao desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (KOREN et al, 2013; GONÇALVES, GLADE, MEGUID, 2015; GOOSSENS, 2017).

Trata-se de um método de baixo custo financeiro, facilmente aplicável na prática clínica e em estudos epidemiológicos, uma vez que a adiposidade visceral é estimada a partir de uma fórmula na qual são consideradas as concentrações séricas de TG (mmol/L) e HDL-c (mmol/L), o PC (cm) e o IMC (kg/m²), de forma específica para o sexo feminino e masculino (AMATO et al., 2010; OLIVEIRA et al, 2017), conforme demonstrado a seguir:

$$\text{VAI}_{\text{mulheres}} = \left(\frac{PC}{36.58+(1.89\ xIMC)}\right) \text{x} \left(\frac{TG}{0.81}\right) \text{x} \left(\frac{1.52}{HDL-c}\right)$$

$$VAI_{homens} = \left(\frac{PC}{39.68+(1.88\ xIMC)}\right) x \left(\frac{TG}{1.03}\right) x \left(\frac{1.31}{HDL-c}\right)$$

Desde o surgimento deste índice, alguns estudos têm analisado a relação entre o IAV e o desenvolvimento de SM, DM, HAS e outras complicações cardiometabólicas (FONDJO et al, 2017; OLIVEIRA et al, 2017; WANG et al, 2017; WU et al, 2017).

Estudo prospectivo de dez anos e de grande amostra recente, realizado com indivíduos adultos de ambos os sexos, demonstrou que o IAV pode ser utilizado como indicador de risco para DCVs uma vez que foi observada associação significativa e independente entre esta variável antropométrica e o desenvolvimento de doenças crônicas (KOULI et al, 2017).

Em outro estudo, realizado com crianças e adolescentes brasileiras de diferentes classes de IMC, observou-se diferença estatisticamente significativa do IAV quando comparados os indivíduos eutróficos e aqueles com sobrepeso, obesidade e obesidade grave. Além disso, encontrou-se correlação significativa entre este parâmetro antropométrico e fatores de risco como PC, IMC, TG e HDL-c, demonstrando que o IAV pode ser utilizado como preditor de risco cardiometabólico em população pediátrica (OLIVEIRA et al., 2017).

Este índice também foi recentemente utilizado em estudo realizado com indivíduos coreanos adultos de ambos os sexos, cujo objetivo foi avaliar a associação entre o IAV e a conversão do fenótipo MS para MNS, em, aproximadamente, 41 meses de acompanhamento. Notou-se que sujeitos que apresentaram maior IAV estavam mais suscetíveis à modificação do fenótipo MS para MNS (KANG et al., 2017). Entretanto, estudos que visem analisar a relação desta variável antropométrica e os fenótipos MS e MNS, em população de adolescentes, até o presente momento, não foram encontrados.

2.3- MATURAÇÃO SEXUAL E COMPOSIÇÃO CORPORAL NA ADOLESCÊNCIA

A adolescência é considerada o período na vida dos indivíduos em que ocorrem importantes modificações físicas, sociais e psicológicas que são preditoras de características futuras (SERRANO et al., 2010). Os primeiros quatro anos deste momento de transição entre a infância e a idade adulta englobam a fase denominada puberdade na qual acontecem intensas mudanças na composição corporal que estão associados à maturação biológica dos seres humanos (MIRANDA et al., 2014). Dentre os principais fatores relacionados à esta etapa, destacam-se o desenvolvimento dos órgãos sexuais, das gônadas e das características

sexuais secundárias caracterizadas pelo crescimento dos pelos pubianos, das mamas e a ocorrência da menarca, no sexo feminino (ROMAN et al., 2009).

Embora seja considerada um fenômeno tardio da puberdade, esta última caracteriza-se por ser o principal marcador de maturação sexual neste grupo (MUELLER et al., 2015) sendo o seu surgimento estreitamente relacionado à fatores socioeconômicos e à adiposidade corporal (LOURENÇO; QUEIROZ, 2010; SORENSEN; JULL, 2015).

De acordo com Rebacz - Maron (2015),a massa corporal e o %G aproximados de 48 kg e 22%, respectivamente, estão relacionados à fatores metabólicos e hormonais que são necessários para o acontecimento da primeira menstruação. Entretanto, ressalta-se que, nas últimas décadas, tem sido observada redução na idade da menarca na população mundial que tem gerado bastante preocupação (CASTILHO et al., 2012; WON et al, 2016; ELSEHELY et al., 2017).

Alguns autores demonstram que crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade estão mais suscetíveis à MP do que aquelas que apresentam IMC considerado adequado devido à importantes modificações hormonais que ocorrem, sobretudo, durante a puberdade (CASTILHO et al., 2012). Em contrapartida, Pasquarelli et al. (2010) afirmam que adolescentes eutróficas que maturam precocemente, possuem maior probabilidade de terem excesso de massa corporal do que aquelas que têm maturação em tempo normal ou tardia, de forma que a relação causal entre massa corporal, maturação sexual e idade da menarca permanece contraditória.

Além das mudanças relacionadas à adiposidade corporal que ocorrem na puberdade, Yousefi et al. (2013) afirmam que o tempo em que ocorre a maturação sexual pode ter influência na estatura dos indivíduos na idade adulta, de maneira que adolescentes com MP apresentam menor estatura ao final da adolescência.

No que se refere às alterações de massa corporal e estatura em crianças e adolescentes, Benedet et al. (2014), em estudo que visou analisar a associação entre maturação sexual com excesso de adiposidade e estatura em indivíduos brasileiros, na faixa etária entre 8 e 14 anos de idade, observaram que adolescentes do sexo feminino que maturaram mais precocemente apresentavam excesso de massa corporal e maior estatura para a idade do que aquelas com maturação sexual em tempo normal.

Durante a puberdade, ocorre um aumento de aproximadamente de 50% da massa corporal e entre 15-25% de estatura que serão característicos dos indivíduos na fase adulta (MIRANDA et al., 2014). Segundo os autores, associados às alterações na adiposidade e a

estatura, ocorrem importantes modificações relacionadas à composição corporal, principalmente nas proporções de água e nas massas magra (MM), de gordura (MG) e esquelética.

Rebacz - Maron (2015), em estudo que analisou a associação entre a idade da menarca com componentes da composição corporal e determinados índices antropométricos, em adolescentes do sexo feminino da Tanzania, perceberam que aquelas que haviam tido a primeira menstruação apresentavam menores médias de percentual de água e músculo quando comparas àquelas que ainda não haviam apresentado menarca, sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Tais mudanças que ocorrem na composição corporal durante a puberdade são consequência de importantes alterações hormonais associadas à determinados parâmetros bioquímicos, como os marcadores de remodulação óssea e concentrações de leptina, que são associados, respectivamente, ao crescimento ósseo e à MG (CINTRA et al., 2013; FRIGNANI et al., 2015).

Alguns estudos têm demonstrado que o excesso de adiposidade, associado à maturação sexual precoce, no sexo feminino, podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de obesidade, osteoporose, DM tipo 2 e outras doenças cardiometabólicas na idade adulta (WILSON et al., 2015; DAY et al., 2014). Esta relação foi exemplificada por Bleil et al. (2013), em amostra constituída por 650 mulheres, entre 25 e 45 anos de idade, no qual foi demonstrado que aquelas que tiveram MP apresentaram maiores concentrações séricas de glicose sanguínea, insulina, PC, IMC e HDL-c reduzido.

2.4. – LEPTINEMIA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A leptina é produzida, em grande parte, por células do tecido adiposo, como produto do gene da obesidade. Trata-se de um hormônio polipeptídio constituído por 167 aminoácidos, sendo considerada componente importante para o entendimento do tecido adiposo como órgão secretor (PRADO et al, 2009).

Esta adipocina atua como um fator de sinalização entre este órgão e o sistema nervoso central, apresentando importante função no equilíbrio energético e no controle da massa corporal uma vez que inibe a ação do NPY, responsável pela ingestão de alimentos, e estimula o dispêndio energético pela termogênese e lipólise (PRADO et al, 2009; GÜÇLÜ, 2013; SUDER et al., 2015).

Em indivíduos com excesso de massa corporal, as concentrações séricas deste hormônio apresentam-se elevadas, ocasionado, “resistência à leptina”. Este estado metabólico contribui para o desenvolvimento de hiperleptinemia que faz com que as funções relacionadas à esta adipocina fiquem prejudicadas. Dentre os fatores associados à hiperleptinemia, destaca-se a deficiência de receptores de leptina no hipotálamo que é considerado um dos principais sítios de receptores desta adipocina no organismo (BELCHIER et al., 2013; SUDER et al., 2015; SHALITIN; KIESS, 2017).

Além deste órgão, são identificados receptores de leptina em células gonadotróficas da hipófise anterior, células do sistema imunológico e de outros. Contudo, ressalta-se que devido à grande quantidade de células do sistema imunológico que expressam estes receptores, a leptina é considerada um importante fator mediador deste sistema (PRADO et al, 2009; SANCHES et al, 2014; SHALITIN; KIESS, 2017).

Desta forma, o estado de hiperleptinemia contribui para o início de um mecanismo pró-inflamatório, sobretudo pela secreção de citocinas como IL-6 e TNF-α, que pode induzir efeitos cardiovasculares adversos como disfunção endotelial, agregação de plaquetas, estresse oxidativo, inflamação e hipertrofia de células musculares lisas. Devido à estas alterações metabólicas, indivíduos com hiperleptinemia tornam-se mais suscetíveis ao desenvolvimento de complicações cardiometabólicas como resistência à insulina, SM, hipertensão arterial sistêmica (HAS), ateroesclerose e DM (ACKEL-D’ELIA et al., 2014; GONZAGA et al., 2014; SANCHES et al., 2014; LI et al., 2017).

Em adolescentes, a leptina apresenta função ainda mais importante uma vez que é observada estreita relação entre concentrações séricas desta adipocina e maturação sexual. Entretanto, ressalta-se que os níveis séricos deste hormônio variam, de forma distinta entre o sexo masculino e feminino, ao longo da puberdade (GAVELA-PEREZ et al., 2016; SHALITIN;KIESS, 2017).

Enquanto em adolescentes do sexo masculino as concentrações séricas de leptina aumentam na fase pré-púbere e retornam aos níveis basais cerca de três anos após a elevação de testosterona sérica, no sexo feminino, o aumento das concentrações séricas de leptina ocorre de acordo com os níveis de estrogênio, permanecendo elevadas após a ocorrência da menarca. Tal fato é associado, sobretudo, à maior quantidade de tecido adiposo encontrada entre adolescentes do sexo feminino (BANDINI et al, 2008; SOLIMAN et al, 2012).

A associação da leptina com a maturação sexual pode ser explicada pelo efeito estimulatório direto que esta adipocina apresenta sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal,

influenciando a secreção de GnRH, LH e FSH, considerados hormônios essenciais para a regulação dos ciclos menstruais e para a saúde reprodutiva (VON SCHNURBEIN et al, 2012; THANKAMONY et al, 2012; SHALITIN; KIESS, 2017).

A função regulatória da leptina no organismo permeia, portanto, a ingestão de alimentos, o dispêndio energético e o sistema neuroendócrino. Neste sentido, é necessário que este hormônio seja considerado em pesquisas auxiliem no diagnóstico de SM e em estudos relacionados aos fenótipos MS e MNS, recentemente discutidos na literatura.

3. JUSTIFICATIVA

As alterações físicas e hormonais que ocorrem durante a puberdade, sobretudo em adolescentes do sexo feminino, devido à maturação sexual e menarca, podem ser preditoras de doenças cardiometabólicas na idade adulta. Considerando que, recentemente tem sido discutido acerca da existência de perfis metabólicos saudáveis e de risco, ressalta-se que fatores associados à SM, DM e DCVs podem estar presentes em indivíduos de diferentes classes de IMC.

A associação entre variáveis corporais, concentrações séricas de leptina, estágios de maturação sexual e idade da menarca com os fenótipos MS e MNS, ainda não é bem explorada na literatura. Neste sentido, devido à escassez de estudos sobre este tema, o presente trabalho poderá fornecer subsídios para a prática clínica e contribuir com a elaboração de estratégias de prevenção do desenvolvimento de complicações cardiometabólicas na idade adulta.

4. OBJETIVOS

4.1- Objetivo geral

Avaliar a associação entre idade da menarca, maturação sexual, leptina sérica e variáveis corporais com fenótipo MS e MNS, em adolescentes do sexo feminino, de diferentes classes de IMC.

4.2- Objetivos específicos

- Classificar as adolescentes em MS e MNS, nas diferentes classes do IMC;
- Analisar a associação entre idade da menarca e maturação sexual com os fenótipos metabólicos, considerando diferentes classes de IMC;
- Comparar as concentrações séricas de leptina entre os fenótipos MS e MNS;
- Avaliar a relação entre maturação sexual e variáveis corporais com os fenótipos MS e MNS;
- Analisar a associação entre variáveis antropométricas e de composição corporal, em adolescentes de diferentes classes de IMC, considerando os fenótipos metabólicos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 - Delineamento do estudo

O presente estudo é observacional do tipo transversal integrante de um estudo mais amplo denominado "Relação entre o perfil clínico e antropométrico, níveis séricos de vitamina A, leptina e fatores de risco cardiovascular em adolescentes", realizado no Centro de Referência do Adolescente (CRA), no município de Macaé, no estado do Rio de Janeiro, no ano de 2011.

5.2 - Sujeitos da pesquisa

A amostra foi constituída por adolescentes do sexo feminino atendidas no CRA, entre 01 de fevereiro e 06 de julho de 2013. Durante este período foram coletadas informações de 157 adolescentes, entretanto, foram incluídas no presente estudo 139. A perda amostral ocorreu devido à ausência de dados completos ou por determinadas adolescentes não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. A pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro pelo edital PENSA/RIO, processo 199009285/FAPERJ.

5.2.1 - Critérios de inclusão

Para participarem do estudo as adolescentes deveriam obedecer aos seguintes critérios de inclusão: a) estar na faixa etária entre 10 e 19 anos de idade; b) ter apresentado menarca; c) ser voluntária; d) apresentar prontuário no CRA.

5.2.2. -Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo: a) adolescentes gestantes ou nutrizes; b) adolescentes que não apresentavam condições adequadas para a mensuração de dados antropométricos como gesso, prótese e deficientes físicas.

5.3 - Coleta de dados

A pesquisa foi realizada a partir da integração da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Macaé (SEMUSA/PMM) com o Instituto do Coração Edson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro (ICES/UFRJ) e com o Núcleo de Pesquisa em

Micronutrientes (NPQM), do Instituto de Nutrição Josué de Castro, da mesma instituição (INJC/UFRJ).

Durante o período da coleta de dados, foi feita uma divulgação através de banner na sala de espera do CRA de maneira que as adolescentes que visitavam o Centro de Referência para serem atendidas fossem recrutadas na triagem, inclusive aquelas que compareciam acompanhando instituições convidadas como: ONG Viva Rio, Projeto Nova Vida, Guarda Mirim, Projeto Escoteiro e Coordenação de Escolas Públicas.

Os dados foram coletados por uma equipe devidamente treinada constituída por nutricionista, assistente social, educador físico, técnica de enfermagem, enfermeira, técnicos do laboratório de Saúde Jorge Caldas/Macaé, além de doutorandos, mestrandos e alunos de iniciação científica do NPQM/INJC/UFRJ. Todos os pesquisadores foram submetidos a um treinamento teórico e prático com carga horária de 20 horas semanais

5.4 - Variáveis obtidas no estudo

A coleta das informações foi realizada através de um questionário contendo informações clínicas das adolescentes, além de formulários específicos para avaliação antropométrica e laboratorial.

5.4.1 - Variáveis clínicas

Maturação sexual

Para a análise da maturação sexual, foram expostas pranchas com fotogramas específicos às adolescentes nos quais elas deveriam indicar o seu estágio de maturação através do auto-relato, de acordo com os estágios puberais de Tanner (1962). Foram mostradas imagens em que variavam o tamanho das mamas e pelos pubianos, sendo considerada a classificação em pré-púbere para o estágio I, púbere para os estágios II, III e IV e pós-púberes para o estágio V (CHIPKEVITCH, 2001; TANNER, 1981).

Idade da menarca

A informação sobre a menarca foi obtida por meio de uma pergunta sobre a idade em anos e o mês da primeira menstruação. Considerando que a média de idade da menarca na população brasileira é de, aproximadamente, 12,6 anos, optou-se por classificar as adolescentes em MP, quando a primeira menstruação ocorreu até os 11 anos de idade,

menarca normal (MN), entre 12 e 14 anos; e, menarca tardia (MT) após os 15 anos de idade (CASTILHO; FILHO, 2000; STÖCKL et al., 2011)

Pressão arterial (PA)

Para mensuração da PA foi utilizado manômetro de coluna de mercúrio plus, com braçadeira em algodão e fecho de velcro, marca UNITEC. Adotou-se protocolo internacional para mensuração da PA, na qual a adolescente deveria estar com bexiga vazia, com as pernas descruzadas, sem conversar no momento de aferição e sem fumar por no mínimo uma hora.

A mensuração da PA foi realizada três vezes: a primeira, após 10 minutos de repouso; a segunda, após cinco minutos da primeira; e a terceira, com intervalo de, aproximadamente, 2 minutos após a segunda, sendo obtida a média das três aferições. Considerou-se PA inadequada quando esta foi igual ou superior ao percentil 90, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) (2010).

5.4.2 - Variáveis antropométricas

A mensuração de perímetros corporais e dobras cutâneas foi realizada três vezes, sendo obtida a média das aferições.

Massa corporal

A massa corporal foi mensurada com as adolescentes trajando short e top, de acordo com as recomendações estabelecidas por Jellife (1968). Utilizou-se balança eletrônica digital, da marca Welmy, modelo W200A/1104, número de série 775, com capacidade até 200kg.

Estatura

A mensuração da estatura foi realizada com um estadiômetro, tipo trena, modelo 120 A TONELLI, fixado em parede sem rodapé. Foi pedido para que as adolescentes encostassem-se ao aparelho, permanecessem descalças, em apnéia inspiratória, em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo, as palmas das mãos voltadas para coxas, os calcanhares unidos, com a cabeça livre de adereços e posicionada no plano horizontal de Frankfurt (JELLIFE, 1968).

Índice de massa corporal (IMC)

Para o cálculo do IMC dividiu-se a massa corporal pela estatura elevada ao quadrado (kg/m²). A classificação do estado nutricional das adolescentes foi realizada utilizando os pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2007) e recomendados pelo Sistema de Vigilância Alimentar (BRASIL, 2008), no qual percentil ≥ 3 e < 85, corresponde à eutrofia; percentil ≥ 85, ao sobrepeso; percentil ≥ 97, obesidade e percentil ≥ 99, obesidade grave.

Perímetro da cintura (PC)

A mensuração do perímetro da cintura foi realizada utilizando uma fita métrica inextensível (precisão de 0,1 cm), posicionada no plano horizontal, no ponto médio entre a margem inferior costal e a crista ilíca. Foi solicitado que as adolescentes ficassem em pé, com os braços estendidos ao longo do corpo e com o abdomên relaxado, de acordo com os critérios estabelecidos por McCarthy (2001). Utilizou-se o percentil 90 como ponto de corte para classificação de adequação/inadequação do PC (FERNÁNDEZ et al, 2004).

Relação cintura/estatura (RCE)

Calculou-se a relação cintura/estatura através da divisão do PC (cm) pela estatura (cm), utilizando-se o valor 0,50 como ponto de corte desta variável (MCCARTHY; ASHWELL, 2006).

Perímetro do braço (PB), Perímetro muscular do braço (PMB), Área de Gordura do Braço (AGB)

Para mensuração do perímetro do braço foi utilizada uma fita métrica inextensível de 0,5 cm, posicionada no braço direito, no ponto médio entre o acrômio da escápula e o olécrano na ulna (FRISANCHO, 1981). Considerando PB o somatório do das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e adiposo do braço, foi possível a partir dessa medida calcular os valores de PMB e AGB. Para tal, foram utilizados os cálculos propostos por FRISANCHO (1981):

$$PMB\ (cm) = PB - [3{,}14 \times DCT\ (mm)]$$

$$AB\ (cm^2) = (\pi / 4) \times (PB / \pi)\ 2$$

$$AGB\ (cm^2) = AB - AMB$$

Considerou-se como ponto de corte para inadequação do PB, o valor > P5, segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (SBP, 2009)

Dobras cutâneas subescapular (DCS) e tricipital (DCT)

Para mensuração da DCT e DCS, foi utilizado um adipômetro, calibrado e aferido, da marca LANGE, com escala até 60 mm e precisão de ± 1 mm, a uma pressão constante de 10 g/mm².

A DCT foi aferida no ponto médio do braço, entre o acrômio e olécrano, na região posterior do braço, sobre o músculo triciptal. A aferição da DCS foi realizada com o adipômetro posicionado abaixo do ângulo inferior da escápula, em uma linha de 45º. Após a mensuração destas dobras cutâneas, calculou-se o somatório de ambas (∑DCT, DCS). A técnica utilizada e a classificação dessas medidas foram realizadas de acordo com as orientações da SBP (2009).

Percentual de gordura (%G), Massa de gordura (MG), Percentual de massa magra (%MM) e Massa magra (MM)

O %G foi calculado utilizando-se as equações de Slaugther et al. (1988), na qual são utilizadas as DCT e DCS.

- Para ∑DCT, DCS menor que 35mm:

$$\%G = 1{,}33\ (\sum DCT, DCS) - 0{,}013\ (\sum DCT, DCS)^2 - 2{,}5$$

- Para ∑DCT, DCS maior que 35mm:

$$\%G = 0{,}546\ (\sum DCT, DCS) + 9{,}7$$

Considerou-se como ponto de corte para inadequação do %G o valor ≥ 30%, conforme recomendado por Willians et al (1992). Estimou-se a MM, através da subtração entre a massa corporal total e a MG, e calculou-se o percentual de massa magra (%MM) (RONQUE et al, 2007).

Índice de adiposidade visceral (IAV)

Para estimativa da quantidade de TAV, mensurou-se o IAV, segundo a fórmula sugerida por Amato et al. (2010), para o sexo feminino, no qual são utilizadas as variáveis PC (cm), IMC (kg/m²), TG (mmol/L) e HDL-c (mmol/L). A transformação das unidades de medida de TG (mg/dL) e HDL-c (mg/dL) para mmol/L ocorreu através das recomendações da *American Medical Association* (AMA, 2000).

$$\text{VAI}_{\text{mulheres}} = \left(\frac{PC}{36.58+(1.89\ xIMC)}\right) \text{x} \left(\frac{TG}{0.81}\right) \text{x} \left(\frac{1.52}{HDL-c}\right)$$

5.4.3 - Variáveis Laboratoriais

As variáveis laboratoriais foram mensuradas a partir de uma punção venosa, com material descartável, após os adolescentes estarem em no mínimo 12 horas de jejum.

Triglicerídeos (TG) e Lipoproteína de alta densidade (HDL-c)

Para análise para triglicerídeos (TG), utilizou-se método desidrogenase UV (GPDH) e, para Lipoproteína de alta densidade (HDL-c), o método seleção direta. Considerou-se inadequação de TG o valor igual ou maior que 150 mg/dL e de HDL o valor igual ou superior a 50 mg/dL, propostos pelo *International Diabetes Federation* (IDF) (ZIMMET et al, 2007).

Glicemia

A determinação da glicemia em jejum foi obtida pelo método enzimático colorimétrico e o ponto de corte adotado para inadequação foi de ≥ 100,0 mg/dL para adultos e adolescentes, proposto pelo *International Diabetes Federation* (ZIMMET et al, 2007).

Leptina

A análise das concentrações séricas de leptina foi feita a partir do método ELISA, de maneira duplicata, em equipamento BRIO (*Basic Robotic Immunoassay Operator*), sendo as amostras de soro descongeladas à temperatura ambiente do laboratório (19º a 23ºC). Para a classificação da adequação dos níveis séricos de leptina, foi considerado o ponto de corte > 11,1 ng/mL, recomendado pelo kit Elisa DBC Inc. As análises foram feitas no Laboratório HEMOLAB, em Macaé, no Rio de Janeiro.

5.5 - Classificação metabólica das adolescentes

A Classificação das adolescentes em metabolicamente saudáveis (MS) e metabolicamente não saudáveis (MNS) foi realizada a partir dos critérios estabelecidos pelo *National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), visto que este método é amplamente utilizado e apresenta versões adaptadas para crianças e adolescentes (MARCARINI; MENDES, 2013). De acordo com esta classificação, são considerados MNS aqueles indivíduos que apresentam pelo menos três dos seguintes critérios:

- Perímetro da cintura ≥ percentil 90;
- Triglicerídeos ≥150 mg/dL;
- HDL-c ≤ 50 mg/dL;
- Pressão arterial ≥ percentil 90;
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL.

5.6 - Análise estatística

Para análise estatística, utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para a determinação da normalidade da distribuição amostral.

A associação entre as variáveis categóricas foi analisada pelo teste do qui-quadrado (X^2) e Exato de Fisher. A Análise das variâncias foi calculada pelo teste de ANOVA.

Para a análise da igualdade das médias entre variáveis contínuas, foi utilizado o teste t student, no qual a avaliação da igualdade entre as variâncias foi determinada pelo teste de Levene.

Adotou-se como nível de significância estatística de 5%. As análises foram realizadas utilizando o programa SPSS, versão 21.0.

5.7 - Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEP/HUCFF/UFRJ), com o protocolo número 690/2009(ANEXO C).

A pesquisa também foi autorizada pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Macaé (SEMUSA/PMM), através da Declaração do Termo de Compromisso, como consta na FR 258179 do MS, CNS, CONEP/MS, envolvendo seres humanos. Somente fizeram parte do estudo os adolescentes maiores de idade que assinaram o TCLE (ANEXO A)

e aqueles menores de idade cujos pais ou responsáveis permitiram a participação assinando o mesmo termo.

6. RESULTADOS

6.1. ARTIGO 1

IDADE DA MENARCA E LEPTINA SÉRICA ESTÃO ASSOCIADAS AO FENÓTIPO METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL EM ADOLESCENTES

IDADE DA MENARCA E LEPTINA SÉRICA ESTÃO ASSOCIADAS AO FENÓTIPO METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL EM ADOLESCENTES

RESUMO

Objetivo: Analisar a associação entre idade da menarca, leptina com o fenótipo metabolicamente saudável (MS) e metabolicamente não saudável (MNS), em adolescentes com diferentes classes de IMC. **Métodos:** Estudo observacional e transversal constituído por adolescentes do sexo feminino atendidas no Centro de Referência do adolescente, em Macaé, Rio de Janeiro. Considerou-se menarca precoce (MP) quando a primeira menstruação ocorreu até os 11 anos de idade; menarca normal (MN), entre 12 e 14 anos; e menarca tardia, após 15 anos de idade. Mensurou-se os componentes do fenótipo metabólico, leptina, massa corporal, estatura e calculou-se o IMC. As adolescentes foram classificadas em MS e MNS segundo critérios do NCEP-ATP III, adaptado para crianças e adolescentes. **Resultados:** 82% das adolescentes do presente estudo foram classificadas como MS e 18% MNS. A média de idade da menarca foi de 11,79 ± 1,39 anos. Houve maior prevalência MP naquelas que apresentaram fenótipo MNS (p=0,04). Em relação às concentrações séricas de leptina, foi percebida maior inadequação deste hormônio no grupo que apresentou MP (p=0,05) e que era MNS (p=0,01). Encontrou-se maior prevalência de MP (p=0,02) e de inadequação de leptina (p<0,01) entre as adolescentes que apresentavam obesidade grave. Quando consideradas as classes de IMC, foi observado que 8,1% (n=7) das eutróficas foram classificadas como MNS e 29,4% (n=5) das que apresentaram obesidade grave, MS (p<0,01). **Conclusão:** A idade da menarca e as concentrações séricas de leptina encontram-se associadas ao fenótipo MNS em adolescentes, independentemente dos valores de IMC.

Palavras - chave: Menarca; Leptina; Obesidade metabolicamente saudável; Índice de massa corporal; Adolescentes.

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de obesidade durante a infância e adolescência tem sido considerado uma grande preocupação para a saúde pública mundial (WAHL et al., 2012). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), entre 1980 e 2013, 47,1% de crianças e adolescentes apresentavam sobrepeso ou obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO, 2016). No Brasil, esta prevalência foi de aproximadamente 31% em 2015 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, 2015).

O excesso de peso corporal durante esta fase da vida é considerado um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na idade adulta (FARIA et al., 2012). Contudo, evidencia-se um subgrupo de indivíduos que parecem ser mais protegidos dessas complicações, por apresentar um perfil metabólico menos comprometido, denominado como fenótipo de obesidade metabolicamente saudável (MS), cuja prevalência varia entre 6 e 36% na população de crianças e adolescentes (ORTEGA et al., 2015). Em contrapartida, estima-se que 20% dos sujeitos considerados eutróficos pelo índice massa corporal (IMC) apresentam perfil metabólico de risco sendo, portanto, classificados como metabolicamente não saudáveis (MNS) (LOPEZ-GARCIA et al., 2017; MATHEW et al., 2016; SAMOCHA - BONET et al., 2014).

Embora os fatores relacionados ao desenvolvimento dos fenótipos MS e MNS não sejam completamente esclarecidos na literatura, acredita-se que a composição e distribuição de gordura corporal, além de hormônios secretados pelo tecido adiposo, como a leptina, tenham papéis relevantes nesse contexto (KARELIS et al., 2004). Além disso, supõe-se que elevadas concentrações séricas de leptina estejam estreitamente relacionadas ao desenvolvimento puberal, com impacto na idade da menarca (VON SCHNURBEIN et al., 2012).

Alguns estudos têm demonstrado que a menarca precoce (MP) está relacionada ao desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos (MISHRA et al., 2016; DAY et al., 2015). Akter et al. (2012), observaram que mulheres que tiveram MP apresentavam maiores concentrações séricas de triglicerídeos, menores de *high density lipoprotein colesterol* (HDL-c) e risco 1,55 vezes maior de desenvolverem síndrome metabólica (SM). Em outro estudo, Lim et al., (2015) demonstraram que esse grupo também apresentava maior IMC e circunferência da cintura (CC), sendo essas associações significativas.

Apesar de haver alguns estudos na literatura que abordam essa temática, não são encontrados estudos que investigam a relação entre idade da menarca e fenótipos MS e MNS. Deste modo, o objetivo do presente estudo é analisar a associação entre idade da menarca e perfil metabólico saudável e não saudável, relacionando-os com diferentes classes de índice de massa corporal (IMC), CC e concentrações séricas de leptina, em adolescentes do sexo feminino.

MÉTODOS

População do estudo

Estudo observacional e transversal constituído por adolescentes do sexo feminino, atendidas no Centro de Referência do Adolescente (CRA), localizado no município de Macaé, estado do Rio de Janeiro. A divulgação da pesquisa ocorreu através de *banners* expostos na sala de espera da instituição e todas as adolescentes que visitaram o local entre os meses fevereiro e julho, do ano de 2013, foram convidadas a participar.

Foram incluídas meninas com idades entre 10 e 19 anos completos, que possuíam prontuário no CRA, e apresentado a menarca. Foram considerados critérios de exclusão para participação no estudo a ocorrência de gestação ou lactação, e a existência de condições físicas que impedissem a adequada mensuração das variáveis antropométricas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Todas as adolescentes, com mais de 18 anos de idade, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e, quando menores, este foi assinado pelos seus respectivos responsáveis.

Maturação sexual e idade da menarca

A maturação sexual foi avaliada por meio de formulário autoaplicável, contendo as fases de maturação de mamas e pelos pubianos, de acordo com os estágios puberais de Tanner (1962). Considerou-se a classificação pré-púbere para o estágio I, púbere para os estágios II, III, IV e pós-púbere para o estágio V (CHIPKEVITCH, 2001; TANNER, 1981).

A informação sobre a menarca foi obtida através de pergunta sobre a idade em anos e mês da primeira menstruação. Considerou-se MP para ≤ 11 anos, menarca normal (MN) entre 12 e 14 anos de idade e menarca tardia (MT) para ≥ 15 anos (STÖCKL et al., 2011).

Variáveis antropométricas

A massa corporal e a estatura foram avaliadas de acordo com as técnicas sugeridas por Jellife (1968), com as adolescentes descalças, trajando short e top, utilizando balança eletrônica digital Welmy e estadiômetro modelo 120 A TONELLI, respectivamente. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso corporal (Kg) pela estatura (m^2). Para classificação do estado nutricional utilizou-se os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2007) e pelo Sistema de Vigilância Alimentar (BRASIL, 2008), no qual percentil ≥ 3 e < 85, corresponde à eutrofia; percentil ≥ 85, ao sobrepeso; percentil ≥ 97, obesidade e percentil ≥ 99, obesidade grave.

Para análise da distribuição da gordura corporal e avaliação do risco cardiovascular das adolescentes, foi mensurado o perímetro da cintura (PC) utilizando- se uma fita métrica inextensível, posicionada no ponto médio entre a margem inferior costal e a crista ilíaca, com base nas recomendações de McCarthy (2011).

Pressão arterial e variáveis laboratoriais

Utilizou-se a técnica oscilométrica por aparelho semiautomático digital devidamente calibrado para mensuração da pressão arterial. Foram realizadas duas aferições, com intervalo de um minuto entre elas, obtendo-se a média.

As amostras de sangue após jejum de no mínimo 12 horas para análises das variáveis laboratoriais foram coletadas por punção em veia antecubital por enfermeiro treinado, utilizando tubos de plástico com gel separador e ativador de coágulo. Os tubos foram centrifugados a 2.000 RCF, para separação do plasma e soro em alíquotas e, posteriormente congelados à -80°C até as análises. Para análise dos triglicerídeos, HDL-c e glicose utilizaram-se os métodos desidrogenase UV, de seleção direta e método enzimático colorimétrico (hexoquinase UV), respectivamente. As concentrações séricas de leptina foram analisadas com uso do kit ELISA (DBC-CAN-L4260, Canadá), com equipamento *Basic Robotic Immuno assay Operator* (BRIO). Para a classificação da adequação dos níveis séricos de leptina, foi considerado o ponto de corte > 11,1 ng/mL, recomendado pelo kit Elisa DBC Inc.

Classificação metabólica

As adolescentes foram classificadas em MS e MNS, a partir dos critérios estabelecidos pelo *National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) (NCEP, 2001), sendo consideradas MNS aquelas que apresentavam pelo menos três alterações nos seguintes critérios: circunferência da cintura ≥ percentil 90 (FERNÁNDEZ et al, 2004).; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL-c ≤ 50 mg/dL; glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL (ZIMMET et al, 2007) e pressão arterial ≥ percentil 90 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – SBC, 2010).

Análise estatística

Para análise estatística, as adolescentes foram estratificadas de acordo com a classificação metabólica. A normalidade da distribuição amostral foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Análises descritivas e o teste T de amostras independentes foram utilizados para caracterização geral da amostra e a igualdade das médias foi analisada pelo Teste de Levene. A associação entre as variáveis categóricas foi analisada pelo teste qui-quadrado (x^2) e exato de Fisher. Adotou-se o nível de significância estatística de $p< 0,05$. As análises foram realizadas em programa SPPS, versão 21.0.

RESULTADOS

Participaram do estudo 139 adolescentes do sexo feminino, sendo 33,1% (n=46) da amostra na faixa etária entre 10 e 14 anos de idade e 66,9% (n=93) entre 15 e 19 anos. Além disso, 82% (n=114) da apresentou fenótipo MS e 18% (n=25) MNS. A média de idade da menarca foi de 11,79 ± 1,39 anos e do IMC foi de 23,52 ± 5,41 kg/m² (Tabela 1).

A associação entre maturação sexual, idade da menarca, faixas etárias e fenótipo metabólico das adolescentes é demonstrada na tabela 2. Observou-se que 52% (n=13) das MNS encontravam-se na fase púbere de maturação sexual de mamas (p=0,03) e 64% (n=16) na fase púbere de maturação sexual de pelos pubianos (p=0,32). No que se refere à idade da menarca, observou-se maior percentual de MP entre as adolescentes de 10 a 14 anos de idade (p<0,01) e com fenótipo MNS (p=0,04).

Dados referentes à associação entre componentes da classificação metabólica e o IMC das adolescentes estão ilustrados na tabela 3. As concentrações séricas de HDL-c (e o PC foram variáveis com maior percentual de inadequação entre as eutróficas (17,9%, n=14, p=0,01; 9,3%, n= 8, p<0,01, respectivamente), sendo observado aumento gradativo de

inadequação destas variáveis de acordo com o IMC. Ao considerar os fenótipos metabólicos, estas variáveis mantiveram-se como as que apresentaram maior inadequação no grupo MS, com 21,4% (n= 22) das adolescentes apresentando concentrações séricas de HDL-c reduzidas (p<0,01) e 10,5% (n= 12) com PC acima do percentil 90 (p<0,01).

No que se refere às concentrações séricas de leptina, observou-se que 60,4% (n=84) apresentavam valores aumentados deste hormônio. As características das adolescentes de acordo com as concentrações desta adipocina são demonstradas na tabela 4.

Considerando os fenótipos metabólicos, foi observado que o grupo MNS apresentava maior frequência de inadequação de leptina, ressalta-se, ainda, que 58,9% (n=63) das MS também possuíam elevadas concentrações deste hormônio (p=0,01). Em relação à idade da menarca, notou-se que 73,2% (n=41) das adolescentes que tiveram MP apresentavam elevados níveis séricos desta adipocina (p=0,05). Ao avaliar os fatores de risco cardiometabólicos, observou-se que mais da metade das adolescentes que apresentavam PC adequado possuíam inadequação para leptina (p< 0,01).

A associação entre o IMC e os fenótipos metabólicos, idade da menarca e concentrações séricas de leptina é demonstrada na tabela 5. O percentual de adolescentes MS reduziu gradativamente com o aumento do IMC e houve diferença estatisticamente significativa entre obesidade grave e as demais classes de IMC (p<0,01).

Em relação à idade da menarca, foi observado que 69,8% (n=60) das adolescentes eutróficas tiveram menarca normal e 76,5% (n= 13) das que apresentaram obesidade grave tiveram MP, com diferença estatisticamente significativa entre esses grupos (p<0,01).

No que se refere às concentrações séricas de leptina, 51,9% (n=42) das adolescentes eutróficas apresentaram inadequação desse hormônio, entretanto, aquelas que estavam acima do percentil 99 apresentaram maior prevalência de inadequação, sendo observada diferença estatisticamente significativa entre as eutróficas e as com obesidade grave (p< 0,01).

Tabela 1. Caracterização das adolescentes na amostra total e de acordo com a classificação metabólica (NCEP-ATPIII)

	Total n=139	**MS 82% (n=114)**	**MNS 18% (n=25)**	***p* -valor***
Idade (anos)	15,20 ± 1,98	15,32 ± 1,94	14,64 ± 2,13	0,49
Idade da menarca (anos)	11,79 ± 1,39	11,92 ± 1,38	11,24 ± 1,30	0,95
Maturação sexual mamas	2,28 ± 0,47	3,82 ± 0,86	4,28 ± 0,93	0,76
Maturação sexual pelos pubianos	2,26 ± 0,45	3,92 ± 0,80	3,92 ± 1,07	0,07
Massa corporal (kg)	59,47 ± 14,35	56,40 ± 11,27	73,44 ± 18,38	<0,01
Estatura (m)	1,59 ± 0,65	1,59 ± 0,65	1,59 ± 0,06	0,98
IMC (kg/m²)	23,52 ± 5,41	22,30 ± 4,35	29,07 ± 6,35	<0,01
PC (cm)	73,9 ± 10,97	71,49 ± 8,88	84,86 ± 12,96	0,04
TG (mg/dL)	78,82 ± 39,41	79,69 ± 41,49	74,84 ± 28,33	0,47
HDL-c (mg/dL)	51,39 ± 11,19	53,36 ± 11,32	43,28 ± 5,70	<0,01
Glicemia (mg/dL)	78,83 ± 6,40	78,82 ± 6,30	78,88 ± 6,97	0,94
PAS (mmHg)	100,33 ± 14,22	97,82 ± 12,44	111,80 ± 16,34	0,07
PAD (mmHg)	63,22 ± 10,75	61,51 ± 10,05	71,00 ± 10,56	0,89

*Valores com significância estatística ($p < 0,05$) relacionados à comparação das médias dos grupos MS e MNS; Teste T de amostras independentes; Teste de Levene; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; IMC: Índice de massa corporal; PC: Perímetro da cintura; TG: Triglicerídeos; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Tabela 2. Características das adolescentes de acordo com faixa etária e classificação metabólica (NCEP-ATP III)

	10 - 14 anos 33,1% (n=46)	**15 - 19 anos 66,9% (n=93)**	***p* -valor***	**MS 82% (n=114)**	**MNS 18% (n=25)**	***p* -valor***
Maturação Sexual Mamas						
Púbere	82,6 (38)	64,5 (60)	0,03	74,6 (85)	52,0 (13)	0,03
Pós - púbere	17,4 (8)	35,5 (33)		25,4 (29)	48,0 (12)	
Maturação Sexual Pelos Pubianos						
Púbere	84,8 (39)	66,7 (62)	0,02	74,6 (85)	64,0 (16)	0,32
Pós - púbere	15,2 (7)	33,3 (31)		25,4 (29)	36,0 (9)	
Idade da menarca (anos)						
MP	63,0 (29)	31,2 (29)	<0,01	37,7 (43)	60,0 (15)	0,04
MN	37,0 (17)	68,8 (64)		62,3 (71)	40,0 (10)	

* Valores com significância estatística (p <0,05); Teste Qui-quadrado; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; MP: Menarca precoce; MN: Menarca normal.

Tabela 3. Associação entre componentes da classificação metabólica e IMC

	Eutrofia 61,9% (n=86)	**Sobrepeso 18,7% (n=26)**	**Obesidade 7,2% (n=10)**	**Obesidade grave 12,2% (n=17)**	***p* -valor***
HDL-c † (mg/dL)					
Adequado	82,1 (64)	70,8 (17)	60,0 (6)	43,8 (7)	0,01
Inadequado	17,9 (14)	20,2 (7)	40,0 (4)	56,3 (9)	
PC (cm)					
Adequado	90,7 (78)	69,2 (18)	60,0 (6)	17,6 (3)	<0,01
Inadequado	9,3 (8)	30,8 (8)	40,0 (4)	82,4(14)	
TG (mg/dL)					
Adequado	95,3 (82)	96,2 (25)	80,0 (8)	82,4 (14)	0,08
Inadequado	4,7 (4)	3,8 (1)	20,0 (0)	17,6 (3)	
PA(mmHg)					
Adequado	96,5 (83)	96,2 (25)	90,0 (9)	52,9 (9)	<0,01
Inadequado	3,5 (3)	3,8 (1)	10,0 (1)	47,1 (8)	
Glicemia (mg/dL)					
Adequado	98,8 (85)	100,0 (0)	100,0 (0)	100,0 (0)	0,89
Inadequado	1,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	

† Concentrações séricas de HDL-c referente à 128 adolescentes. *Valores com significância estatística (*p* <0,05); Teste Qui-quadrado; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade; PC: Perímetro da cintura; TG: Triglicerídeos; PA: Pressão arterial.

Tabela 4. Características das adolescentes de acordo com as concentrações séricas de leptina

	Leptina		
	Adequada 34,5% (n= 48)	**Inadequada 60,4% (n= 84)**	**p -valor***
Idade (anos)			
10 - 14 anos	20,0 (9)	80,0 (36)	<0.01
15 - 19 anos	44,8 (39)	55,2 (48)	
Maturação sexual Mamas			
Púbere	38,0 (35)	62,0 (57)	0,69
Pós-Púbere	32,5 (13)	67,5 (27)	
Maturação sexual Pelos Pubianos			
Púbere	37,2 (35)	62,8 (59)	0,84
Pós-Púbere	34,2 (13)	65,8 (25)	
Idade da menarca (anos)			
MP	26,8 (15)	73,2 (41)	0,05
MN	43,4 (33)	56,6 (43)	
Classificação metabólica			
MS	41,1 (44)	58,9 (63)	0,01
MNS	16,0 (4)	84,0 (21)	

* Valores com significância estatística *(p* < 0,05); Teste Qui-Quadrado; Teste exato de Fisher; MP: Menarca precoce; MN: Menarca normal; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis.

Tabela 4. Características das adolescentes de acordo com as concentrações séricas de leptina (Continuação)

	Leptina		
	Adequada 34,5% (n= 48)	**Inadequada 60,4% (n= 84)**	**p -valor***
TG (mg/dL)			
Adequado	35,8 (44)	64,2 (79)	0,60.
Inadequado	44,4 (4)	55,6 (5)	
HDL-c † (mg/dL)			
Adequado	36,7 (33)	63,3 (57)	0,27
Inadequado	25,8 (8)	74,2 (23)	
PA(mmHg)			
Adequado	38,7 (46)	61,3 (73)	0,09
Inadequado	15,4 (2)	84,6 (11)	
Glicemia (mg/dL)			
Adequado	35,9 (47)	64,1 (84)	0,18
Inadequado	100,0 (1)	0,0 (0)	
PC (cm)			
Adequado	45,5 (45)	54,5 (54)	<0,01
Inadequado	9,1 (3)	90,9 (30)	

† Concentrações séricas de HDL-c referente à 128 adolescentes.* Valores com significância estatística *(p* < 0,05); Teste Qui-Quadrado; Teste exato de Fisher; TG: Triglicerídeos; HDL-C: Lipoproteína de alta densidade; PA: Pressão arterial; PC: Perímetro da cintura.

Tabela 5. Associação entre características das adolescentes de acordo com o IMC

	Eutrofia 61,9% (n= 86)	**Sobrepeso 18,7% (n= 26)**	**Obesidade 7,2% (n= 10)**	**Obesidade grave 12,2% (n= 17)**	**p-valor**
Classificação metabólica					
MS	91,9 (79)[a]	88,5 (23)[b]	70,0 (7)[c]	29,4 (5)[a,b,c]	0,00*
MNS	8,1 (7)	11,5 (3)	30,0 (3)	70,6 (12)	
Idade da menarca					
MP	30,2 (26)[a]	53,8 (14)	50,0 (5)	76,5 (13)[a]	0,02*
MN	69,8 (60)	46,2 (12)	50,0 (5)	23,5 (4)	
Leptina†					
Adequada	48,1 (39)[a]	28,0 (7)	10,0 (1)	6,3 (1)[a]	0,00*
Inadequada	51,9 (42)	72,0 (18)	90,0 (9)	93,8 (15)	

† Concentrações séricas de leptina referente à 132 adolescentes. [a,b, c] Valores com significância estatística entre as classes de IMC (*p* <0,05*);* *Valores com significância estatística (*p* <0,05); Teste Qui-quadrado; Teste ANOVA; IMC: Índice de massa corporal; MS: Metabolicamente saudável; MNS: Metabolicamente não saudável.

DISCUSSÃO

Os fenótipos MS e MNS têm sido recentemente discutidos na literatura (BERVOETS; MASSA, 2016; LIND; ÄRNLÖV; LAMPA, 2017). Entretanto, ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que visa analisar, em adolescentes, a associação destes perfis metabólicos com a idade da menarca, considerando concentrações séricas de leptina e IMC.

Embora sejam encontrados trabalhos que analisam fatores relacionados ao desenvolvimento destes fenótipos metabólicos, a determinação da prevalência em crianças e adolescentes consideradas MS e MNS é dificultada, pois não há na literatura um critério diagnóstico padronizado. Bervoets e Massa (2016), em estudo com adolescentes obesos de ambos os sexos, encontraram 18,6% de obesidade MS utilizando os critérios do *International Diabetes Federation* (ZIMMET et al., 2007) e 19,2% ao utilizarem a resistência à insulina para a referida classificação metabólica (MATTHEWS et al, 1985).

No presente estudo, optou-se por classificar as adolescentes em MS e MNS de acordo com os critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III (NCEP, 2001), adaptado para crianças e adolescentes, por este ser amplamente utilizado em estudos epidemiológicos (KIM; SO, 2016; LIND; ÄRNLÖV; LAMPA, 2017) e apresentar versões adaptadas para este grupo específico, conforme demonstrado por Marcarini e Mendes (2013). Dessa forma, observou-se que 8,1% das eutróficas eram MNS e 29,4% das que apresentavam obesidade grave eram MS.

A identificação dos fenótipos MS e MNS com base nos índices de resistência à insulina é considerada mais adequada por Karellis et al. (2004), pela importante função que apresenta no aumento do risco cardiometabólico. Entretanto, na fase púbere de maturação sexual, a sensibilidade à insulina pode ter uma redução fisiológica de 30%, aproximadamente, afetando os demais fatores de risco cardiovascular, sendo possível o retorno às condições pré-púberes, na fase pós-púbere de maturação sexual (REINEHR, 2016). Deste modo, considerar os estágios maturacionais na classificação de crianças e adolescentes, independentemente do critério diagnóstico utilizado, torna-se imprescindível.

Em nosso estudo, a fase púbere de maturação sexual foi indicador de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas, uma vez que 64% das adolescentes MNS encontravam-se nesse estágio, quando considerada a maturação de pelos pubianos. Quando considerada a maturação de mamas, 52%, do grupo MNS encontrava-se no mesmo estágio maturacional. De modo semelhante, Reinehr et al., (2015), em estudo realizado com crianças

e adolescentes com obesidade, observaram que as púberes tinham risco duas vezes maior de apresentarem perfil metabólico inadequado do que as que estavam na fase pré ou pós púbere de maturação sexual.

Considerando que a menarca é o principal marcador de maturação sexual no sexo feminino (MUELLER et al., 2015), alguns estudos têm analisado a associação entre a idade da primeira menstruação e o desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos na vida adulta (CANOY et al., 2014; CHARALAMPOPOULOS et al., 2014; SOBRERO et al., 2015).

No estudo atual, houve maior percentual de adolescentes MNS com MP. Além disso, observou-se que aquelas que estavam na faixa etária entre 10 a 14 anos de idade, apresentaram a primeira menstruação mais precocemente do que as adolescentes com idade entre 15 e 19 anos. Tal fato é relevante uma vez que alguns estudos têm demonstrado uma tendência de redução da idade da menarca, nas últimas décadas, que pode estar associada às importantes modificações hormonais e da composição corporal que ocorrem na puberdade (KLUG; FONSECA, 2006; CASTILHO et al., 2012;WON et al., 2016; ELSEHELY et al., 2017; SHALITIN; KIESS, 2017).

Alguns autores têm demonstrado que a leptina apresenta importante função na regulação do ciclo menstrual e na saúde reprodutiva devido ação que exerce sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, (VON SCHNURBEIN et al, 2012; THANKAMONY et al, 2012; SHALITIN; KIESS, 2017). Neste sentido, destaca-se a associação inversa entre as concentrações deste hormônio e a idade da menarca, encontrada no presente estudo, que corrobora com outros trabalhos da literatura (MATKOVIC et al., 1997; BANDINI et al, 2008; GAVELA-PEREZ et al., 2016).

As concentrações séricas de leptina são, principalmente, influenciadas pela quantidade e distribuição de gordura corporal uma vez que o tecido adiposo é o principal responsável pela produção deste hormônio (SOLIMAN et al., 2012). Sendo assim, a obesidade durante a infância e adolescência tem sido considerada um importante fator relacionado com a maturação sexual precoce (SORENSEN; JULL, 2015; WILSON et al., 2015).

Embora esta associação seja bem esclarecida, ressalta-se que a inadequação das concentrações séricas de leptina foi prevalente em nossa amostra, independentemente do PC e do IMC das adolescentes. Tal fato pode ser justificado pela maior prevalência de adolescentes

na fase púbere de maturação sexual de mamas e pelos pubianos, pois o estadiamento puberal é um importante fator relacionado à leptinemia em indivíduos eutróficos (ALMEIDA et al., 2009).

Além de influenciar o tempo de maturação sexual, é possível que esta adicpocina apresente importante papel no desenvolvimento do fenótipo MNS visto que, no presente estudo, foi encontrada associação significativa entre este hormônio e os perfis metabólicos analisados, com elevado percentual de adolescentes MNS com inadequação deste hormônio.

Entretanto, Alfadda (2014), em pesquisa cuja amostra foi constituída por indivíduos com sobrepeso e obesidade, não encontraram associação significativa entre esta adipocina e os fenótipos MS e MNS. Esta diferença ser justificada pela homogeneidade em relação às classes de IMC observada em sua amostra visto que, no presente estudo, as adolescentes participantes apresentavam faixas de IMC distintas.

Além da MP e das elevadas concentrações de leptina, destaca-se a inadequação das concentrações séricas de HDL-c e da PC identificada em nossa amostra. Observou-se a presença de concentrações reduzidas de HDL-c e elevado PC em adolescentes consideradas eutróficas e notou-se aumento gradativo da inadequação destas variáveis de acordo com o aumento do IMC. No grupo MNS, estas variáveis também foram as que apresentaram maior percentual de inadequação entre as adolescentes.

O PC é um importante indicador para o desenvolvimento de complicações metabólicas visto que apresenta forte associação com marcadores de resistência à insulina e biomarcadores inflamatórios, como proteína C reativa e adiponectina. Alguns estudos têm utilizado esta variável antropométrica para estimar a distribuição de gordura corporal uma vez que o acúmulo de tecido adiposo visceral (TAV) é relacionado à desfechos desfavoráveis como SM, DM e DCVs (HEINZLE; BALL, KUK, 2015; REINEHR et al, 2015; ZAMRAZILOVA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017).

A associação entre TAV e o desenvolvimento de fenótipos metabólicos tem sido recentemente discutida por alguns autores, conforme foi demonstrado por Hwang et al. (2015), em estudo longitudinal de dez anos com americanos japoneses adultos, no qual os autores observaram que a quantidade de gordura visceral e as concentrações séricas de HDL-c foram componentes que contribuíram significativamente para o desenvolvimento do fenótipo MNS.

Dados encontrados na literatura demonstram que o tempo da primeira menstruação é fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas na idade adulta (CANOY et al., 2014; CHARALAMPOPOULOS et al., 2014; SOBRERO et al., 2015) e que as concentrações séricas de leptina se relacionam com o perfil metabólico de risco (CONUS et al., 2004; ALFFADA, 2014). Contudo, o presente estudo se destaca por ser o primeiro a investigar a associação entre idade da menarca e leptinemia com os fenótipos MS e MNS, em adolescentes. Porém, o estudo apresenta como limitação a amostra reduzida e a não avaliação da relação gordura visceral/subcutânea visto que o acúmulo de gordura visceral é fator de risco para o desenvolvimento de complicações cardiometabólicas.

CONCLUSÃO

Dados do presente estudo demonstraram associação entre a idade da menarca, concentrações séricas de leptina e presença do fenótipo MNS em adolescentes, independentemente do IMC. Recomenda-se desenvolvimento de estudos que considerem a distribuição da gordura corporal, pela participação do tecido adiposo visceral no desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos na idade adulta.

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro, pelo financiamento do estudo.

REFERÊNCIAS

AKTER, S. et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Blangadeshi women. **Nutrition & Metabolism**, v.9, n.1:99, 2012.

ALFFADA, A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects.**International Journal of Endocrinology**, v.2014, 2014.

ALMEIDA, C.A.N. et al. Leptinemia em jejum em crianças e adolescentseutróficos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.4, .463 - 467, 2009.

BANDINI,L.G.; et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche – a visual representation. **Acta Paediatrica**, v.97, n.10, p.1454 – 1459, 2008.

BERVOETS, L.; MASSA, G. Classification and clinical characterization of metabolically “health” obese children and adolescents.**Journal of Pediatrics Endocrinology & Metabolism**, v.29, n.5, p.553 – 560, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolos do sistema de vigilância alimentar e nutricional – SISVAN na assistência à saúde**, 2008.

CANOY, D. et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. **Circulation**, v.131, n.3, p.237 – 244, 2015.

CASTILHO, S.D. et al. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.56, n. 3, p.195 – 200, 2012.

CHARALAMPOPOULOS, D. et al. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v.180, n.1, p.29 – 40, 2014.

CHIPKEVITCH, E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v.77, supl.2, p.S135–S142, 2001.

CONUS, F. et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.89, n.10, p.5013 – 5020, 2004.

DING, W.Q. et al. Hypertension outcomes in metabolically inhealt normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. **Journal of Human Hypertension**, v.29, n.9, p.548 -554, 2015.

ELSEHELY, I. et al.Acutoff for age at menarche predicting metabolic syndrome in Egyptian overweight/obese premenopausal women.**Diabetes & Metabolism Journal**, v.41, n.2, p.146 - 149, 2017.

FARIA, S.L. et al. Metabolic profile of clinically severe obese patients.**Obesity surgery**, v.22, n.8, p.1257 – 1262, 2012.

FERNANDÉZ, J.R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, v.145, n.4, p.439 – 444, 2004.

GAVELA-PEREZ, T. et al. High prepubertalleptin levels are associated with earlier menarcheal age. **The Journal of Adolescent health: Official Publication of The Society for Adolescent Medicine**, v.59, n.2, p.177 – 181, 2016.

HEINZLE,S; BALL, G.D.C.; KUK, J.L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. **Pediatric Obesity**, v.11, n.5, p.425 – 433, 2016.

HWANG, Y.C. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically health obese subjects to an unhealthy phenotype. **International Journal of Obesity (Lond)**, v.39, n.9, p.1365 – 1370, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar -2015**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

JELLIFE, D.B. **Evaluacion del estado de nutrición de La comunidad con especial referencia a las encuestas en las regiones in desarrollo**. Genebra: World Health Organization, 1968.

KARELIS, A.D. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n. 6, p.2569-2575, 2004.

KIM, S.; SO, W.Y. Prevalence of metabolic syndrome among korean adolescents according to the national cholesterol education program, adult treatment panel III and international diabetes federation. **Nutrients**, v.8, n.10, p.E588, 2016.

KLUG, D.R.; FONSECA, P.H.S. Análise da maturação feminina: um enfoque na idade de ocorrência da menarca. **Revista da Educação Física/UEM**, v.17, n.2, p.139 – 147, 2006.

LIM, S.W. et al. Early menarche is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women. **European Journal of Pediatrics**, v.175, n.1, p.97–104, 2015.

LIND, L.; ÄRNLÖV,J.; LAMPA,E. The interplay between fat mass and fat distribution as determinants of metabolic syndrome is sex-dependent. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.15, n.7, p.337 – 343, 2017.

LOPEZ – GARCIA, E. et al. Metabolically health obesity and health – related quality of life: a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v.36, n.3, p.853-860, 2017.

MARCARINI,M.; MENDES,K.G. Síndrome metabólica e sua relação com o estado nutricional em adolescentes – variabilidade critérios diagnósticos. **Scientia Medica**, v.23, n.2, p.108 – 118, 2013.

MATCKOVIC, V. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.10, p.3239 – 3245, 1997.

MATHEW, H.; FARR, O.M.; MANTZOROS, C.S. Metabolic health and weight: understanding unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.65, n.1, p.73–80, 2016.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p. 412-419, 1985.

MCCARTHY, H.D.; JARRETT,K.V.; CRAWLEY,H.F. The development of waist circumference percentiles in British children ages 5.0 - 16,9 y, **European Journal of Clinical Nutrition**, v.55, n.10, p.902 – 907, 2001.

MISHRA, G.D. et al. The interlace study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health. **Maturitas**, v.92, p.176-185, 2016.

MUELLER, N.T. et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in brazilian adults: brazilian longitudinal study of adult health (ELSA – Brasil). **Cardiovascular Diabetology**, v.13, n. 22, 2015.

NCEP/ATP III. 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. **JAMA**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

OLIVEIRA, R.P. Índice de adiposidade visceral como preditor de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.23, n.3, p.222 – 226, Mai/Jun, 2017.

ORTEGA, F.B. et al. Role of fitness in the metabolically healthy but obese phenotype: a review and update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.58, n.1, p.76–86, 2015.

PEPPA, M. et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v.21, n.9, p.1807 – 1814, 2013.

REINERH, T. et al. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: A longitudinal study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.100, n. 1, p.301 – 308, 2015.

REINERH, T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. **Current Diabetes Reports**, v.16, n.1, 2016.

SAMOCHA – BONET, D. et al. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock conference report. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v.15, n.9, p.697 -708, 2014.

SHALITIN, S; KIESS, W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty.**Hormone Research in Paediatrics**, v.88, n.1, p.101 – 110, 2017.

SOBRERO, A.F. et al. Cardio-metabolic risk factors in Argentine children: a comparative study. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.10, n. 1 Suppl 1, p. S103 – S109, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, supl. 1, p.1 – 51, 2010.

SOLIMAN, A.T.; YASIN, M.; KASSEM, A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. **Indian Journal of Endocrinoly and Metabolism**, v.16, n.3, p.S577 – S587, 2012.

SORENSEN, P.; JUUL, A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. **European Journal of Endocrinology**, v.173, n.2, p.227 – 235, 2015.

STÖCKL, D. et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the kpra f4 study. **PLoS One**, v.6, n.10, 2011.

TANNER, J.M. Growth and maturation during in adolescence.**Nutrition Review**, v.39, n.2, p.4 –55, 1981.

TANNER, J.M. **Growth in adolescence**, 2ed.Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1962.

VON SCHNURBEIN, J. et al. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescents with leptin deficiency and hypogonadotropichypogonadism. **Hormone Research in Paediatrics**, v.77, n.2, p.127-133, 2012.

WAHL, S. et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. **Obesity facts**, v.5, n.5, p.660 – 670, 2012.

WILSON, D. A. et al. Earlier menarche is associated with lower insulin sensitivity and increased adiposity in young adult women. **PloS One**, v. 10, n. 6, 2015.

WON, J. C. et al. Association between age at menarche and risk factors for cardiovascular diseases in Korean Women.**Medicine (Beltimore)**, v. 95, n. 18, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Growth Reference Data 5 – 19 years.BMI-for-age (5 – 19 years)**.Percentiles, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Report of Commission on Ending Childhood Obesity**. Geneva: World Health Organization, 2016.

ZAMRAZILOVA, H. et al. Cardiometabolic health in obese adolescents is related to length of obesity exposure: a pilot study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.101, n.8, p.3088 – 3095, 2016.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. **Pediatric Diabetes**, v.8, p.229 – 306, 2007.

6.2. ARTIGO 2

RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CORPORAIS E MATURAÇÃO SEXUAL COM FENÓTIPOS METABÓLICOS EM ADOLESCENTES

RELAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CORPORAIS E MATURAÇÃO SEXUAL COM FENÓTIPOS METABÓLICOS EM ADOLESCENTES

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre variáveis corporais e fenótipos metabolicamente saudável (MS) e não saudável (MNS), considerando os estágios de maturação sexual e índice de massa corporal (IMC), em adolescentes do sexo feminino.**Métodos:** Estudo observacional e transversal constituído por adolescentes atendidas no Centro de Referência do Adolescente, em Macaé, Rio de Janeiro.Foi analisado o estágio de maturação sexual através da auto declaração das participantes. Foram mensuradas variáveis antropométricas e de composição corporal, através da análise de perímetros corporais e dobras cutâneas, e analisou-se o índice de adiposidade visceral (IAV). As adolescentes foram classificadas em MS e MNS segundo critérios do NCEP-ATP III, adaptado para crianças e adolescentes. **Resultados**: Participaram do estudo 139 adolescentes, com 69,8% (n=97) e 71,9% (n=100) estando na fase púbere de maturação sexual de mamas e pelos pubianos, respectivamente, sendo 82% classificadas como MS (n=114) e 18% MNS (n=25). Observou-se que adolescentes pós-púberes MNS, para mamas, apresentaram IMC maior do que as púberes (p=0,04). Em contrapartida, as pós-púberes MNS, para pelos pubianos, possuíam maiores médias de massa magra, em kilos, do que aquelas que estavam nos estágios II à IV de maturação sexual. O grupo MNS apresentava maiores perímetros da cintura (p= 0,04) e do braço (p=0,00), maior relação cintura/estatura (RCE) (p= 0,02) e maiores áreas muscular do braço (p=0,00) e de gordura do braço (p=0,00) do que as MS. Quando considerado o IMC, observou-se associação significativa entre RCE,perímetro do braço, dobra cutânea triciptal e somatório de dobras cutâneas triciptal e subescapular e fenótipo MNS.**Conclusão:** A maturação sexual e algumas variáveis corporais encontram-se relacionadas ao fenótipo MNS durante a adolescência, no sexo feminino.

Palavras – chave: Composição corporal; Maturação sexual; Obesidade metabolicamente saudável; Adolescentes.

INTRODUÇÃO

A prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes tem aumentado em proporções epidêmicas e no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO, 2016). Embora o excesso de peso seja associado à diversas complicações cardiometabólicas, identificam-se indivíduos com obesidade que não apresentam alterações metabólicas e em determinados parâmetros antropométricos, denominados metabolicamente saudáveis (MS), enquanto há eutróficos que demonstram inadequação destes componentes, sendo, portanto, considerados metabolicamente não saudáveis (MNS) (FARIA et al, 2012; SAMOCHA - BONET et al., 2014; ORTEGA et al, 2015; MATHEW et al., 2016).

Estima-se que o fenótipo MNS, seja freqüente em, aproximadamente, 20% dos indivíduos eutróficose que a prevalência do perfil MS varie entre 25 e 45%, em crianças e adolescentes com obesidade, de acordo com o sexo e com o critério de classificação utilizado (HEINZLE et al, 2015; LOPEZ-GARCIA et al., 2017). Neste cenário, destaca-se a classificação proposta pelo *National Cholesterol Education Program for Adults Treatment Panel III* (NCEP-ATP III, 2001) por ser um critério amplamente aplicado em estudos epidemiológicos e por apresentar versões adaptadas para adolescentes (MARCARINI; MENDES et al, 2013; KIM; SO, 2016; LIND; ÄRNLÖV; LAMPA, 2017).

Acredita-se que fatores relacionados à distribuição da gordura corporal e demais variáveis corporais, como massa músculo esquelética e percentual de água corporal, apresentem grande influência no desenvolvimento destes fenótipos metabólicos (KARELIS et al, 2004; XIA et al., 2017), sobretudo, em adolescentes do sexo feminino, pois durante a puberdade ocorrem importantes modificações na composição corporal devido à maturação sexual (SERRANO et al, 2010; MIRANDA et al., 2014).

Devido à escassez de estudos nesta área, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre variáveis corporais e fenótipos MS e MNS, considerando os estágios de maturação sexual e IMC, em adolescentes do sexo feminino.

MÉTODOS

População do estudo

Estudo observacional e transversal constituído por adolescentes do sexo feminino, atendidas no Centro de Referência do Adolescente (CRA), localizado no município de Macaé,

estado do Rio de Janeiro. A divulgação da pesquisa ocorreu através de *banners* expostos na sala de espera da instituição e todas as adolescentes que frequentaram o local entre os meses fevereiro ajulho, do ano de 2013, foram convidadas a participar.

Foram incluídas adolescentes com idades entre 10 e 19 anos, que possuíam prontuário no CRA e que tenham apresentado menarca. Foram considerados critérios de exclusão a ocorrência de gestação ou lactação e a existência de condições físicas que impedissem a adequada mensuração das variáveis antropométricas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF_UFRJ_609/2009). Todas as adolescentes, com mais de 18 anos de idade, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e, quando menores, este foi assinado pelos seus respectivos responsáveis.

Maturação sexual

A maturação sexual foi avaliada por meio de formulário autoaplicável, contendo as fases de maturação de mamas e pelos pubianos, de acordo com os estágios puberais de Tanner (1962). Considerou-se a classificação pré-púbere para o estágio I, púbere para os estágios II, III, IV e pós-púbere para o estágio V (CHIPKEVITCH, 2001; TANNER, 1981).

Pressão arterial e variáveis laboratoriais

Utilizou-se a técnica oscilométrica por aparelho semiautomático digital devidamente calibrado para mensuração da pressão arterial. Foram realizadas duas aferições, com intervalo de um minuto entre elas, obtendo-se a média. Utilizou-se como ponto de corte o percentil 90, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010).

As amostras de sangue após jejum noturno de no mínimo 12 horas para análises das variáveis laboratoriais foram coletadas por punção em veia antecubital por enfermeiro treinado, utilizando tubos de plástico com gel separador e ativador de coágulo. Os tubos foram centrifugados a 2.000 RCF, para separação do plasma e soro em alíquotas e, posteriormente congelados à -80°C até as análises.

Para análise dos triglicerídeos, HDL-c e glicose utilizaram-se os métodos desidrogenase UV, de seleção direta e método enzimático colorimétrico (hexoquinase UV),

respectivamente, sendo considerados os seguintes pontos de corte para inadequação destas variáveis: triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL-c ≤ 50 mg/dL, e, glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL (ZIMMET et al, 2007).

Variáveis antropométricas

A massa corporal e a estatura foram avaliadas de acordo com as técnicas sugeridas por Jellife (1968). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal (Kg) pelo quadrado da estatura (m^2). Para classificação do estado nutricional utilizou-se os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO, 2007) e pelo Sistema de Vigilância Alimentar (BRASIL, 2008), no qual percentil ≥ 3 e < 85, corresponde à eutrofia; percentil ≥ 85, ao sobrepeso; percentil ≥ 97, obesidade e percentil ≥ 99, obesidade grave.

Para análise da distribuição da gordura corporal, foi avaliado o perímetro da cintura (PC) utilizando- se fita métrica inextensível, posicionada no ponto médio entre a margem inferior costal e a crista ilíaca, com base nas recomendações de McCarthy (2011). Utilizou-se como ponto de corte para inadequação do PC o percentil 90, conforme determinado por Fernandéz et al, 2004.

Calculou-se a relação cintura/estatura através da divisão do PC (cm) pela estatura (cm), utilizando-se o valor 0,50 como ponto de corte desta variável (MCCARTHY; ASHWELL, 2006).

A mensuração do perímetro do braço (PB) e os cálculos do perímetro muscular do braço (PMB) e área gordurosa do braço (AGB) foram realizadas de acordo com as recomendações de Frisancho (1981). Considerou-se como ponto de corte para inadequação o valor > P5, segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) (SBP, 2009).

Foram mensuradas as dobras cutâneas triciptal (DCT) e subescapular (DCS), utilizando adipômetro da marca *Lange*, seguindo os critérios estabelecidos pela OMS (2005).Após a mensuração destas dobras cutâneas, calculou-se o somatório de ambas (∑DCT, DCS) para cálculo do percentual de gordura e avaliação da distribuição de gordura corporal. A técnica utilizada e a classificação dessas medidas foram realizadas de acordo com as orientações da SBP (2009).

Para estimativa da quantidade de tecido adiposo visceral, mensurou-se o índice de adiposidade visceral (IAV), no qual foram utilizadas as variáveis PC (cm), IMC (kg/m²), TG (mmol/L) e HDL-c (mmol/L), segundo cálculo proposto por Amato et al. (2010):

$$\text{VAI}_{\text{mulheres}} = \left(\frac{PC}{36.58+(1.89\ xIMC)}\right) \text{x} \left(\frac{TG}{0.81}\right) \text{x} \left(\frac{1.52}{HDL-c}\right)$$

Variáveis de composição corporal

Para avaliação da composição corporal das adolescentes, foram considerados os percentuais de gordura (%G) e de massa magra (%MM), além, da massa de gordura em kilos (kg) (MG) e massa magra (kg) (MM).

O %G foi calculado utilizando-se as equações de Slaugther et al. (1988). Considerou-se como ponto de corte para elevação do %G o valor ≥ 30%, conforme recomendado por Willians et al (1992).

Estimou-se a MM e a MG e, pela subtração entre a massa corporal total (kg) e a MG (kg), e calculou-se o percentual de massa magra (%MM) (RONQUE et al, 2007).

Classificação metabólica

As adolescentes foram classificadas em MS e MNS, a partir dos critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III (NCEP, 2001), adaptado para crianças e adolescentes, sendo consideradas MNS aquelas que apresentavam, no mínimo, três alterações cardiometabólicas. Para tal, foram consideradas as seguintes variáveis: PC, pressão arterial, concentrações séricas de HDL-c, TG e de glicose em jejum, utilizando-se os pontos de corte apresentados anteriormente.

Análise estatística

Para análise estatística, as adolescentes foram estratificadas de acordo com a classificação metabólica. A normalidade da distribuição amostral foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Análises descritivas e o teste T de amostras independentes foram utilizados para caracterização geral da amostra e a igualdade das médias foi analisada pelo Teste de Levene. A associação entre as variáveis categóricas foi analisada pelo teste qui-quadrado (x^2) e exato de Fisher. A análise das variâncias foi calculada pelo teste de ANOVA.

Adotou-se o nível de significância estatística de 5%.As análises foram realizadas em programa SPPS, versão 21.0.

RESULTADOS

Características gerais da amostra e nos grupos MS e MNS

A amostra do presente estudo foi constituída por 139 adolescentes do sexo feminino, com média de idade de 15,20 ± 1,98 anos e de IMC 23,52 ± 5,41 kg/m². Observou-se que 69,8% (n=97) e 71,9% (n=100) encontravam-se no estágio púbere de maturação sexual de mamas e pelos pubianos, respectivamente. Dentre as participantes, 82% (n=114) apresentavam fenótipo MS e 18% (n=25), MNS.

As adolescentes MNS apresentavam maior adiposidade corporal representada pelo IMC, PC, RCE, PB, AGB e MG, quando comparado ao grupo MS ($p<0,01$; $p=0,04$; $p=0,02$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$, respectivamente). Percebeu-se ainda, que as MS apresentaram maior média de %MM e menores valores médios de PMB, MM, MG, %G e IAV do que as MNS, porém, somente foi observada significância estatística em relação ao PMB e a AMB ($p<0,01$, para ambas) (Tabela 1).

Ao analisar a associação entre variáveis corporais e o estado metabólico das adolescentes, observou-se que o %G foi o componente com maior percentual de inadequação no grupo MS (54,4%, $p<0,01$). Nas MNS, o PC (88,0%, $p<0,01$) o componente com maior alteração neste grupo.

Fenótipos metabólicos e maturação sexual

As médias das variáveis corporais analisadas, nos grupos MS e MNS, segundo os estágios de maturação sexual de mamas são demonstradas na tabela 2. Observou-se que as adolescentes pós-púberes MNS, quando comparadas às púberes do mesmo grupo, apresentaram maiores valores de IMC (30,32 ± 7,58 kg/m², 27,91 ± 4,99 kg/m², respectivamente; $p=0,02$).

Ao considerar a maturação sexual de pelos pubianos, foi possível perceber que as pós-púberes apresentavam médias superiores de todas as variáveis corporais, exceto do ∑DCT,DCS e %G, quando comparadas às púberes, entretanto, somente a MM demonstrou

diferença estatisticamente significativa (46,35 ± 9,58 kg, 38,71 ± 4,34 kg, respectivamente; *p*=0,03) (Tabela 3).

Fenótipos metabólicos e IMC

No que se refere à associação entre fenótipos metabólicos com IMC, na amostra total, verificou-se que o percentual de adolescentes MS reduziu gradativamente com o aumento do IMC. Em relação às variáveis corporais analisadas, o %G foi o componente com maior percentual de inadequação entre as classes de IMC, estando presente em 41,9% (n=36) das eutróficas, 88,5% das adolescentes com sobrepeso (n=23) e 100% daquelas que apresentaram obesidade (n=10) e obesidade grave (n=10) (*p*<0,01).

Ressalta-se que, quando consideradas as adolescentes MS, todas as variáveis antropométricas e de composição corporal incluídas no presente estudo, apresentaram associação estatisticamente significativa com as diferentes classes de IMC. O %G permaneceu sendo a variável com maior percentual de inadequação entre as eutróficas, com 38,0% das adolescentes deste grupo apresentando elevado %G (*p*<0,01) (Tabela 4).

Em relação às MNS, observou-se que RCE, DCT, ∑DCT,DCS e PB foram variáveis que associaram-se ao IMC (*p*=0,02; *p*<0,01; *p*<0,01; *p*<0,01, respectivamente). Sendo observado 42,9% (n=3) de inadequação de ∑DCT,DCS e 14,3% (n=1) de inadequação de RCE e %G, entre as eutróficas.

Tabela 1. Caracterização das adolescentes na amostra total e de acordo com a classificação metabólica

	Total n=139	**MS 82% (n= 114)**	**MNS 18% (n= 25)**	**p-valor***
Idade (anos)	15,20 ± 1,98	15,32 ± 1,94	14,64 ± 2,13	0,49
Maturação sexual mamas % (n)				
Púbere	70,5 (98)	74,6 (85)	52,0 (13)	0,03
Pós-púbere	29,5 (41)	25,4 (29)	48,0 (12)	
Maturação sexual pelos pubianos % (n)				
Púbere	72,7 (101)	74,6 (85)	64,0 (16)	0,32
Pós-púbere	27,3 (38)	25,4 (29)	36,0 (9)	
IMC (Kg/m²)	23,52 ± 5,41	22,30 ± 4,35	29,07 ± 6,35	<0,01
PC (cm)	73,9 ± 10,97	71,49 ± 8,88	84,86 ± 12,96	0,04
RCE (cm)	0,46 ± 0,06	0,44 ± 0,05	0,53 ± 0,07	0,02

Valores expressos em média ± desvio padrão. *Valores com significância estatística ($p < 0,05$) relacionados à comparação das médias dos grupos MS e MNS; Teste qui-quadrado; Teste T de amostras independentes; Teste de Levene; †Dados de IAV referentes à 127 adolescentes; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; IMC: Índice de massa corporal; PC: Perímetro da cintura; RCE: Relação cintura/estatura.

Tabela 1. Caracterização das adolescentes na amostra total e de acordo com a classificação metabólica (Continuação)

	Total n=139	**MS n= 114**	**MNS n= 25**	**p-valor**
DCT (mm)	25,10 ± 9,58	23,40 ± 8,78	32,85 ± 9,44	0,66
DCS (mm)	18,64 ± 8,27	16,96 ± 7,26	26,30 ± 8,40	0,29
∑DCT e DCS (mm)	43,74 ± 16,71	40,36 ± 14,78	59,15 ± 16,57	0,52
PB (cm)	27,16 ± 4,52	26,16 ± 3,61	31,72 ± 5,45	<0,01
PMB (cm)	26,39 ± 4,31	25,44 ± 3,44	30,68 ± 5,24	<0,01
AGB (cm^2)	3,50 ± 1,83	3,10 ± 1,49	5,29 ± 2,19	<0,01
MG (kg)	20,83 ± 10,87	18,38 ± 8,42	31,97 ± 13,71	<0,01
% G	33,28 ± 9,48	31,38 ± 8,48	41,97 ± 9,11	0,72
MM (kg)	38,64 ± 5,84	38,02 ± 5,24	41,46 ± 7,51	0,38
% MM	66,71 ± 9,48	68,61 ± 8,48	58,02 ± 9,11	0,72
IAV†	1,24 ± 0,89	1,22 ± 0,94	1,36 ± 0,65	0,78

Valores expressos em média ± desvio padrão. *Valores com significância estatística ($p < 0,05$) relacionados à comparação das médias dos grupos MS e MNS; Teste T de amostras independentes; Teste de Levene; †Dados de IAV referentes à 127 adolescentes; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; DCT: Dobra cutânea tricipital; DCS: Dobra cutânea subescapular; ∑DCT e DCS: Somatório dobras cutâneas tricipital e subescapular; PB: Perímetro do braço; PMB: Perímetro muscular do braço; AGB: Área gordurosa do braço; MG: Massa de gordura; % G: Percentual de gordura; MM: Massa magra; %MM: Percentual de massa magra; IAV: Índice de adiposidade visceral.

Tabela 2. Variáveis corporais de acordo com a classificação metabólica e estágios de maturação sexual de mamas

	MS (n=114)			MNS (n=25)		
	Púbere (n=85)	**Pós-púbere (n=29)**	***p* -valor***	**Púbere (n=13)**	**Pós-púbere (n=12)**	***p* -valor***
IMC (kg/m²)	21,71 ± 4,39	24,05 ± 3,78	0,70.	27,91 ± 4,99	30,32 ± 7,58	0,02
PC (cm)	70,14 ± 8,64	75,47 ± 8,53	0,48	81,92 ± 9,87	88,04 ± 15,47	0,18
RCE (cm)	0,44 ± 0,05	0,47 ± 0,05	0,73	0,51 ± 0,06	0,55 ± 0,08	0,31
∑DCT e DCS (mm)	38,44 ± 14,25	46,00 ± 15,11	0,82	59,86 ± 16,62	58,38 ± 17,21	0,91
PB (cm)	25,74 ± 3,41	27,39 ± 3,96	0,32	31,54 ± 4,55	31,90 ± 6,50	0,11
PMB (cm)	25,03 ± 3,24	26,67 ± 3,76	0,33	30,50 ± 4,28	30,89 ± 6,32	0,10.
AGB (cm²)	2,98 ± 1,43	3,48 ± 1,64	0,83	5,33 ± 2,30	5,24 ± 2,17	0,75
MG (kg)	17,18 ± 7,86	21,89 ± 9,14	0,51	31,47 ± 13,56	32,52 ± 14,45	0,46
% G	30,26 ± 8,25	34,65 ± 8,44	0,65	42,38 ± 9,07	41,51 ± 9,53	0,92
MM (kg)	37,53 ± 5,21	39,44 ± 5,15	0,83	40,25 ± 3,86	42,77 ± 10,16	0,04
% MM	69,73 ± 8,25	65,34 ± 8,44	0,65	57,61 ± 9,07	58,48 ± 9,53	0,92
IAV†	1,14 ± 0,86	1,47 ± 1,17	0,19	1,30 ± 0,81	1,42 ± 0,45	0,20.

Valores expressos em média ± desvio padrão. *Valores com significância estatística ($p < 0,05$) relacionados à comparação das médias dos estágios púbere e pós-púbere de maturação sexual de pelos pubianos (Média ± DP) nos grupos MS e MNS; Teste T de amostras independentes; Teste de Levene; †Dados de IAV referentes à 127 adolescentes; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; IMC: Índice de massa corporal; PC: Perímetro da cintura; RCE: Relação cintura/estatura; ∑DCT e DCS: Somatório dobras cutâneas tricipital e subescapular; PB: Perímetro do braço; PMB: Perímetro muscular do braço; AGB: Área gordurosa do braço; MG: Massa de gordura; % G: Percentual de gordura; MM: Massa magra; %MM: Percentual de massa magra; IAV: Índice de adiposidade visceral.

Tabela 3. Variáveis corporais de acordo com a classificação metabólica e estágios de maturação sexual de pelos pubianos

	MS (n=114)			MNS (n=25)		
	Púbere (n=85)	**Pós-púbere (n=29)**	**p-valor***	**Púbere (n=16)**	**Pós-púbere (n=9)**	**p-valor***
IMC (kg/m²)	21,94 ± 4,54	23,37 ± 3,58	0,60.	27,55 ± 5,44	31,78 ± 7,25	0,22
PC (cm)	70,62 ± 8,95	74,06 ± 8,32	0,80.	81,70 ± 9,59	90,47 ± 16,62	0,10.
RCE (cm)	0,44 ± 0,05	0,46 ± 0,05	0,95	0,51 ± 0,05	0,56 ± 0,09	0,06
∑DCT e DCS (mm)	38,74 ± 13,41	45,12 ± 17,63	0,10.	59,20 ± 16,86	58,92 ± 17,05	0,79
PB (cm)	25,66 ± 3,41	27,62 ± 3,86	0,46	30,75 ± 5,02	33,44 ± 6,06	0,56
PMB (cm)	24,98 ± 3,25	26,80 ± 3,67	0,48	29,70 ± 4,78	32,43 ± 5,86	0,57
AGB (cm²)	2,92 ± 1,33	3,64 ± 1,80	0,05	5,20 ±2,26	5,45 ± 2,18	0,80.
MG (kg)	17,39 ± 7,62	21,28 ± 10,00	0,22	30,02 ± 13,41	35,46 ± 14,32	0,51
% G	30,45 ± 7,79	34,08 ± 9,91	0,16	42,07 ± 9,20	41,79 ± 9,49	0,82
MM (kg)	37,72 ± 5,47	38,88 ± 4,49	0,31	38,71 ± 4,34	46,35 ± 9,58	0,03.
% MM	69,54 ± 7,79	65,91 ± 9,91	0,16	57,92 ± 9,20	58,20 ± 9,49	0,82
IAV†	1,22 ± 1,03	1,22 ± 0,68	0,85	1,15 ± 0,47	1,73 ± 0,79	0,28

Valores expressos em média ± desvio padrão. *Valores com significância estatística ($p < 0,05$) relacionados à comparação das médias dos estágios púbere e pós-púbere de maturação sexual de pelos pubianos (Média ± DP) nos grupos MS e MNS; Teste T de amostras independentes; Teste de Levene; †Dados de IAV referentes à 127 adolescentes; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; IMC: Índice de massa corporal; PC: Perímetro da cintura; RCE: Relação cintura/estatura; ∑DCT e DCS: Somatório dobras cutâneas tricipital e subescapular; PB: Perímetro do braço; PMB: Perímetro muscular do braço; AGB: Área gordurosa do braço; MG: Massa de gordura; % G: Percentual de gordura; MM: Massa magra; %MM: Percentual de massa magra; IAV: Índice de adiposidade visceral.

Tabela 4. Associação entre variáveis corporais de acordo com o IMC em adolescentes MS

	Eutrofia 69,3% (n=79)	**Sobrepeso 20,2% (n=23)**	**Obesidade 6,1% (n=7)**	**Obesidade grave 4,4% (n=5)**	***p* -valor***
PC (cm)					
Adequado	97,5 (77)	78,3 (18)	85,7 (6)	20,0 (1)	<0,01
Inadequado	2,5 (2)	21,7 (5)	14,3 (1)	80,0 (4)	
RCE (cm)					
Adequado	97,5 (77)	73,9 (17)	14,3 (1)	0,0 (0)	<0,01
Inadequado	2,5 (2)	26,1 (6)	85,7 (6)	100,0 (5)	
DCT (cm)					
Desnutrição	2,5 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Eutrofia	89,9 (71)	65,2 (15)	57,1 (4)	40,0 (2)	<0,01
Obesidade	7,6 (6)	34,8 (8)	42,9 (3)	60,0 (3)	
DCS (cm)					
Desnutrição	3,8 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Eutrofia	96,2 (76)	95,7 (22)	57,1 (4)	40,0 (2)	<0,01
Obesidade	0,0 (0)	4,3 (1)	42,9 (3)	60,0 (3)	

* Valores com significância estatística (p <0,05); Teste ANOVA; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; PC: Perímetro da cintura; RCE: Relação cintura/estatura; DCT: Dobra cutânea triciptal; DCS: Dobra cutânea subescapular.

Tabela 4. Associação entre variáveis corporais de acordo com o IMC em adolescentes MS (Continuação)

	Eutrofia 69,3% (n=79)	**Sobrepeso 20,2% (n=23)**	**Obesidade 6,1% (n=7)**	**Obesidade grave 4,4% (n=5)**	***p* -valor**
∑DCT e DCS (cm)					
Desnutrição	1,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Risco de desnutrição	1,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Eutrofia	84,8 (67)	30,4 (7)	0,0 (0)	20,0 (0)	<0,01
Risco de obesidade	11,4 (9)	60,9 (14)	71,4 (5)	60,0 (3)	
Obesidade	1,3 (1)	8,7 (2)	28,6 (2)	20,0 (1)	
PB (cm)					
Desnutrição	8,9 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Eutrofia	91,1 (72)	91,3 (21)	85,7 (6)	60,0 (3)	<0,01
Obesidade	0,0 (0)	8,7 (2)	14,3 (1)	40,0 (2)	
%GC					
Adequado	62,0 (49)	13,0 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	<0,01
Inadequado	38,0 (30)	87,0 (20)	100,0 (7)	100,0 (5)	

* Valores com significância estatística (p<0,05); Teste ANOVA; DCS: Dobra cutânea subscapular; ∑ DCT e DCS: Somatório dobras cutâneas tricital e subescapular; PB: Perímetro do braço; %G: Percentual de gordura.

Tabela 5. Associação entre variáveis corporais de acordo com o IMC em adolescentes MNS

	Eutrofia 28,0% (n=7)	**Sobrepeso 12,0% (n=3)**	**Obesidade 12,0% (n=3)**	**Obesidade grave 48,0% (n=12)**	***p* -valor***
PC (cm)					
Adequado	14,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	16,7 (2)	0,77
Inadequado	85,7 (6)	100,0 (3)	100,0 (3)	83,3 (10)	
RCE (cm)					
Adequado	85,7 (6)	33,3 (1)	33,3 (1)	16,7 (2)	0,02
Inadequado	14,3 (1)	66,7 (2)	66,7 (2)	83,3 (10)	
DCT (cm)					
Eutrofia	85,7 (6)	100,0 (3)	66,7 (2)	25,0 (3)	<0,01
Obesidade	14,3 (1)	0,0 (0)	33,3 (1)	75,0 (9)	
DCS (cm)					
Eutrofia	100,0 (0)	100,0 (0)	66,7 (2)	58,3 (7)	0,14
Obesidade	0,0 (0)	0,0 (0)	33,3 (1)	41,7 (5)	

* Valores com significância estatística (p<0,05); Teste ANOVA; MS: Metabolicamente saudáveis; MNS: Metabolicamente não saudáveis; PC: Perímetro da cintura; RCE: Relação cintura/estatura; DCT: Dobra cutânea triciptal; DCS: Dobra cutânea subescapular.

Tabela 5. Associação entre variáveis corporais de acordo com o IMC em adolescentes MNS (Continuação)

	Eutrofia 28,0% (n=7)	**Sobrepeso 12,0% (n=3)**	**Obesidade 12,0% (n=3)**	**Obesidade grave 48,0% (n=12)**	***p* -valor**
∑DCT e DCS (cm)					
Eutrofia	57,1 (4)	33,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	<0,01
Risco de obesidade	42,9 (3)	66,7 (2)	100,0 (3)	25,0 (3)	
Obesidade	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	75,0 (9)	
PB (cm)					
Eutrofia	100,0 (7)	100,0 (3)	100,0 (3)	25,0 (3)	<0,01
Obesidade	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	75,0 (9)	
%GC					
Adequado	14,3 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,44
Inadequado	85,7 (6)	100,0 (3)	100,0 (3)	100,0 (12)	

*Valores com significância estatística ($p < 0,05$); Teste ANOVA; DCS: Dobra cutânea subscapular; ∑ DCT e DCS: Somatório dobras cutâneas tricital e subescapular; PB: Perímetro do braço; %G: Percentual de gordura.

DISCUSSÃO

Os componentes relacionados ao desenvolvimento dos fenótipos MS e MNS têm sido recentemente estudados (PEPPA et al, 2013; HEINZLE et al, 2015; KIM et al, 2016; XIA et al.2017).Contudo, ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que analisa os referidos fenótipos considerando os estágios de maturação sexual e variáveis corporais, em adolescentes do sexo feminino, em diferentes faixas do IMC.

A determinação da prevalência dos fenótipos MS e MNS, em crianças e adolescentes, é dificultada uma vez que não há na literatura critério diagnóstico padronizado. Contudo, apesar de alguns autores evidenciarem associação positiva entre o IMC e o risco metabólico (ELMAOGULLARI; DEMIREL;HATIPOGLU, 2016), observa-se que a eutrofia não é necessariamente uma condição isenta de riscos cardiometabólicos (CONUS et al, 2004; XIA et al, 2017;)

Em nossa amostra, 28% de adolescentes MNS eram eutróficas pelo IMC, enquanto 4,4% das MS apresentavam obesidade grave, a partir dos critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III (NCEP, 2001), adaptado para crianças e adolescentes. De forma semelhante, Ding et al (2015), em estudo com crianças e adolescentes, no qual o fenótipo MS foi definido com ausência de qualquer alteração cardiometabólica, identificaram a presença do estado metabólico de risco em 41,9% (n=113) dos indivíduos eutróficos, e, do perfil MS, em 36,7% (n=93) daqueles com obesidade.

No que se refere à associação de variáveis corporais com os fenótipos metabólicos, observam-se controvérsias na literatura. Alguns estudos demonstram que o PC é o mais importante indicador antropométrico associado ao perfil MNS, enquanto outros afirmam que a RCE é o melhor preditor para este fenótipo (HEINZLE et al, 2015; REINEHR, 2016; XIA et al, 2017).

Até o momento, não foram encontrados estudos que utilizem PB, AGB, PMB e ∑DCT e DCS, para avaliar a relação entre composição corporal e fenótipos metabólicos, sendo o presente estudo o primeiro a realizar estas análises. Neste sentido, ressalta-se que as adolescentes MNS apresentaram valores médios superiores de variáveis corporais relacionadas à adiposidade corporal quando comparadas às MS. Contudo, este grupo também apresentou maiores médias de PMB, considerada variável que apresenta forte correlação com

a massa músculo esquelética (FREEDMAN et al, 2005; SERPA; NOGUEIRA; POMPEU, 2014; XIA et al, 2017).

Valores superiores de variáveis associados à MM, em adolescentes em situação de risco para complicações cardiometabólicas também foram observados nos estudos de Oliveira et al. (2017) e Weber et al. (2014). Fatores que justifiquem estes achados ainda não são encontrados na literatura, porém, acredita-se que alterações no metabolismo de glicose e lipídios, assim como, modificações nos níveis de atividade física e hábitos alimentares, característicos da adolescência, podem estar associadas a este desfecho (WEBER et al, 2014; OLIVEIRA et al, 2017).

No que se refere à relação entre fenótipos metabólicos, maturação sexual e composição corporal, observou-se que os estágios puberais influenciam as variáveis corporais visto que as adolescentes pós-púberes apresentaram valores médios maiores destes componentes, quando comparadas às púberes, independentemente do perfil metabólico. Contudo, destacam-se o IMC e MM, que apresentaram diferença estatisticamente significativa, no grupo MNS.

Estudos que analisam as variáveis corporais consideradas no presente estudo não foram encontrados na literatura. Entretanto, Oliveira et al. (2016), ao analisarem associação entre variáveis corporais e risco cardiovascular, também demonstraram que adolescentes do sexo feminino, que estavam na fase pós-púbere de maturação sexual, apresentaram maiores médias de massa livre de gordura (MLG) do que as pré-púberes e púberes. Em contrapartida, Vasquez et al. (2016) encontraram valores médios maiores de MLG em adolescentes que estavam nos estágios iniciais de maturação sexual.

É possível que as diferenças nestes achados estejam relacionadas à composição da amostra visto que no presente trabalho e em Oliveira et al. (2016), foram incluídos adolescentes de diferentes classes de IMC, enquanto que em Vasquez et al (2016) participaram somente indivíduos com obesidade. Contudo, ressalta-se que somente o estudo atual analisou a relação entre maturação sexual e os fenótipos MS e MNS.

Em relação à associação entre fenótipos metabólicos, IMC e variáveis corporais, ressalta-se que RCE, DCT, ∑DCT,DCS e PB foram variáveis associadas ao fenótipo MNS, independentemente do IMC das adolescentes incluídas no estudo. Dentre estas, destaca-se a RCE visto que é considerada bom indicador para o perfil metabólico de risco uma vez que

considera o PC, que é um dos componentes da classificação metabólica, e estima a distribuição da gordura corporal, sendo esta importante fator relacionado à complicações cardiometabólicas (CHOI; HAN; ROH, 2014).

Observou-se elevada prevalência de inadequação de %G entre as adolescentes eutróficas e MS. Este achado torna-se preocupante uma vez que é mencionado o aspecto dinâmico deste fenótipo, que pode transformar-se em MNS, no decorrer dos anos (SAMOCHA-BONET et al, 2014;HAMER et al, 2015). Tal fato é relacionado, sobretudo, à quantidade de tecido adiposo visceral (TAV) já que este componente é capaz de contribuir para o desenvolvimento de complicações metabólicas, tais como a resistência à insulina e dislipidemias (KOREN et al, 2013; GONÇALVES, GLADE, MEGUID, 2015; GOOSSENS, 2017; OLIVEIRA et al, 2017).

Neste sentido, estudo longitudinal cujos participantes foram acompanhados durante dez anos, observou que 64,7% dos indivíduos com obesidade, considerados MS pelo NCEP-ATP III (NCEP, 2001), tornaram-se MNS, sendo o acúmulo de TAV o principal fator associado a esta mudança do estado metabólico (HWANG et al, 2015).Estes dados estão de acordo com os achados do presente estudo, uma vez que as adolescentes MNS apresentaram maiores médias de IAV quando comparadas às MS, ainda que sem significância estatística.

Segundo Ali et al (2014) a distribuição da gordura corporal pode influenciar o estado metabólico de diferentes formas entre as faixas etárias. Em seu estudo, os autores observaram maior associação do tecido adiposo subcutâneo com a menor sensibilidade à insulina e elevadas concentrações de TG, em crianças e adolescentes, enquanto que, em adultos, o TAV esteve mais fortemente relacionado a esses fatores de risco. Tal fato justifica o resultado encontrado no estudo atual.

Os achados do presente trabalho são relevantes visto que, até o momento, não são encontrados estudos que avaliem a relação entre variáveis corporais e perfis MS e MNS, em adolescentes do sexo feminino, considerando os estágios de maturação sexual e diferentes classes de IMC. Entretanto, algumas limitações podem ser observadas como aquelas relacionadas ao tamanho amostral e a não inclusão da análise dos níveis de atividade física e hábitos alimentares, que parecem influenciar determinadas variáveis antropométricas durante a adolescência.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que algumas variáveis corporais estão relacionadas aos fenótipos metabólicos, quando considerada a maturação sexual e o IMC, em adolescentes do sexo feminino, com destaque para ∑DCT,DCS, por ser a variável com maior percentual de inadequação entre eutróficas MNS, e RCE, por ser um índice antropométrico considerado um bom indicador para o fenótipo MNS. Neste sentido, ressalta-se a importância da avaliação periódica da composição corporal visto a transitoriedade dos fenótipos metabólicos e as mudanças físicas e biológicas ocorridas na puberdade.

AGRADECIMENTO

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), pelo financiamento do estudo.

REFERÊNCIAS

ALI, O. et al. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. **Pediatric Obesity**, v.9, n.3, p.e58 – e62, 2014.

AMATO, M.C. et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, v.33, n.4, p.920 – 922, 2010.

ARAÚJO,A.J.S.; SANTOS, A.C.O.; PRADO,W.L. Body composition of obese adolescents: association between adiposity indicators and cardiometabolic risk factors. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.30, n.2, p.193 – 202, 2017.

BERGMAN, R.N. etal.A better index of adiposity.**Obesity**, v.19, n.5, p.1083 – 1089, 2011.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolos do sistema de vigilância alimentar e nutricional – SISVAN na assistência à saúde**, 2008.

DING, W.Q. et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. **Journal of Human Hypertension**, v.29, n.9, p.548 – 554, 2015.

ELMAOGULLARI,S.; DEMIREL,F.; HATIPOGLU,N. Risk factors that affect metabolic health status in obese children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.30, n.1, p.49 – 55, 2017.

FARIA, S.L. et al. Metabolic profile of clinically severe obese patients.**Obesity surgery**, v.22, n.8, p.1257 – 1262, 2012.

FERNANDÉZ, J.R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, v.145, n.4, p.439 – 444, 2004.

FREEDMAN, D.S. et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents.**International Journal of Obesity**, v.29, n.1, p.1 -8, 2005.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status.**The American Journal of Clinical Nutrition**, v.34, n. 11, p.2540 – 2545, 1981.

GONÇALVES, C.G.; GLADE, M.J.; MEGUID,M.M. Metabolically healthy obese individuals – key protective factors. **Nutrition**, v.32, n.1, p.14 – 20, 2016.

GOOSSENS,G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. **Obesity Facts**, v.10, n.3, p.207 – 215, 2017.

HAMER, M. et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the english longitudinal study of ageing. **European Journal of Endocrinology**, v.173, n.5, p.703 – 708, 2015.

HEINZLE,S; BALL, G.D.C.; KUK, J.L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. **Pediatric Obesity**, v.11, n.5, p.425 – 433, 2015.

HWANG, Y.C. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically health obese subjects to an unhealthy phenotype. **International Journal of Obesity (Lond)**, v.39, n.9, p.1365 – 1370, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar -2015**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

JELLIFE, D.B. **Evaluaciondel estado de nutrición de La comunidadcon especial referencia a la sem cuestas em las regiones in desarrollo**. Genebra: World Health Organization, 1968.

KARELIS, A.D. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n. 6, p.2569-2575, 2004.

KIM, J.Y. et al. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **Original Article: Reproductive Endocrinology**, v.105, n.6, p.1603 – 1611, 2016.

KIM, S.; SO, W.Y. Prevalence of metabolic syndrome among korean adolescents according to the national cholesterol education program, adult treatment panel III and international diabetes federation. **Nutrients**, v.8, n.10, p.E588, 2016

KOREN, D. et al. Anthropometric predictors of visceral adiposity in normal-weight and obese adolescents.**Pediatric Diabetes**, v.14, n.8, p.575 – 584, 2013.

LIND, L.; ÄRNLÖV,J.; LAMPA,E. The interplay between fat mass and fat distribution as determinants of metabolic syndrome is sex-dependent. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.15, n.7, p.337 – 343, 2017

LOPEZ – GARCIA, E. et al. Metabolically health obesity and health – related quality of life: a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v.36, n.3, p.853-860, 2017.

MARCARINI,M.; MENDES,K.G. Síndrome metabólica e sua relação com o estado nutricional em adolescentes – variabilidade critérios diagnósticos. **Scientia Medica**, v.23, n.2, p.108 – 118, 2013

MATHEW, H.; FARR, O.M.; MANTZOROS, C.S. Metabolic health and weight: understanding unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.65, n.1, p.73–80, 2016.

MCCARTHY, H.D.; JARRETT,K.V.; CRAWLEY,H.F. The development of waist circumference percentiles in British children ages 5.0 - 16,9 y, **European Journal of Clinical Nutrition**, v.55, n.10, p.902 – 907, 2011.

MCCARTHY,H.D.; ASHWELL,M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message – ‘keep your waist circumference to less than half your height. **International Journal of Obesity**, v.30, n.6, p.988 – 982, 2006.

MIRANDA,V.P.N. et al. Somatic maturation and body composition in female healthy adolescents with or without adjustment for body fat. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 1, p.78 – 84, 2014

NCEP/ATP III. 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. **JAMA**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001

OLIVEIRA, R.P. Índice de adiposidade corporal como preditor de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.23, n.3, p.222 – 226, 2017.

OLZA, J. et al. Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. **Public Health Nutrition**, v.17, n.10, p.2378 – 2385, 2017.

ORTEGA, F.B. et al. Role of fitness in the metabolically healthy but obese phenotype: a review and update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.58, n.1, p.76–86, 2015.

PEPPA, M. et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women.**Obesity**, v.21, n.9, p.1807 – 1814, 2013.

RONQUE, E.R.V. et al. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico.**Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.13, n.6, p.366 – 370, 2007.

SAMOCHA – BONET, D. et al. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock conference report. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v.15, n.9, p.697 -708, 2014.

SERPA, T.K.F,; NOGUEIRA, F.S.; POMPEU, F.A.M.S. Predição da massa corporal magra de adultos brasileiros através da área muscular do braço. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.20, n.3, p.186 – 189, 2014.

SERRANO,H.M.S. et al. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 4, p.464 – 472, 2010.

SLAUGTHER, M.H. etal.Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Human Biology**, v.60, n.5, p.709 – 723, 1988.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, supl. 1, p.1 – 51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Departamento de Nutrologia; 2009

VASQUEZ, F. et al. Comparision of body fat calculations by sex and puberty status in obese schoolchildren using two and four compartment body composition models. **Nutrición Hospitalária**, v.33, n.5, p.1116 - 1122, 2016.

WEBER, D,R. et al. A Comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents.**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.99, v.9, p.3208 – 3216, 2014.

WILLIANS, D.P. et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. **American Journal of Public Health**, v.82, n.3, p.358 – 363, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation**. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Growth Reference Data 5 – 19 years.BMI-for-age (5 – 19 years)**.Percentiles, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Report of Commission on Ending Childhood Obesity**. Geneva: World Health Organization, 2016.

XIA, L. et al. Association between indices of body composition and abnormal metabolic phenotype in normal-weight chinese adults. **International Journal of Enviromental Research and Public Health**, v.14, n.391, 2017.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report.**Pediatric Diabetes**, v.8, p.229 – 306, 2007.

7. CONCLUSÃO

- A prevalência do fenótipo MNS foi de 18% na amostra total. Entretanto, quando consideradas as classes de IMC, observou-se que 8,1% de adolescentes eutróficas eram MNS e que 29,4% das que apresentavam obesidade grave eram MS.

- A maturação sexual de mamas demonstrou estar associada aos fenótipos metabólicos com 52% das adolescentes MNS estando no estágio púbere de maturação sexual.

- A MP esteve associada à faixa etária, aos fenótipos metabólicos e as classes de IMC, sendo mais prevalente entre as adolescentes da faixa etária entre 10 e 14 anos de idade, com perfil metabólico de risco e entre as que apresentaram obesidade grave. Notou-se ainda que, entre aquelas que apresentaram MP, 73,2% demonstraram inadequação nas concentrações séricas de leptina.

- As concentrações séricas de HDL-c e o PC foram variáveis que apresentaram maior percentual de inadequação entre adolescentes eutróficas e MS, sendo observado aumento gradativo de alteração destes componentes com a modificação da classe de IMC e do perfil metabólico.

- Notou-se elevado percentual de inadequação das concentrações séricas de leptina no grupo MNS, contudo, ressalta-se que mais da metade das adolescentes MS demonstraram elevadas concentrações séricas deste hormônio. Destaca-se, ainda, que 80% das adolescentes mais jovens e 54,5% daquelas que apresentavam PC adequado apresentaram concentrações séricas desta adipocina inadequadas, sendo todas estas associações significativas.

- As adolescentes MS apresentaram médias significativamente menores de PMB e AMB, quando comparadas às MNS. Observou-se que o primeiro grupo também possuía menor IAV, contudo, não foi percebida significância estatística quando comparadas às adolescentes com perfil metabólico de risco.

- O grupo MNS apresentava maior adiposidade corporal, representada pelo PC, RCE, PB e AGB, do que as adolescentes MS, sendo observada diferença estatisticamente significativa entre estas variáveis antropométricas e os fenótipos metabólicos analisados.

- As adolescentes MNS que estavam no estágio pós-púbere de maturação sexual de mamas apresentavam médias significativamente maiores de IMC do que aquelas que se encontravam na fase púbere de maturação sexual.

- As adolescentes pós-púberes de maturação sexual de pelos pubianos apresentavam médias significativamente maiores de MM quando comparadas às que estavam na fase púbere de maturação sexual.

- RCE, DCT, ∑DCT,DCS e PB foram variáveis corporais associadas ao fenótipo MNS, quando consideradas as diferentes classes de IMC, sendo observada uma redução de adequação destes componentes conforme o agravamento do IMC.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados, o presente trabalho destaca a importância da identificação do fenótipo MNS, na fase pediátrica ou ainda que durante a adolescência, uma vez que este perfil metabólico está relacionado à maturação sexual, além da MP, à inadequação de variáveis corporais e concentrações séricas de leptina, que são reconhecidos fatores de risco para complicações cardiometabólicas. Sendo assim, este estudo poderá subsidiar a prática clínica e fornecer informações adicionais para uma maior reflexão do meio acadêmico acerca da elaboração de estratégias de prevenção para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis na idade adulta.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKEL – D'ELIA, C. et al. Effect of diferent physical exercise on leptina concentration in obese adolescents. **International Journal of Sports Medicine**, v.35, n.2, p.164–171, 2014.

AGREDO – ZUNIGA, R.A.; PLATA, C.A.; SUÁREZ-ORTEGÓN, M.F. Waist: height ratio, waist circumference and metabolic syndrome abnormalities in colombian schooled adolescents: a multivariate analysis considering located adiposity. **British Journal of Nutrition**, v.114, n.5, p.700–705, 2015.

AKTER, S. et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Blangadeshi women. **Nutrition & Metabolism**, v.9, n.1:99, 2012.

ALFFADA, A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects.**International Journal of Endocrinology**, v.2014, 2014.

ALI, O. et al. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. **Pediatric Obesity**, v.9, n.3, p.e58 – e62, 2014.

ALMEIDA, C.A.N. et al. Leptinemia em jejum em crianças e adolescentseutróficos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.55, n.4, .463 - 467, 2009.

AMATO, M.C. et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, v.33, n.4, p.920 – 922, 2010.

ARAÚJO,A.J.S.; SANTOS, A.C.O.; PRADO,W.L. Body composition of obese adolescents: association between adiposity indicators and cardiometabolic risk factors. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v.30, n.2, p.193 – 202, 2017.

ARISTIZABAL, J.C. et al. Association between anthropometric indices and cardiometabolic risk factors in pre-school children. **BMC Pediatrics**, v. 170, n.15, 2015.

BANDINI, L.G. et al. Change in leptina, body composition and other hormones around menarche – a visual representation. **Acta Pediátrica**, v. 97, p. 1454 – 1459, 2008.

BAUER, K.W. et al. Cardio-metabolic risk screening among adolescents: understanding the utility of body mass index, waist circumference and waist and height ratio. **Pediatric Obesity**, v.10, n.5, p.329-327, 2014.

BELCHER, B. R. et al. Leptin predicts a decline in moderate to vigorou physical activity in minority female children at risk for obesity. **Pediatric Obesity**, v.8, n.1, p.70–77, 2013.

BENEDET, J. et al. Association of sexual maturation with excess body weight and height in children and adolescents. **BMC pediatrics**, v.14, n.72, 2014.

BERGMAN, R.N. etal.A better index of adiposity.**Obesity**, v.19, n.5, p.1083 – 1089, 2011.

BERVOETS, L.; MASSA, G. Classification and clinical characterization of metabolically "health" obese children and adolescents.**Journal of Pediatrics Endocrinology & Metabolism**, v.29, n.5, p.553–560, 2016.

BLEIL, M.E. et al. Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. **Biological Psycology**, v.93, n.1, p.213 – 219, 2013.

BLUHER, S. SCHWARZ, P. Metabolically health obesity from childhood to adulthood - Does weight status alone matter? **Metabolism: Clinicaland Experimental**, v.63, n.9, p.1084 – 1092, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. **Protocolos do sistema de vigilância alimentar e nutricional – SISVAN na assistência à saúde**, 2008.

BURGOS, M.S. et al. Relationship between anthropometric measures and cardiovascular risk factors in children and adolescents. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 288 -196, 2013.

CAMHI, S.M. et al. Physical activity and screen time in metabolically healthy obese phenotypes in adolescents and adults. **Journal of Obesity**, v.2013, 2013.

CANOY, D. et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. **Circulation**, v.131, n.3, p.237 – 244, 2015.

CASTILHO, S. D.; FILHO, A. A. B. Crescimento pós-menarca. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.44, n.3, p.195–204, 2000.

CASTILHO, S.D. et al. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.56, n. 3, p.195–200, 2012.

CHARALAMPOPOULOS, D. et al. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v.180, n.1, p.29 – 40, 2014.

CHIPKEVITCH, E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v.77, supl.2, p.S135–S142, 2001.

CINTRA, I. P. et al. Body fat percentiles of brazilian adolescents according to age and sexual maturation: a cross-sectional study. **BMC Pediatrics**, v.13, n.96, 2013.

CONUS, F. et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.89, n.10, p.5013 – 5020, 2004.

DANTAS, E.M.S. et al. Concordância na avaliação do risco cardiovascular a partir de parâmetros antropométricos. **Einstein**, v.13, n.3, p.376–380, 2015.

DAY, F.R. et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. **Scientific Reports**, v.5, n.11208, 2015.

DIAS, I.B.F. et al. Relationships between emerging cardiovascular risk factors, z-BMI, waist circumference and body adiposity index (BAI) on adolescents. **Clinical Endocrinology**, v.79, n.5, p.667–674, 2013.

DING, W.Q. et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. **Journal of Human Hypertension**, v.29, n.9, p.548 – 554, 2015.

DONOSO, M. A. et al. Increased circulating adiponectin levels and decreased leptin/soluble leptin receptor ratio throughout puberty in female ballet dancers: association with body composition and the delay in puberty. **European Journal of Endocrinology**, v.162, n.5, p.905 -911, 2010.

ELMAOGULLARI,S.; DEMIREL,F.; HATIPOGLU,N. Risk factors that affect metabolic health status in obese children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v.30, n.1, p.49 – 55, 2017.

ELSEHELY, I. et al.Acutoff for age at menarche predicting metabolic syndrome in Egyptian overweight/obese premenopausal women.**Diabetes & Metabolism Journal**, v.41, n.2, p.146 - 149, 2017.

FARIA, S.L. et al. Metabolic profile of clinically severe obese patients.**Obesity surgery**, v.22, n.8, p.1257 – 1262, 2012.

FERNANDÉZ, J.R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. **Journal of Pediatrics**, v.145, n.4, p.439 – 444, 2004.

FONDJO, L.A. et al. Vitamin D status and its association with insulin resistance among thype 2 diabetics: a case-control study in Ghana. **PLoS One**, v.12, n.4, 2017.

FREEDMAN, D.S. et al. Relation of BMI to fat and fat-free mass among children and adolescents. **International Journal of Obesity**, v.29, n.1, p.1 -8, 2005.

FREEDMAN, D.S.; HORLICK, M.; BERENSON, G.S. A comparison of the Slaughter skinfold-thicness equations and BMI in predicting body fatness and cardiovascular diseases risk fator levels in children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.98, n.6, p.1417–1424, 2013.

FREEDMAN, D.S.; OGDEN, C.L.; KIT, B.K. Interrelationships between BMI, skinfold thicnesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents. **BMC pediatrics**, v. 188, n.15, 2015.

FRIGNANI, R.R. et al. Reference curves of the body fat index in adolescents and their association with anthropometric variables. **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 3, p. 248 – 255, 2015.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status.**The American Journal of Clinical Nutrition**, v.34, n. 11, p.2540 – 2545, 1981.

FUKUNAGA, Y. et al. Influence of maturation on anthropometry and body composition in Japanese junior high school students. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 32, n.5, 2013.

GAVELA-PEREZ, T. et al. High prepubertalleptin levels are associated with earlier menarcheal age. **The Journal of Adolescent health: Official Publication of The Society for Adolescent Medicine**, v.59, n.2, p.177 – 181, 2016.

GONÇALVES, C.G.; GLADE, M.J.; MEGUID,M.M. Metabolically healthy obese individuals – key protective factors. **Nutrition**, v.32, n.1, p.14 – 20, 2016.

GONZAGA, N.C. et al. Leptin and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. **Journal of Pediatrics and Child Health**, v.50, p.707–712, 2014.

GOOSSENS,G.H. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. **Obesity Facts**, v.10, n.3, p.207–215, 2017.

GÜÇLÜ, M. Comparing women doing regular exercise with sedentary women in terms of certain blood parameters, leptina level and body fat percentage. **Collegium Antropologicum**, v. 38, n. 2, p. 453 – 458, 2014.

HAMER, M. et al. Stability of metabolically healthy obesity over 8 years: the english longitudinal study of ageing. **European Journal of Endocrinology**, v.173, n.5, p.703 – 708, 2015.

HEINZLE,S; BALL, G.D.C.; KUK, J.L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. **Pediatric Obesity**, v.11, n.5, p.425 – 433, 2015.

HWANG, Y.C. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically health obese subjects to an unhealthy phenotype. **International Journal of Obesity (Lond)**, v.39, n.9, p.1365 – 1370, 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar -2015**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

JELLIFE, D.B. **Evaluacióndel estado de nutrición de La comunidadcon especial referencia a la sem cuestas em lasregiones in desarrollo**. Genebra: World Health Organization, 1968.

KANG, Y.M. et al. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. **PLoS One**, v.12, n.6, 2017.

KARELIS, A.D. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n. 6, p.2569-2575, 2004.

KHOURY, M. et al. Role of waist measures in characterizing the lipid and blood pressure assessment of adolescentes classified by body mass index. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v.166, n.8, p.719–724, 2012.

KIM, J.Y. et al. Distinguishing characteristics of metabolically healthy versus metabolically unhealthy obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. **Original Article: Reproductive Endocrinology**, v.105, n.6, p.1603 – 1611, 2016.

KIM, S.; SO, W.Y. Prevalence of metabolic syndrome among korean adolescents according to the national cholesterol education program, adult treatment panel III and international diabetes federation. **Nutrients**, v.8, n.10, p.E588, 2016.

KLUG, D.R.; FONSECA, P.H.S. Análise da maturação feminina: um enfoque na idade de ocorrência da menarca. **Revista da Educação Física/UEM**, v.17, n.2, p.139 – 147, 2006.

KOREN, D. et al. Anthropometric predictors of visceral adiposity in normal-weight and obese adolescents.**Pediatric Diabetes**, v.14, n.8, p.575 – 584, 2013.

KOULI, G.M. et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**, v.27, n.10, p.881-889, 2017.

KRUGER, R. et al. Preditors and risks of body fat profiles in young New Zealand European, Māori and Pacific women: study protocol for the women's EXPLORE study. **Springer Plus**, v. 128, n. 4, 2015.

LI, G. et al. Leptin-adiponectin imbalance as a marker of metabolic syndrome among Chinese children and adolescents: The BCAMS study. **PLoS One**, v.12, n.10, 2017

LIM, S.W. et al. Early menarche is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women. **European Journal of Pediatrics**, v.175, n.1, p.97–104, 2015.

LIND, L.; ÄRNLÖV,J.; LAMPA,E. The interplay between fat mass and fat distribution as determinants of metabolic syndrome is sex-dependent. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.15, n.7, p.337 – 343, 2017.

LOPEZ – GARCIA, E. et al. Metabolically health obesity and health – related quality of life: a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v.36, n.3, p.853-860, 2017.

LOURENÇO, B.; QUEIROZ, L.B. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. **Revista de Medicina**,v.89,n.2, p.70–75, 2010.

MANTZOROS, C.S. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v.301, n.4, p.e567–e584, 2011.

MARCARINI,M.; MENDES,K.G. Síndrome metabólica e sua relação com o estado nutricional em adolescentes – variabilidade critérios diagnósticos. **Scientia Medica**, v.23, n.2, p.108 – 118, 2013.

MASTROENI, S.S.B. et al. Cardiometabolic risk markers of normal weight and excess body weight in Brazilian adolescents. **Applied Physology, Nutrition and Metabolism**, v.41, n. 6, p.659–665, 2016.

MATCKOVIC, V. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.10, p.3239 – 3245, 1997.

MATHEW, H.; FARR, O.M.; MANTZOROS, C.S. Metabolic health and weight: understanding unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.65, n.1, p.73–80, 2016.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p. 412-419, 1985.

MCCARTHY, H.D.; JARRETT,K.V.; CRAWLEY,H.F. The development of waist circumference percentiles in British children ages 5.0 - 16,9 y, **European Journal of Clinical Nutrition**, v.55, n.10, p.902 – 907, 2001.

MCCARTHY,H.D.; ASHWELL,M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message – 'keep your waist circumference to less than half your height. **International Journal of Obesity**, v.30, n.6, p.988 – 982, 2006.

MIRANDA, V. P. N. et al. Somatic maturation and body composition in female healthy adolescents with or without adjustment for body fat. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 1, p.78 – 84, 2014.

MISHRA, G.D. et al. The interlace study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health. **Maturitas**, v.92, p.176-185, 2016.

MO OH, C. et al. Relationship between body mass index and early menarche of adolescents girls in Seoul. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, v.45, n.4, p.227–234, 2012.

MORAIS, M.M.; VEIGA, G.V. Acurácia da gordura corporal e do perímetro da cintura para predizer alterações metabólicas de risco cardiovascular em adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.58, n.4, p.341–351, 2014.

MUELLER, N.T. et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in brazilian adults: brazilian longitudinal study of adult health (ELSA – Brasil). **Cardiovascular Diabetology**, v.13, n. 22, 2015.

NCEP/ATP III. 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. **JAMA**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001

OLIVEIRA, P.M. et al.Association fat mass index and fat-free mass index values and cardiovascular risk in adolescents. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n.1, p. 30–37, 2016.

OLIVEIRA, R.P. et al. Índice de adiposidade visceral como preditor de risco cardiovascular em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.23, n.3, p.222-226, 2017.

OLZA, J. et al. Waist-to-height ratio, inflammation and CVD risk in obese children. **Public Health Nutrition**, v.17, n.10, p.2378 – 2385, 2017.

ORTEGA, F.B. et al. Role of fitness in the metabolically healthy but obese phenotype: a review and update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.58, n.1, p.76–86, 2015.

PASQUARELLI, B.N. *et al*. Estágio de maturação sexual e excesso de peso corporal em escolares do município de São José dos Campos, SP. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desenvolvimento Humano**, v.12, n.5, p.338–344, 2010.

PEPPA, M. et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v.21, n.9, p.1807 – 1814, 2013.

PIMENTEL, A.C. et al. Characterization of metabolically healthy obese brazilians and cardiovascular risk prediction. **Nutrition**, v. 31, n. 6, p. 827 – 833, 2015.

PLONKA, M. et al. Association of the physical activity with leptin blood sérum level, body mass índices and obesity in schoolgirls. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 62, n.6, p.647–656, 2011.

PONKHAREL, D. R. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v.13, n.104, 2014.

PRADO, W.L. et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.15, n.5, p.378 – 383, 2009.

QUADROS, T.M.B. et al. Inquérito epidemiológico em escolares: determinantes e prevalência de fatores de risco cardiovascular. **Caderno de Saúde Pública**, v.32, n. 2, 2016.

RAMLI, A.S. et al. JIS Definition identified more Malaysian adults with metabolic syndrome compared to the NCEP ATP III and IDF criteria. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

REBACZ – MARON, E. Dependence between age at menarche, body composition and selected somatic indices. **Collegium Antropologicum**, v.39, n.3, p.647–652, 2015.

REINERH, T. et al. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: A longitudinal study. **Endocrine Research**, v.100, n. 1, p.301 – 308, 2015.

REINERH, T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. **Current Diabetes Reports**, v.16, n.1, 2016.

RIVÉRA –SOTO, W.; RODRÍGUEZ-FIGUEROA, L.; Is waist-to-height ratio a better obesity risk- factor indicator for Puerto Rican Children than is BMI or Waist Circumference? **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v.35, n.1, p.20–25, 2016.

ROMAN, E.P. et al. Antropometria, maturação sexual e idade da menarca de acordo com o nível socioeconômico de meninas escolares de cascavel (PR). **Revista de Associação Médica Brasileira**, v.55, n.3, p.317–321, 2009.

RONQUE, E.R.V. et al. Composição corporal em crianças de sete a 10 anos de idade, de alto nível socioeconômico.**Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.13, n.6, p.366 – 370, 2007.

SANCHES, P.L. et al. Hyperleptinemia: implications on the inflammatory state and vascular protection in obese adolescents submitted to an interdisciplinary therapy. **Inflammation**, v.37, n.1, p.35 – 43, 2014.

SAMOCHA – BONET, D. et al. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock conference report. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v.15, n.9, p.697 -708, 2014.

SANTOS, C.E.; SCHRANK, Y.; KUPFER, R. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes mellito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.53, n. 9, p.1096–1102, 2009.

SERPA, T.K.F,; NOGUEIRA, F.S.; POMPEU, F.A.M.S. Predição da massa corporal magra de adultos brasileiros através da área muscular do braço. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.20, n.3, p.186 – 189, 2014.

SERRANO, H. M. S. et al. Composição corpórea, alterações bioquímicas e clínicas de adolescentes com excesso de adiposidade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, n.4, p.464 – 472, 2010.

SHAHARYAR, S. et al. Obesity and Metabolic Phenotypes (Metabolically healthy and unhealthy variants) are significantky associated with prevalence of elevated C-Reactive protein and hepatic Steatosis in a large healthy brazilian population. **Journal of Obesity**, v. 2015, 2015.

SHALITIN, S; KIESS, W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty.**Hormone Research in Paediatrics**, v.88, n.1, p.101 – 110, 2017.

SLAUGTHER, M.H. etal.Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. **Human Biology**, v.60, n.5, p.709 – 723, 1988.

SOBRERO, A.F. et al. Cardio-metabolic risk factors in Argentine children: a comparative study. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.10, n. 1 Suppl 1, p. S103 – S109, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, supl. 1, p.1 – 51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Departamento de Nutrologia; 2009

SOLIMAN, A.T.; YASIN, M.; KASSEM, A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. **Indian Journal of Endocrinoly and Metabolism**, v.16, n.3, p.S577 – S587, 2012.

SORENSEN, P.; JUUL, A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. **European Journal of Endocrinology**, v.173, n.2, p.227 – 235, 2015.

STÖCKL, D. et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the kpra f4 study. **PLoS One**, v.6, n.10, 2011.

SUDER, A. et al. Physiological and environmental factores associated with central fat distribution in pubertal girls. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.66, n.3, p. 463 – 470, 2015.

TANNER, J.M. Growth and maturation during in adolescence. **Nutrition Review**, v.39, n.2, p.43–55, 1981.

TANNER, J.M. **Growth in adolescence**, 2ed.Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1962.

THANKAMONY, A. et al. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.97, n.5, p.e786 – e790, 2012.

VASQUEZ, F. et al. Comparision of body fat calculations by sex and puberty status in obese schoolchildren using two and four compartment body composition models. **Nutrición Hospitalária**, v.33, n.5, p.1116 - 1122, 2016.

VELÁSQUEZ- RODRÍGUES, C.M. et al.Abdominal obesity and low physical activity are associated with insulin – resistance in overweight adolescents: a cross- sectional study. **BMC Pediatrics**, v.258, n.14, 2014.

VON SCHNURBEIN, J. et al. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescents with leptin deficiency and hypogonadotropichypogonadism. **Hormone Research in Paediatrics**, v.77, n.2, p.127-133, 2012.

WAHL, S. et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. **Obesity Facts**, v.5, n.5, p.660–670, 2012.

WANG, H. et al. Comparison of anthropometric índices for predicting the risk of metabolic syndrome and its components in Chinese adultos: a prospective, longitudinal study. **BMJ Open**, v.7, n.9, 2017.

WEBER, D,R. et al. A Comparison of fat and lean body mass index to BMI for the identification of metabolic syndrome in children and adolescents. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.99, v.9, p.3208 – 3216, 2014.

WEBER, D.R. et al. Antropometric measures of abdominal adiposity for the identification of cardiometabolic risk factors in adolescents. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v.103, n.3, p.e14–e17, 2014.

WILLIANS, D.P. et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol,and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. **American Jounal of Public Health**, v.82, n.3, p.358 – 363, 1992.

WILSON, D. A. et al. Earlier menarche is associated with lower insulin sensitivity and increased adiposity in young adult women. **PLoS One**, v.10, n.6, 2015.

WON, J. C. et al. Association between age at menarche and risk factors for cardiovascular diseases in Korean Women.**Medicine (Beltimore)**, v. 95, n. 18, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Growth Reference Data 5 – 19 years.BMI-for-age (5 – 19 years)**.Percentiles, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Report of Commission on Ending Childhood Obesity**. Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation**. 2011.

WU, Y. et al. BMI, body fat mass and plasma leptina level in relation to cardiovascular diseases risk factors among adolescentes in Taitung. **Obesity Research and Clinical Practice**, v.10, n.4, p.432–441, 2016.

XIA, L. et al. Association between indices of body composition and abnormal metabolic phenotype in normal-weight chinese adults. **International Journal of Enviromental Research and Public Health**, v.14, n.391, 2017.

YOUSEFI, M. et al. Relationships between age of puberty onset and height at age 18 years in girls and boys. **World Journal of Pediatrics: WJP**, v.9, n.3, p. 230 – 238, 2013.

ZAMRAZILOVA, H. et al. Cardiometabolic health in obese adolescents is related to length of obesity exposure: a pilot study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.101, n.8, p.3088 – 3095, 2016.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report.**Pediatric Diabetes**, v.8, p.229 – 306, 2007.

10. ANEXOS

ANEXO A – ARTIGO "AGE AT MENARCHE AND SERUM LEPTIN ARE ASSOCIATED WITH THE METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPE IN ADOLESCENTS FROM DIFFERENT BMI CATEGORIES", SUBMETIDO À JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH.

Elsevier Editorial System(tm) for Journal of Adolescent Health

Manuscript Draft

Manuscript Number: JAH5823-09FEB18

Title: AGE AT MENARCHE AND SERUM LEPTIN ARE ASSOCIATED WITHTHE METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPE IN ADOLESCENTS FROM DIFFERENT BMI CATEGORIES

Article Type: Original Article

Keywords: Key words: menarche; leptin; sexual maturation; adolescents; metabolically health obesity

Corresponding Author: Mrs. Ana Carla Leocadio Magalhães, Mrs.

Corresponding Author's Institution: Federal University of Rio de Janeiro

First Author: Ana Carla Leocadio Magalhães, Mrs.

Order of Authors: Ana Carla Leocadio Magalhães, Mrs.; Anna Paola Pierucci, PhD; Aline Campos, PhD; Patricia Jesus, Mrs; Andrea Ramalho, PhD

Manuscript Region of Origin: BRAZIL

Abstract: Objective: To analyze the association between age at menarche and leptin with the metabolically healthy (MH) and metabolically unhealthy (MUH) phenotypes in adolescent girls from different BMI categories. Method: Menarche was classified as early when first menstruation occurred up to 11 years of age; normal menarche was at ages 12 to 14; and late menarche was at age 15 or older. The factors required to ascertain the subjects' phenotype, and theirleptin levels, weight, and height were measured, and their BMI was calculated. The girls were classified as MH and MUH based on the criteria of NCEP-ATP III, adapted for children and adolescents. Results: 82% of the girls were classified as MH and 18% as MUH. There was a higher prevalence of MUH amongst the girls who had early menarche (p=0.04). A higher inadequacy of serum leptin concentrations was found in the girls who had early menarche (p=0.05) and those classified as MUH(p=0.01).The adolescents who were severely obese had inadequate leptin levels (p = 0.00) and had gone through menarche early (p = 0.02). 8.1% of the normal weight girls were classified as MUH and 29.4% of those who were severely obese were classified as MH (p=0.00).Conclusion:Age at menarche and serum leptin concentrations are associated with the MUH phenotype in adolescent girls, independently of BMI.

AGE AT MENARCHE AND SERUM LEPTIN ARE ASSOCIATED WITH THE METABOLICALLY UNHEALTHY PHENOTYPE IN ADOLESCENTS FROM DIFFERENT BMI CATEGORIES

MAGALHÃES, A.C.L[a].; PIERUCCI, A.P.T[a].; OLIVEIRA,M.N.G[b].; CAMPOS, A.B.F[a].; JESUS, P.C[a].; RAMALHO, A[a].

[a] Federal University of Rio de Janeiro

[b] Adolescent Reference Center

Objective: To analyze the association between age at menarche and leptin with the metabolically healthy (MH) and metabolically unhealthy (MUH) phenotypes in adolescent girls from different BMI categories. **Method:** Menarche was classified as early when first menstruation occurred up to 11 years of age; normal menarche was at ages 12 to 14; and late menarche was at age 15 or older. The factors required to ascertain the subjects' phenotype, and their leptin levels, weight, and height were measured, and their BMI was calculated. The girls were classified as MH and MUH based on the criteria of NCEP-ATP III, adapted for children and adolescents. **Results:** 82% of the girls were classified as MH and 18% as MUH. There was a higher prevalence of MUH amongst the girls who had early menarche (p=0.04). A higher inadequacy of serum leptin concentrations was found in the girls who had early menarche (p=0.05) and those classified as MUH(p=0.01).The adolescents who were severely obese had inadequate leptin levels (p = 0.00) and had gone through menarche early (p = 0.02). 8.1% of the normal weight girls were classified as MUH and 29.4% of those who were severely obese were classified as MH (p=0.00).**Conclusion:** Age at menarche and serum leptin concentrations are associated with the MUH phenotype in adolescent girls, independently of BMI.

Key words: menarche; leptin; sexual maturation; adolescents; metabolically health obesity

INTRODUCTION

The increased prevalence of obesity in childhood and adolescence has been identified as a major global public health concern (1). According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of overweight and obesity amongst children and adolescents rose by 47.1% between 1980 and 2013 (2). In Brazil the prevalence of overweight and obesity in these age groups was approximately 31% in 2015 (3).

Carrying excess weight at this stage of life is believed to be a major risk factor for the development of cardiometabolic diseases in adulthood (4). However, a subgroup of individuals, known as metabolically healthy obese, seem to be better protected from such complications, as their metabolic profile is less susceptible to harmful effects. Individuals with this phenotype account for 6% to 36% of the population of children and adolescents (5).Conversely, an estimated 20% of individuals classified as normal weight by their body mass index (BMI) are actually ata higher metabolic risk, known as metabolically unhealthy (6,7,8).

Although there are still aspects of the metabolically healthy (MH) and metabolically unhealthy (MUH) phenotypes that are yet to be fully understood, it is believed that the composition and distribution of body fat and hormones secreted by fat tissue, like leptin, play a significant role (9). It is also supposed that high serum leptin concentrations are strictly related to pubertal development, and therefore have an impact on the age at which menarche occurs(10).

Some researchers have found that early menarche is related to the development of cardiometabolic risk factors (11,12). Akter et al. (13) observed that women who had early onset of menarche had higher serum triglyceride concentrations, lower high-densitylipoprotein cholesterol (HDL-C), and were 1.55 times more at risk of developing metabolic syndrome. Meanwhile, Lim et al. (14) found that this same group had a higher BMI and waist circumference (WC) and that these variableswere significantly associated.

Although there are some studies in the literature that address this topic, there are none that investigate the relationship between age at menarche and the MH and MUH phenotypes. The aim of this study was therefore to analyze the association between age at menarche and healthy/unhealthy metabolic profiles, relating them to different BMI categories, WC, and serum leptin concentrations in female adolescents.

METHODS

Study Population

This cross-sectional studyinvestigated female adolescents who were patients at areference health center for adolescents(Centro de Referência do Adolescente) in Macaé, Rio de Janeiro state, Brazil. Posters about the study were displayed in the waiting room, and all the adolescents who were patients there between February and July 2013 were invited to take part.

Girls aged 10 to 19 who had medical records at the health clinic and had gone through menarche were included. Exclusion criteria were subjects who were pregnant or lactating, those who had physical conditions that prevented their anthropometric variables from being measured adequately, and those who were taking antipsychotic drugs.

The study was approved by the Research Ethics Committee at Hospital UniversitárioClementinoFragaFilho, the teaching hospital attached to the Federal University of Rio de Janeiro. Informed consent forms were signed for all the participants – by the adolescents who were aged 18 or over and by the parents/guardians of those who were under 18.

Sexual Maturityand Age at Menarche

Sexual maturity was self-assessed using a form showing the stages of breast and pubic hair development, based on the Tanner (15) stages. Stage 1 was classified as prepubescent, while stages II, III, and IV were classified as pubescent, and stage V was classified as post-pubescent (16,17).

Information on menarche was obtained by asking the subjects how old they were (in years and months) when they had their first period. Early menarche was ≤ 11 years old, normal menarche was 12-14 years old, and late menarche was ≥ 15 years old (18).

Anthropometric Variables

Weight and height were measured using the techniques recommended by Jellife (19), with the subjects barefoot and wearing shorts and a top. They were weighed on digital scales (Welmy, Santa Bárbara d'Oeste, Brazil)and their height was measured using a stadiometer (model 120;Tonelli, Criciúma, Brazil). Body mass index (BMI) was calculated by dividing

body weight (kg) by height (m^2). Nutritional status was classified using the cutoff points established by the WHO (20) and the Brazilian nutrition surveillance system, Sistema de Vigilância Alimentar (21), in which normal weight is ≥ 3rdpercentile and< 85th percentile, overweight is ≥ 85th percentile, obesity is ≥ 97th percentile, and severe obesity is ≥ 99th percentile.

In order to assess body weight distribution and cardiovascular risk, the girls' waist circumference (WC) was measured using a flexible tape placed midway between the lowest rib and the iliac crest, as recommended by McCarthy (22).

Blood Pressure and Blood Tests

Blood pressure was measured by the oscillometric method using a calibrated semi-automatic digital device. Two measurements were taken one minute apart and the mean was calculated.

Blood was drawn after at least 12 hours' fasting for the laboratory tests. The blood was taken from the antecubital veinby a trained nurse and stored in plastic tubes with separator gel and clot activator. The tubes were centrifuged at 2,000 RCF to separate out the plasma and serum and then frozen at -80°C until the analyses. The methods used to analyze triglycerides, HDL-C, and glucose were a lactate dehydrogenase UV assay, a direct method, and a enzymatic colorimetric method (using hexokinase), respectively. Serum leptin concentrations were analyzed using an ELISA kit (CAN-L4260, DBC Inc.,Canada) with the Basic Robotic Immuno assay Operator (BRIO, Italy). The cutoff point for adequate serum leptin was set at> 11.1 ng/mL, as recommended in the kit.

Metabolic Classification

The adolescent girls were classified as metabolically healthy (MH) and metabolically unhealthy (MUH)using the criteria established by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP) (23). They were classified as MUH if at least three of the following criteria applied to them: WC ≥ 90th percentile (24); triglycerides ≥ 150 mg/dL; HDL-C ≤ 50 mg/dL; fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL (25); blood pressure ≥ 90th percentile (26).

Statistical Analysis

The adolescents were stratified according to their metabolic classification. The normality of the sample distribution was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Descriptive analyses and the t-test of independent samples were used for the overall characterization of the sample and the equality of the variances was analyzed by the Levene test. Associations between categorical variables were analyzed by the chi-squared test and Fisher's exact test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The analyses were performed using SPPS, version 21.0.

RESULTS

One hundred and thirty-nine female adolescents were included in the study: 33.1% aged 10 to 14 and 66.9%aged 15 to 19. Eighty-two percent of them were classified in the MH phenotype and 18% were classified as MUH. Their mean age at menarche was 11.79 ± 1.39 years, their mean BMI was 23.52 ± 5.41 kg/m², and their mean serum leptin concentration was 19.41± 21.40 ng/mL (Table 1).

The associations between the subjects' sexual maturity, age at menarche, age group, and metabolic phenotype are shown in Table 2. It was found that 48% of the girls who were MUH were pubescent according to their breast development (p=0.00) and 60% were pubescent according to their pubic hair growth (p=0.05). A higher proportion of the girls from the younger age group (p=0.00) and from the MUH group (p=0.04) had early onset of menarche.

The data on the associations between the components of the metabolic classification and BMI are shown in Table 3. Serum HDL-C concentrations (17.9%, p=0.01)and WC(9.3%, p=0.00) were the variables with the highest percentages of inadequacy amongst the normal-weight girls, and were also found to gradually increase as BMI rose. These variables were also the ones with the highest levels of inadequacy amongst the girls classified as MH, 21.4% of whom had low serum HDL-C (p=0.00) and 10.5% of whom had their WC classified in the 90th percentile (p=0.00).

Serum leptin concentrations were found to be high amongst 60.4% of the sample group. The characteristics of the girls according to their leptin levels are shown in Table 4.

When the metabolic phenotypes were taken into account, it was found that inadequate leptin levels were more frequent amongst the MUH group, although 58.9% of the girls from

the MH group also had high concentrations of this hormone (p=0.01). The analysis of age at menarche revealed that 73.2% of the girls who had early menarche also had high leptin levels(p=0.05). When cardiometabolic risk factors were assessed, over half the girls with an adequate WC were also found to have high levels of this hormone (p= 0.00).

The associations between BMI and metabolic phenotypes, age at menarche, and serum leptin concentrations can be seen in Table 5. The percentage of girls classified as MH gradually declined as BMI increased, and there was a statistically significant difference between severe obesity and the other BMI classifications (p<0.05).

It was found that 69.8% of the normal-weight girls were in the normal age group at menarche, while 76.5%of the girls who were severely obese had early onset of menarche. The difference between these two groups was statistically significant (p=0.00).

As for serum leptin concentrations, 51.9% of the normal-weight girls had inadequate levels of this hormone, but the level of inadequacy was much higher for those over the 99th percentile. Again, a statistically significant difference was found between the normal-weight and severely obese girls (p= 0.00).

Table 1. Characterization of the adolescents as a whole and in their metabolic classification groups (NCEP-ATPIII)

	Total n=139	**MH 82% (n=114)**	**MUH 18% (n=25)**	***p* -value***
Age	15.20 ± 1.98	15.32 ± 1.94	14.64 ± 2.13	0.49
Age at menarche	11.79 ± 1.39	11.92 ± 1.38	11.24 ± 1.30	0.95
Sexual Maturity - Breasts	2.28 ± 0.47	3.82 ± 0.86	4.28 ± 0.93	0.76
Sexual Maturity - Pubic Hair	2.26 ± 0.45	3.92 ± 0.80	3.92 ± 1.07	0.07
Weight (kg)	59.47 ± 14.35	56.40 ± 11.27	73.44 ± 18.38	<0.01
Height (m)	1.59 ± 0.65	1.59 ± 0.65	1.59 ± 0.06	0.98
BMI (kg/m²)	23.52 ± 5.41	22.30 ± 4.35	29.07 ± 6.35	<0.01
WC (cm)	73.9 ± 10.97	71.49 ± 8.88	84.86 ± 12.96	0.04
TG (mg/dL)	78.82 ± 39.41	79.69 ± 41.49	74.84 ± 28.33	0.47
HDL-C (mg/dL)	51.39 ± 11.19	53.36 ± 11.32	43.28 ± 5.70	<0.01
Glucose (mg/dL)	78.83 ± 6.40	78.82 ± 6.30	78.88 ± 6.97	0.94
SBP (mmHg)	100.33 ± 14.22	97.82 ± 12.44	111.80 ± 16.34	0.07
DBP (mmHg)	63.22 ± 10.75	61.51 ± 10.05	71.00 ± 10.56	0.89
Leptin (ng/mL)†	19.41 ± 21.40	16.26 ± 18.02	32.93 ± 28.85	<0.01

† Mean leptin concentrations of 132 adolescents; *statisically significant values ($p < 0.05$) compared to the means of the MH and MUH groups; t-test of independent samples; Levene test; MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy; BMI: body mass index; WC: waist circumference; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoproteins; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

Table 2. Characteristics of the adolescents by age group and metabolic classification (NCEP-ATP III)

	10 - 14 years old 33.1% (n=46)	**15 - 19 years old 66.9% (n=93)**	***p* -value**	**MH 82% (n=114)**	**MUH 18% (n=25)**	***p* -value***
Sexual Maturity - Breasts						
Prepubescent	2.2 (1)	0.0 (0)		0.0 (0)	4.0 (1)	
Pubescent	80.4 (37)	64.5 (60)	0.03*	74.6 (85)	48.0 (12)	<0.01
Post-pubescent	17.4 (8)	35.5 (33)		25.4 (29)	48.0 (12)	
Sexual Maturity - Pubic Hair						
Prepubescent	2.2 (1)	0.0 (0)		0.0 (0)	4.0 (1)	
Pubescent	82.6 (38)	66.7 (62)	0.03*	74.6 (85)	60.0 (15)	0.05
Post-pubescent	15.2 (7)	33.3 (31)		25.4 (29)	36.0 (9)	
Menarche						
Early	63.0 (29)	31.2 (29)	0.00*	37.7 (43)	60.0 (15)	<0.01
Normal Age	37.0 (17)	68.8 (64)		62.3 (71)	40.0 (10)	

* Statistically significant values (p <0.05); chi-squared test; Fisher's exact test; MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy.

Table 3. Association between the components of the metabolic classification and BMI

	Normal Weight 61.9% (n=86)	**Overweight 18.7% (n=26)**	**Obese 7.2% (n=10)**	**Severely Obese 12.2% (n=17)**	***p* -value***
HDL-C †					
Adequate	82.1 (64)	70.8 (17)	60.0 (6)	43.8 (7)	0.01
Inadequate	17.9 (14)	20.2 (7)	40.0 (4)	56.3 (9)	
WC					
Adequate	90.7 (78)	69.2 (18)	60.0 (6)	17.6 (3)	<0.01
Inadequate	9.3 (8)	30.8 (8)	40.0 (4)	82.4(14)	
Triglycerides					
Adequate	95.3 (82)	96.2 (25)	80.0 (8)	82.4 (14)	0.08
Inadequate	4.7 (4)	3.8 (1)	20.0 (0)	17.6 (3)	
Blood Pressure					
Adequate	96.5 (83)	96.2 (25)	90.0 (9)	52.9 (9)	<0.01
Inadequate	3.5 (3)	3.8 (1)	10.0 (1)	47.1 (8)	
Glucose					
Adequate	98.8 (85)	100.0 (0)	100.0 (0)	100.0 (0)	0.89
Inadequate	1.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	

† Serum HDL-C concentrations for 128 adolescents; *statistically significant values ($p < 0.05$); chi-squared test; BMI: body mass index; WC: waist circumference; HDL-C: high density lipoproteins.

Table 4. Characteristics of the adolescents according to their serum leptin concentrations

	Leptin		
	Adequate 34.5% (n= 48)	**Inadequate 60.4% (n= 84)**	***p* -value***
Age			
10 - 14 years old	20.0 (9)	80.0 (36)	<0.01
15 - 19 years old	44.8 (39)	55.2 (48)	
Sexual Maturity - Breasts			
Prepubescent	0.0 (0)	100.0 (1)	
Pubescent	38.5 (35)	61.5 (56)	0.60
Post-pubescent	325 (13)	67.5 (27)	
Sexual Maturity - Pubic Hair			
Prepubescent	0.0 (0)	100.0 (1)	
Pubescent	37.6 (35)	62.4 (58)	0.70
Post-pubescent	34.2 (13)	65.8 (25)	
Menarche			
Early	26.8 (15)	73.2 (41)	0.05
Normal Age	43.4 (33)	56.6 (43)	
Metabolic Classification			
MH	41.1 (44)	58.9 (63)	0.01
MUH	16.0 (4)	84.0 (21)	
Triglycerides			
Adequate	35.8 (44)	64.2 (79)	0.6
Inadequate	44.4 (4)	55.6 (5)	
HDL-C †			
Adequate	36.7 (33)	63.3 (57)	0.27
Inadequate	25.8 (8)	74.2 (23)	
Blood Pressure			
Adequate	38.7 (46)	61.3 (73)	0.09
Inadequate	15.4 (2)	84.6 (11)	
Glucose			
Adequate	35.9 (47)	64.1 (84)	0.18
Inadequate	100.0 (1)	0.0 (0)	
Waist Circumference			
Adequate	45.5 (45)	54.5 (54)	<0.01
Inadequate	9.1 (3)	90.9 (30)	

† Serum HDL-C concentrations for 128 adolescents.*statistically significant values ($p < 0.05$); chi-squared test; Fisher's exact test; MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy; HDL-C: high density lipoprotein.

Table 5. Association between adolescents' characteristics according to their BMI

	Normal Weight 61.9% (n=86)	**Overweight 18.7% (n=26)**	**Obese 7.2% (n=10)**	**Severely Obese 12.2% (n=17)**	***p* -value***
Metabolic Classification					
MH	91.9 (79)[a]	88.5 (23)[b]	70.0 (7)[c]	29.4 (5)[a,b,c]	<0.01
MUH	8.1 (7)	11.5 (3)	30.0 (3)	70.6 (12)	
Menarche					
Early	30.2 (26)[a]	53.8 (14)	50.0 (5)	76.5 (13)[a]	0.02
Normal Age	69.8 (60)	46.2 (12)	50.0 (5)	23.5 (4)	
Leptin†					
Adequate	48.1 (39)[a]	28.0 (7)	10.0 (1)	6.3 (1)[a]	<0.01
Inadequate	51.9 (42)	72.0 (18)	90.0 (9)	93.8 (15)	

† Serum leptin concentrations for 132 adolescents;[a,b, c] Statistically significant values (p <0.05) between the BMI classes;* statistically significant values (p <0.05); chi-squared test; ANOVA test; BMI: body mass index; MH: metabolically healthy; MUH: metabolically unhealthy.

DISCUSSION

Studies have been published in the literature recently on the metabolically healthy and unhealthy phenotypes. To our knowledge, however, this is the first study designed to analyze the association between these metabolic profiles and age at menarche, considering different serum leptin levels and different BMI categories in adolescent girls.

Although some researchers have investigated the factors related to the development of these metabolic phenotypes, determining their prevalence amongst children and adolescents is hampered by the absence of a standard methodology in the literature. In a study of obese adolescent boys and girls, Bervoets and Massa (27) used two criteria to differentiate individuals with metabolically healthy obesity. The criteria of the International Diabetes Federation (25) yielded a total of 18.6%, while by applying the criterion of insulin resistance, 19.2% of the subjects were identified as metabolically healthy obese (28).

The criteria adopted in this study for classifying the adolescents as metabolically healthy (MH) and unhealthy (MUH) were based on NCEP-ATP III (23), adapted for children and adolescents, as this procedure is widely used in epidemiological studies (29,30) and has versions adapted for this specific group, as demonstrated by Marcarini and Mendes (31). Based on these criteria, it was found that 8.1% of the normal-weight girls in the study were MUH and 29.4% of the girls with severe obesity were MH.

Karellis et al. (9) regard insulin resistance as the best indicator of the MH and MUH phenotypes because of the importance of its role in increasing cardiometabolic risk. However, during puberty, insulin sensitivity may suffer a physiological reduction of around 30%, affecting the other cardiovascular risk factors, and prepubertal conditions may be resumed after puberty (32). This means it is indispensable for stages of sexual maturity to be considered when classifying children and adolescents, whatever the methodology utilized.

In this study, pubescence was an indicator of risk for the development of cardiometabolic diseases, since 60% of the MUH girls were classified as pubescent by the development of their pubic hair. When assessed by their breast development, around 50% of the MUH group were also found to be at the same stage of sexual maturity. Similarly, in a study of children and adolescents with obesity, Reinehr et al. (33) found that the pubescent individuals were twice as likely to have an unhealthy metabolic profile than those who were prepubescent or post-pubescent.

Insofar as menarche is the main marker of sexual maturity for females (34), some studies have investigated the association between age at first menstruation and the development of cardiometabolic risk factors in adult life (35,36,37).

In this study, it was found that a higher proportion of the girls who had early menarche were classified as MUH. Also, more of the younger adolescents started menstruating earlier than the girls aged 15 to 19. This is important, since some studies have shown a tendency for a reduction in age at menarche in recent decades (38,39), which could be associated with the major hormonal body composition modifications that occur during puberty (40,41,42).

Another finding of our study worth noting is the prevalence of inadequate serum leptin levels, independently of the subjects' WC and BMI. This could be down to the higher prevalence of pubescent girls (as assessed by their breast and pubic hair development), since the stage of puberty is an important factor related to increased leptin levels in normal-weight individuals (43).

Another component associated with serum leptin concentrations during adolescence is body fat, since this hormone is primarily produced by fat tissue (44). As such, obesity during childhood and adolescence is regarded as a significant factor for early sexual maturity (45,46).

This study also identified an inverse association between leptin concentrations and age at menarche, which is in line with other research reported in the literature (47,48). In a four-year longitudinal study of children and adolescents, Matkovic et al (49) found that a 1ng/ml increase in serum leptin concentrations brought menarche forward by approximately one month.

Aside from influencing the time at which sexual maturity occurs, leptin may also play an important role in the development of the MUH phenotype, since a high percentage of inadequate levels of this hormone was found in this group. Few studies have so far investigated the association between serum leptin and the MH/MUH phenotypes (50,51). In those that have been done, no significant association has been found between these groups, contrary to the findings of our study. This could be justified by the homogeneity of the BMI ranges observed in these publications.

Other factors that deserve attention, apart from early menarche and high leptin, are the inadequate serum HDL-C concentrations and WC measurements identified in our sample.

Low HDL-C and high WC were found in adolescents considered to be of normal weight, and a gradual increase in the inadequacy of these variables was found as the BMIsrose. These variables were also the ones that showed the highest percentage of inadequacy amongst the adolescent girls classified as MUH.

Some studies have found that WC is an important indicator of metabolic complications, since it is associated with body fat distribution (52,33), with a build-up of visceral fat being the factor most closely related to such outcomes (53,54). In order to analyze the factors related to the development of the MUH phenotype in adult Japanese Americans, Hwang et al. (55) conducted a ten-year longitudinal study in which they observed that the quantity of visceral fat and serum HDL-C concentrations were two factors that contributed significantly to the development of the higher risk metabolic profile.

Data from the literature show that age at first menstruation is a risk factor for the development of cardiometabolic diseases in adulthood (35,36,37) and that serum leptin concentrations are related to the higher risk metabolic profile(50,51). However, this study is the first to investigate the association between age at menarche and leptin levels with the MH and MUH phenotypes in adolescents from different BMI categories. However, it is limited by the size of the sample and for the fact that it did not evaluate the influence of visceral/subcutaneous fat.

CONCLUSION

Data from this study demonstrate an association between age at menarche, serum leptin concentrations, and the presence of the metabolically unhealthy phenotype in adolescent girls, independently of BMI. Future studies could consider body fat distribution, given the influence of visceral fat on the development of cardiometabolic risk factors in adulthood.

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro for the funding of this study.

REFERENCES

AKTER, S. et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women.**Nutrition & Metabolism**, v.9, n.1:99, 2012.

ALFADDA, A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects.**International Journal of Endocrinology**, v.2014, 2014.

ALMEIDA, C.A.N. et al. Leptinemiaemjejumemcrianças e adolescentseutróficos. **Revista da AssociaçãoMédicaBrasileira**, v.55, n.4, .463 - 467, 2009.

BANDINI,L.G.; et al. Change in leptin, body composition and other hormones around menarche – a visual representation. **Acta Paediatrica**, v.97, n.10, p.1454 – 1459, 2008.

BERVOETS, L.; MASSA, G. Classification and clinical characterization of metabolically "health" obese children and adolescents.**Journal of Pediatrics Endocrinology & Metabolism**, v.29, n.5, p.553 – 560, 2016.

BRASIL.Ministério da saúde.**Protocolos do sistema de vigilância alimentar e nutricional – SISVAN na assistência à saúde**, 2008.

CANOY, D. et al. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. **Circulation**, v.131, n.3, p.237 – 244, 2015.

CASTILHO, S.D. et al. Tendência secular da idade da menarcaavaliadaemrelaçãoaoíndice de massa corporal. **ArquivosBrasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.56, n. 3, p.195 – 200, 2012.

CHARALAMPOPOULOS, D. et al. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v.180, n.1, p.29 – 40, 2014.

CHIPKEVITCH, E. Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v.77, supl.2, p.S135–S142, 2001.

CONUS, F. et al. Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.89, n.10, p.5013 – 5020, 2004.

DING, W.Q. et al. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. **Journal of Human Hypertension**, v.29, n.9, p.548 -554, 2015.

ELSEHELY, I. et al.A cutoff for age at menarche predicting metabolic syndrome in Egyptian overweight/obese premenopausal women.**Diabetes & Metabolism Journal**, v.41, n.2, p.146 - 149, 2017.

FARIA, S.L. et al. Metabolic profile of clinically severe obese patients.**Obesity Surgery**, v.22, n.8, p.1257 – 1262, 2012.

FERNANDÉZ, J.R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents.**Journal of Pediatrics**, v.145, n.4, p.439 – 444, 2004.

GAVELA-PEREZ, T. et al. High prepubertalleptin levels are associated with earlier menarcheal age. **The Journal of Adolescent health: Official Publication of The Society for Adolescent Medicine**, v.59, n.2, p.177 – 181, 2016.

HEINZLE,S; BALL, G.D.C.; KUK, J.L. Variations in the prevalence and predictors of prevalent metabolically healthy obesity in adolescents. **Pediatric Obesity**, v.11, n.5, p.425 – 433, 2016.

HWANG, Y.C. et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically health obese subjects to an unhealthy phenotype. **International Journal of Obesity (Lond)**, v.39, n.9, p.1365 – 1370, 2015.

INSTITUTOBRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **PesquisaNacional de Saúdedo Escolar -2015**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

JELLIFE, D.B. **Evaluacion del estado de nutrición de la comunidad con especial referencia a las encuestas en las regiones in desarrollo**. Genebra: World Health Organization, 1968.

KARELIS, A.D. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.89, n. 6, p.2569-2575, 2004.

KIM, S.; SO, W.Y. Prevalence of metabolic syndrome among Korean adolescents according to the national cholesterol education program, adult treatment panel III and international diabetes federation. **Nutrients**, v.8, n.10, p.E588, 2016.

KLUG, D.R.; FONSECA, P.H.S. Análise da maturaçãofeminina: um enfoquenaidade de ocorrência da menarca. **Revista da EducaçãoFísica/UEM**, v.17, n.2, p.139 – 147, 2006.

LIM, S.W. et al. Early menarche is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women. **European Journal of Pediatrics**, v.175, n.1, p.97–104, 2015.

LIND, L.; ÄRNLÖV,J.; LAMPA,E. The interplay between fat mass and fat distribution as determinants of metabolic syndrome is sex-dependent. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.15, n.7, p.337 – 343, 2017.

LOPEZ – GARCIA, E. et al. Metabolically health obesity and health – related quality of life: a prospective cohort study. **Clinical Nutrition**, v.36, n.3, p.853-860, 2017.

MARCARINI,M.; MENDES,K.G. Síndrome metabólica e sua relação com o estado nutricional em adolescentes – variabilidade de critérios diagnósticos. **Scientia Medica**, v.23, n.2, p.108 – 118, 2013.

MATKOVIC, V. et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.82, n.10, p.3239 – 3245, 1997.

MATHEW, H.; FARR, O.M.; MANTZOROS, C.S. Metabolic health and weight: understanding unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.65, n.1, p.73–80, 2016.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, n.7, p. 412-419, 1985.

MCCARTHY, H.D.; JARRETT,K.V.; CRAWLEY,H.F. The development of waist circumference percentiles in British children ages 5.0 - 16,9 y, **European Journal of Clinical Nutrition**, v.55, n.10, p.902 – 907, 2001.

MISHRA, G.D. et al. The interlace study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health. **Maturitas**, v.92, p.176-185, 2016.

MUELLER, N.T. et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA – Brazil). **Cardiovascular Diabetology**, v.13, n. 22, 2015.

NCEP/ATP III. 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. **JAMA**, v.285, n.19, p.2486-2497, 2001.

OLIVEIRA, R.P. Índice de adiposidade visceral comopreditor de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.23, n.3, p.222 – 226, Mai/Jun, 2017.

ORTEGA, F.B. et al. Role of fitness in the metabolically healthy but obese phenotype: a review and update. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v.58, n.1, p.76–86, 2015.

PEPPA, M. et al. Body composition determinants of metabolic phenotypes of obesity in nonobese and obese postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v.21, n.9, p.1807 – 1814, 2013.

REINEHR, T. et al. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: A longitudinal study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.100, n. 1, p.301 – 308, 2015.

REINEHR, T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. **Current Diabetes Reports**, v.16, n.1, 2016.

SAMOCHA – BONET, D. et al. Metabolically healthy and unhealthy obese – the 2013 Stock conference report. **Obesity Reviews: an Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, v.15, n.9, p.697 -708, 2014.

SHALITIN, S; KIESS, W. Putative effects of obesity on linear growth and puberty.**Hormone Research in Paediatrics**, v.88, n.1, p.101 – 110, 2017.

SOBRERO, A.F. et al. Cardio-metabolic risk factors in Argentine children: a comparative study. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v.10, n. 1 Suppl 1, p. S103 – S109, 2016.

SOCIEDADEBRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.95, supl. 1, p.1 – 51, 2010.

SOLIMAN, A.T.; YASIN, M.; KASSEM, A. Leptin in pediatrics: A hormone from adipocyte that wheels several functions in children. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v.16, n.3, p.S577 – S587, 2012.

SORENSEN, P.; JUUL, A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. **European Journal of Endocrinology**, v.173, n.2, p.227 – 235, 2015.

STÖCKL, D. et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the kpra f4 study. **PLoS One**, v.6, n.10, 2011.

TANNER, J.M. Growth and maturation during in adolescence.**Nutrition Review**, v.39, n.2, p.4 –55, 1981.

TANNER, J.M. **Growth in adolescence**, 2ed.Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1962.

VON SCHNURBEIN, J. et al. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescents with leptin deficiency and hypogonadotropichypogonadism. **Hormone Research in Paediatrics**, v.77, n.2, p.127-133, 2012.

WAHL, S. et al. Childhood obesity is associated with changes in the serum metabolite profile. **Obesity facts**, v.5, n.5, p.660 – 670, 2012.

WILSON, D. A. et al. Earlier menarche is associated with lower insulin sensitivity and increased adiposity in young adult women. **PloS One**, v. 10, n. 6, 2015.

WON, J. C. et al. Association between age at menarche and risk factors for cardiovascular diseases in Korean Women.**Medicine (Beltimore)**, v. 95, n. 18, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Growth Reference Data 5 – 19 years.BMI-for-age (5 – 19 years)**.Percentiles, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO).**Report of Commission on Ending Childhood Obesity**. Geneva: World Health Organization, 2016.

ZAMRAZILOVA, H. et al. Cardiometabolic health in obese adolescents is related to length of obesity exposure: a pilot study. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.101, n.8, p.3088 – 3095, 2016.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report.**Pediatric Diabetes**, v.8, p.229 – 306, 2007.

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

APROVADO - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
REUNIÃO DE
24 AGO. 2009
SEC. CEP
FM / HUCFF / UFRJ

ANEXO –01: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Medicina– Cardiologia– Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e Instituto do Coração da UFRJ

Título do Projeto: **"Relação entre o perfil clínico e antropompétrico, níveis séricos de vitamina A, leptina e fatores de risco cardiovascular em adolescentes"**

Durante a leitura do documento abaixo você poderá interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas, para o seu melhor esclarecimento. Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa com o título acima citado. O estudo será realizado pela Dra Maria **Núbia Gama** Oliveira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, nutricionista com o registro n 891001417 no Conselho Regional de Nutricionista do Estado do Rio de Janeiro, sobre orientação dos professores **Nelson** Albuquerque de Souza e **Silva**, Rejane **Andréa Ramalho** Nunes da Silva e **Lúcia** Helena **Salis.** A pesquisa será realizada no segundo semestre de 2009 e durante o ano de 2010, no Centro de Referencia do Adolescente (CRA), localizado na rua: Compositor Benedito Lacerda, 212, bairro: Imbetiba, cidade de Macaé, Rio de Janeiro, telefone: (22) 2772– 4197 e/ou (22) 2762– 4007, tendo como objetivo estudar a saúde dos adolescentes que frequentam o CRA. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Você também será informado (a), que na **primeira parte** da pesquisa terá uma **consulta,** previamente agendada no ambulatório de nutrição do CRA, onde você será entrevistado (a) por uma equipe de pesquisadores, onde será verificada sua pressão arterial, peso, altura e gordura corporal. Para a classificação se você está acima do peso ou se você está obeso (a) será determinada por uma técnica chamada Bioimpedância que utiliza um aparelho que transmite para seu corpo uma passagem de uma corrente elétrica leve, imperceptível e indolor, com duração de 30 segundos, através de eletrodos, que são adesivos redondos com um pequeno círculo de metal no centro de aproximadamente de 4 a 5 cm. Estes eletrodos serão colocados em sua mão e no seu pé. Outra técnica para verificar se você está com o peso acima do normal para sua idade e sexo (obesidade) é a medida da quantidade de gordura do seu braço, sua costa, sua cintura e seu quadril. A leitura dos valores da gordura corporal desses lugares será feita pelo aparelho chamado adipômetro. Ao "pinçar" estas gorduras, alguns indivíduos mais sensíveis poderão sentir uma pressão local, tipo um leve "beliscão". Esta avaliação é realizada frequentemente em indivíduos que frequentam academia como forma de avaliar o percentual de gordura corporal, assim como em atletas desportivos.

Antes de verificar seu peso, altura, gordura corporal e pressão arterial uma pessoa da equipe da Dra. Maria **Nubia Gama** Oliveira irá fazer perguntas sobre informações da sua pessoa e da sua família. Essas perguntas são as seguintes: sua idade, coisas que você tem em casa para avaliar sua qualidade de vida, sua escolaridade, seu estado civil, número de pessoas que moram na sua casa, idade dos seus pais ou responsáveis, nível de escolaridade dos seus pais ou responsáveis, dados sobre sua saúde, uso de medicamento, doença na família, tais como: pressão alta, diabetes, colesterol alto, obesidade, infarto. Se você faz alguma atividade física, uso bebida alcoólica e/ou fumo.

APROVADO - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
REUNIÃO DE
24 AGO. 2009
SEC. CEP
FM / HUCFF / UFRJ

Você será informado (a) que na **primeira consulta** deverá estar usando um short, camiseta ou top, ou roupa de educação física para você poder fazer as medidas de gordura corporal, estar 8 horas em jejum, **NÃO** ter feito uso de medicamento que lhe faça urinar muito no dia anterior ao teste; **NÃO** ingerido nenhuma bebida alcoólica e café nas 12 horas antes do exame; **TER BEBIDO** pelo menos 2 litros de água no dia anterior ao teste (aproximadamente 8 copos de água + água da alimentação) e que serão necessários aproximadamente 50 a 60 minutos para que todos os procedimentos descritos anteriormente sejam concluídos com sucesso. Nessa consulta você terá que marcar em formulário próprio com figuras ilustrativas de mamas, pêlos pubianos e genitálias para que a pesquisadora possa comparar o seu desenvolvimento sexual com de outros jovens da mesma idade e sexo. Esta avaliação será feita em ambiente isolado e sem a presença de nenhum participante da pesquisa.

A Drª Maria **Núbia Gama** Oliveira explicará a você que a **segunda parte** da pesquisa constará de coleta de sangue, onde você deverá estar em jejum por 12 horas. A realização dos exames será feita no período da manhã das 7h às 9h30min. Você deverá ir ao Hospital Municipal Dr. Jorge Caldas da Prefeitura de Macaé, na rua: Tenente Coronel Amado, s/n; telefone: (22) 2762-7996, com uma guia de encaminhamento de solicitação de exame para dosar o seu colesterol total, triglicérides, HDL; LDL, glicose, hemograma completo, retinol e beta caroteno (vitamina A) e dosagem do hormônio chamado leptina, presente principalmente no tecido adiposo.

Você será informado (a) que os resultados destes exames poderão demonstrar alteração na quantidade de gordura no sangue (por exemplo: "excesso de colesterol no sangue"), anemia por uma baixa ingestão de alimentos fonte de ferro. Você poderá também saber se tem alguma carência de vitamina A e, se você está herdando de sua mãe e pai a possibilidade de ter alguma doença cardiovascular. Será garantindo a você que os resultados da pesquisa genética (hormônio leptina) não serão registrados nos prontuários, somente serão acessíveis a você, seus pais e/ou responsáveis e, você não será identificado (a) (nome) em publicações científicas. Será garantido a você que, apenas a pesquisadora terá acesso aos códigos de identificação genética.

Riscos: a participação no estudo não há risco grave previsível para a sua saúde, podendo apenas causar certo desconforto com a coleta de sangue, que consta da coleta de 10 a 15 ml de sangue (quantidade menor da que cabe em uma colher de sopa) em uma veia do braço, através de seringa e agulha descartáveis e que depois do uso serão jogadas no lixo. A amostra de sangue será codificada com etiqueta personalizada, em caixa térmica, sendo realizados estes procedimentos por uma equipe de técnicos laboratoristas, servidores concursados da Prefeitura Municipal de Macaé, com vasta experiência na função.

A Dra. Maria **Núbia Gama** Oliveira também explicará a você que a sensação de DOR durante o ato de colher o sangue na veia do braço varia de pessoa para pessoa. Outras pessoas podem "perder os sentidos" ou desmaiar quando veem sangue. Outras pessoas ainda podem ter hematoma (ou "calombo de sangue") no local de retirada do sangue no braço, devido ao sangue que saiu da veia, mas esse problema é passageiro na grande maioria das pessoas que o tem e que pode ser mais rapidamente resolvido, mantendo o braço dobrado por aproximadamente 4 minutos, não carregar a mochila ou bolsa no braço que for submetido ao exame e colocando compressas com água gelada de 4 a 6 vezes por dia.

Benefícios: a informação obtida com este estudo poderá ser útil cientificamente e de ajuda para outros. Além disso, você terá acesso ao diagnóstico quanto ao seu estado

nutricional e quanto aos exames bioquímicos e pressão arterial, podendo você ser encaminhado para orientação nutricional, quando se fizer necessário.

APROVADO - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FM/HUCFF/UFRJ - REUNIÃO DE 24 AGO. 2009 SEC. CEP

Privacidade: Os resultados da pesquisa serão publicados em revista cientifica da área da saúde, mas a Drª Maria **Núbia Gama** Oliveira garantirá que jamais você poderá ser identificado (a) (ou o(a) menor sob a sua responsabilidade) como participante desta pesquisa. Ou seja, os dados serão publicados em artigos científicos **SEM** constar o seu nome (ou as iniciais do seu nome). Você será também informado (a) que a coleta de sangue, somente será utilizada para os fins descritos neste documento.

A sua participação neste estudo será totalmente voluntária e a qualquer momento você poderá desistir de participar por qualquer motivo. A qualquer momento você poderá contatar o responsável pela pesquisa para maiores esclarecimentos sobre o estudo e informações, através dos números (0xx21) 8776-0036 ou (22) 8807-7886 e, e-mail: mnubiago@ufrj.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, você entrará em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) — Sala 01D-46-1º. Andar, telefone: (21) 2562-2480—E-mail: cep@hucff.ufrj.br.

TERMO DE CONSENTIMENTO: Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim. Eu discuti com a Drª. Maria **Nubia Gama** Oliveira, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo intitulado: *"Relação entre o perfil clínico e antropompétrico, níveis séricos de vitamina A, leptina* e fatores de risco cardiovascular em adolescentes" conduzido pela equipe de pesquisadores da UFRJ e servidores municipais da secretaria municipal de saúde de Macaé e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer beneficio que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta instituição. Entendi os objetivos e benefícios de minha participação ou meu (minha) filho (a).

_____
Nome do sujeito da pesquisa

_____ Data: ___ /____ / ___
Nome do representante legal

_____
Assinatura do sujeito ou representante legal

_____ Data: ____ /____ / ___
Drª Maria Núbia Gama Oliveira (doutoranda)
Matrícula: 109.146.082-HUCFF/UFRJ

_____
Assinatura do Pesquisador com carimbo

ANEXO C – QUESTIONÁRIO SÓCIOECONÔMICO E ANAMNESE CLÍNICA DAS ADOLESCENTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE MEDICINA

1. Nome do Entrevistador: _____ 2. Data da Consulta: _____/_____/_____

MÓDULO I: IDENTIFICAÇÃO DO ADOLESCENTE

1. Nome e Sobrenome do Adolescente: _____

2. Nº. do Prontuário: _____ 3. Data de Nascimento: _____/_____/_____

4. Idade: _____ anos 5. Gênero: Feminino ( ) Masculino ( )

6. Onde você nasceu? Estado: _____ 7. Qual o município que você está morando? _____ 8. Bairro: _____ 9. Há quantos anos você está morando neste município? _____

Questão 01:Itens de posse	Não tem	1	2	3	4	5	6	Mais de 6
Automóvel	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Televisor em cores	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Rádio (excluindo do carro)	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Geladeira comum ou com freezer	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Máquinas de lavar roupa	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Micro-ondas	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Computador	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Celular	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Empregada mensalista	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Banheiro	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Quarto	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )

Questão 02. Número de membros na família

1. ( ) 2 a 3 pessoas

2 ( ) 4 a 6 pessoas

3. ( ) ≥ 7 pessoas

Questão 03. Nível de escolaridade do adolescente

1. ( ) Analfabeto

2. ( ) fundamental incompleto - 1ª ao 9º ano

3. ( ) fundamental completo CA à 8ª série - 1ª ao 9º ano

4. ( ) Ensino médio incompleto - 1ª ao 3º Ano

5. ( ) Ensino médio completo - 1ª ao 3º Ano

6. ( ) Não soube informar

7. ( ) Educação de Jovens e Adultos ≥15 anos - ensino fundamental

8. ( ) Educação de Jovens e Adultos ≥17 anos - ensino médio

Questão 04. Nível de escolaridade dos pais ou responsáveis

4.1 Mãe ou responsável		4.2 Pai ou responsável
1. ( )	Analfabeto	1. ( )
2. ( )	Fundamental incompleto - 1ª. ao 9º ano	2. ( )
3. ( )	Fundamental completo CA à 8ª. série - 1ª. ao 9º ano	3. ( )
4. ( )	Ensino médio incompleto - 1ª. ao 3ºAno	4. ( )
5. ( )	Ensino médio completo - 1ª. ao 3º. Ano	5. ( )
6. ( )	Nível superior incompleto	6. ( )
7. ( )	Nível superior completo	7. ( )
Qual?_____		Qual? _____
8. ( )	Pós-graduação	8. ( )
Qual? _____		Qual? _____
9. ( )	Não soube informar	9. ( )

Questão 05: Raça/Cor[2]. Responda qual seria sua cor:

1. ( ) Branca (caucasiana)

2. ( ) Preta (negra)

3. ( ) Parda (mulato(a))

4. ( ) Indígena

5. ( ) Amarela (asiáticos)

6. ( ) Não soube informar

MÓDULO III: ***Medidas Clínica[3]. Questões de 01 A 09.***

Questão 01: *História reprodutiva (só para as adolescentes de 1 a 3).*

Toma ou já tomou algum anticoncepcional oral ou injetável?

1. ( ) Está tomando pílula. Qual? _____.

2. ( ) Está tomando injetável. Qual? _____.

3. ( ) Tomava pílula

4. ( ) Tomava injetável

5. ( ) Já tomou os dois (oral e injetável)

6. ( ) Nunca tomou

Questão 02 . Há quanto tempo faz ou fez uso de anticoncepcional?

1. ( ) menos de 1 ano regularmente

2. ( ) de 1 a 5 anos regularmente

3. ( ) mais de 5 anos regularmente

4. ( ) nunca tomou

Questão 03. Maturação Sexual- Avaliação Puberal. Por favor, transcrever o número que a adolescente marcou na prancha fotográfica

Avaliação Puberal das Meninas —Mamas e Pêlos Pubianos

1. M_1 ( ) P_1 ( )

2. M_2 ( ) P_2 ( )

3. M_3 ( ) P_3 ( )

4. M_4 ( ) P_4 ( )

5. M_5 ( ) P_5 ( )

6. _____ anos Idade da Menarca *(passe para o item 7)*

7. _____/_____/_____ Data da última menstruação

8. ( ) Não apresentou a menarca

9. ( ) Não soube informar

Questão 04. Maturação Sexual- Avaliação Puberal. Por favor, transcrever o número que o adolescente marcou na prancha fotográfica.

Avaliação Puberal dos Meninos – Genitália e Pêlos Pubianos

1. G_1 ( ) P_1 ( )

2. G_2 ( ) P_2 ( )

3. G_3 ( ) P_3 ( )

4. G_4 ( ) P_4 ( )

5. G_5 ( ) P_5 ( )

Questão 05. Você estáfazendo uso de alguma medicação nos últimos 30 dias ?

1. ( ) Não *(passe para a questão 6)*

2 ( ) Sim. Qual a medicação? _____. Qual a dose diária? _____.

4. ( ) Não soube informar

Questão 06. Risco para doenças cardiovasculares. Marque 1. (SIM) ou 2. (NÃO)

6.1Mãe biologica	Antecedentes familiares	6.2Pai biologico
1. ( )	1.Diabetes	1. ( )
2. ( )	2.Hipertensão Arterial (pressão alta)	2. ( )
3. ( )	3. Excesso de peso/ Obesidade	3. ( )
4. ( )	4. Colesterol Alto	4. ( )
5. ( )	5. Triglicerideo Alto	5. ( )
6. ( )	6. Infarto Agudo do Miocardio (IAM)	6. ( )
7. ( ) Qual? _____	7. Uso de droga ilicita	7. ( ) Qual? _____
8. ( )	Não soube informar	8. ( )

Questão 07. Manometria: Pressão Arterial Sistólica

1. (_____) Primeira medida

2. (_____) Segunda medida

3. (_____) Terceira medida

4. (_____) Média da pressão arterial sistólica

Questão 08. Manometria: Pressão Arterial Diastólica

1. (_____) Primeira medida

2. (_____) Segunda medida

3. (_____) Terceira medida

4. (_____) Média da pressão arterial diastólica

Questão 09. Informações ao nascimento

1.Peso ao nascer: _____ **2. Idade Gestacional ao nascer:** _____

MODULO IV: AS PRÓXIMAS 4 PERGUNTAS SE REFEREM A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA[1]

Questão 01. Durante os últimos 7 (sete) dias, quantos dias você praticou atividade física por pelos menos 60 (sessenta) minutos por dia?

1. ( ) 1 a 3 dias

2. ( ) 4 a 6 dias

3. ( ) Nenhuma vez

Questão 02. Durante os últimos 7 (sete) dias, quantos dias você foi a escola e voltou para casa caminhando ou de bicicleta?

1. ( ) 1 a 3 dias

2. ( ) ≥ 4 dias

3. ( ) Nenhuma vez

Questão 03. Durante um dia típico ou usual, quanto tempo você passa assistindo televisão, jogando vídeo game, conversando com os amigos pela internet ou fazendo outras coisas que exigem permanecer sentado, como ler ou estudar ?

1. ( ) Menos de 1 hora por dia

2. ( ) 1 a 3 horas por dia

3. ( ) 4 a 6 horas por dia

4. ( ) ≥ de 7 horas por dia

Questão 04. Durante este ano escolar, em quantos dias você foi a aula de educação física por semana?

1. ( ) Nenhuma

2. ( ) 1 a 2 dias

3. ( ) ≥ 3 di

[1]Os questionários *sobre atividade física, tabagismo e consumo de álcool para pessoas de 15 a 19 anos* do I inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos nãos transmissíveis, Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003 do (INCA) foram usados como referencias para a construção destes.

MODULO V: AS PRÓXIMAS 5 (CINCO) PERGUNTAS SE REFEREM AO USO DE TABACO E BEBIDA ALCOÓLICA[2]

Questão 01: Você fuma ou fumou cigarros nestes últimos seis meses?

1. ( ) Nunca fumou (*passe para a questão 3)*

2. ( ) Parou de fumar. *(passe para os itens 2.1 e 2.2)*

2.1 _____ Com que idade parou de fumar? Anos

2.2_____ Quantos cigarros você fuma ou fumou nos últimos *seis meses* por dia?

Questão 02: Que idade você tinha quando experiementou cigarro?

1. ( ) 10 ou menos anos

2. ( ) 11 ├ ┤15 anos

3. ( ) 16 anos ou mais

4. ( ) Não soube informar

Questão 03: Na sua casa existem pessoas que fumam próximo de você?

1. ( ) Não

2. ( ) Sim *(passe para a questão número 04)*

Questão 04: Quem?

1.( )pai 2.( )mãe 3.( )padrasto 4.( )madrasta 5.( )irmão 6.( )irmã

7.( )companheiro 8.( )companheira 9.( )tio 10.( )tia 11.( )primo 12.( )prima

Questão 05: Você bebe bebida alcoólica?

1. ( ) Não *(passe para a questão número 08)*

2. ( ) Sim

Questão 06: Que idade você tinha quando experiementou bebida alcoólica?

1. ( ) 10 ou menos anos

2. ( ) 11 ├ ┤15 anos

[2]Idem ao 3.

3. ( ) 16 anos ou mais

4. ( ) Não soube informar

Questão 07: Qual a frequência que você faz de uso bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, cachaça, ice e outras)

1 ( ) Diariamente ou, quase todo dia (até 4x/ semana)

2.( ) Ocasionalmente (pelo menos 1x/ semana)

3.( ) Raramente (menos de (1x/mês)

Questão 08: Na sua casa há pessoas que usam bebida alcoólica?

1. ( ) Não

2. ( ) Sim (*passe para a questão 09*).

Questão 09: Quem?

1.( )pai 2.( )mãe 3.( )padrasto 4.( )madrasta 5.( )irmão 6.( )irmã

7.( )companheiro 8.( )companheira 9.( )tia 10.( )tia 11.( )primo 12.( )prima

Questão 10: Qual a frequência de uso de **bebida alcoolica** (cerveja, vinho e cachaça), que estas pessoas estão fazendo no último ano (12 meses)?

1 ( ) Diariamente ou, quase todo dia (até 4x/ semana)

2.( ) Ocasionalmente (pelo menos 1x/ semana)

3.( ) Raramente (menos de (1x/mês)

ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP/ HUCCFF/ UFRJ)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:
Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado
Secretário:
Zumira Rodrigues da Silva
Professor
Membros Titulares:
Beatriz Maria Alasia de Heredia
Antropólogo – Prof. Associado
Elita Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre
Helena Warzynsky
Representante dos Usuários
Lucia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre
Marco Antonio Alves Brasil
Médico – Professor Adjunto
Mario Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista
Nurimar Conceição Fernandes
Médico - Prof. Adjunto
Paulo Fejó Barroso
Médico - Prof. Assistente
Roberto Coury Pedrosa
Medico - Doutor
Roberto Takashi Sudo
Medico - Prof. Titular
Membros Suplentes:
Anna Paola Trindade Rocha Pieruzzi
Nutricionista - Professor Auxiliar
Beatriz Moritz Trope
Medico - Doutora
Carlos Alberto Guimarães
Medico - Prof. Associado
Cesônia de Assis Martinuzo
Jornalista
Lucia Helena Luiza Vieira Armim
Biólogo - Mestre
Maria Bernadete Tavares Soares
Representante dos Usuários
Maria da Conceição Lopes Buarque
Assistente Social
Mariangelica Oliveira da Silva
Enfermeiro
Michel Jean-Marie Thiollent
Sociólogo – Prof. Adjunto
Nathalie Henrique Silva Cunedo
Médico - Professor Adjunto
Renan Moritz Varnier Rodrigues Almeida
Engenheiro - Professor Adjunto
Rui Haddad
Medico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO – n.º 690/09 Rio de Janeiro, 25 de agosto de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Drª.Maria Nubia Gama Oliveira

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 110 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 080/09 - CEP

Título: "Relação entre o perfil clínico e antropométrico, níveis séricos de vitamina A e leptina, e fatores de risco cardiovascular em adolescentes"

Pesquisador (a) responsável: Drª.Maria Nubia Gama Oliveira

Data de apreciação do parecer: 24/08/2009

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 24/02/2010, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n. º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,

Profª. Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP