

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE DESPORTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Andreia Pelegrini

**PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES E ASSOCIAÇÃO  
DA LIPEMIA SÉRICA COM A VARIABILIDADE NOS  
POLIMORFISMOS DOS GENES APOA5 e APOB,  
COMPOSIÇÃO CORPORAL E APTIDÃO  
CARDIORRESPIRATÓRIA EM ADOLESCENTES E PAIS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do Grau de Doutora em Educação Física.

Área de concentração:  
Cineantropometria e Desempenho Humano

Florianópolis  
2011

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária  
da  
Universidade Federal de Santa Catarina

P381p Pelegrini, Andreia

Prevalência de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes e associação da lipemia sérica com a variabilidade nos polimorfismos dos genes APOA5 e APOB, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes e pais [tese] / Andreia Pelegrini ; orientador, Edio Luiz Petroski. - Florianópolis, SC, 2011. 138 p.: grafs., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Desportos. Programa de Pós-Graduação em Educação Física.

Inclui referências

1. Educação física. 2. Fatores de risco. 3. Genética. 4. Obesidade. 5. Polimorfismo - (Genética). I. Petroski, Edio Luiz. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Educação Física. III. Título.

CDU 796

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE DESPORTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**A tese PREVALÊNCIA DE FATORES DE RISCO  
CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES E ASSOCIAÇÃO  
COM A VARIABILIDADE NOS POLIMORFISMOS DOS GENES  
APOA5 e APOB, COMPOSIÇÃO CORPORAL E APTIDÃO  
CARDIORRESPIRATÓRIA EM ADOLESCENTES E PAIS**

Elaborada por Andreia Pelegrini

E aprovada por todos os membros da Banca Examinadora, foi aceita pelo Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina e homologada pelo Colegiado de Curso, como requisito parcial à obtenção do título de

**DOUTORA EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

Área de concentração: Cineantropometria e Desempenho Humano

Data: 22/06/2011

---

Prof. Dr. Luiz Guilherme Antonnacci Guglielmo  
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Educação Física

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Edio Luiz Petroski – Orientador

---

Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega (Membro Externo)

---

Profa. Dra. Fabiana Michelsen de Andrade (Membro Externo)

---

Prof. Dr. Adair da Silva Lopes (Membro Interno)

---

Prof. Dr. Adriano Ferreti Borgatto (Membro Interno)



Dedico esta tese aos meus pais ERNI JOSÉ PELEGRINI e NEIVA PELEGRINI por se privarem da minha companhia durante os anos de estudo, incentivando e dando conforto naqueles momentos que mais precisei. A todos os meus amigos que me acompanharam na realização desse sonho, de modo especial, aos meus “maninhos acadêmicos” DIEGO AUGUSTO SANTOS SILVA E LUCÉLIA JUSTINO BORGES. Vocês são os parceiros de todas as horas! Não tenho palavras para agradecer por tudo que fizeram por mim. Tenho certeza de que muitas coisas boas estão reservadas para vocês dois. Contem sempre comigo!



## AGRADECIMENTOS

Neste momento de enorme satisfação pessoal ocasionado pela conclusão dessa etapa tão importante da minha formação profissional, por ter vencido uma série de desafios acadêmicos e pessoais que a vida nos impõe, é o momento de estender meus agradecimentos a muitas pessoas e instituições, pois essa conquista somente foi possível devido ao apoio, ao auxílio e ao incentivo recebido durante todo o processo.

Inicialmente, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. EDIO LUIZ PETROSKI, pela oportunidade e pela confiança desde o mestrado até o doutorado e pelas palavras carinhosas que foram proferidas naqueles momentos em que parecia não dar conta das atividades que a mim foram concedidas.

À Profa. Dra. MARIA FÁTIMA GLANER, minha co-orientadora, por ter aberto as portas da sua casa e ter me acolhido no período que passei em Brasília, durante a realização das análises genéticas.

À Profa. Dra. SARAY GIOVANA DOS SANTOS, representante do meu orientador, que sempre me atendeu prontamente, me orientando e se preocupando com o andamento das atividades acadêmicas.

Ao Prof. Dr. OTÁVIO DE TÔLEDO NÓBREGA, por ter sanado as dúvidas, mesmo estas sendo por e-mail, o qual sempre foi muito atencioso e prestativo.

Aos membros da banca de qualificação e defesa, por terem aceitado participar da avaliação do trabalho, pelas sugestões, críticas e considerações que favoreceram a qualidade do trabalho.

Aos adolescentes e pais do município de Saudades-SC que aceitaram participar do estudo.

Ao meu irmão ADRIANO PELEGRINI que esteve presente na minha ausência, dando suporte e auxiliando os meus pais, me dando a segurança de que eles estariam sendo bem cuidados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudo concedida.

À Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física por terem fornecido todas as condições para a realização do doutorado.

À Universidade Católica de Brasília (UCB), em especial ao

técnico do Laboratório de Imunogerontologia, Vinícius, que me auxiliou nas análises genéticas, e ao Thales, uma pessoa incrível, atenciosa e disposta a ajudar. Muito obrigada por tudo.

Aos meus amigos, de modo especial, a Priscilla que me ouviu nos momentos de angústias, me incentivou e me deu conselhos importantes. Muito obrigada pelas conversas, pelos almoços, pela convivência, enfim, por tudo.

A todas as pessoas que passaram e ainda permanecem no Núcleo de Pesquisa em Cineantropometria e Desempenho Humano (NuCIDH), ao qual estive vinculado desde o mestrado até o doutorado.



## RESUMO

**Objetivo:** Verificar a prevalência de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes e analisar a associação da lipemia sérica, variabilidade alélica dos polimorfismos rs662799 do gene APOA5 e rs693 do gene APOB, gordura corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes e seus pais com ancestralidade européia. **Métodos:** Estudo transversal conduzido em adolescentes (11-17 anos) e seus respectivos pais do município de Saudades-SC. Participaram das análises descritivas e de prevalência, 274 adolescentes. Para a descrição das análises do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 foram analisados 173 adolescentes (78 pais e 95 mães); e, para a análise do polimorfismo *XbaI* do gene APOB, 213 adolescentes (121 pais e 158 mães). As variáveis investigadas foram: demográficas (sexo, idade e área de domicílio), maturação sexual, antropométricas (massa corporal, estatura, perímetro do abdôme, gordura corporal relativa), bioquímicas (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicerídeos), genéticas [polimorfismos rs662799 do gene APOA5 (-1131T>C) e rs693 do gene APOB (*XbaI*)] e aptidão cardiorrespiratória. **Resultados:** Verificou-se que 12,3%, 42,9% e 59,8% dos adolescentes tinham excesso de peso, obesidade abdominal e gordura corporal alta, respectivamente. Ademais, 46% apresentaram níveis reduzidos de HDL-c, 41,9% hipercolesterolemia, 18,0% níveis elevados de LDL-c e 13,6% hipertrigliceridemia. Adolescentes com excesso de peso corporal apresentaram mais chance de terem níveis reduzidos de HDL-c. Nenhuma diferença foi verificada nos valores médios da lipemia sérica entre as variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB. Em relação às diferenças entre os sexos, observou-se que as moças portadoras do genótipo TT do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 apresentaram médias mais altas de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos quando comparadas aos rapazes. Além disso, observou-se que aquelas portadoras do genótipo TC+CC apresentaram médias mais elevadas de triglicerídeos que os rapazes. A partir das análises de associação, filhos de pais com gordura corporal elevada tinham quase quatro vezes mais chance de apresentarem níveis reduzidos de HDL-c ( $p<0,05$ ). Nenhuma associação foi verificada entre as variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB dos pais e a lipemia sérica em adolescentes. **Conclusão:** Não foi verificada associação da lipemia sérica com as variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB entre adolescentes e seus pais. **Palavras-chave:** Fatores de risco; Genética; Obesidade; Polimorfismo genético.



## ABSTRACT

**Objective:** To examine the prevalence of cardiovascular risk factors in adolescents and to determine the association between serum lipemia, the variability of allelic polymorphisms rs662799 of the APOA5 gene and rs693 of the APOB gene, body composition and cardiorespiratory fitness in adolescents and their parents with European ancestry. **Methods:** Cross-sectional study conducted in adolescents (11-17 years) and their parents in Saudades-SC. Participating in the descriptive analysis and prevalence, 274 adolescents. For a description of the analysis -1131T>C polymorphism APOA5 gene were examined 173 adolescents (78 mothers and 95 fathers) and, for the analysis of XbaI polymorphism APOB gene, 213 adolescents (121 fathers and 158 mothers). Variables were: demographics (gender, age and area of residence), sexual maturation, and anthropometric (weight, height, abdomen circumference, relative body fat), biochemical (total cholesterol, HDL-c, LDL-c and triglycerides), genetic [polymorphisms rs662799 of the APOA5 gene (-1131T>C) and rs693 of the APOB gene (XbaI)] and cardiorespiratory fitness. **Results:** We found that 12.3%, 42.9% and 59.8% of adolescents, respectively, overweight, abdominal obesity and high body composition. Furthermore, 46% have low levels of HDL-c, 41.9% hypercholesterolemia, 18.0% and 13.6% had high LDL-c and hypertriglycerimemia, respectively. Adolescents with overweight have greater odds of having low levels of HDL-c. Regarding the differences between the genders, it was observed that the girls carrying the TT genotype of polymorphism -1131T>C in APOA5 gene had higher mean total cholesterol, LDL-C and triglycerides when compared to boys. In addition, we found that those girls with the TC+CC genotype showed higher triglyceride levels than boys. From the analysis of association, children of parents with high body fat were nearly four times more likely to have reduced levels of HDL-C ( $p<0.05$ ). No association was found between allelic variants of the polymorphism -1131T>C and APOA5 gene XbaI gene ApoB serum lipemia parents and adolescents. **Conclusion:** There was no association of serum lipemia with allelic variants of the polymorphism -1131T>C of the APOA5 gene and XbaI of the ApoB gene between adolescents and their parents.

**Key-Words:** Risk Factors; Genetic; Obesity; Polymorphism Genetic.



## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
LISTA DE APÊNDICES.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvii
LISTA DE QUADROS.....	xix
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xxiii
GLOSSÁRIO.....	xxv
I. INTRODUÇÃO.....	27
O problema e sua importância	
Objetivos do estudo	
Delimitações	
II. REVISÃO DA LITERATURA.....	33
Composição corporal e fatores associados	
Aptidão cardiorrespiratória	
Apolipoproteína A-V	
Apolipoproteína B	
III. MATERIAIS E MÉTODOS.....	47
Caracterização da pesquisa	
Localização e descrição geográfica	
População e amostra	
Critérios de inclusão e exclusão	
Procedimentos para coleta de dados	
Variáveis do estudo	
Características demográficas	
Maturação sexual	
Antropometria	
Aptidão cardiorrespiratória	
Variáveis sanguíneas	
Extração de DNA	
Genotipagem	
Análise estatística	
Limitações	

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	66
Composição e caracterização da amostra	
Prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes	
Frequências alélica e genotípica do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em adolescentes e seus pais	
Frequências alélica e genotípica do polimorfismo <i>Xba</i> I do gene APOB em adolescentes e seus pais	
Associação da lipemia sérica, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em adolescentes e seus pais	
Associação da lipemia sérica, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e polimorfismo <i>Xba</i> I do gene APOB em adolescentes e seus pais	
V. CONCLUSÕES.....	104
APÊNDICES.....	129

## LISTA DE APÊNDICES

	<b>Página</b>
1. Carta convite aos pais.....	131
2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (pais).....	133
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (filhos).....	135
4. Proforma (filhos).....	137
5. Proforma (pais).....	138





## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b>	
1. Estrutura genômica do gene APOA5 e localização dos polimorfismos mais estudados.....	41
2. Representação esquemática do mapa do gene da ApoB.....	43
<b>III. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	
3. Processo de extração do DNA de sangue total.....	60
4. Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta do produto de PCR do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5.....	61
5. Identificação das variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 realizada no seqüenciador ABI PRISM 3130XL.....	62
6. Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta do produto de PCR do polimorfismo XbaI do gene APOB.....	63
7. Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta da digestão do polimorfismo XbaI do gene APOB.....	64
<b>IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	
8. Porcentagem de adolescentes nos estágios puberal agrupados por sexo.....	67



## LISTA DE QUADROS

	<b>Página</b>
III. MATERIAIS E MÉTODOS	
1. Descrição, categorias e critérios empregados na análise das variáveis dos adolescentes.....	50
2. Descrição, categorias e critérios empregados na análise das variáveis dos pais.....	51
3. Pontos de corte para a classificação do estado nutricional utilizando o índice de massa corporal por sexo e idade.....	53
4. Critérios da Organização Mundial de Saúde para a classificação do estado nutricional.....	54
5. Pontos de corte para a classificação da obesidade abdominal através do perímetro do abdômen em adolescentes.....	54
6. Classificação da obesidade abdominal em adultos.....	55
7. Critérios referenciados estabelecidos pelo Physical Best para uma desejável composição corporal ( $\Sigma TR+PM$ ).....	55
8. Critérios de referência para a gordura corporal relativa (%G) em adultos.....	56
9. Critérios referenciados estabelecidos pelo Physical Best, para uma desejável APCR (minutos).....	56
10. Valores de referência para os lipídeos plasmáticos alterados para adolescentes e adultos.....	58



## LISTA DE TABELAS

	<b>Página</b>
IV. RESULTADOS	
1. Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (dp) das variáveis antropométricas, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes.....	67
2. Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (dp) da lipemia sérica em adolescentes, distribuído de acordo com o sexo.....	68
3. Prevalência dos fatores de risco cardiovasculares: excesso de peso, obesidade abdominal, gordura corporal elevada, baixa aptidão cardiorrespiratória e níveis alterados de lipemia sérica em adolescentes.....	69
4. Associação entre excesso de peso, variáveis demográficas e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes.....	74
5. Razão de <i>Odds</i> entre IMC, PAB, $\Sigma$ DC(TR+PM) e lipemia sérica em adolescentes.....	77
6. Comparação do perfil lipídico conforme variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em adolescentes.....	78
7. Comparação do perfil lipídico conforme variantes alélicas do polimorfismo <i>Xba</i> I do gene APOB em adolescentes.....	81
8. Associação do colesterol total (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.....	83
9. Associação das HDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.....	86
10. Associação das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.....	88
11. Associação da hipertrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores	

antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo - 1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.....	90
12. Associação da hipercolesterolemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo <i>XbaI</i> do gene APOB em filhos e seus pais.....	94
13. Associação das HDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo <i>XbaI</i> do gene APOB em filhos e seus pais.....	96
14. Associação das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e polimorfismo <i>XbaI</i> do gene APOB em filhos e seus pais.....	98
15. Associação da hipertrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e polimorfismo <i>XbaI</i> do gene APOB em filhos e seus pais.....	101

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

μl: microlitros

μM: micromolar

Σ2DC: somatório de duas dobras cutâneas

APCR: aptidão cardiorrespiratória

Apo: apolipoproteína

bp: *pair base*; pares de base

DNA: *Deoxyribonucleic Acid*; Ácido Desoxirribonucléico

dNTPs: desorribonucléico trifosfato

ES: estatura corporal

%G: gordura corporal relativa

HDL-c: *High Density Lipoprotein*; Lipoproteína de Alta Densidade

IDH: índice de desenvolvimento humano

IDL: *Intermediate-Density Lipoprotein*; Lipoproteína de Densidade Intermediária

IMC: índice de massa corporal

kDa: kilodatos

LDL-c: *Low Density Lipoprotein*; Lipoproteína de Baixa Densidade

MC: massa corporal

MgCl: cloreto de magnésio

mRNA: RNA mensageiro

NaCl: cloreto de sódio

OR: *odds ratio*; razão de chances

PAB: perímetro do abdômen

PCR-RFLP: *Polimerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*; Cadeia de Reação em Polimerase-Análise de Restrição de Fragmentos Polimórficos

PM: dobra cutânea da região da perna medial

rpm: rotações por minuto

SNP: *Single Nucleotide Polimorphism*; Nucleotídeo polimorfismo de nucleotídeo simples

TR: dobra cutânea da região do tríceps

Tris-HCL: Tris hidrocloreto

VLDL: *very low density lipoprotein*; lipoproteína de muito baixa densidade





## GLOSSÁRIO

**Alelos:** uma das várias formas alternativas de um gene em um dado *locus* gênico.

**Cromossomos:** estruturas que contêm os genes, constituídas de cromatina e visíveis durante a divisão celular como filamentos ou bastonetes.

**DNA (ácido desoxirribonucléico):** A molécula contém a informação genética primária na forma de um segmento linear de nucleotídeos em grupos de três.

**Dominante:** Característica genética que pode ser observada no estado heterozigoto. Os termos “dominante” e “recessivo” referem-se aos efeitos dos alelos de um dado *locus* gênico dado.

**Enzima de restrição:** Endonuclease que cliva o DNA em uma sequência específica de bases.

**Éxon:** segmento de DNA que é representado no mRNA maduro dos eucariotos.

**Gene:** fator hereditário que constitui uma unidade individual do material hereditário. Ele corresponde a um segmento de DNA que codifica a síntese de uma cadeia polipeptídica.

**Genética:** ciência que busca compreender a transmissão das características de uma geração para a outra.

**Genótipo:** toda ou uma determinada parte da constituição genética de um indivíduo ou célula.

**Haplótipo:** combinação de alelos em dois ou mais *locus* gênico muito ligado no mesmo cromossomo.

**Homozigoto:** indivíduo que apresenta alelos idênticos para um determinado *locus* gênico.

**Heterozigoto:** indivíduo que apresenta dois alelos diferentes para um dado *locus* gênico.

**Locus gênico:** posição de um gene em um cromossomo.

**Mutação:** alteração permanente do material genético.

**Nucleotídeo:** bloco monomérico, simples construtor de uma cadeia polipeptídica que forma um ácido nucléico. Um nucleotídeo é um éster fosfato consistindo de uma base púrica ou pirimídica, um açúcar e um grupo fosfato.

**PCR:** técnica para a propagação *in vitro* (amplificação) de uma determinada sequência de DNA. É um processo termocíclico repetitivo,

consistindo em desnaturação do DNA genômico da sequência de interesse, fazendo a ligação do DNA aos iniciadores oligonucleotídicos apropriados e a replicação do segmento de DNA complementar ao iniciador.

**Polimorfismo genético:** existência de um alelo normal em um locus gênico, com o alelo mais raro excedendo a frequência de 1%. O polimorfismo pode existir em vários níveis, isto é, variantes na sequência do DNA, sequência de aminoácidos, estrutura cromossômica e características fenotípicas.

**Recessivo:** refere-se ao efeito genético de um alelo em relação a um locus gênico, que se manifesta fenotipicamente somente quando está em homozigose.

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

#### O problema e sua importância

Com o processo de industrialização, ocorrida no século XX, grande parcela da sociedade brasileira está adotando estilo de vida inadequado, caracterizado principalmente por baixos níveis de atividade física e maus hábitos alimentares (Batista Filho & Rissin, 2003; Mendonça & Anjos, 2004), o que tem contribuído para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, a qual tem sido considerada um problema de saúde pública mundial (*World Health Organization – WHO*, 2006).

No Brasil, evidências apontam, em um intervalo de aproximadamente 11 anos (1996 e 2006/2007), redução de cerca de 50% na prevalência da desnutrição infantil no Brasil (Monteiro *et al.*, 2009). Por outro lado, observou-se um aumento nas taxas de excesso de peso, com prevalência de 7,7% na década de 80 (Neutzling, Taddei, Rodrigues & Sigulem, 2000), atingindo 19% em 2002-2003 (IBGE, 2006) e 25,4% em 2008-2009 (IBGE, 2010).

Estes dados são preocupantes pois a obesidade presente na infância e adolescência está diretamente associada ao sobrepeso e a obesidade na idade adulta. Berenson, Srinivasan, Bao, Newman, Tracy & Wattigney (1998) identificaram que 50% a 65% dos adultos obesos foram crianças ou adolescentes obesos. Whitaker, Wright, Pepe, Seidel e Dietz (1997) apontam a necessidade de identificação precoce do excesso de peso em idades pediátricas para diminuir o risco de se tornarem adultos obesos. Neste sentido, observa-se que a infância e adolescência são períodos críticos para o início da obesidade e apesar de ainda não se conhecer claramente sua etiologia, sabe-se que muitos são os fatores envolvidos na sua gênese (Cysneiros, 1996), sendo um dos mais importantes a presença de obesidade nos pais (Escrivão, Oliveira,

Taddei, Ancona-Lopez, 2000). Portanto, a obesidade presente nos pais tem sido apontada como um fator preditor do sobrepeso e obesidade na infância e/ou adolescência, refletindo não somente uma predisposição genética para tal, mas também, ilustrando que os efeitos ambientais contribuem para o acúmulo de gordura corporal (Rennie, Johnson & Jebb, 2005).

Arelados a esse contexto, a associação da obesidade com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares tem sido bastante reportada. Em adultos, a obesidade está associada com resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemias (Demerath *et al.*, 2007; Bray *et al.*, 2008). Em adolescentes, estas associações também tem se manifestado (Baker, Olsen & Sørensen, 2007; Cobayashi, Oliveira, Escrivão, Daniela & Taddei, 2010), as quais sugerem que adolescentes obesos apresentam maior risco de ter doença arterial coronariana na idade adulta (Baker, Olsen & Sørensen, 2007).

Apesar das doenças cardiovasculares se manifestarem clinicamente na idade adulta, evidências apontam que os fatores de risco surgem cada vez mais cedo (Freedman *et al.*, 2008). Dentre os fatores de risco, destacam-se as dislipidemias, caracterizadas por concentrações elevadas de LDL-c (lipoproteínas de baixa densidade), hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, associadas à diminuição das HDL-c (lipoproteínas de alta densidade), que aumentam a chance do acometimento das desordens cardiovasculares (Santos, 2001), e favorecem a formação de placas ateroscleróticas (ateromas) nas paredes dos vasos, causando o intumescimento destes (Ness, 2004; Pashankar & Loening-Baucke, 2005).

A aptidão cardiorrespiratória (APCR) também tem apresentado relação com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Pesquisas têm reportado relação inversa entre os níveis de APCR e o aumento dos fatores de risco cardiovasculares tanto em adultos (Goel *et al.*, 2011) quanto em adolescentes (He *et al.*, 2011; Lobelo, Pate, Dowda, Liese, Daniels, 2010).

Além da obesidade e da APCR, a predisposição genética também tem sido apontada como um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento dos riscos cardiovasculares, pois o fator genético determina o quanto estes indicadores de risco terão maior ou menor facilidade de se instalar. Neste sentido, a identificação dos fatores genéticos seria importante para o monitoramento do controle de hábitos

alimentares e do estilo de vida, com o intuito de se evitar o desenvolvimento precoce das doenças cardiovasculares (Bacha, Saad, Gungor & Arslanian, 2004).

Os polimorfismos estão entre os fatores genéticos que interferem no surgimento das doenças cardiovasculares. Estes são conhecidos como mutações frequentes em que o conjunto de alelos minoritários se apresenta com frequência cumulativa superior a 1% na população. Eles podem modificar as estruturas e funções das proteínas que participam na síntese, homeostase e transporte de lipídios, como as apolipoproteínas (Apo) (Davignon, Cohn, Mabile & Bernier, 1999). Dentre as apolipoproteínas, as Apo do gene A5 (APOA5) e B (APOB) apresentam forte associação com os níveis elevados de lipídeos e risco para as doenças cardiovasculares em diversas populações (Cavalli *et al.*, 2000; Hu *et al.*, 2009).

As ApoA5 surgem como o principal modulador do metabolismo dos triglicerídeos em populações de origem européias e asiáticas (Evans, Buchwald & Beil, 2003; Lai *et al.*, 2003). Enquanto as Apo do gene APOB está relacionado às LDL-c, VLDL (do inglês: *very low density lipoprotein* – lipoproteína de muito baixa densidade) e IDL (do inglês: *intermediate-density lipoprotein* – lipoproteína de densidade intermediária). A ApoB pode ser encontrada de duas formas principais, segundo o seu peso molecular: ApoB-48 e ApoB-100. Um dos primeiros relatos associou os altos níveis plasmáticos das ApoB com a presença de riscos cardiovasculares (Sniderman *et al.*, 1980), pois a ApoB-100 compõe as lipoproteínas VLDL, LDL-c e lipoproteínas, que são as principais lipoproteínas aterogênicas (Fisher & Ginsberg, 2002).

Diante do exposto, percebe-se que não foi investigada ainda a variabilidade dos polimorfismos dos genes APOA5 e APOB, lipemia sérica, composição corporal e APCR em adolescentes brasileiros. Além disso, nenhum estudo foi encontrado, na literatura pesquisada, verificando a influência da variabilidade dos polimorfismos dos genes APOA5 e APOB em adolescentes e seus pais com ancestralidade européia. Neste sentido, o presente estudo investigou os seguintes pontos: a) existe associação entre gordura corporal, APCR e lipemia sérica em adolescente?; b) quais são as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos dos genes APOA5 e APOB em adolescentes e seus pais?; c) existe diferença na gordura corporal e na lipemia sérica entre portadores de diferentes genótipos dos genes APOA5 e APOB?; e d)

existe associação entre a lipemia sérica, indicadores antropométricos, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e os polimorfismos dos genes APOA5 e APOB em adolescentes e seus pais?

### **Objetivos do estudo**

#### *Objetivo Geral*

Verificar a prevalência de fatores de risco cardiovasculares em adolescentes e analisar a associação da lipemia sérica com a variabilidade alélica rs662799 do gene APOA5 e rs693 do gene APOB, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes e seus pais com ancestralidade européia.

#### *Objetivos específicos*

- a) Descrever as características antropométricas, composição corporal, lipemia sérica e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes;
- b) Descrever a prevalência de excesso de peso, obesidade abdominal, composição corporal elevada, aptidão cardiorrespiratória baixa e alterações nos níveis de lipemia sérica em adolescentes;
- c) Caracterizar frequências genotípicas produzidas pelos polimorfismos rs662799 do gene APOA5 e rs693 do gene APOB em adolescentes e seus pais;
- d) Verificar as diferenças da lipemia sérica de acordo com as variantes alélicas do gene APOA5 e APOB em adolescentes;
- e) Analisar a relação da lipemia sérica com os polimorfismos - 1131T>C do gene APOA5 e XbaI do gene APOB, indicadores antropométricos, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes e seus pais.

## **Delimitações**

Este estudo delimita-se à população de adolescentes com ancestralidade européia, de ambos os sexos, com idades de 11 a 17 anos e os respectivos pais, do município de Saudades, Santa Catarina, região Sul do Brasil.

Em relação aos fatores de risco cardiovasculares, estudou-se: dislipidemias (níveis elevados de colesterol total, LDL-c e triglicérides, baixos níveis de HDL-c), excesso de peso (sobrepeso/obesidade), composição corporal inadequada e baixa aptidão cardiorrespiratória. Para a análise da genotipagem, os polimorfismos -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB foram amplificados pela técnica de reação em cadeia de polimerase.

## **Limitações**

Este estudo assume as seguintes limitações:

- a) Delineamento transversal, visto que em pesquisas com esse delineamento apenas se estima as relações entre as variáveis em um único momento, não permitindo identificar as relações de causa e efeito.
- b) A ausência de veracidade na informação de: uso de medicamentos para o controle lipêmico; seguimento do protocolo para a coleta de sangue (pais e filhos) e impedância bioelétrica (pais).
- c) O tamanho amostral é considerado pequeno, o qual representa apenas a realidade do município de Saudades-SC, e os resultados encontrados no presente estudo não devem ser extrapolados para outras cidades brasileiras.
- d) Devido às dificuldades encontradas nas amplificações do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB, o número de adolescentes envolvidos nestas análises foi menor que o tamanho amostral mínimo calculado.
- e) Os resultados encontrados no T1600m nos adolescentes do sexo masculino devem ser analisados com cautela, tendo em vista a baixa proporção de rapazes que atenderam aos critérios recomendados para a saúde, sendo inferior a do sexo feminino, principalmente pelas evidências da literatura que revelam que os rapazes apresentam

melhor APCR que as moças. Desta forma, supõe-se que os rapazes não se motivaram a realizar o teste de forma adequada.



## CAPÍTULO II

### REVISÃO DE LITERATURA

O presente capítulo apresenta uma fundamentação teórica dos tópicos de relevância sobre a gordura corporal e fatores que possam estar associados, como dislipidemias, aptidão cardiorrespiratória, ApoAV e ApoB. Para o desenvolvimento desse capítulo realizou-se uma busca por artigos científicos nas seguintes bases de dados: *Medline*, *Sports Discus*, *LILACS*, *Scienccedirect* e *Scielo*.

No primeiro tópico serão discutidos aspectos relacionados à Composição corporal e fatores associados. No segundo, o texto abordará o tema dislipidemias. A aptidão cardiorrespiratória será discutida no terceiro tópico. Por fim, serão apresentadas informações sobre as ApoAV e ApoB.

#### **Composição corporal e fatores associados**

A obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que apresenta risco à saúde (*World Health Organization* – WHO, 2006). Neste contexto, o excesso de peso, nas formas de sobrepeso e obesidade, tem sido considerado um problema de saúde pública, e vem sendo reportado como um dos principais fatores de risco para o acometimento das doenças cardiovasculares (Bray et al., 2008; Demerath *et al.*, 2007; Fox *et al.*, 2007).

Nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, está ocorrendo um processo denominado transição nutricional. Esta, por sua vez, é caracterizada pela diminuição dos casos de desnutrição e do aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade (Batista Filho & Rissin, 2003; Kac & Velásquez, 2003). Pesquisa conduzida em crianças brasileiras, menores de cinco anos, em 1996 e 2006/2007, verificou que a prevalência de desnutrição foi reduzida em cerca de 50%; de 13,5% em 1996 para 6,8% em 2006/2007. Dois terços dessa redução poderiam

ser atribuídos ao aumento da escolaridade materna, ao crescimento do poder aquisitivo das famílias, à expansão da assistência à saúde e à melhoria nas condições de saneamento (Monteiro *et al.*, 2009).

Por outro lado, tem sido reportado aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade na infância e adolescência. Na década de 70, a prevalência de sobrepeso e obesidade era de 4,9% entre crianças de 6 a 9 anos e de 3,7% entre adolescentes de 10 a 18 anos. Contudo, nos anos 90, por volta de 14% das crianças e adolescentes (6 a 18 anos) apresentavam esta condição (Wang, Monteiro & Popkin, 2002). Em recente pesquisa nacional (IBGE, 2010), os dados revelaram uma prevalência de obesidade de 25,4% em adolescentes, sendo mais frequente no sexo masculino (27,3%) em relação ao feminino (23,4%).

Em estudo conduzido em escolares (11-15 anos) de Erechim-RS, Glaner (1998), ao investigar a tendência secular do crescimento físico (massa corporal e estatura) e IMC nos anos de 1976, 1986 e 1996, observou uma tendência secular positiva, para ambos os sexos na massa corporal, estatura e IMC. Nas meninas, ocorreu um incremento na massa corporal de 2,52%, 9,40% e 12,15% nos períodos de 76/86, 86/96 e 76/96, respectivamente. Além disso, a variação do IMC foi 1,43%, 5,19% e 6,69% para os respectivos períodos. Nos meninos, percebeu-se um incremento na massa corporal de 8,83%, 12,73% e 22,68%, nos períodos de 76/86, 86/96 e 76/96, respectivamente. Em relação ao IMC, observou-se um aumento de 4,74%, 6,16% e 11,19%, respectivamente.

Além da relação entre obesidade na infância/adolescência com a obesidade na idade adulta, evidências apontam a associação desta com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Cobayashi *et al.*, 2010; Pereira, Guedes, Verreschi, Santos & Martinez, 2009). Cobayashi *et al.* (2010), ao estudarem a associação dos fatores de risco cardiovascular em adolescentes (14-19 anos) com obesidade e eutróficos, verificaram que adolescentes com obesidade apresentaram maiores frequências dos fatores de risco cardiovascular quando comparado ao grupo de eutróficos. Além disso, identificaram que os fatores de risco cardiovascular associados à obesidade foram HDL-c, triglicerídeos, insulina basal e pressão arterial elevada.

Em Campina Grande-PB (Carvalho *et al.*, 2007) foi observado associação significativa da obesidade com colesterol total e sua fração LDL-c. Em Maracá-SP, Seki *et al.* (2006) revelaram associações de triglicerídeos, colesterol total e LDL-c com sobrepeso em adolescentes

(10-19 anos). Em Itapetininga-SP, a obesidade determinou uma maior chance de se detectar a dislipidemia e a hipertensão (Pereira, Guedes, Verreschi, Santos & Martinez). Grillo *et al.* (2005), ao investigar o perfil lipídico de escolares de baixa renda e sua relação com a obesidade, encontraram que os níveis de HDL-c baixo associaram com a presença de obesidade em crianças e adolescentes (3-14 anos).

Romero-Velarde *et al.* (2007), ao avaliar o risco de dislipidemia associado a obesidade em crianças e adolescentes mexicanas, revelaram que a presença de obesidade se associou ao risco de colesterol total, triglicerídeos, LDL-c e HDL-c. Desta forma, percebe-se que a obesidade na infância e adolescência está associada ao risco elevado de apresentar dislipidemia.

Em adolescentes alemães (12-18 anos) foi encontrada uma prevalência de obesidade central, definida pela circunferência da cintura e/ou razão cintura-estatura elevada, de 13,7% e 13,4% em rapazes e moças, respectivamente. Neste estudo, foi possível identificar que a obesidade central foi o único indicador antropométrico que se associou significativamente ao risco aumentado para os fatores de risco cardiovasculares (hipertensão arterial – *odds ratio* (OR= 2,5, hipertrigliceridemia – OR= 4,9, LDL-c elevado – OR= 2,0 e HDL-c baixo – OR= 1,6). Por outro lado, a obesidade geral, verificada por meio do IMC, apenas detectou risco para hiperglicemia (OR= 1,8) e hipertensão arterial (OR= 4,9), enquanto as dobras cutâneas predisseram elevação dos triglicerídeos (OR= 2,3) (Schwandt, Bertsch & Haas, 2010).

Além da associação da obesidade com os fatores de risco cardiovascular, estudos apontam fortes correlações de obesidade entre pais e filhos (Mendes, Alves, Alves, Siqueira & Freire 2006; Petroski & Pelegrini, 2009). Mendes *et al.*, (2006) ao analisar a agregação familiar de fatores de risco para as doenças cardiovasculares observando a frequência de sobrepeso e obesidade, sedentarismo, tabagismo e hipertensão arterial, observaram que os fatores de risco nos pais ou nas mães estiveram associados com maior frequência desses mesmos fatores nos filhos, exceto hipertensão arterial. Pelegrini e Petroski (2009) verificaram que a prevalência de excesso de peso foi duas vezes maior nos pais de adolescentes com gordura corporal relativa (%G) alta em comparação aos pais daqueles com %G baixo, além disso, o estilo de

vida dos pais dos adolescentes com %G baixa foi significativamente melhor que os pais dos adolescentes com %G alta.

### **Dislipidemias**

As dislipidemias constituem níveis alterados de partículas de lipídios sanguíneos. Dentre elas, destacam-se a hipercolesterolemia isolada (níveis elevados de colesterol total e/ou LDL-c (do inglês: *Low Density Lipoprotein* – lipoproteína de baixa densidade), a hipertrigliceridemia isolada, a hipertrigliceridemia mista (níveis altos de colesterol total e triglicerídeos) e a diminuição isolada das HDL-c (do inglês: *High Density Lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade) ou associada a níveis elevados de triglicerídeos ou das LDL-c (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

De acordo com a sua etiologia, as dislipidemias são classificadas como primárias ou secundárias (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001). As primárias caracterizam-se por aumento ou diminuição dos lipídeos plasmáticos, resultantes de alterações genéticas (Chacra, Diament & Forti, 2005). As secundárias resultam, por sua vez, em alterações das concentrações plasmáticas das lipoproteínas secundárias a uma causa específica, seja à custa de efeito colateral de medicamentos seja à custa de outras doenças (diabetes mellitus tipo II, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hepatopatias colestáticas crônicas, obesidade, síndrome de Cushing), de medicamentos (anti-hipertensivos, corticosteróides, inibidores de protease) ou de hábitos de vida inadequados (tabagismo, etilismo) (Chacra *et al.*, 2005).

As dislipidemias podem se instalar na infância e manter-se durante o crescimento e o desenvolvimento, fenômeno mais frequentemente observado em famílias com história de aterosclerose (Forti *et al.*, 1996). Além disso, descreve-se uma relação direta entre os níveis de colesterol total nas crianças e a incidência de eventos maiores (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) nos adultos dessa mesma população. Evidências demonstram uma tendência secular de piora do perfil lipídico em crianças e adolescentes. O aumento em níveis epidêmicos da obesidade infantil parece ser o fenômeno de maior impacto nessa ascensão (Manios *et al.*, 2004).

No mundo, a prevalência de dislipidemia em crianças varia de 2,9% a 33,0%, quando considerados níveis de colesterol total maiores que 200mg/dL (Al-Shehri, Saleh, Salama & Hassan, 2004), enquanto que no Brasil, as prevalências variam de 28,0% a 40,0% quando o critério adotado é o colesterol total sérico superior a 170 mg/dL (Gerber & Zielinsky, 1997; Giuliano *et al.*, 2005; Moura, Castro, Mellin & de Figueiredo, 2000). Ademais, tem sido verificada associação entre as doenças cardiovasculares e as concentrações séricas elevadas de colesterol total e LDL-c e concentrações séricas reduzidas de HDL-c (Romaldini, Issler, Cardoso, Diamant & Forti, 2004).

Em estudo conduzido em escolares (7 a 14 anos) de Campinas-SP, Moura *et al.* (2000) encontraram que 35% eram hipercolesterolêmicos. Em amostra populacional do município de Florianópolis-SC, Giuliano *et al.* (2005) identificaram, em escolares (7 a 18 anos), que 10% destes apresentaram hipercolesterolemia, 22% hipertrigliceridemia, 6% LDL-c elevado e 5% HDL-c baixo. Em Campina Grande-PB, foi verificado que 66,7% dos adolescentes (14 a 17 anos), matriculados no ensino público e privado, apresentaram dislipidemia. Além disso, observou-se que 56,7% dos adolescentes apresentaram baixos níveis de HDL-c (Carvalho *et al.*, 2007). Pesquisa conduzida em escolares (3 a 14 anos) da cidade de Itajaí-SC, revelou que a prevalência de hipercolesterolemia foi de 3,1%, de hipertrigliceridemia de 4,7%. Ademais, 6,6% e 17,9% dos escolares apresentaram LDL-c elevado e níveis baixos de HDL-c, respectivamente (Grillo *et al.*, 2005).

Estes valores encontrados sobre dislipidemia na infância e adolescência são preocupantes, pois o nível alterado em um dos componentes do perfil lipídico é considerado um fator preditivo dos níveis alterados na idade adulta (Giuliano *et al.*, 2005; Brotons *et al.*, 1998). Além do aumento da diversidade e da densidade calórica dos alimentos infantis, relacionados ao aumento da obesidade em todo o mundo (Crowe, Fontaine, Gibbons, Cameron-Smith & Swinburn, 2004), a prevalência elevada de dislipidemia infantil no Brasil pode ser explicada por mudanças observadas nos hábitos das crianças, as quais se tornaram cada vez mais sedentárias e modificaram sua dieta. Dentre estas modificações, destaca-se o aumento na ingestão de gorduras e colesterol nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste, aumento da ingestão

de gorduras saturadas nas regiões metropolitanas e diminuição da ingestão de alimentos ricos em fibras (Batista & Rissin, 2003).

Tendo em vista as alterações nas concentrações da lipemia sérica em adolescentes, torna-se importante investigar se esta é decorrente de fatores ambientais, estilo de vida, ou de fatores genéticos em adolescentes e seus pais com ancestralidade européia.

### **Aptidão Cardiorrespiratória**

A aptidão cardiorrespiratória (APCR) é a capacidade de um indivíduo captar, transportar e absorver oxigênio, ou seja, a maior capacidade de realizar trabalho aeróbio, que é dado pelo produto do débito cardíaco e da diferença arteriovenosa em testes exaustivos (Åstrand & Rodhal, 1980).

Na adolescência, os níveis adequados de APCR têm apresentado associação inversa com os fatores de risco cardiovasculares e metabólicos (Janz, Dawson & Mahoney, 2002), e estão diretamente relacionados a um estilo de vida saudável na fase adulta da vida (Pate, Wang *et al.*, 2005).

Estudos nacionais conduzidos em escolares demonstram que uma parcela significativa de crianças e adolescentes apresenta baixos níveis de APCR (Vasques, Silva & Lopes, 2007; Glaner, 2005; Dórea *et al.*, 2007; Ronque, Cyrino, Dórea, Serassuelo Júnior, Galdi & Arruda, 2007). Em Florianópolis-SC, Vasques *et al.*, (2007) identificaram que, aproximadamente, 53% dos adolescentes (10 a 15 anos) não atingiram o mínimo proposto para a saúde no teste de APCR. Outro estudo realizado com adolescentes (11 a 18 anos) domiciliados na área urbana e rural de cidades de Santa Catarina e Rio Grande do Sul, revelou que a APCR dos adolescentes rurais é estatisticamente melhor que os da área urbana. Enquanto 11,2% dos escolares da área rural não atingiram os critérios recomendados para a saúde, mais da metade (56,3%) dos adolescentes urbanos não alcançaram os pontos de corte (Glaner, 2005). Em Londrina-PR, Guedes, Guedes, Barbosa e Oliveira (2002) identificaram que 66% dos adolescentes (15 a 18 anos) não atenderam os critérios de saúde no teste de APCR.

A análise das diferenças dos resultados entre os estudos deve ser considerada, pois os pontos de corte para definir baixa aptidão física foram díspares. No estudo conduzido em adolescentes da capital

catarinense (Vasques *et al.*, 2007) os pontos de corte adotados para a classificação da baixa aptidão cardiorrespiratória (PACER – *Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run*) foram os recomendados pelo *Cooper Institute for Aerobics Research* (1999). Nas pesquisas realizadas em adolescentes catarinenses e gaúchos (Glaner, 2005) e paranaenses (Guedes *et al.*, 2002) foram utilizados os pontos de corte recomendados pelo *Physical Best* (1988).

Em pesquisa conduzida em adolescentes canadenses (14 e 15 anos) foi encontrado que aqueles com baixa APCR apresentaram médias maiores de IMC, %G, pressão arterial sistólica e diastólica (Flouris, Canham, Faught & Klentrou, 2007). Janssen e Cramp (2007) ao verificar a associação entre a APCR e a síndrome metabólica em adolescentes americanos (12 a 19 anos), revelaram que a prevalência da síndrome metabólica diminui conforme ocorre aumento da APCR em ambos os sexos, ou seja, adolescentes com elevada APCR têm menor chance de apresentar os fatores de risco que caracterizam a síndrome metabólica. No estudo de Manios *et al.* (2004) foi observado que as crianças com sobrepeso e baixa APCR apresentavam valores mais baixos de HDL-c e valores mais altos de triglicérides e somatório de dobras cutâneas quando comparadas aos seus pares com peso normal.

No Brasil, apesar de poucas evidências, também foi encontrada associação da APCR com os fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Em São Mateus do Sul, PR, verificou-se associação inversa entre os índices de APCR e os fatores de risco de aterosclerose (colesterol total e triglicérides) nos adolescentes (12 a 16 anos) do sexo masculino, independentemente do IMC (Stabelini Neto *et al.*, 2008).

Dentre os fatores que contribuem para o aumento da adiposidade corporal, destaca-se a baixa APCR (Johnson *et al.*, 2000; Koutedakis, Bouziotas, Flouris & Nelson, 2005), sendo que, em adultos, níveis adequados de APCR atuam diretamente como fator de proteção contra as doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (Wei *et al.*, 1999). Por outro lado, a baixa APCR constitui-se em uma fonte eminente de preocupação, uma vez que esse componente da aptidão física está diretamente associado às doenças cardiovasculares e metabólicas, que se constitui nas maiores causas de mortalidade no Brasil e no mundo (*World Health Organization – WHO*, 1995). Neste sentido, o estudo sobre a APCR pode auxiliar na identificação de

adolescentes com riscos aumentados para o desenvolvimento ou agravamento de doenças crônico-degenerativas.

### **Apolipoproteína A-V**

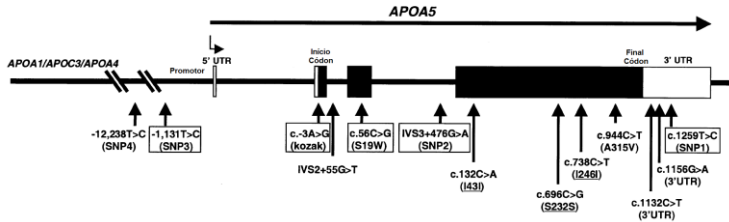
A ApoA-V foi identificada em 2001 independentemente por dois grupos distintos, usando diferentes aproximações: O primeiro grupo identificou a ApoA-V em camundongos (van der Vliet *et al.*, 2001) e o segundo grupo utilizou uma comparação de sequências ortólogas em humanos e em camundongos (Pennacchio *et al.*, 2001).

O gene APOA5 é o quarto membro do conjunto de genes (adicional ao *cluster* Apo A1/C1/A4/A5 no cromossomo 11) (Pennacchio *et al.*, 2001; van der Vliet *et al.*, 2001), sendo constituído por quatro éxons, expresso exclusivamente no fígado e secretado no plasma, onde a proteína está presente principalmente na lipoproteína HDL-c (van der Vliet *et al.*, 2001). Também têm sido encontradas nas partículas lipoprotéicas que contêm apoB (ou seja, quilomicrons e lipoproteínas de muito baixa densidade – VLDL), com igual distribuição em VLDL e HDL-c em jejum (O'Brien *et al.*, 2005), mas não foi encontrada nas LDL-c (Beckstead *et al.*, 2003; Weinberg *et al.*, 2003).

O sequenciamento de toda a extensão do gene APOA5 revelou um grande número de variações de nucleotídeos simples (*Single Nucleotide Polymorphisms*, ou SNP) ao longo do gene e várias destas variações tiveram o alelo mais raro com frequência superior a 1% dos alelos em diferentes populações (Pennacchio *et al.*, 2001). Entre os SNPs mais estudados encontram-se o C56G (S19W) e o -1131T/C (SNP3). O polimorfismo S19W é responsável pela troca de uma serina por um triptofano na posição 19 da proteína, enquanto que no SNP3 não há troca de aminoácidos, já que está localizado na região promotora do gene (Pennacchio *et al.*, 2002).

A Figura 1 mostra a estrutura do gene APOA5, com os polimorfismos descritos até o momento.





**Figura 1.** Estrutura genômica do gene APOA-V e localização dos polimorfismos mais estudados. (Fonte: Pennacchio *et al.*, 2002).

A exata função da ApoA-V ainda não está totalmente esclarecida. Estudos sugerem que a regulação positiva sofrida pela ApoA-V durante a regeneração hepática após hepatectomia parcial de ratos desempenha papel no controle da secreção dos triglicerídeos, funcionando como um freio à montagem de VLDL na fase inicial (van der Vliet *et al.*, 2001). Outra justificativa é que a ApoA-V atua no retardo da montagem de partículas ricas em triglicerídeos no fígado e inibe a secreção de VLDL, decorrente de sua alta afinidade, baixa elasticidade e lenta cinética em superfícies hidrofóbicas (Beckstead *et al.*, 2003; Olofsson, 2005; Schaap *et al.*, 2004; Weinberg *et al.*, 2003).

De acordo com estudos realizados, o gene APOA5 surgiu como o principal modulador do metabolismo dos triglicerídeos nos seres humanos. Vários polimorfismos de SNPs foram identificados e significativamente associados com as concentrações plasmáticas de triglicerídeos em populações caucasianas (Evans, Buchwald & Beil, 2003; Pennacchio *et al.*, 2002), japonesas (Endo *et al.*, 2002; Nabika, Nasreen, Kobayashi & Masuda, 2002) e singapurenses (Lai *et al.*, 2003).

O SNP T -1131C do gene APOA5 tem um efeito significativo no metabolismo dos triglicerídeos. Estudo realizado na população japonesa revelou que a frequência do alelo C foi maior em japoneses que em caucasianos (0,34 vs 0,08). Ademais, os níveis séricos de triglicerídeos em sujeitos com genótipo TT foram significativamente menores que aqueles com os genótipos T/C e C/C (1,10, 1,25 e 1,21 mmol/l, respectivamente), enquanto não houve diferença significativa nos níveis de colesterol total ou HDL-c entre os três genótipos. Estes resultados indicam que o polimorfismo do gene APOA5 influencia os triglicerídeos séricos em populações de diferentes etnias (Nabika *et al.*, 2002).

Pesquisa conduzida em crianças japonesas, cujo objetivo foi avaliar a influência do SNP3 do gene APOA5 nos níveis séricos de triglicerídeos, revelou que o nível sérico de triglicerídeos foi significativamente diferente entre os grupos genotípicos após o ajuste para idade, sexo e índice de obesidade (T/T  $71,6 \pm 34,8$  mg/dL, T/C  $80,7 \pm 36,1$  mg/dL, C/C  $94,4 \pm 69,4$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ), ou seja, os níveis séricos de triglicerídeos nas crianças com genótipos T/C e C/C foram significativamente maiores que aqueles com o genótipo T/T. Além desses achados, os autores encontraram que os níveis de triglicerídeos das crianças com genótipo T/C foram 12,7% maior que aqueles com genótipo T/T; e aquelas com genótipo C/C foram 31,8% maior que aquelas com genótipo T/T (Endo *et al.*, 2002).

### **Apolipoproteína B**

A ApoB é uma glicoproteína anfipática que desempenha um papel central no metabolismo lipoprotéico humano, em particular, no transporte de colesterol no sangue. Concentrações plasmáticas aumentadas de ApoB constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doenças coronarianas (Tahri-Daizadeh *et al.*, 2004). Assim, as variações no gene APOB vêm sendo estudadas na tentativa de associar o polimorfismo desse gene com a etiologia da doença arterial coronariana ou suas complicações (Delghandi *et al.*, 1999; Whitfield *et al.*, 2004).

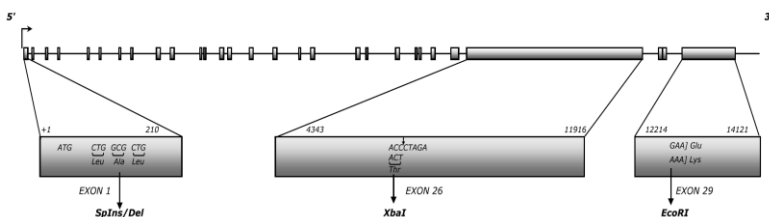
Esta apolipoproteína é constituída por 4.536 aminoácidos e apresenta um peso molecular de aproximadamente 540 kilodaltons (kDa). Ela pode ser encontrada em duas formas: ApoB-48 e ApoB-100. A ApoB-100 é o único constituinte protéico da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), e está mapeado no braço curto do cromossomo 2 (2p24), contendo 29 éxons e 28 íntrons.

A ApoB é o principal componente estrutural de muitas lipoproteínas: quilomicrons (responsáveis pelo transporte dos lipídeos absorvidos pelo intestino), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteína de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e partículas de lipoproteínas lipase (enzima que hidrolisa lipídeos em lipoproteínas, tais como aqueles encontrados em quilomicrons e VLDL) (Chiodini *et al.*, 2003).

Esta apolipoproteína possui cinco domínios estruturais, sendo o quarto domínio o responsável pela interação da ApoB com os receptores das LDL-c (Brown & Goldstein, 1979) e pela manutenção da integridade desta partícula (Yang *et al.*, 1986). Estes processos modulam a remoção de LDL-c do plasma e regulam a biossíntese do colesterol.

Os estudos sobre a ApoB se concentram no metabolismo hepático por ser o órgão que mais contribui para os níveis plasmáticos da ApoB (Fischer *et al.*, 2001). Uma das primeiras pesquisas envolvendo a ApoB encontrou associação do níveis plasmáticos elevados da ApoB com a presença de riscos cardiovasculares (Sniderman *et al.*, 1980), pois a ApoB-100 compõe as lipoproteínas VLDL, LDL-c e lipoproteína, que são as principais lipoproteínas aterogênicas (Fisher & Ginsberg, 2002).

Várias mutações polimórficas no gene APOB foram estudadas. Dentre os sítios polimórficos já descritos, destacam-se *XbaI* (éxon 26), *EcoRI* (éxon 29), *Ins/Del* (éxon 1 – peptídeo sinalizador), *MspI* (éxon 26) e região hipervariável na extremidade 3'. A figura 2 representa o mapa do gene APOB, ressaltando os sítios polimórficos relacionado às enzimas.



**Figura 2.** Representação esquemática do mapa do gene da ApoB. Os 29 éxons do gene da ApoB estão representados pelas barras sobre a linha superior. (Fonte: Chiodini *et al.*, 2003).

O polimorfismo *XbaI* do gene APOB refere-se a uma troca de um nucleotídeo no éxon 26, a qual resulta em uma mutação silenciosa, que não afeta a sequência de aminoácidos da ApoB. Ocorre a troca de um nucleotídeo citosina por uma timina na terceira posição do códon 2488 (ACC → ACT), que codifica para o mesmo aminoácido treonina. A presença de timina resulta em um sítio de restrição para a enzima *XbaI*, originando o alelo X+, e sua ausência, o alelo X-. Essa variação

determina três genótipos X+X+, X+X- e X-X-. O fragmento de 710 bp, gerado pelo método mais amplamente utilizado, que amplifica parte do éxon 26, contendo o sítio de mutação, é clivado pela enzima *XbaI* durante a restrição enzimática em dois fragmentos 433 e 277 bp no alelo X+, e não é clivado no alelo X- (Renges, Peacock, Dunning, Talmud & Humphries., 1992).

Vários pesquisadores investigaram associações entre as variações *XbaI* do gene APOB e a doença arterial coronariana, encontrando resultados contraditórios. Bohn e Berg (1994) mostraram associação significativa entre o alelo X- e/ou genótipo X-X- com a doença arterial coronariana. Baroni, Berni *et al.* (2003) ao investigar italianos verificaram que o polimorfismo *XbaI* do gene APOB foi independentemente associado com doença arterial coronariana. O alelo X+ foi associado com altas concentrações de colesterol total, LDL-c, ApoB e triglicérides, e o genótipo X+X+ foi relacionado com o aumento do risco para infarto do miocárdio.

Estudo realizado em crianças e adolescentes (9 a 21 anos) da Finlândia, foi encontrado que a concentração dos níveis séricos de LDL-c nos jovens com genótipo X+X+ é 10-14% maior que naqueles com genótipo X-X- (Aalto-Setälä, Viikari, Akerblom, Kuusela & Kontula, 1991). Em pesquisa mais recente, conduzida em crianças de Guangxi, cujo objetivo foi investigar a associação do polimorfismo *XbaI*, *EcoRI* and *MspI* do gene APOB com o IMC, perfil lipídico, foi verificado que crianças com o alelo X+ apresentou significativamente maior IMC e níveis séricos de colesterol total, LDL-c e triglicérides quando comparado aquelas com presença do alelo X- (Hu *et al.*, 2009).

A associação da doença arterial coronariana e das alterações das dislipidemias tem sido amplamente evidenciada, seja através de estudos anatomopatológicos e experimentais, seja através de estudos epidemiológicos, clínicos e de intervenção terapêutica. Entretanto, no Brasil, as publicações referentes a aspectos clínico-epidemiológicos dessa associação são relativamente escassas e restritas a resultados obtidos em alguns grupos sociais selecionados (Manfroi *et al.*, 1982).

Sabe-se que a colesterolemia sofre influência de fatores não só ligados a idade, sexo, hábitos de vida, uso de alguns medicamentos, determinadas doenças, mas também a fatores genéticos (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001). Neste sentido, a realização de estudos que

investiguem a associação entre doenças e variações polimórficas de genes é de suma importância para demonstrar o papel de fatores genéticos na etiologia de doenças multifatoriais.

Entre as mutações e polimorfismos relacionados à elevação da colesterolemia, citam-se os que ocorrem nos genes das ApoA-V e ApoB. Publicações sobre esses aspectos são ainda escassas no Brasil, neste sentido, faz-se interessante verificar a interação desses polimorfismos com o perfil lipídico e gordura corporal em adolescentes e seus pais.



## CAPÍTULO III

### MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo está vinculado ao projeto “*Interação entre polimorfismos genéticos, gordura corporal, fatores bioquímicos crônicos de risco cardiovascular e estilo de vida em pais e filhos*” (Fomentado pelo CNPq – Processo 481859/2007-1), conduzido em pais e filhos do município de Saudades, SC, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Católica de Brasília (Parecer nº 026/2009).

#### **Localização e descrição geográfica do município de Saudades, SC**

O estado de Santa Catarina localiza-se na região Sul do Brasil, centro geográfico das regiões de maior desenvolvimento econômico do país, Sul e Sudeste, fazendo fronteira com a Argentina na região Oeste e limites com os estados do Paraná e Rio Grande do Sul. O município de Saudades está localizado no extremo Oeste do estado de Santa Catarina, o qual possui uma área territorial de 206 km<sup>2</sup>. O município conta com uma população de 8.324 habitantes. Está a 280m acima do nível do mar e, a densidade demográfica é de 40,41 habitantes por km<sup>2</sup>, sendo que a maioria dos habitantes tem a agricultura como base de renda familiar (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2008). O município é predominantemente formado por descendentes de alemães e caracteriza-se por ser de pequeno porte. De acordo com a classificação do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), o município apresenta elevado desenvolvimento humano (0,82) (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD, 2000).

## **População e amostra**

A população deste estudo foi composta por 1.381 escolares, de ambos os sexos, com idade de 11 a 17 anos, matriculados no ensino fundamental e médio, da rede pública de ensino do município de Saudades, SC. Não há escolas privadas no município, assim, foi selecionada a única escola que atende alunos da 5ª série do ensino fundamental até a 3ª série do ensino médio, localizada na área urbana, e, outra escola, localizada na área rural, que atende alunos do ensino fundamental. Foram convidados a participar do estudo todos os adolescentes presentes em sala de aula no dia da entrega da carta-convite aos pais, os quais compuseram a amostra do estudo.

### *Crítérios de inclusão e exclusão*

Para esse estudo foram considerados elegíveis os adolescentes com idade de 11 a 17 anos de idade, de ambos os sexos, matriculados no ensino fundamental e médio, da rede pública de ensino do município de Saudades-SC, e seus respectivos pais.

Foram excluídos da amostra os adolescentes que não apresentarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos responsáveis, ou que se recusaram a participar do estudo, aqueles que faziam o uso de remédios antilipêmicos, esclerose nas veias que impossibilitasse a coleta de sangue, não realizou todas as medidas investigadas.

## **Procedimentos para coleta de dados**

Esta é uma pesquisa de corte transversal cujo período de coleta de dados teve duração de, aproximadamente, um mês, após o recrutamento dos voluntários, até a sua efetiva participação.

Em primeira instância, foi realizada uma visita à escola para explicar à Direção os objetivos do estudo e pedir a autorização para entrar em contato com os alunos. Na sequência, entrou-se em contato com os alunos, os quais receberam uma carta-convite que foi destinada aos pais (APÊNDICE 1), contendo explicações sobre o objetivo da pesquisa, além de convidar os mesmos para participarem do estudo, esclarecendo a importância de serem voluntários.



Os adultos que concordaram em participar da pesquisa assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para si mesmos (APÊNDICE 2) e outro para seu(s) filho(s) (APÊNDICE 3), nos quais estavam apresentados os procedimentos que seriam seguidos para a coleta de dados, sendo informada as medidas de segurança tomadas pelos avaliadores durante a coleta, além de lhes garantir o direito de desistir da pesquisa a qualquer momento.

A coleta de sangue aconteceu em uma sala da escola previamente preparada para tal. A amostra sanguínea direcionada a análise do perfil lipídico foi centrifugada com a finalidade de separar o soro. A amostra destinada às análises genéticas permaneceu na forma de sangue total, e a mesma foi congelada e transportada para a Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF, cujas análises foram realizadas no Laboratório de Imunogerontologia da Universidade Católica de Brasília. As análises bioquímicas foram procedidas em um laboratório legalmente credenciado para tais procedimentos, na Cidade de Chapecó-SC, que fica a 70 km de Saudades-SC. Estas análises utilizaram o método enzimático colorimétrico (Reagentes Labtest) por espectrofotometria automática (Cobas Mira Plus - Roche®) e, seguiram todos os procedimentos padrões estabelecidos na bula do reagente e pelo fabricante do equipamento usado. Também foram seguidos os procedimentos de controle do padrão de qualidade exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para a coleta, transporte do sangue e descarte do material biológico.

### **Variáveis do estudo**

As variáveis investigadas foram: demográficas (sexo, idade e área de domicílio), maturação sexual, antropométricas [massa corporal (MC), estatura (ES), perímetro do abdômen (PAB), somatório de dobras cutâneas das regiões do tríceps e perna medial ( $\Sigma$ TR+PM), gordura corporal relativa (%G)], bioquímicas (colesterol total, HDL-c, LDL-c e triglicérides), genéticas (variantes alélicas rs662799 do gene APOA5 e rs693 do gene APOB) e APCR.

O Quadro 1 apresenta descrição das variáveis, suas categorias e os critérios empregados para as análises das variáveis dos adolescentes.

**Quadro 1.** Descrição, categorias e critérios empregados na análise das variáveis dos adolescentes.

<b>Variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>Critério adotado</b>
<b>INDEPENDENTES</b>		
Sexo	Masculino Feminino	Auto-resposta
Faixa etária	11-14 anos 15-18 anos	Auto-resposta
Maturação sexual	Pré-púbere Púbere Pós-púbere	Auto-avaliação da pilosidade pubiana, considerando os critérios de Tanner (1962)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Peso Normal Excesso de peso (sobrepeso+obesidade) Critérios para idade e sexo (International Obesity Task Force) (Cole et al., 2000)	Mensuração da massa corporal e estatura
Perímetro do abdôme	Recomendável Acima do recomendável (Critérios para idade, sexo e raça) (Katzmarzyk et al., 2004)	Mensuração (2,5cm acima da cicatriz umbilical (Callaway, Chumlea, Bouchard, Himes, Lohman, Martin, Mitchell, Mueller, Roche e Seefeldt, 1991)
ΣTR+PM	Normal Elevado (Critérios para idade e sexo) (AAHPERD, 1988)	Dobras cutâneas das regiões do tríceps e perna medial (AAHPERD, 1988)
Aptidão cardiorrespiratória	Desejável Reduzido (Critérios para idade e sexo) (Physical Best, 1988)	Teste corrida/caminhada 1600m (AAHPERD, 1988)

**Quadro 1 (continuação)**

Polimorfismo 1131TC do gene APOA5	- TT TC +CC		Mensuração Laboratorial
Polimorfismo do gene APOB	XbaI X-X- X+X-/X+X+		Mensuração Laboratorial
<b>DEPENDENTES</b>			
Colesterol (mg/dL)	total	Desejável Aumentado (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
HDL-c (mg/dL)		Desejável Diminuído (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
LDL-c (mg/dL)		Desejável Aumentado (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
Triglicérides (mg/dL)		Desejável Aumentado	Mensuração Laboratorial

O Quadro 2 apresenta descrição das variáveis, suas categorias e os critérios empregados para as análises das variáveis dos pais.

**Quadro 2.** Descrição, categorias e critérios empregados na análise das variáveis dos pais.

Variável	Categoria	Critério adotado
<b>INDEPENDENTES</b>		
Sexo	Masculino Feminino	Auto-resposta
Idade	20-29 anos 30-39 anos 40-49 anos >50 anos	Auto-resposta
Área de domicílio	Urbana Rural	Auto-resposta
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Peso normal Excesso de peso (sobrepeso+obesidade) Organização Mundial da Saúde, 1996)	Mensuração da massa corporal e estatura

**Quadro 2 (continuação)**

Perímetro do abdôme (cm)	Recomendável Acima do recomendável (International Diabetes of Federation, 2006)	Mensuração (2,5cm acima da cicatriz umbilical (Callaway, Chumlea, Bouchard, Himes, Lohman, Martin, Mitchell, Mueller, Roche e Seefeldt, 1991)
%G	Normal Alta (Lohman, 1992)	Mensuração da gordura corporal relativa (impedância bioelétrica - Biodynamics Modelo 310)
Colesterol total (mg/dL)	Desejável Aumentado (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
HDL-c (mg/dL)	Desejável Diminuído (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
LDL-c (mg/dL)	Desejável Aumentado (SBC, 2005)	Mensuração Laboratorial
Triglicerídeos (mg/dL)	Desejável Aumentado	Mensuração Laboratorial
Polimorfismo -1131TC do gene APOA5	TT TC+CC	Mensuração Laboratorial
Polimorfismo XbaI do gene APOB	X-X- X+X- / X+X+	Mensuração Laboratorial

*Características demográficas*

As características demográficas (sexo, idade, área de domicílio) foram obtidas conforme os respectivos formulários para filhos (APÊNDICE 4) e pais (APÊNDICE 5).

## *Maturação sexual*

O grau de maturação sexual foi avaliado na forma de auto-avaliação considerando os critérios de Tanner (1962). A auto-avaliação foi realizada com a apresentação de desenhos e relatada individualmente pelo avaliado. Para evitar constrangimento dos avaliados, a explicação dos procedimentos foi realizada separadamente para rapazes e moças e por um avaliador do mesmo sexo. O exame realizado em forma de auto-avaliação da pilosidade pubiana é considerado um processo simples que pode ser realizado pelo próprio adolescente. Estudo realizado com adolescentes brasileiros revela uma concordância de 89% na auto-avaliação da maturação sexual e a avaliação médica (Matsudo & Matsudo, 1994).

## *Antropometria (medida em pais e filhos)*

A MC e a ES foram mensuradas conforme descrito em Petroski (2007). Para a MC foi usada uma balança Soehnle® com resolução de 100g e capacidade para 150kg. A ES foi medida com uma fita métrica, com escala de 1mm, fixada em uma parede, ambas formando um ângulo de 90° com o chão. O ponto de leitura foi indicado por um cursor de madeira, que forma um ângulo reto com a parede, ao ser colocado sobre a cabeça do avaliado. Posteriormente foi calculado o IMC ( $MC_{kg}/ES_m^2$ ). Para a classificação do IMC dos adolescentes utilizou-se os critérios propostos pela *International Obesity Task Force* (Cole, Bellizzi, Flegal & Dietz, 2000), para sexo e idade, conforme descrito no quadro 3.

**Quadro 3.** Pontos de corte para a classificação do estado nutricional em adolescentes utilizando o índice de massa corporal por sexo e idade.

Idades	Sobrepeso		Obesidade	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
11	20,55	25,10	20,74	25,42
12	21,22	26,02	21,68	26,67
13	21,91	26,84	22,58	27,76
14	22,62	23,34	27,63	28,57
15	23,29	23,94	28,30	29,11
16	23,90	24,37	28,88	29,43
17	24,46	24,70	29,14	29,56

Fonte: Cole *et al.* (2000).

Para a classificação do estado nutricional dos pais (Quadro 4), utilizou-se os pontos de corte, segundo sexo, recomendados pela Organização Mundial da Saúde (1996).

**Quadro 4.** Critérios da Organização Mundial de Saúde para a classificação do estado nutricional em adultos.

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classificação</b>
Até 18,4	Baixo peso
18,5 – 24,9	Faixa Recomendável
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade I
35 – 39,9	Obesidade II
40 ou mais	Obesidade III

Fonte: Organização Mundial da Saúde (1996).

O PAB foi medido 2,5cm acima da cicatriz umbilical, seguindo a padronização de Callaway *et al.* (1991). A obesidade abdominal, nos filhos, foi classificada segundo os pontos de corte sugeridos por Katzmarzyk *et al.* (2004). Foram considerados com obesidade abdominal os adolescentes que apresentaram valores do PAB acima do percentil 50 (P50), conforme descrito no quadro 5.

**Quadro 5.** Pontos de corte para a classificação da obesidade abdominal através do perímetro do abdômen em adolescentes (Percentil 50).

<b>Idade (anos)</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>
11	67,8	65,8
12	71,3	68,0
13	74,2	69,7
14	76,4	70,9
15	77,9	71,3
16	79,0	71,3
17	79,8	71,3

Fonte: Katzmarzyk *et al.* (2004).

Para a classificação da obesidade abdominal nos pais foram utilizados os pontos de corte (Quadro 6) propostos pela International Diabetes Federation (2006).

**Quadro 6.** Classificação da obesidade abdominal em adultos.

	Obesidade abdominal (cm)
Mulheres	>80
Homens	>90

Fonte: International Diabetes Federation (2006).

*Composição corporal (medida em filhos e pais)*

Para a estimativa da composição corporal dos filhos, as espessuras de dobras cutâneas das regiões do tríceps (TR) e perna medial (PM) (Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance – AAHPERD, 1988) foram mensuradas com um compasso Lange<sup>®</sup>, escala de 1mm e pressão constante estimada em 10g/mm<sup>2</sup>. Para fins de análise, utilizou-se o somatório de duas dobras cutâneas ( $\Sigma$ TR+PM). Foram considerados com composição corporal adequada os adolescentes com  $\Sigma$ TR+PM entre os valores apresentados no quadro 7.

**Quadro 7.** Critérios referenciados estabelecidos pelo *Physical Best* para uma desejável composição corporal (TR+PM) em adolescentes.

Sexo	$\Sigma$ TR+PM (mm)
Masculino	12-25
Feminino	16-36

Fonte: AAHPERD (1988).

Nos pais, a gordura corporal relativa (%G) foi estimada pela impedância bioelétrica, com a utilização do aparelho Biodynamics (Modelo 310). Eles foram orientados a adotar o seguinte protocolo: estar em jejum alimentar de 4 h; 24 h antes não ingerir café e bebidas alcoólicas; não realizar atividade física extenuante; não fazer uso de nenhum diurético; esvaziar bexiga e intestinos antes da mensuração; e as mulheres não deverão estar no ciclo menstrual. Ao serem realizadas as medidas, os pais foram arguidos quanto ao protocolo. O protocolo de mensuração da impedância bioelétrica seguiu criteriosamente as orientações descritas no manual do equipamento. Os resultados do %G, nos pais, foram analisados em relação aos pontos de corte mostrados no quadro 8.

**Quadro 8.** Critérios de referência para a gordura corporal relativa (%G) em adultos.

<b>Classificação</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Baixa	< 6,0%	<9%
Normal	6-15%	9-23%
Acima da média	16-24%	24-31%
Alta	≥25%	>32%

Fonte: Lohman (1992).

*Aptidão cardiorrespiratória (medida em filhos)*

A APCR foi medida (AAHPERD, 1988) por meio do teste de corrida/caminhada 1600m. Os pontos de corte, estratificados por sexo e idade, adotados para uma classificação adequada para a saúde estão demonstrados no quadro 9. Foram considerados com APCR adequada os adolescentes que executarem o teste no tempo (em minutos) inferior ao apresentado no quadro 9.

**Quadro 9.** Pontos de corte para a classificação da APCR em adolescentes, estratificado por sexo e idade.

<b>Idade (anos)</b>	<b>Masculino (min)</b>	<b>Feminino (min)</b>
11	≤9:00	≤11:00
12	≤9:00	≤11:00
13	≤8:00	≤10:30
14	≤7:45	≤10:30
15	≤7:30	≤10:30
16	≤7:30	≤10:30
17	≤7:30	≤10:30

Fonte: AAHPERD (1998).

*Variáveis sanguíneas (medidas em pais e filhos)*

Foi coletada uma amostra de sangue, por um bioquímico observando as medidas de segurança necessárias (jaleco, luvas cirúrgicas), para análises genéticas e de lipídeos sanguíneos circulantes em todos os voluntários. Inicialmente eles (pais e filhos) foram informados para se dirigirem à escola, sempre no período matutino, em jejum de 12h a 14h para a coleta sanguínea em um dia pré-determinado.



A coleta aconteceu em uma sala da escola preparada para o manuseio das amostras de sangue de forma segura, prática e isolada. No mesmo local também aconteceu a mensuração das variáveis antropométricas (filhos) e impedância bioelétrica (pais). Ao chegar para a coleta, os voluntários foram questionados se cumpriram o jejum e os demais requisitos para coleta sanguínea. Em caso de resposta negativa, um novo dia foi agendado para a coleta.

Todo o material, descartável, foi retirado de sua embalagem original aos olhos do voluntário e, após a utilização, desprezado em uma caixa *descartex*, da marca *descarpack*, com capacidade para 13 litros, a qual foi colocada em uma lixeira hospitalar.

O sangue venoso foi coletado em uma das veias da fossa antecubital na porção anterior do braço. Para tanto, os voluntários foram posicionados sentados e apoiaram um dos braços sobre um suporte ajustado. Foi feita a anti-sepsia, com algodão embebido em álcool 70%, no local do braço onde foi perfurado pela agulha, com a ajuda de um adaptador, para o encaixe do tubo de coleta à vácuo da marca *Vacuplast*<sup>®</sup>.

O primeiro tubo continha acelerador de coagulação e nele foi armazenada uma amostra de aproximadamente 3mL. O sangue deste tubo foi usado para a quantificação das concentrações de colesterol total, HDL-c e triglicerídeos. Uma segunda amostra, também de aproximadamente 3mL, foi coletada em um tubo com anticoagulante EDTA K3, para as análises genéticas.

Após a coleta sanguínea, o tubo com acelerador foi colocado a temperatura ambiente para que o sangue coagulasse. Na sequência, o sangue foi centrifugado (centrífuga *CELM*<sup>®</sup>, 28 tubos, potência máxima de 4.000rpm) a 3.200 rpm por 15 minutos, para separar o soro das células. Em seguida, o soro foi retirado com uma pipeta automática e transferido para o *eppendorf*.

As análises do perfil lipídico foram realizadas em um laboratório bioquímico. Para o transporte, os *eppendorfs* foram colocados dentro de uma caixa térmica, sendo o fundo e as paredes forrados com pacotes de gelogel. A caixa térmica foi totalmente lacrada e o transporte até o laboratório aconteceu por meio de carro particular.

Após as análises bioquímicas, as concentrações de LDL-c foram estimadas pela fórmula  $LDL=CT-(HDL+(TG/5))$ . Esta fórmula foi apresentada por Friedewald, Levy e Fredrickson (1972), mostrando-

se um bom procedimento para a substituição do trabalhoso processo de separação das LDL-c, desde que as concentrações de triglicerídeos não ultrapassem 400 mg/dL.

Os tubos contendo o sangue para as análises genéticas foram transportados para Brasília-DF, onde foram realizadas as devidas análises genotípicas. O sangue foi acondicionado da mesma forma como previamente descrito. O transporte do material foi aéreo, em um voo comercial, após a autorização para transporte de material biológico.

Os pontos de corte utilizados para a classificação do perfil lipídico alterado em adolescentes e adultos estão apresentados no quadro 10.

**Quadro 10.** Valores de referência para os lipídeos plasmáticos alterados para adolescentes e adultos.

<b>Lipídeos</b>	<b>Adolescentes<sup>a</sup></b>	<b>Adultos<sup>b</sup></b>
LDL-c (mg/dL)	> 130	≥ 160
HDL-c (mg/dL)	≤ 45	< 40 homens < 50 mulheres
Colesterol total (mg/dL)	> 170	≥ 200
Triglicerídeos (mg/dL)	≥ 130	≥ 150

<sup>a</sup> Sociedade Brasileira de Cardiologia (2005)

<sup>b</sup> IV Diretrizes Brasileira sobre Dislipidemias para adultos (SBC, 2007)

Após todas as análises bioquímicas e extração do DNA as amostras de sangue foram queimadas em um incinerador de material biológico. O material genético não utilizado foi armazenado e conservado no Laboratório de Imunogerontologia da Universidade Católica de Brasília.

#### *Extração do DNA*

O procedimento de extração do DNA foi realizado no Laboratório de Ciências Genômicas e Biotecnologia, localizado no Campus II da Universidade Católica de Brasília. Em seguida foi procedida a genotipagem do polimorfismo -1131T/C do gene APOA5 e do polimorfismo XbaI do gene APOB no Laboratório de Imunogerontologia, localizado no Campus I da Universidade Católica

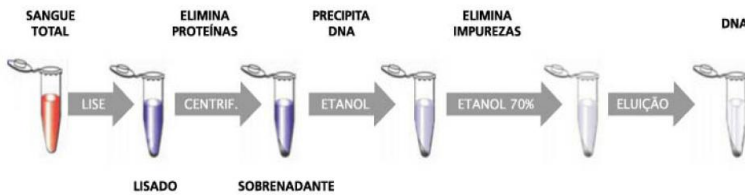
de Brasília.

O procedimento de extração do DNA (Figura 3) envolveu três passos, os quais estão descritos a seguir:

1) Quebra das células com remoção de membranas lipídicas por meio da adição de uma solução tampão com detergente. Esta solução é denominada de tampão A e é composta por sacarose (0.32 M), Tris hidrocloreto [Tris-HCl (10 mM, pH 7.6)], cloreto de magnésio [ $MgCl_2$  (5 mM)] e o detergente não iônico Triton X 100 (1%). Após a adição do tampão A, a amostra de sangue foi centrifugada a 5.000rpm por 15 minutos para que as células se condensem formando um precipitado de células (condensação de *pellet*).

2) O sobrenadante formado foi desprezado e o precipitado foi suspenso em uma outra solução tampão (tampão B) formada por 25mM de EDTA com pH 8.0 e 75mM de cloreto de sódio (NaCl). Também foi adicionado o *dodecil* sulfato de sódio a 10% e proteinase K (10mg/ml). Em seguida, os tubos foram incubados a 37°C durante *overnight* (24 horas) para que a reação química tivesse tempo de se processar por completo. Após a incubação adicionou-se NaCl (100µl) para a precipitação do DNA. Em seguida foi realizada uma nova centrifugação a 2.500rpm por 15 minutos, desta mistura com a finalidade de precipitar as impurezas no fundo dos tubos.

3) Na etapa seguinte o DNA foi precipitado em etanol (95%), para tanto, o sobrenadante obtido no procedimento 2 foi transferido para outro tubo para a adição do etanol absoluto. Este foi adicionado na proporção de duas vezes (970 µl) do volume de sobrenadante transferido para o tubo. Para acontecer a precipitação do DNA o conteúdo do tubo foi homogeneizado através de inversões leves. Após o término da precipitação do DNA realizou-se centrifugação a 2.500rpm durante dois minutos para que o DNA se aderisse ao fundo do tubo e o sobrenadante pudesse ser descartado. Na sequência, foi incluído etanol 70%, fazendo homogeneização dos tubos, e uma nova centrifugação a 2.500rpm durante dois minutos foi realizada. Após a evaporação do etanol foi feita a adição de 100µl de TE (Tris-EDTA) para a conservação do DNA e ocorreu a incubação durante uma hora em banho maria à 37°C.



**Figura 3.** Processo de extração do DNA de sangue total.

### Amplificação do DNA

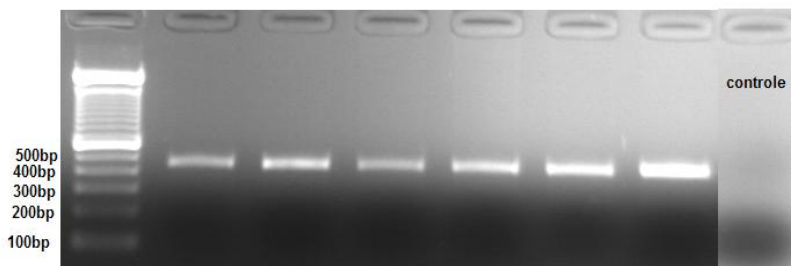
A região onde ocorre o polimorfismo foi amplificada (criadas múltiplas cópias) através da técnica de PCR. Esta técnica possibilita a amplificação de um fragmento específico de DNA produzindo milhões de cópias dentro de um tubo de ensaio. Uma fita simples de DNA é usada como molde para a síntese de novas cadeias complementares sob a ação da enzima polimerase do DNA, capaz de adicionar os nucleotídeos presentes na reação, segundo a fita molde. A polimerase do DNA requer, entretanto, um "ponto de início" ligado à fita molde que servirá de apoio para que os nucleotídeos subsequentes sejam adicionados. Esse ponto de início da síntese é fornecido por um oligonucleotídeo que se hibridiza a fita molde simples, o qual é denominado de *primer*. Ambas as fitas simples iniciais servem de fita molde para a síntese, desde que se forneça *primers* específicos a cada uma delas.

### Genotipagem do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5

Para a identificação do polimorfismo -1131T>C (rs662799) do gene APOA5, o procedimento de *home-brew* foi desenvolvido (Paula et al., 2010). Uma região de 468 pares de base (BP) foi amplificada usando um par de *primers* específicos (F1 e R1): 5'-CTTCACTACAGGTTCCGCAG-3 (*sense*) e 5'-GGATGAGCCACAGTGGAGG-3 (*anti-sense*). Os tubos reagentes continham água ultra pura, tampão, 2,0µl dNTPs [desorribonucleotídeo trifosfatado (2,5µM)], 0,5µl ovalbumina (1mg/ml), 1µM em cada *primer* (3,125µM), 0,2µl Taq polimerase (5U/µl) e 1µl DNA. O volume final foi de 25µl. Após um minuto de aquecimento inicial a 80°C e

desnaturação inicial por dois minutos a 94°C, as amplificações foram realizadas em 36 ciclos de 40 segundos a 94°C, 45 segundos a 60°C e 50 segundos a 72°C seguido de uma extensão final de cinco minutos a 72°C. Este procedimento foi realizado em um termociclador da marca ABI PRISM 3700 DNA (Applied Biosystem, Foster City, USA).

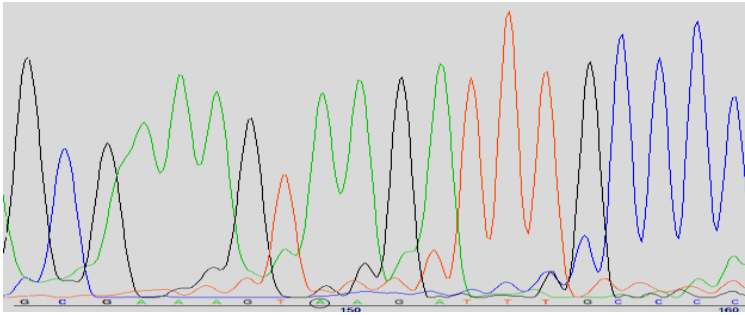
A quantidade e qualidade do produto de PCR obtido foram determinadas através da eletroforese submarina em gel de agarose a 1,6% a uma corrente de 60V (volts) e 30mA (microamperes) durante 37 minutos em tampão TAE 1x. Foi utilizado 8µl do produto de PCR conjuntamente com 2µl de tampão de amostra (azul bromofenol), sendo que a amplificação foi mensurada usando um marcador *ladder* de peso molecular de 100bp. O DNA foi corado com solução de brometo de etídio 1,5µg/mL e visualizado em transiluminador sob luz ultravioleta. As imagens dos géis foram obtidas com o sistema de fotografia (Figura 4), sendo amplificada uma região de 468bp.



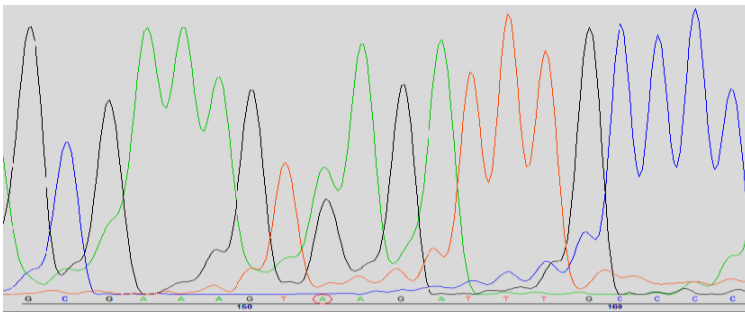
**Figura 4.** Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta do produto de PCR do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5.

Controle: não contém DNA, utilizado em todas as reações para checar contaminação.

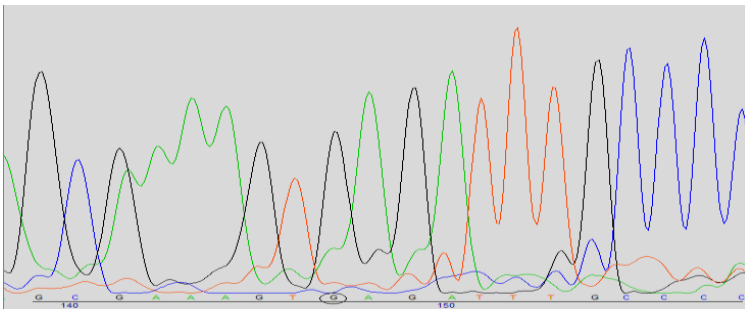
Após a identificação das bandas no gel de eletroforese (Figura 4), foi preparado um mix com volume final de 7µl, contendo 1,5µl de primer anti-sense (R1) e 5,5µl de produto de PCR. Este mix foi utilizado para a identificação do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 (Figura 5) no sequenciador ABI PRISM 3130XL utilizando o kit *Big Dye Terminator Cyclo Sequencing Standart version 3.1*. Os polimorfismos do gene APOA5 foram identificados com os seguintes genótipos: TT, TC ou CC (Figura 5).



Genótipo TT



Genótipo TC



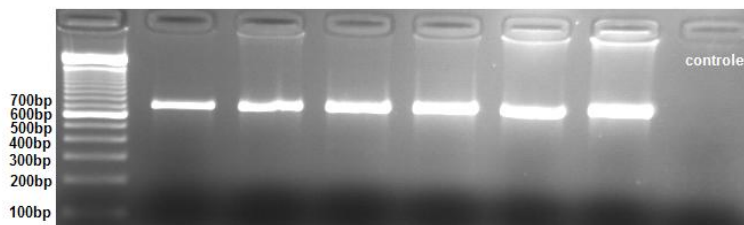
Genótipo CC

**Figura 5.** Identificação das variantes alélicas do polimorfismo - 1131T>C do gene APOA5 realizada no seqüenciador ABI PRISM 3130XL.

## Genotipagem do polimorfismo *Xba*I do gene *APOB*

Para avaliar o polimorfismo *Xba*I do gene *APOB*, localizado na região no éxon 26, foi utilizado um par de *primers* específicos (F2: F-5'-GGAGACTATTCAGAAGCTAA-3'; R2: R-5'-GAAGAGCCTGAAGACTGACT-3'). Os tubos reagentes continham água ultra pura, tampão, 2,0µl dNTPs [desorribonucleotídeo trifosfatado (2,5µM)], 0,25µl ovalbumina (1mg/ml), 1µM em cada *primer* (3,125µM), 0,1µl Taq polimerase (5U/µl) e 1µl DNA. O volume final foi de 25µl. Após um minuto de aquecimento inicial a 80°C e desnaturação inicial por dois minutos a 94°C, as amplificações foram realizadas em 36 ciclos de 40 segundos a 94°C, 45 segundos a 60°C e 50 segundos a 72°C seguindo de uma extensão final de cinco minutos a 72°C (Paula et al., 2010).

A quantidade e qualidade do produto de PCR obtido foram determinadas através da eletroforese submarina em gel de agarose a 1,6% a uma corrente de 60V e 30mA durante 37 minutos em tampão TAE 1x. Foi utilizado 8µl do produto de PCR conjuntamente com 2µl de tampão de amostra (azul bromofenol), sendo que a amplificação foi mensurada usando um marcador ladder de peso molecular de 100bp. O DNA foi corado com solução de brometo de etídio 1,5µg/mL e visualizado em transiluminador sob luz ultravioleta. As imagens dos géis foram obtidas com o sistema de fotografia (Figura 6), sendo amplificada uma região de 661bp.

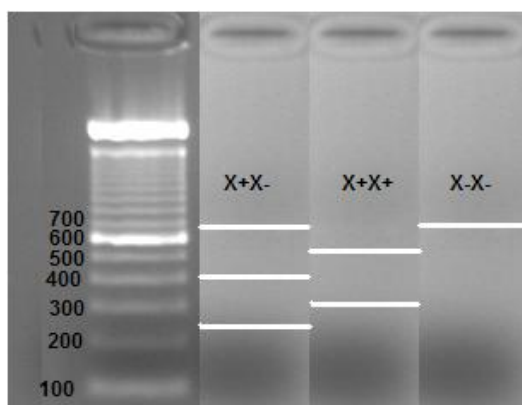


**Figura 6.** Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta do produto de PCR do polimorfismo *Xba*I do gene *APOB*.

Controle: não contém DNA, utilizado em todas as reações para checar contaminação.

Para a determinação do polimorfismo *XbaI* do éxon 26, o produto de amplificação deste éxon foi submetido à digestão pela enzima *XbaI*, utilizando água ultrapura, ovalbumina, tampão 10x e enzima *XbaI* (Paula et al., 2010).

Na sequência, ocorreu a incubação durante duas horas em banho maria à 37°C. Após esta etapa, foi utilizado 8µl do produto de PCR conjuntamente com 2µl de tampão de amostra (azul bromofenol), sendo que a amplificação foi mensurada usando um marcador ladder de peso molecular de 100bp. As amostras foram coradas com solução de brometo de etídio 1,5µg/mL e visualizado em transiluminador sob luz ultravioleta. As imagens dos géis foram obtidas com o sistema de fotografia. Nesta etapa, identificou-se os genótipos, os quais foram apresentados com os seguintes genótipos: X+X- (692bp, 400bp e 250bp), X+X+ (300bp e 500bp) e X-X- (692bp) (Figura 7).



**Figura 7.** Fotografia visualizada em transiluminador sob luz ultravioleta da digestão do polimorfismo *XbaI* do gene APOB.

### **Análise estatística**

Para caracterizar as variáveis do estudo foram empregados procedimentos de estatística descritiva: distribuição em frequências, cálculo de medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio padrão).

A distribuição normal dos dados foi analisada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Apenas as variáveis massa corporal,



estatura e IMC apresentaram distribuição normal. Após transformação em Log10, as variáveis HDL-c e LDL-c passaram a apresentar normalidade, enquanto colesterol total, triglicérides, perímetro do abdôme, soma de dobras cutâneas e teste 1600m não apresentaram distribuição normal. Neste sentido, para analisar as diferenças entre as médias das variáveis com distribuição normal, utilizou-se o teste paramétrico “t” de Student para amostras independentes, e para as variáveis que não apresentaram distribuição normal, recorreu-se ao teste não paramétrico U de *Mann-Whitney*.

Utilizou-se o teste qui-quadrado para verificar a associação entre as variáveis. A associação do estado nutricional, lipemia sérica com as demais variáveis foi verificada por meio da *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança (IC) obtida pela regressão logística, utilizando modelo bruto e ajustado. O modelo foi ajustado pelas variáveis que no modelo bruto apresentaram p-valor  $\leq 0,20$ .

Em todas as análises foram considerados os valores de  $p \leq 0,05$  como estatisticamente significativos. Os dados foram organizados e analisados no programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 15.0.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

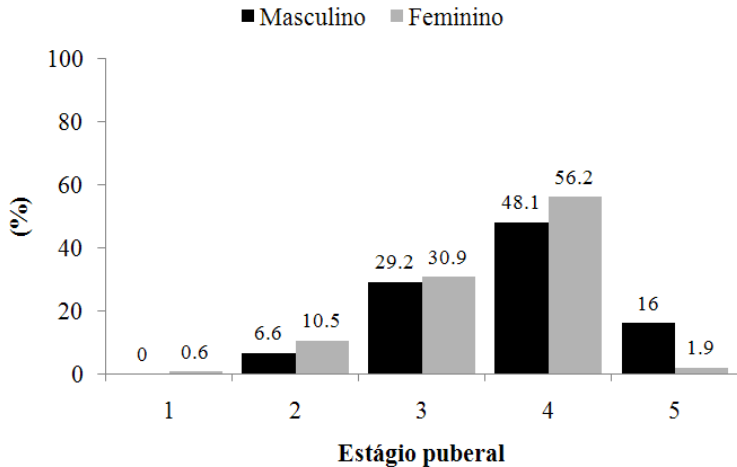
Para uma melhor sistematização e compreensão dos resultados e discussão, este capítulo está dividido em quatro tópicos:

1. Composição e caracterização da amostra;
2. Prevalência e associação dos fatores de risco cardiovasculares em adolescentes;
3. Frequências genotípica e alélica produzidas pelos polimorfismos rs662799 do gene APOA5 e rs693 do gene APOB em adolescentes e seus pais
4. Associação do perfil lipídico, indicadores antropométricos, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e variantes alélicas dos polimorfismos -1131T>C do gene APOA5 e XbaI do gene APOB em adolescentes e seus pais.

#### Composição e caracterização da amostra

Participaram do estudo 274 adolescentes, sendo 112 do sexo masculino e 162 do sexo feminino. Foram avaliados adolescentes na faixa etária de 11 a 17 anos, sendo que os rapazes apresentaram uma média de idade de  $14,2 \pm 1,7$  anos e as moças de  $14,4 \pm 2,2$  anos.

A figura 8 mostra a porcentagem de indivíduos em cada estágio puberal agrupados por sexo. Foi encontrada diferenças entre os sexos no estágio 5, cuja proporção foi maior entre os rapazes em relação às moças ( $p < 0,05$ ; teste para diferença entre duas proporções). Verificou-se que no grupo como um todo, 0,4% era pré-púbere ou estágio 1. Todos os demais adolescentes foram considerados púberes: 9,0% no estágio 2; 30,2% no estágio 3; 53% no estágio 4; e pós-púbere: 7,5% no estágio 5.



**Figura 8.** Porcentagem de adolescentes nos estágios puberal agrupados por sexo ( $\chi^2=0,657$ ;  $p= 0,418$ ).

A Tabela 1 apresenta as análises descritivas, segundo sexo, das variáveis antropométricas, composição corporal e APCR. Com relação às variáveis antropométricas, diferenças estatisticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ) entre os sexos foram encontradas nos valores médios da massa corporal, estatura, perímetro do abdôme e somatório de dobras cutâneas. Os rapazes apresentaram valores superiores na massa corporal, estatura e perímetro do abdôme, enquanto as moças apresentaram médias mais altas para o somatório de dobras cutâneas e T1600m.

**Tabela 1.** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (dp) das variáveis antropométricas, composição corporal e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes.

Variáveis	Rapazes (n=112)	Moças (n=162)	p
	$\bar{x} \pm dp$	$\bar{x} \pm dp$	
Massa corporal (kg)	56,8 $\pm$ 13,9	52,2 $\pm$ 11,2	0,004

**Tabela 1 (continuação)**

Estatura (cm)	164,7±10,8	159,5±9,4	<0,001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20,7±3,4	20,3±3,2	0,397
PAB (cm)	74,1±9,5	71,2±8,3	0,019*
ΣDC(TR+PM) (mm)	32,0±15,4	40,5±13,3	<0,001*
T1600m (min)	7,9±1,3	9,7±1,3	<0,001*

IMC: índice de massa corporal; ΣDC(TR+PM): somatório de dobras cutâneas (tríceps+perna medial); HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; t1600m: teste de corrida/caminhada 1600 metros.

\* Dados sem distribuição normal (teste U de *Mann-Whitney*).

A Tabela 2 mostra os valores médios e desvios padrão das concentrações dos lipídios séricos em adolescentes expressos conforme o sexo. Diferenças significativas foram encontradas no colesterol total e LDL-c, sendo que as moças apresentaram médias mais altas quando comparadas aos rapazes.

**Tabela 2.** Média ( $\bar{x}$ ) e desvio padrão (dp) da lipemia sérica em adolescentes, distribuído de acordo com o sexo.

Variáveis	Rapazes (n=112)		Moças (n=162)
	$\bar{x}$ ±dp	$\bar{x}$ ±dp	p
CT (mg/dl)*	160,4±28,9	173,1±31,6	0,001
HDL-c (mg/dl)	46,4±11,1	48,6±9,9	0,141
LDL-c (mg/dl)	98,7±24,5	108,4±27,7	0,002
TG (mg/dl)*	75,9±51,4	80,1±46,7	0,483

CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos

\* Dados sem distribuição normal (teste U de *Mann-Whitney*).

### Prevalências de fatores de risco cardiovascular em adolescentes

Neste tópico será abordada a prevalência dos fatores de risco cardiovasculares: excesso de peso (sobrepeso e obesidade), obesidade abdominal, ΣDC(TR+PM) elevada, baixa APCR e níveis alterados do perfil lipídico (hipercolesterolemia, LDL-c aumentado, hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de HDL-c) dos adolescentes (Tabela 3).

**Tabela 3.** Prevalência dos fatores de risco cardiovasculares: excesso de peso, obesidade abdominal, gordura corporal elevada, baixa aptidão cardiorrespiratória e níveis alterados de lipemia sérica em adolescentes.

<b>Variáveis</b>	<b>Geral (%)</b>	<b>Rapazes (%)</b>	<b>Moças (%)</b>	<b>p-valor</b>
SO/OB - IMC	12,3	17,9	8,6	0,024
Obesidade abdominal - PAB	42,9	33,6	49,1	0,012
ΣDC(TR+PM) elevada	59,8	57,5	61,3	0,547
Baixa APCR	29,3	54,3	13,0	<0,001
Hipercolesterolemia	41,9	30,6	49,7	0,002
HDL-c reduzido	46,0	57,7	37,9	0,001
LDL-c aumentado	18,0	11,7	22,4	0,025
Hipertrigliceridemia	13,6	12,6	14,3	0,692

SO/OB: sobrepeso/obesidade; IMC: índice de massa corporal; PAB: perímetro do abdôme; ΣDC(TR+PM): somatório de dobras cutâneas (tríceps+perna medial); APCR: aptidão cardiorrespiratória; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade.

Os fatores de risco cardiovascular, tais como o sobrepeso/obesidade, a obesidade abdominal, as alterações nas concentrações do perfil lipídico, dentre outros, estão presentes em grande proporção em adultos (Cassani, Nobre, Pazin Filho & Schmidt, 2009; Marins, Almeida & Sichieri, 2007), porém, a ocorrência desses fatores em adolescentes também já vem sendo descrita (Guedes, Guedes, Barboza & Oliveira, 2006; Romanzini, Reichert, Lopes, Petroski & Farias Júnior, 2008). Embora as manifestações clínicas do processo aterosclerótico só aconteçam na idade adulta, os fatores de risco podem se apresentar ainda na infância e adolescência (Boyd, Koenigsberg, Falkner, Gidding & Hassink, 2005).

Os adolescentes do presente estudo apresentaram prevalência de excesso de peso, nas formas de sobrepeso e obesidade, de 12,3% (rapazes: 17,9%, moças: 8,6%,  $p=0,024$ ). Resultado semelhante foi encontrado em estudo conduzido em adolescentes de três municípios da região Sul (Concórdia-SC, Saudades-SC e Erval Grande-RS), no ano de 2000, no qual a prevalência de excesso de peso foi de 11,2% (Pelegriani, Silva, Petroski & Glaner, 2010). Com isto, pode-se verificar que, neste

município, as alterações no estado nutricional dos adolescentes não acompanham o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade mundial e nacional, pois a predominância de obesidade na adolescência cresce aceleradamente e vem sendo considerada um problema de saúde pública relevante nos países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento. Nos EUA, durante as últimas três décadas, a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes alcançou mais do que o dobro, com prevalências de 31,9% e 16,3% de sobrepeso e obesidade, respectivamente, entre os anos de 2003 e 2006 (Ogden, Carrol & Flegal, 2008). Na China, entre 1991-1997, houve um aumento de 20,3% em crianças e adolescentes (Wang *et al.*, 2002), enquanto, na Inglaterra, o acréscimo de sobrepeso foi de 44,2%, entre crianças de 4 a 11 anos, no período de 1974-1994 (Chinn & Rona, 2001).

No Brasil, as taxas de adolescentes com excesso de peso seguiram a mesma tendência nos últimos 20 anos, com prevalência de 7,7% na década de 80 (Neutzling, Taddei, Rodrigues & Sigulem, 2000) para ambos os sexos. Essa taxa atingiu 17,9% para meninos e 15,4% para meninas nos anos de 2002-2003 (IBGE, 2006) e no último levantamento nacional, conduzido em adolescentes (10 a 19 anos), foi verificada prevalência de 27,3% nos rapazes e 23,4% nas moças (IBGE, 2010).

O excesso de peso corporal em adolescentes pode ser explicado pelas mudanças ocorridas nos padrões alimentares (aumento no consumo de açúcares simples, alimentos industrializados e ingestão insuficiente de frutas e hortaliças) e pela redução progressiva da prática de atividade física combinada ao maior tempo dedicado as atividades de baixa intensidade (assistir televisão, usar computador e jogar videogame) (Enes & Slater, 2010).

O excesso de peso corporal (sobrepeso e obesidade) contribui na alteração dos valores de pressão arterial e no metabolismo lipídico e, consequentemente, predispõe às doenças cardiovasculares (Freedman, Dietz, Srinivasan & Berenson, 1999). Além disso, o excesso de peso tem acarretando outros problemas além daqueles cardiovasculares, como é o caso da apnéia do sono (Guglielmi, Sánchez, Jurado-Gámez, Buela-Casal & Bardwell, 2011), problemas articulares (Strutzenberger, Richter, Schneider, Mündermann & Schwameder, 2011) e baixa auto-estima (Mond, van den Berg, Boutelle, Hannan & Neumark-Sztainer, 2011).

Freedman *et al.* (2001), utilizando os dados do *Bogalusa Heart Study*, correlacionou o IMC da infância com o da fase adulta e obteve valor 0,58 (correlação moderada). Esse estudo demonstrou que 77% das crianças com excesso de peso tornaram-se obesas na vida adulta. No Brasil, um estudo de coorte realizado ao longo de 17 anos, com três avaliações, que compreendia a infância até o início da fase adulta, revelou que as crianças com IMC elevado em todas as fases do estudo, ou seja, permanentemente obesos, apresentaram na fase adulta maiores prevalências nas alterações de glicose, pressão arterial e HDL-c comparados ao grupo com IMC normal ( $p < 0,05$ ) (Fonseca *et al.*, 2010).

A obesidade abdominal observada nos adolescentes do presente estudo foi de 42,9% (rapazes: 33,6%, moças: 49,1%;  $p = 0,012$ ). Silva, Pelegrini, Silva e Petroski (2011), utilizando pontos de corte diferentes do presente estudo, verificaram que 6,6% dos adolescentes da cidade de Florianópolis-SC apresentaram obesidade abdominal. Beck, Lopes, Giuliano & Borgatto (2011) investigaram adolescentes (14 a 19 anos) do município de Três de Maio-RS, usando os mesmos pontos de corte do presente estudo e encontraram presença de obesidade abdominal em 32,6%. Recente estudo conduzido em adolescentes de Florianópolis-SC, cujo objetivo foi associar a epidemiologia da adiposidade corporal geral, periférica e central com características sociodemográficas, comportamentais e biológicas relacionadas à saúde, revelou que a prevalência de adiposidade geral, periférica e central elevada foram, respectivamente, de 43,5%, 7,2% e 10,7% (Silva, Pelegrini, Silva & Petroski, 2011). Estes dados remetem a necessidade de políticas públicas visando à redução da obesidade na infância e adolescência, haja vista a sua relação com uma variedade de consequências adversas na infância/adolescência e na vida adulta, particularmente no que diz respeito às doenças cardiovasculares (Burke, 2006).

Atrrelados a esse contexto, a obesidade abdominal tem sido considerada um dos fatores de risco mais importantes para infarto agudo do miocárdio entre os adultos, apresentando um risco atribuível de 20,1% (Gyarfas, Keltai & Salin, 2006). E essa preocupação estende-se para a adolescência, pois evidências apontam que a gordura central apresenta associação com o aumento do risco de doenças cardiovasculares nessa etapa da vida (Park *et al.*, 2010; Singh, Bhansali, Sialy & Aggarwal, 2007).

A proporção de adolescentes que não atenderam aos critérios de saúde para o somatório de dobras cutâneas foi 59,8% (rapazes: 57,5%, moças: 61,3%;  $p=0,547$ ). Pesquisa realizada em adolescentes de Londrina-PR (15 a 18 anos) revelou que 16% das moças e 26% dos rapazes apresentaram composição corporal inadequada para a saúde (Guedes *et al.*, 2002). Os resultados encontrados nos adolescentes de Saudades-SC despertam a atenção, pois a quantidade excessiva de gordura corporal está diretamente relacionada à ocorrência de fatores de risco cardiovasculares, tais como, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial, dislipidemias, entre outras (Hooper *et al.*, 2001).

De acordo com os resultados da APCR, observou-se que 29,3% (rapazes: 54,3%, moças: 13,0%;  $p<0,001$ ) dos adolescentes não atenderam os critérios mínimos estabelecidos para a saúde. Estudo conduzido em escolares (10 a 15 anos) de Florianópolis-SC revelou que 68% dos rapazes e 37,8% das moças apresentaram baixa aptidão cardiorrespiratória (Vasques *et al.*, 2007). Em escolares (11 a 17 anos) catarinenses (Concórdia-SC e Saudades-SC) e gaúchos (Erval Grande-RS) observou-se que aproximadamente, 38,4% dos adolescentes não atenderam os critérios mínimos estabelecidos para a saúde no teste de 1600m (Glaner, 2005). Apesar das diferenças metodológicas entre os estudos referentes aos testes e aos pontos de corte utilizados para a classificação da aptidão cardiorrespiratória, com exceção do estudo de Glaner (2005) que utilizou o mesmo teste que o presente estudo, a prevalência de baixa aptidão cardiorrespiratória dos adolescentes de Saudades foi inferior aos demais estudos. Os baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória nos rapazes são preocupantes, pois estes se associam com a obesidade, pressão arterial elevada, dislipidemias (Janz, Dawson & Mahoney, 2002; Twisk, Kemper, & van Mechelen, 2002) e estão diretamente relacionados a uma redução de um estilo de vida saudável na fase adulta (Pate *et al.*, 2006). Janz *et al.*, (2002), ao estudarem crianças saudáveis por um período de cinco anos, mostraram que as crianças que melhoram sua aptidão física durante a infância apresentaram menos adiposidade corporal e menor gordura visceral que seus pares durante a adolescência. Em outro estudo, conduzido por Twisk *et al.* (2002), cujo objetivo foi analisar a relação entre atividade física e aptidão física durante a adolescência e os fatores de risco cardiovascular na idade adulta, foi observado que apenas a aptidão física durante a adolescência, medido pelo consumo máximo de oxigênio,



mostrou relação com o perfil saudável de risco cardiovascular na idade adulta.

Dentre os resultados encontrados no presente estudo, a alta prevalência de alteração nos níveis de HDL-c (46,0%) entre os adolescentes chamou a atenção. Os baixos níveis dessa lipoproteína são preocupantes, haja vista a sua importância como fator de proteção contra o desenvolvimento de doenças crônicas, particularmente da aterosclerose (Dwyer *et al.*, 1997). Isso se deve em parte às boas propriedades do HDL-c, que atuam no transporte reverso do colesterol, ou seja, auxilia na remoção do colesterol da parede das artérias para o fígado para reutilizá-lo ou convertê-lo em ácidos biliares ou descartá-lo (Navab *et al.*, 2000).

Estudos conduzidos em outras cidades brasileiras (Giuliano *et al.*, 2005; Beck *et al.*, 2011) revelaram prevalência mais baixa dessa lipoproteína quando comparado a proporção encontrada no presente estudo (Saudades-SC). Em adolescentes (14 a 19 anos) do município de Três de Maio-RS foi encontrado que 25,9% da amostra apresentaram baixos níveis de HDL-c. Em Florianópolis-SC, foi observado que uma baixa proporção de crianças e adolescentes (7 a 18 anos) apresentou níveis reduzidos de HDL-c (Giuliano *et al.*, 2005).

A hipercolesterolemia esteve presente em 41,9% da amostra de adolescentes estudada, percentual superior aos estudos de Beck *et al.*, (2011), Gerber e Zielinsky (1997) e Giuliano *et al.* (2005). Apesar dos valores inferiores encontrados nos estudos realizados em diferentes cidades do país, esses dados devem ser considerados preocupantes, pois a alteração nos níveis de colesterol total na infância e na adolescência é um fator preditivo do nível de colesterol total na vida adulta. Atrelados a isso, o início da aterosclerose na infância seria potencializada no decorrer da vida pela obesidade e por uma série de outros fatores, tais como história familiar, inatividade física e hipertensão arterial (Pellanda *et al.*, 2002).

Em relação às concentrações elevadas de LDL-c, observou-se que 18,0% dos adolescentes apresentaram valores acima dos recomendados para a saúde. Esses valores foram superiores a outros estudos nacionais (Gerber & Zielinsky, 1997; Giuliano *et al.*, 2005), e que, de maneira silenciosa, estas alterações lipídicas constituem importantes fatores de risco precoce para a doença arterial coronariana em adolescentes. Evidências apóiam a hipótese de que a concentração

LDL-c aumentada predispõe à doença arterial coronariana (Foody *et al.*, 2010).

O percentual de 13,6% de adolescentes com hipertrigliceridemia encontrado no presente estudo foi semelhante ao de outras cidades brasileiras (Franca & Alves, 2006, Gerber & Zielinsky, 1997). Proporção superior a do presente estudo foi observada em estudo conduzido em adolescentes de Florianópolis-SC (Giuliano *et al.*, 2005). Esses resultados representam parâmetros metabólicos desfavoráveis precoces, os quais podem estar relacionados a uma dieta hipercalórica rica em carboidratos e/ou gorduras.

O sexo feminino apresentou frequências superiores de hipercolesterolemia e níveis aumentados de LDL-c, e o sexo masculino, de concentrações baixas de HDL-c. Estes resultados corroboram os achados de Beck *et al.* (2011), os quais verificaram prevalências mais elevadas de hipercolesterolemia nas moças, e de HDL-c baixo nos rapazes. As variações observadas no perfil lipídico entre os sexos podem ser explicadas pelos hormônios sexuais endógenos. Após a maturação, os níveis de colesterol total mostram-se mais elevados entre as moças. Nos rapazes, a redução do HDL-c parece estabelecer associação negativa com os níveis de testosterona, enquanto que nas moças se observa uma associação positiva do estradiol com o HDL-c (Kwiterovich, Barton, McMahon & Obarzanek, 1997).

A Tabela 4 apresenta a associação entre estado nutricional (peso normal e sobrepeso/obesidade), variáveis demográficas (sexo, faixa etária) e APCR. Foi verificada associação do estado nutricional com todas as variáveis, indicando que os rapazes, os adolescentes de 11 a 14 anos e aqueles com baixos níveis de APCR apresentaram maior prevalência de excesso de peso.

**Tabela 4.** Associação entre excesso de peso, variáveis demográficas e aptidão cardiorrespiratória em adolescentes.

	PN % (n)	SO/OB % (n)	p-valor
<b>Sexo</b>			0,024
Masculino	82,1 (87)	17,9 (19)	
Feminino	91,4 (148)	8,6 (14)	

**Tabela 4 (continuação)**

<b>Idade (anos)</b>			0,032
11-14	83,6 (117)	16,4 (23)	
15-18	92,2 (118)	7,8 (10)	
<b>APCR</b>			<0,001
Atendeu	94,1 (176)	5,9 (11)	
Não atendeu	71,8 (56)	28,2 (22)	

PN: peso normal; SO/OB: sobrepeso/obesidade; APCR: aptidão cardiorrespiratória.

A prevalência de excesso de peso, quanto ao sexo, foi similar a encontrada no estudo realizado por Ramos e Barros Filho (2004) (Bragança Paulista-SP) e Fernandes *et al.* (2007), os quais indicaram maiores prevalências de excesso de peso para o sexo masculino em relação ao feminino. Já os estudos realizados por Dutra, Araújo e Bertoldi (2006), Campos, Leite e Almeida (2007) e Pelegrini e Petroski (2007) indicaram que o excesso de peso é comum tanto em adolescentes do sexo masculino quanto naquelas do sexo feminino, todavia, na Itália, Finlândia e Áustria, a prevalência foi mais elevada no sexo masculino e, na Inglaterra e Espanha, resultados opostos foram verificados (Livingstone, 2001). É possível observar, de acordo com os achados da literatura, certa divergência entre os valores de prevalência de sobrepeso e obesidade entre os sexos.

Em relação à faixa etária, verificou-se maior prevalência de excesso de peso nos primeiros anos da adolescência (11 a 14 anos). Esses achados corroboram as inúmeras evidências da literatura (Campos *et al.*, 2007; Dutra *et al.*, 2006; Suñé *et al.*, 2007; Veiga *et al.*, 2004). Isso ocorre provavelmente em consequência de muitos adolescentes estarem passando pelas diversas fases do desenvolvimento puberal, e o excesso de peso poderia ser compensado pelo crescimento (Schofield-Warden & Warden, 1977).

A Tabela 5 apresenta os valores de razão de chance bruta e ajustada e os respectivos intervalos de confiança entre os indicadores antropométricos e a lipemia sérica em adolescentes. Na análise bruta identificou-se associação das baixas concentrações de HDL-c com o IMC e da hipertrigliceridemia com o PAB. Quando a análise foi ajustada por todas as variáveis independentes, as HDL-c permaneceram associadas ao IMC, indicando que os adolescentes com excesso de peso têm 3,60 (IC95%= 1,49-8,77) vezes mais chance de apresentar níveis reduzidos de HDL-c quando comparado aos adolescentes com peso corporal normal.

Resultados semelhantes foram achados por Cobayashi *et al.* (2010), ao analisarem dois grupos de adolescentes (obesos e eutróficos), os quais encontraram que os obesos têm maiores chances de apresentar hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c quando comparado aos adolescentes eutróficos. Apesar dos sintomas clínicos causados pelas doenças cardiovasculares ocorrerem na vida adulta, o processo aterosclerótico tem início na infância, sendo o excesso de peso um dos principais determinantes (McMahan *et al.*, 2006).

Quanto à obesidade abdominal e ao somatório de dobras cutâneas não foi verificada nenhuma associação com as variáveis do perfil lipídico. Ao contrário dos achados do presente estudo, Bozza *et al.* (2009), encontraram associação da obesidade abdominal com o perfil lipídico em adolescentes (12-16 anos), sendo que as moças com valores aumentados de PAB apresentaram aproximadamente quatro vezes mais chance de terem hipercolesterolemia.

**Tabela 5.** Razão de *Odds* entre IMC, PAB,  $\Sigma$ DC(TR+PM) e lipemia sérica em adolescentes.

	IMC		PAB		$\Sigma$ DC(TR+PM)	
	OR (IC95%)	OR* (IC95%)	OR (IC95%)	OR* (IC95%)	OR (IC95%)	OR* (IC95%)
<b>Hipercolesterolemia</b>	1,09 (0,42-2,86)	0,82 (0,36-1,92)	0,94 (0,57-1,54)	0,82 (0,45-1,54)	1,11 (0,67-1,83)	1,27 (0,70-2,30)
<b>HDL-c</b>	4,69 (1,50-14,65) <sup>†</sup>	3,60 (1,49-8,77) <sup>†</sup>	1,60 (0,98-2,61)	1,28 (0,69-2,40)	1,15 (0,70-1,89)	0,76 (0,41-1,38)
<b>LDL-c</b>	2,38 (0,85-6,70)	1,70 (0,63-4,61)	0,94 (0,50-1,78)	0,69 (0,31-1,55)	1,36 (0,79-2,59)	1,43 (0,66-3,07)
<b>Hipertrigliceridemia</b>	2,60 (0,87-7,77)	1,89 (0,69-5,21)	2,35 (1,15-4,84) <sup>†</sup>	1,91 (0,74-4,92)	1,58 (0,74-3,37)	0,89 (0,34-2,31)

IMC: índice de massa corporal; PAB; perímetro do abdôme;  $\Sigma$ DC(TR+PM): somatório de dobras cutâneas (tríceps + perna medial); HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; OR: *Odds ratio*; IC: intervalo de confiança.

\* OR ajustada pelas variáveis independentes (IMC e PAB). <sup>†</sup>  $p < 0,05$ .

## Frequências genotípica e alélica produzidas pelos polimorfismos rs662799 do gene APOA5 em adolescentes e seus pais

Para a identificação da variabilidade alélica do gene APOA5, participaram das análises 173 adolescentes, com média de idade de  $14,2 \pm 2,0$  anos. Em relação aos pais, teve uma participação de 78 pais (média de idade de  $43,8 \pm 6,8$  anos) e 95 mães (média de idade de  $40,8 \pm 5,8$  anos).

A frequência genotípica para o grupo de 173 adolescentes foi de 93,6% para TT e 6,4% para TC+CC e a frequência alélica para o alelo T foi 0,9 e para o alelo C foi 0,1. As frequências genotípicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 apresentou-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

A frequência genotípica para o grupo de 78 pais foi de 83,3% para TT e 16,7% para TC+CC; para o grupo de 113 mães, a frequência genotípica foi de 92,9% para TT e 7,1% para TC+CC. Em relação à frequência alélica para pai e mãe, observou-se 0,9 para o alelo T e 0,1 para o alelo C.

A Tabela 6 apresenta a comparação do perfil lipídico conforme variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em adolescentes. Quando comparadas as médias das variáveis da lipemia sérica pelos diferentes genótipos, nenhuma diferença foi verificada. Em contrapartida, na comparação entre os sexos, evidenciou-se que as moças portadoras do genótipo TT apresentaram médias estatisticamente mais altas de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos quando comparadas aos rapazes. Além disso, observou-se que aquelas portadoras do genótipo TC+CC apresentaram médias mais elevadas de triglicerídeos quando comparadas aos rapazes.

**Tabela 6.** Comparação do perfil lipídico conforme variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em adolescentes.

Variáveis	Amostra Total		Rapazes		Moças	
	TT	TC+CC	TT	TC+CC	TT	TC+CC
CT (mg/dl)	$x \pm dp$	$x \pm dp$	$x \pm dp$	$x \pm dp$	$x \pm dp$	$x \pm dp$
	167,9	173,1	159,5	160,0	172,8*	178,0
	$\pm 31,8$	$\pm 28,9$	$\pm 27,5$	$\pm 23,4$	$\pm 33,2$	$\pm 30,5$

**Tabela 6 (continuação)**

<b>HDL-c</b>	47,3	51,8	46,7	59,0	47,6	49,1
<b>(mg/dl)</b>	±10,8	±12,5	±11,7	±16,4	±10,3	±10,7
<b>LDL-c</b>	105,62	107,6	100,2	94,7	108,7*	112,5
<b>(mg/dl)</b>	±27,20	±23,2	±23,6	±11,7	±28,7	±25,1
<b>TG</b>	74,48	64,9	62,6	31,3	81,3‡	77,5‡
<b>(mg/dl)</b>	±44,3	±37,9	±37,1	±16,0	±46,7	±36,3

x: média; dp: desvio padrão; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos.

\* p<0,05 para comparação entre os sexos (teste “t” de *Student* para amostras independentes).

‡ p< 0,05 para comparação entre os sexos (teste U de Mann-Whitney).

Pesquisas têm demonstrado que o gene APOA5 está consistentemente relacionado às concentrações plasmáticas dos triglicerídeos em diferentes populações (Guardiola *et al.*, 2006; Nabika *et al.*, 2002).

Estudo realizado na população japonesa revelou que os níveis séricos de triglicerídeos em sujeitos com genótipo TT foram significativamente menores que àqueles com os genótipos T/C e C/C, enquanto que nenhuma diferença significativa nos níveis de colesterol total ou HDL-c entre os três genótipos foi verificada (Nabika *et al.*, 2002). Guardiola *et al.* (2006), ao estudarem pacientes soro positivo (HIV), verificaram que os indivíduos portadores do alelo C apresentaram um aumento nas concentrações médias de triglicerídeos quando comparados aqueles portadores do alelo T. Em contrapartida, Paula *et al.* (2010), ao investigarem o impacto do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e o consumo dietético no perfil lipídico de uma amostra de idosas brasileiras, não encontraram associação entre os genótipos das ApoA5 com os níveis lipêmicos independentemente do regime de ingestão de lipídios. Apesar de não ter sido encontrada diferença nos níveis séricos de triglicerídeos na amostra de idosas, a maioria dos estudos indicam que o polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 influencia os triglicerídeos séricos em populações de diferentes etnias.

Os efeitos do gene APOA5 na concentração plasmática dos triglicerídeos têm sido descrito pelo aumento do grau do estresse

metabólico (Ribalta et al., 2002), sendo maior em pacientes com distúrbios metabólicos que em indivíduos saudáveis. Contudo, alguns estudos (Endo *et al.*, 2002; Guardiola *et al.*, 2010) demonstraram associação significativa entre o polimorfismo -1131T>C e o aumento dos níveis plasmáticos de triglicérides em crianças aparentemente saudáveis.

Endo *et al.* (2002), ao avaliarem a influência das variantes alélicas do gene APOA5 e o perfil lipídico em crianças japonesas (9-13 anos), encontraram que os níveis séricos de triglicérides foram significativamente diferentes entre os grupos genotípicos, indicando que as crianças portadoras do alelo C apresentaram médias mais altas de triglicérides quando comparadas às portadoras do alelo T. Os autores concluíram que o polimorfismo T/C do gene APOA5 parece ser um fator de risco genético para a hipertrigliceridemia em crianças japonesas.

Os resultados encontrados nos adolescentes do município de Saudades-SC divergem dos achados de Guardiola *et al.* (2010), os quais analisaram o efeito do gene APOA5 no perfil lipídico de crianças (6-8 anos) espanholas, e confirmaram que as variantes do gene APOA5 estão associadas com níveis mais altos de triglicérides em crianças caucasianas.

Estudos demonstraram que o polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 não está associado somente aos níveis de triglicérides, mas também com os níveis reduzidos de HDL-c (Endo *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2004), entretanto, no presente estudo não foi verificada essa associação. Os resultados encontrados nos adolescentes do presente estudo corroboram as evidências encontradas por Pennacchio *et al.* (2001), os quais relataram que nenhuma diferença significativa foi observada entre os níveis de HDL-c nos indivíduos com o genótipo T/T e aqueles com o genótipo T/C. Contrariamente, Endo *et al.* (2002) verificaram que os níveis de HDL-c nas crianças com os genótipos T/C ou C/C foram significativamente menores que às crianças com o genótipo T/T. Portanto, mais estudos são requeridos para esclarecer as possíveis diferenças entre as variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e os níveis de HDL-c.



## Frequências genotípica e alélica produzidas pelo polimorfismo rs693 do gene APOB em adolescentes e seus pais

A frequência genotípica do polimorfismo *XbaI* do gene APOB para o grupo de 213 adolescentes foi de 31,5% para X-X- e 68,7% para X+X-/X+X+ e a frequência alélica foi 0,6 para o alelo X- e 0,4 para o alelo X+. As frequências genotípicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB não apresentaram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Nos pais, a frequência genotípica do polimorfismo do gene APOB para o grupo de 121 pais foi de 29,8% para X-X- e 70,2% para X+X-/X+X+; para o grupo de 158 mães, observou-se uma frequência de 28,5% para X-X- e 71,5% para X+X-/X+X+. A frequência alélica para o pai e a mãe foi de 0,4 para o alelo X- e 0,6 para o alelo X+.

A Tabela 7 apresenta a comparação do perfil lipídico entre os polimorfismos *XbaI* do gene APOB de adolescentes. Não foi verificada nenhuma diferença entre os níveis de lipemia sérica com os genótipos X-X- e X+X-/X+X+. Apesar de não ter sido encontrada diferença, observou-se que os adolescentes portadores do alelo X+ têm níveis mais elevados de triglicerídeos. Não foi possível observar este mesmo comportamento nas moças. Quando comparadas entre os sexos, as médias das variáveis da lipemia sérica pelos diferentes genótipos, nenhuma diferença foi verificada (Tabela 7).

**Tabela 7.** Comparação do perfil lipídico conforme variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em adolescentes.

Variáveis	Geral		Rapazes		Moças	
	X-X-	X+X- / X+X+	X-X-	X+X- / X+X+	X-X-	X+X- / X+X+
CT (mg/dl)*	x±dp 171,0 ±33,9	x±dp 166,9 ±28,3	x±dp 161,1 ±29,6	x±dp 163,7 ±29,3	x±dp 177,0 ±35,2	x±dp 169,4 ±27,5
HDL-c(mg/dl)*	48,9 ±11,9	47,7 ±10,6	46,9 ±12,8	47,2 ±11,4	50,1 ±11,3	48,1 ±9,9
LDL-c (mg/dl)*	106,8 ±27,3	103,7 ±24,9	100,8 ±23,6	101,0 ±24,7	110,3 ±29,1	105,9 ±25,1

**Tabela 7 (continuação)**

<b>TG (mg/dl)<sup>‡</sup></b>	75,3	77,0	67,1	76,5	80,2	77,5
	±44,6	±47,0	±37,3	±54,7	±48,2	±4,5

x: média; dp: desvio padrão; CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos.

\* Teste “t” de *Student* para amostras independentes.

<sup>‡</sup> Teste U de Mann-Whitney.

Poucas informações existem sobre o polimorfismo *XbaI* do gene APOB entre adolescentes, e nenhuma pesquisa foi conduzida em amostra brasileira. Hu *et al.* (2009) realizou um estudo com crianças e adolescentes (3 a 14 anos) saudáveis de Guangxi-China e verificaram que aquelas portadoras do alelo X+ exibiram significativamente maior IMC, níveis séricos mais elevados de colesterol total, triglicerídeos e LDL-c que aquelas portadoras do alelo X-. Assim, os autores concluíram que o polimorfismo *XbaI* do gene APOB pode servir como um potencial marcador genético que interfere no IMC e no perfil lipídico de crianças chinesas.

A variabilidade deste polimorfismo tem sido associada às alterações no perfil lipídico das concentrações plasmáticas do colesterol total e triglicerídeos em indivíduos normais (Berg *et al.*, 1986; Law *et al.*, 1986). Este polimorfismo também tem sido relacionado com o fator de risco independente para doenças isquêmicas do coração (Hegele *et al.*, 1986).

Apesar dessas relações, há divergências entre os pesquisadores, pois alguns estudos não encontraram diferenças significativas nas frequências genotípicas do polimorfismo *XbaI* do gene das ApoB com o perfil lipídico (Machado *et al.*, 2001; Sakuma *et al.*, 2004; Scartzini *et al.*, 2003) o que vem de encontro com os resultados encontrados na amostra de adolescentes do município de Saudades-SC. Em contrapartida, outros estudos mostraram que o polimorfismo *XbaI* para o genótipo X-X- é mais frequente em indivíduos com doença arterial coronariana do que em indivíduos saudáveis (Guzmán *et al.*, 2000; Salazar *et al.*, 2000; Scartzini *et al.*, 1999), além de estar associado com a cardiopatia isquêmica (Hansen *et al.*, 1994; Machado *et al.*, 1997).

Cavalli *et al.* (2000) compararam brasileiros hipercolesterolêmicos com indivíduos normocolesterolêmicos e não

encontraram diferenças significativas nas frequências genotípicas do polimorfismo *XbaI* do gene *APOB*. Outros estudos realizados em diferentes países, também não identificaram diferenças significativas entre o polimorfismo *XbaI* em indivíduos que apresentaram ou não hipercolesterolemia (Genest *et al.*, 1990; Stepanov *et al.*, 1998). Porém, em uma amostra italiana, foi observado que o alelo X+ esteve associado com altas concentrações de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos (Baroni *et al.*, 2003).

### **Associação da lipemia sérica, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene *APOA5* em adolescentes e seus pais**

A Tabela 8 apresenta a análise de regressão logística bruta e ajustada da hipercolesterolemia (desfecho dos adolescentes) com as variáveis sociodemográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo -1131T>C do gene *APOA5*. Foi observado no modelo bruto, que adolescentes do sexo feminino e pai hipercolesterolêmico estão associados com o desfecho. Quando a análise foi ajustada pelas variáveis IMC da mãe, colesterol total do pai e pelos polimorfismos -1131T>C do gene *APOA5* do filho, do pai e da mãe, verificou-se que a variável sexo perdeu a associação, enquanto o colesterol total do pai manteve-se associado, revelando uma associação negativa entre a hipercolesterolemia dos pais e filhos.

**Tabela 8.** Associação do colesterol total (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene *APOA5* em filhos e seus pais.

Variáveis	Hipercolesterolemia	
	Modelo bruto	Modelo ajustado*
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	
Feminino	2,07 (1,07-3,99)	-----
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	1,19 (0,65-2,19)	-----

**Tabela 8 (continuação)**

<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	1,13 (0,67-2,25)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
≤8	1,75 (0,51-6,01)	
>8	1,0	-----
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	1,15 (0,49-2,70)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	0,73 (0,34-1,56)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,22 (0,39-3,80)	-----
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,49 (0,19-1,30)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,69 (0,77-3,72)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,91 (0,49-1,68)	-----
<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,64 (0,24-1,68)	-----
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	2,03 (0,84-4,90)	-----
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,01 (0,54-1,87)	-----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,74 (0,43-6,98)	-----

**Tabela 8 (continuação)**

<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,98 (0,37-2,58)	-----
<b>CT pai</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	0,23 (0,08-0,63)	0,21 (0,07-0,60)
<b>CT mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,44 (0,66-3,15)	-----
<b>APOA5 Filho</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	2,61 (0,74-9,28)	6,44 (0,48-86,94)
<b>APOA5 Pai</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	1,00 (0,28-3,63)	1,42 (0,35-5,75)
<b>APOA5 Mãe</b>		
TT	1,0	
TC+CC	1,15 (0,26-5,09)	-----

\* Modelo Ajustado pelas variáveis IMC da mãe, colesterol total do pai que na análise bruta apresentaram p-valor  $\leq 20$  e APOA5 do filho, do pai e da mãe.

A Tabela 9 apresenta a associação das HDL-c (desfecho dos adolescentes) com as variáveis sociodemográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5. Observou-se, na análise bruta, que os adolescentes que não atenderam as recomendações no teste de aptidão aeróbia e àqueles com excesso de peso apresentaram maiores chances de concentrações reduzidas de HDL-c. Ao considerar na análise ajustada as variáveis que apresentaram p-valor  $\leq 0,20$  na análise bruta e as variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 do filho, do pai e da mãe observou-se que os filhos de pai com gordura corporal elevada apresentaram 3,76 (OR: 1,05-13,49) vezes mais chance de terem níveis reduzidos de HDL-c (Tabela 9).

**Tabela 9.** Associação das HDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.

Variáveis	HDL-c	
	Modelo bruto	Modelo ajustado**
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	
Feminino	1,55 (0,83-2,90)	-----
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	1,13 (0,62-2,07)	-----
<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,39 (0,76-2,55)	-----
Rural	1,0	
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
≤8	2,36 (0,80-6,9)	2,91 (0,91-9,34)
>8	1,0	1,0
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	1,21 (0,54-2,72)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	2,57 (1,21-5,48)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	16,24 (2,06-127,88)	-----
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,82 (0,74-4,48)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,11 (0,53-2,33)	-----

**Tabela 9 (continuação)**

<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,54 (0,84-2,83)	
<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	----
Aumentada	1,59 (0,64-3,95)	
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,11 (0,51-2,44)	----
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,98 (0,53-1,81)	----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	2,63 (0,78-8,81)	3,76 (1,05-13,49)
<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,13 (0,45-2,80)	----
<b>CT pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,73 (0,68-4,39)	----
<b>CT mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,90 (0,43-1,88)	----
<b>APOA5 Filho</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	2,61 (0,74-9,28)	0,25 (0,02-3,07)
<b>APOA5 Pai</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	1,00 (0,28-3,63)	1,80 (0,43-7,58)
<b>APOA5 Mãe</b>		
TT	1,0	
TC+CC	1,15 (0,26-5,09)	----

\*\* Modelo ajustado pela escolaridade do pai, PAB filho, %GC pai que na análise bruta apresentaram p-valor  $\leq 20$  e APOA5 do filho, do pai e da mãe.

Na Tabela 10 são apresentados os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança no modelo bruto e ajustado para as associações

das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais. Não foi verificada nenhuma associação entre o LDL-c e as variáveis independentes.

**Tabela 10.** Associação das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.

Variáveis	LDL-c
	Modelo bruto OR (IC95%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	1,0
Feminino	1,96 (0,83-4,66)
<b>Idade</b>	
11-14	1,0
15-18	1,29 (0,60-2,77)
<b>Domicílio pais</b>	
Urbano	1,0
Rural	1,55 (0,73-3,33)
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>	
≤8	1,41 (0,28-7,22)
>8	1,0
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>	
≤8	0,76 (0,25-2,24)
>8	1,0
<b>T1600m</b>	
Atendeu	1,0
Não atendeu	1,26 (0,52-3,11)
<b>IMC filho</b>	
Peso normal	1,0
Excesso de peso	2,01 (0,58-6,97)
<b>IMC pai</b>	
Peso normal	1,0
Excesso de peso	0,44 (0,12-1,63)
<b>IMC mãe</b>	
Peso normal	1,0
Excesso de peso	1,76 (0,60-5,14)



**Tabela 10 (continuação)**

<b>PAB filho</b>	
Normal	1,0
Aumentada	1,18 (0,54-2,54)
<b>PAB pai</b>	
Normal	1,0
Aumentada	0,56 (0,16-2,03)
<b>PAB mãe</b>	
Normal	1,0
Aumentada	1,20 (0,39-3,70)
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>	
Normal	1,0
Aumentada	1,31 (0,60-2,87)
<b>%GC pai</b>	
Normal	1,0
Aumentada	2,34 (0,27-20,17)
<b>%GC mãe</b>	
Normal	1,0
Aumentada	1,96 (0,56-,95)
<b>LDL-c pai</b>	
Normal	1,0
Aumentada	2,14 (0,48-9,46)
<b>LDL-c mãe</b>	
Normal	1,0
Aumentada	1,96 (0,56-6,95)
<b>APOA5 Filho</b>	
TT	1,0
TC+CC	0,94 (0,19-4,57)
<b>APOA5 Pai</b>	
TT	1,0
TC+CC	2,14 (0,48-9,46)
<b>APOA5 Mãe</b>	
TT	1,0
TC+CC	0,80 (0,09-6,90)

Na Tabela 11 são apresentados os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança no modelo bruto e ajustado para as associações da hipertrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e genótipos do

polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais. No modelo bruto nenhuma variável independente apresentou associação com o desfecho. Entretanto, após o ajuste pelo IMC do filho, PAB do pai e genótipos do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 do filho, do pai e da mãe, observou-se uma aproximação de associação entre a obesidade abdominal do pai e a hipertrigliceridemia dos filhos ( $p=0,096$ ).

**Tabela 11.** Associação da hipertrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 em filhos e seus pais.

Variáveis	Hipertrigliceridemia	
	Modelo bruto	Modelo ajustado
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	
Feminino	1,96 (0,83-4,66)	-----
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	1,29 (0,60-2,77)	-----
<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	1,55 (0,73-3,33)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
≤8	1,41 (0,28-7,22)	-----
>8	1,0	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	0,76 (0,25-2,24)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	1,80 (0,63-5,12)	-----

**Tabela 11 (continuação)**

<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	1,0
Excesso de peso	2,52 (0,63-10,08)	5,54 (0,29-107,19)
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,55 (0,08-3,49)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	3,37 (0,67-16,98)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,91 (0,73-5,02)	-----
<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	0,17 (0,02-1,55)	0,12 (0,01-1,45)
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	4,24 (0,51-32,21)	-----
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,62 (0,58-4,49)	-----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,95 (0,01-9,18)	-----
<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,0 (0,0-0,0)	-----
<b>LDL-c pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,24 (0,15-5,59)	-----
<b>LDL-c mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,28 (0,25-6,64)	-----
<b>APOA5 Filho</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	0,75 (0,09-6,21)	0,0 (0,0-0,0)

**Tabela 11 (continuação)**

<b>APOA5 Pai</b>		
TT	1,0	1,0
TC+CC	3,76 (0,56-25,14)	2,98 (0,37-23,77)
<b>APOA5 Mãe</b>		
TT	1,0	-----
TC+CC	1,73 (0,19-15,88)	

\* Modelo ajustado pelas variáveis IMC do filho e PAB do pai quando no modelo bruto o p-valor foi  $\leq 0,20$  e pelos polimorfismos -1131T>C do gene APOA5 do filho, do pai e da mãe.

Os achados do presente estudo revelaram associação negativa entre hipercolesterolemia dos pais e filhos (Tabela 8). Essa associação diverge das evidências encontradas na literatura, além de que baixos níveis de colesterol total estão diretamente relacionados com o desenvolvimento de doença arterial coronariana (Mansur *et al.*, 2003). Portanto, não existe nenhuma explicação plausível para esta ocorrência entre adolescentes e seus pais de Saudades-SC. O início da aterosclerose já na infância, pelo aumento dos níveis de colesterol plasmático, seria potencializado no decorrer da vida pela obesidade e por uma série de outros fatores, tais como história familiar, inatividade física, hipertensão arterial (Pellanda *et al.*, 2002). Neste sentido, infere-se a necessidade de ampla prevenção dos fatores de risco, ainda na idade infanto-juvenil (McGill, McMacha, Herderick, Malcom & Tracy, 2000).

Um resultado interessante encontrado no presente estudo, foi que adolescentes cujo pai apresenta gordura corporal elevada têm quase quatro vezes mais chance de ter níveis reduzidos de HDL-c (Tabela 9). Os baixos níveis de HDL-c são considerados como um fator de risco importante para a aterosclerose (Barter & Rye, 1996). Santos e Spósito (2002) relatam que a principal dislipidemia associada à obesidade é caracterizada pela diminuição do HDL-c.

Quanto aos triglicerídeos, observou-se que filhos de pai com obesidade abdominal apresentam tendência de hipertrigliceridemia ( $p=0,096$ ) (Tabela 10). A associação entre a hipertrigliceridemia e a obesidade central pode ser explicada pelo aumento do número e tamanho dos adipócitos na região abdominal, que promove a resistência à insulina e intensifica a liberação dos ácidos graxos livres no plasma, os quais fornecem substrato para a síntese de triacilglicerol no fígado, levando ao aumento da liberação hepática de triglicerídeos com

partículas ricas em VLDL no plasma (Ruam & Lodish, 2003). A elevação do triglicerídeo plasmático tem sido reportada em crianças e adolescentes com (Mendes *et al.*, 2006) e sem história familiar prematura de eventos cardiovasculares (Romaldini *et al.*, 2004). Os níveis elevados de triglicerídeos durante a infância e adolescência podem ser explicados pelo fenômeno *tracking* presente durante o crescimento e desenvolvimento. Além disso, tem sido observado que quando certos fatores de risco estão presentes nessa faixa etária, os adolescentes têm risco aumentado de ocorrência precoce de aterosclerose (Berenson *et al.*, 1998).

Não foi verificada nenhuma associação entre os genótipos do polimorfismo -1131T>C dos pais e a lipemia sérica em adolescentes. A discussão desses achados é dificultada pela inexistência de estudos que verificaram a influência desse polimorfismo nos pais com as alterações das concentrações séricas dos filhos. Entretanto, é importante destacar a significativa associação do polimorfismo -1131T>C com os fatores de risco cardiovascular encontrada em estudos realizados em indivíduos húngaros (Maász, Kisfali & Horvatovich, 2007), japoneses (Yamada *et al.*, 2007) e chineses (Ong *et al.*, 2011). Em contrapartida, nenhuma associação foi verificada em estudos conduzidos em australianos (Grallert *et al.*, 2007) e turcos (Komurcu-Bayrak *et al.*, 2008).

### **Associação da lipemia sérica, composição corporal, aptidão cardiorrespiratória e variantes alélicas do polimorfismo XbaI do gene APOB em adolescentes e seus pais**

Na Tabela 12 são apresentados os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança no modelo bruto e ajustado para as associações da hipercolesterolemia (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e as variantes alélicas do polimorfismo XbaI do gene APOB em filhos e seus pais.

Em relação ao colesterol total foi verificado, no modelo bruto, que adolescentes do sexo feminino apresentaram maiores chances de ter hipercolesterolemia. Porém, quando o modelo foi ajustado pelos genótipos do polimorfismo XbaI do gene APOB, a associação entre essas variáveis não se manteve (Tabela 120).

**Tabela 12.** Associação da hipercolesterolemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais.

Variáveis	Hipercolesterolemia	
	Modelo Bruto	Modelo ajustado*
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	
Feminino	1,94 (1,10-3,42)	-----
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	0,94 (0,54-1,65)	-----
<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	1,36 (0,78-2,35)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
<8	0,65 (0,27-1,56)	-----
>8	1,0	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	0,56 (0,28-1,13)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	0,60 (0,32-1,11)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,43 (0,48-4,22)	-----
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	-----
Excesso de peso	0,76 (0,36-1,59)	
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,83 (0,44-1,57)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,94 (0,54-1,62)	-----

**Tabela 12 (continuação)**

<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,85 (0,41-1,76)	-----
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,69 (0,35-1,36)	-----
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,16 (0,66-2,04)	-----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,41 (0,57-3,50)	-----
<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,80 (0,38-1,70)	-----
<b>CT pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,12 (0,52-2,40)	-----
<b>CT mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,86 (0,45-1,61)	-----
<b>APOB filho</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	1,00 (0,56-1,80)	0,86 (0,38-1,97)
<b>APOB pai</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	0,95 (0,43-2,11)	1,08 (0,48-2,41)
<b>APOB mãe</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	0,76 (0,38-1,52)	1,69 (0,75-3,79)

\* Modelo Ajustado pelo polimorfismo *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe.

A Tabela 13 apresenta os valores de *odds ratio* e intervalos de confiança no modelo bruto e ajustado para as associações das HDL-c (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e as variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais.

Foi observado, no modelo bruto, que os adolescentes com excesso de peso, com perímetro abdominal aumentado e com baixa APCR apresentaram maiores chances de concentrações reduzidas de HDL-c. No modelo ajustado pelas variáveis sexo e PAB do filho que no modelo bruto apresentaram p-valor  $\leq 0,20$  e pelos genótipos do polimorfismo *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe, observou-se que os adolescentes com obesidade abdominal ( $p=0,087$ ) apresentaram uma tendência de associação com níveis reduzidos de HDL-c (Tabela 10).

De modo geral, não foi evidenciada associação significativa do polimorfismo *XbaI* do gene APOB na lipemia sérica em adolescentes e seus pais. Neste sentido, supõe-se que os hábitos alimentares e estilo de vida podem exercer influência nos fatores de risco cardiovasculares, o que não foi objeto de estudo nessa casuística.

**Tabela 13.** Associação das HDL-c (desfechos dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais.

Variáveis	HDL-c	
	Modelo bruto OR (IC95%)	Modelo ajustado* OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	1,0
Feminino	0,54 (0,31-0,94)	0,44 (0,20-0,97)
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	0,85 (0,49-1,48)	-----
<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	0,72 (0,41-1,23)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
$\leq 8$	1,21 (0,51-2,88)	-----
$> 8$	1,0	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
$\leq 8$	1,31 (0,65-2,64)	-----
$> 8$	1,0	



**Tabela 13 (continuação)**

<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	2,32 (1,26-4,27)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	8,21 (1,79-37,68)	-----
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,17 (0,57-2,39)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	1,00 (0,54-1,87)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	1,73 (1,00-2,99)	2,00 (0,90-4,43)
<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,35 (0,66-2,76)	-----
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,12 (0,58-2,20)	-----
<b><math>\Sigma</math>DC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,09 (0,62-1,89)	-----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,47 (0,62-3,50)	-----
<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,79 (0,84-3,81)	-----
<b>CT pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,75 (0,34-1,62)	-----
<b>CT mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,05 (0,56-1,96)	-----

**Tabela 13 (continuação)**

<b>APOB filho</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	0,85 (0,48-1,53)	1,40 (0,61-3,22)
<b>APOB pai</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	0,77 (0,35-1,69)	1,40 (0,62-3,15)
<b>APOB mãe</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	1,21 (0,60-2,41)	1,40 (0,62-3,15)

\* Modelo ajustado pelas variáveis sexo e PAB do filho quando o p-valor no modelo bruto foi  $\leq 0,20$  e pelos genótipos do polimorfismo *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe.

Na tabela 14 são apresentadas as associações das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais. No modelo bruto, nenhuma associação foi verificada entre as variáveis independentes e o LDL-c. Quando o modelo foi ajustado pelas variáveis sexo, IMC do filho, LDL-c do pai e gordura corporal do pai que apresentaram no modelo bruto p-valor  $\leq 0,20$  e pelos genótipos do polimorfismo *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe foi possível identificar que as moças ( $p=0,087$ ), os adolescentes com excesso de peso ( $p=0,091$ ), filhos de pai com gordura corporal elevada ( $p=0,051$ ) e filhos de pai portador do genótipo raro do polimorfismo *XbaI* do gene APOB ( $p=0,099$ ) apresentaram tendência de terem níveis mais elevados de LDL-c (Tabela 14).

**Tabela 14.** Associação das LDL-c (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais.

Variáveis	LDL-c	
	Modelo bruto OR (IC95%)	Modelo ajustado* OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,0	1,0
Feminino	1,79 (0,83-3,86)	2,79 (0,86-9,05)
<b>Idade</b>		
11-14	1,0	
15-18	1,13 (0,54-2,38)	-----

**Tabela 14 (continuação)**

<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	1,54 (0,75-3,16)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
≤8	1,74 (0,59-5,08)	-----
>8	1,0	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	1,46 (0,62-3,44)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	0,90 (0,42-2,14)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	1,0
Excesso de peso	3,01 (0,95-9,59)	8,02 (0,72-89,28)
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,91 (0,35-2,36)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,97 (0,43-2,19)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,36 (0,66-2,79)	-----
<b>PAB pai</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,98 (0,38-2,56)	-----
<b>PAB mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,04 (0,43-2,47)	-----
<b>ΣDC(TR+PM) filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	1,45 (0,68-3,08)	-----
<b>%GC pai</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	3,26 (0,71-15,07)	6,09 (0,99-37,32)

**Tabela 14 (continuação)**

<b>%GC mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,80 (0,31-2,00)	-----
<b>LDL-c pai</b>		
Normal	1,0	1,0
Aumentada	0,21 (0,03-1,59)	0,13 (0,01-1,35)
<b>LDL-c mãe</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	0,71 (0,20-2,60)	-----
<b>APOB filho</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	1,72 (0,82-3,59)	1,60 (0,53-4,84)
<b>APOB pai</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	1,74 (0,64-4,70)	2,59 (0,84-8,01)
<b>APOB mãe</b>		
X-X-	1,0	1,0
X+X- / X+X+	1,16 (0,48-2,79)	1,36 (0,45-4,15)

Modelo ajustado pelas variáveis sexo, IMC do filho, LDL-c do pai e gordura corporal do pai que apresentaram no modelo bruto p-valor  $\leq 0,20$  e pelos genótipos dos polimorfismos *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe.

A Tabela 15 apresenta as associações da hipetrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com as variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais. Observou-se, no modelo bruto, associação entre T1600m e PAB do filho com o desfecho. Quando a análise foi ajustada pelas variáveis  $\Sigma DC(TR+PM)$  do filho que apresentou no modelo bruto p-valor  $\leq 0,20$  e pelos genótipos do polimorfismo *XbaI* do gene APOB, verificou-se uma aproximação de associação do  $\Sigma DC(TR+PM)$  filho (p=0,096) com a hipertrigliceridemia (Tabela 15).

**Tabela 15.** Associação da hipertrigliceridemia (desfecho dos adolescentes) com variáveis demográficas, indicadores antropométricos, APCR e variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB em filhos e seus pais.

Variáveis	Hipertrigliceridemia	
	Modelo bruto	Modelo ajustado*
	OR (IC95%)	OR (IC95%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	1,13 (0,50-2,55)	-----
Feminino	1,0	
<b>Idade</b>		
11-14	1,33 (0,59-3,00)	-----
15-18	1,0	
<b>Domicílio pais</b>		
Urbano	1,0	
Rural	1,66 (0,72-3,80)	-----
<b>Escolaridade do pai (anos)</b>		
≤8	1,22 (0,32-4,63)	-----
>8	1,0	
<b>Escolaridade da mãe (anos)</b>		
≤8	0,64 (0,25-1,64)	-----
>8	1,0	
<b>T1600m</b>		
Atendeu	1,0	
Não atendeu	2,28 (0,96-5,33)	-----
<b>IMC filho</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	3,06 (0,88-10,56)	-----
<b>IMC pai</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	2,24 (0,73-6,90)	-----
<b>IMC mãe</b>		
Peso normal	1,0	
Excesso de peso	0,77 (0,31-1,89)	-----
<b>PAB filho</b>		
Normal	1,0	
Aumentada	2,96 (1,26-6,94)	-----

**Tabela 15 (continuação)**

<b>PAB pai</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	1,77 (0,60-5,21)		-----
<b>PAB mãe</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	0,78 (0,31-2,01)		-----
<b>ΣDC(TR+PM)</b>			
<b>filho</b>			
Normal	1,0		1,0
Aumentada	2,36 (0,90-6,18)		3,40 (0,90-12,87)
<b>%GC pai</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	2,24 (0,73-6,90)		-----
<b>%GC mãe</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	0,77 (0,31-1,89)		-----
<b>LDL-c pai</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	0,48 (0,13-1,80)		-----
<b>LDL-c mãe</b>			
Normal	1,0		
Aumentada	1,24 (0,42-3,68)		-----
<b>APOB filho</b>			
X-X-	1,0		1,0
X+X- / X+X+	0,74 (0,30-1,83)		1,21 (0,37-3,97)
<b>APOB pai</b>			
X-X-	1,0		1,0
X+X- / X+X+	0,76 (0,23-2,54)		0,83 (0,24-2,92)
<b>APOB mãe</b>			
X-X-	1,0		1,0
X+X- / X+X+	0,52 (0,16-1,62)		0,39 (0,08-1,87)

\* Modelo ajustado pelas variáveis ΣDC(TR+PM) filho que apresentaram no modelo bruto p-valor  $\leq 0,20$  e pelos genótipos do polimorfismo *XbaI* do gene APOB do filho, do pai e da mãe.

Quando as variáveis foram ajustadas pelo polimorfismo *XbaI* do gene APOB observou-se que os adolescentes com obesidade abdominal apresentaram uma tendência de associação com níveis reduzidos de HDL-c (Tabela 11). Em estudo conduzido em adolescentes

(10 a 19 anos) da cidade de Natal-RN, foi encontrado que o HDL-c baixo se associou com o excesso de peso corporal e com a obesidade abdominal representando um risco elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Lima, Lyra, Pinheiro *et al.*, 2011).

Na amostra do presente estudo, foi possível identificar uma tendência de associação entre os níveis elevados de LDL-c com adolescentes do sexo feminino ( $p=0,087$ ), àqueles com excesso de peso ( $p=0,091$ ), filhos de pai com gordura corporal elevada ( $p=0,051$ ) e filhos de pai portador do genótipo raro do polimorfismo *XbaI* do gene APOB ( $p=0,009$ ) (Tabela 11).

Evidências apontam que os níveis mais elevados de LDL-c em adolescentes do sexo feminino pode ser decorrente da associação positiva com a maturação sexual (Giuliano & Caramelli, 2004). Ademais, os resultados encontrados no presente estudo referentes à associação do excesso de peso com níveis aumentados de LDL-c e triglicérides corroboram outros estudos conduzidos em adolescentes, nos quais também foram encontradas associações significativas entre essas variáveis (Freedman, Dietz, Srinivasan & Berenson, 1999; Kim, Park, Kim, Kim & Park, 2006).

Nenhum estudo foi encontrado na literatura pesquisada que investigou a associação dos polimorfismos *XbaI* do gene APOB dos pais com o perfil lipídico dos filhos, o que dificulta as comparações com os resultados encontrados no presente estudo. Porém, ao analisar os estudos que verificaram os efeitos dos genótipos no perfil lipídico em crianças (Hu *et al.*, 2009) e adultos (Baroni *et al.*, 2003), é possível identificar que os indivíduos portadores do alelo X+ apresentam concentrações mais elevadas de LDL-c. Entretanto, em idosas brasileiras, não foi verificada nenhuma associação do polimorfismo *XbaI* do gene APOB com os níveis lipêmicos (Paula *et al.*, 2010).

O mesmo comportamento verificado na associação da lipemia sérica com o polimorfismo -1131T>C do gene APOA5, as análises referentes ao polimorfismo *XbaI* do gene APOB não revelaram relação significativa entre essas variáveis.

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSÕES

Os rapazes apresentaram valores médios superiores na massa corporal, estatura e perímetro do abdôme, enquanto as moças apresentaram valores médios mais altos para o somatório de dobras cutâneas e T1600m. Em relação às variáveis lipêmicas, diferenças significativas entre os sexos foram encontradas no colesterol total e LDL-c, sendo que as moças apresentaram médias mais altas quando comparadas aos rapazes.

As prevalências de excesso de peso corporal, obesidade abdominal e gordura corporal elevada encontrada nos adolescentes do município de Saudades-SC foram de 12,3%, 42,9% e 59,8%, respectivamente. Em relação à baixa aptidão cardiorrespiratória, observou-se que um em cada dois adolescentes não atende aos critérios mínimos estabelecidos para a saúde. Elevada proporção de adolescentes tem níveis reduzidos de HDL-c (46,0%), hipercolesterolemia (41,9%). Observou-se que 18,0% e 13,6% dos adolescentes apresentaram níveis elevados de LDL-c e hipertrigliceridemia, respectivamente.

Os adolescentes do sexo masculino, àqueles com idade de 11-14 anos e os com baixos níveis de APCR apresentaram maior prevalência de excesso de peso. Adolescentes com excesso de peso e àqueles com baixos níveis de aptidão cardiorrespiratória apresentam maior frequência de HDL-c reduzido, e aqueles com obesidade abdominal apresentaram maior frequência de hipertrigliceridemia.

Nenhuma diferença foi verificada nos valores médios da lipemia sérica entre as variantes alélicas dos polimorfismos -1131T>C do gene APOA5 e XbaI do gene APOB. Quando comparado entre os sexos, observou-se que as moças portadoras do genótipo TT para o polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 apresentaram médias mais altas de colesterol total, LDL-c e triglicérides quando comparadas aos rapazes. Além disso, observou-se que aquelas portadoras do genótipo



TC+CC apresentaram médias mais elevadas de triglicérides que os rapazes. Nenhuma diferença entre os sexos foi verificada nas médias da lipemia sérica para as variantes alélicas *XbaI* do gene APOB.

Em relação à análise ajustada pelas variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 observou-se que filhos de pai com gordura corporal aumentada têm mais chance de apresentar concentrações reduzidas de HDL-c. Quanto a análise ajustada pelas variantes alélicas do polimorfismo *XbaI* do gene APOB, nenhuma associação foi verificada entre a lipemia sérica dos adolescentes com as variáveis independentes. De forma geral, os resultados do presente estudo não revelaram associação das variantes alélicas do polimorfismo -1131T>C do gene APOA5 e *XbaI* do gene APOB na lipemia sérica em adolescentes e seus pais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aalto-Setälä, K., Viikari, J., Akerblom, H.K., Kuusela, V. & Kontula, K. (1991). DNA polymorphisms of the apolipoprotein B and A-I/C-III genes are associated with variations of serum low density lipoprotein cholesterol level in childhood. *Journal of Lipid Research*, 32(9), 1477-1587
- Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance – AAHPERD. *Physical best*. Reston, VA: American Alliance for Health, Physical Education, Recreation and Dance, 1988.
- Al-Shehri, S.N., Saleh, Z.A., Salama, M.M. & Hassan, Y.M. (2004). Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. *Annal of Saudi Medicine*, 24(1): 6-8.
- Andersen, L.B., Wedderkopp, N., Hansen, H.S., Cooper, A.R. & Froberg, K. (2003). Biological cardiovascular risk factors cluster in Danish children and adolescents: the European Youth Heart Study. *Preventive Medicine*, 37: 363-367.
- Åstrand, P.O. & Rodhal, K. *Tratado de fisiologia do exercício*. 2. Ed. Rio de Janeiro: Ed. Interamericana, 1980.
- Bacha, F., Saad, R., Gungor, N. & Arslanian, S.A. (2004). Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care*, 27(2): 547-552.
- Baker, J.L., Olsen, L.W. & Sørensen, T.I.A. (2007). Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *The New England Journal of Medicine*, 357(23): 2329-2337.
- Balbani, A.P., Weber, S.A., Jair, C., Montovani, J.C. (2005). Update on obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia*, 71,74-80.
- Bao, W., Srinivasan, S.R., Valdez, R., Greenlund, K.J., Wattigney, W.A., & Berenson, G.S. (1997). Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease. The Bogalusa Heart Study. *Journal of the American Medical Association*, 278,1749-1754.
- Barbeau, P., Litaker, M.S., Woods, K.F., Lemmon, C.R., Humphries, M.C., Owens, S. & Gutin B. (2002). Hemostatic and inflammatory markers in obese youths: effects of exercise and adiposity. *Journal of Pediatrics*, 141: 415-420.

- Baroni, M., Berni, A., Roemo, S., Arca, M., Tesorio, T., Sorropago, G., Di Mario, U. & Galton, D.J. (2003). Genetic study of common variants at the apo E, apo AI, apo CII, apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD. *BMC Medicine*, 4: 8.
- Barter, P.J. & Rye, K.A. (1996). High density lipoproteins and coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 121: 1-12.
- Batista Filho, M. & Rissin, A. (2003). A transição nutricional no Brasil - tendências regionais e temporais. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(supl 1): 181-191.
- Beck, C.C., Lopes, A.S., Giuliano, I.C.B., & Borgatto, A.F. (2011). Cardiovascular risk factors in adolescents from a town in the Brazilian South: prevalence and association with sociodemographic variables. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 14, 36-49.
- Beckstead, J.A, Oda, M.N, Martin, D.D.O, Forte, T.M, Bielicki, J.K., Berger, T., Luty, R., Kay, C.M. & Ryan, R.O. (2003). Structure-function studies of human apolipoprotein A-V: a regulation of plasma lipid homeostasis. *Biochemistry*, 42(31), 9416-9423.
- Bentzen, J., Jorgensen, T., & Fenger, M. (2002). The effect of six polymorphisms in the apolipoprotein B gene on parameters of lipid metabolism in a Danish population. *Clinical Genetic*, 61(2), 126-134.**
- Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Cresanta, J.L., Foster, T.A. & Webber, L.S (1981). Dynamic changes of serum lipoproteins in children during adolescence and sexual maturation. *American Journal Epidemiology*, 113(2), 157-170.
- Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Bao, W., Newman, W.P., Tracy, R.E. & Wattigney, W.A. (1998). Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. Bogalusa Heart Study. *The New England Journal of Medicine*, 338, 1650-1656.
- Bohn, M. & Berg, K. (1994). The XbaI polymorphism at the apolipoprotein B locus and risk of atherosclerotic disease. *Clinical Genetics*, 46, 77-79.
- Boileau, R.A., Lohman, T.G. & Slaughter, M.H. (1985). Exercise and body composition in children and youth. *Scandinavian Journal of Sports Science*, 7, 17-27.

- Bouziotas, C., Koutedakis, Y., Nevill, A., Ageli, E., Tsigilis, N., Nikolaou, A. & Nakou, A. (2004). Greek adolescents, fitness, fat intake, activity, and coronary heart disease risk. *Archives of Disease Childhood*, 89, 41-44.
- Boyd, S., Koenigsberg, J., Falkner, B., Gidding, S., & Hassink, S. (2005). Effect of obesity and high blood pressure on plasma lipid levels in children and adolescents. *Pediatrics*, 116, 442-446.
- Bozza, R., Stabelini Neto, A., Ulbrich, A.Z., Vasconcelos, I.Q.A., Mascarenhas, L.P.G., Brito, L.M.S., Brito, L.M.S., & Campos, W. de. (2009). Waist circumference, body mass index and cardiovascular risk factors in adolescence. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 11(3), 286-291.
- Brandão, A.P., Brandão, A.A., Berenson, G.S., & Fuster, V. (2005). Síndrome metabólica em crianças e adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(2), 79-81.
- Bray, G.A., Jablonski, K.A., Fujimoto, W.Y., Barrett-Connor, E., Haffner, S., Hanson, R.L., Hill, J.O., Hubbard, V., Kriska, A., Stamm, E., Pi-Sunyer, F.X. & Diabetes Prevention Program Research Group. (2008). Relation of central adiposity and body mass index to the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87, 1212-1218.
- Brotons, C., Ribera, A., Perich, R.M., Abrodos, D., Magaña, P., Pablo, S., Terradas, D., Fernández, F. & Permanyer, G. (1998). Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis*, 139, 1-9.
- Brown, M.S. & Goldstein, J.L. (1979). Receptor mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proceedings of the National Academy Sciences*, 76, 3330-3337.
- Burke, V. (2006). Obesity in childhood and cardiovascular risk. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33, 831-837.
- Callaway, C.W., Chumlea, W.C., Bouchard, C., Himes, J.H., Lohman, T.G., Martin, A.D., Mitchell, C.D., Mueller, W.H., Roche, A.F. & Seefeldt, V.D. Circunferences. In. Lohman, T.G., Roche, A.F & Martorell, R., eds. Anthropometric standartization reference manual. Abridged Edition. Champaign, IL.: Human Kinetics Books, 1991.

- Campos, L.A, Leite, A.J.M, & Almeida, P.C. (2007). Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes escolares do município de Fortaleza, Brasil. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 7(2), 183-190.
- Carnethon, M.R., Gidding, S.S., Nehgme, R., Sidney, S., Jacobs, D.R. & Liu, K. (2003). Cardiorespiratory fitness in young adulthood and the development of cardiovascular disease risk factors. *The Journal of the American Medical Association*, 290(23), 3092-3100.
- Carnethon, M.R., Gulati, M. & Greenland, P. (2005). Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults. *The Journal of the American Association*, 294, 2981-2988.
- Carvalho, D.F., Paiva, A.A., Melo, A.S.O, Ramos, A.T., Medeiros, J.S., Medeiros, C.C.M. & Cardoso, M.A.A. (2007). Perfil lipídico e estado nutricional de adolescentes. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 10(4), 491-498.
- Cassani, R.S.L., Nobre, F., Pazin Filho, A., & Schmidt, A. (2009). Prevalência de fatores de risco cardiovascular em trabalhadores de uma indústria brasileira. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92,16-22.
- Cavalli, S.A., Hirata, M.H., Salazar, L.A., Diament, J., Forti, N., Giannini, S.D., Nakandakare, E.R., Bertolami, M.C. & Hirata, R.D. (2000). Apolipoprotein B gene polymorphisms: prevalence and impact on serum lipid concentrations in hypercholesterolemic individuals from Brazil. *Clinica Chimica Acta*, 302(1-2), 189-203.
- Chacra, A.P.M., Diament, J. & Forti, N.A. (2005). Classificação das dislipidemias. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo*, 6, 465-72.
- Chinn, S., & Rona, R.J. (2001). Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children, 1974-1994. *British medical journal*, 322, 24-26.
- Chiodini, B.D., Barlera, S., Franzosi, M.G., Beceiro, V.L., Inrona, M. & Tognoni, G. (2003). APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 167, 355-366.
- Cobayashi, F., Oliveira, F.L., Escrivão, M.A., Daniela, S., & Taddei, J.A. (2010). Obesity and cardiovascular risk factors in adolescents attending public schools. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95, 200-206.

- Cole, T.J., Bellizzi, M.C., Flegal, K.M. & Dietz, W.H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*, 320, 1240-1243.
- Cooper Institute for Aerobics Research (CIAR). The prudential FITNESSGRAM test administration manual. Dallas: Author; 1999.
- Crowe, T.C., Fontaine, H.L., Gibbons, C.J., Cameron-Smith, D. & Swinburn, B.A. (2004). Energy density of foods and beverages in the Australian food supply: influence of macronutrients and comparison to dietary intake. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(11), 1485-1491.
- Cysneiros, M. A. P. C. (1996). Obesidade na infância e adolescência. *Pediatria Moderna*; 32, 705-716.
- Davignon, J., Cohn, J.S., Mabile, L. & Bernier, L. (1999). Apolipoprotein E and atherosclerosis: insight from animal and human studies. *Clinica Chimica Acta*, 286(1-2), 115-143.
- Delghandi, M., Thangarajah, R., Nilsen, M., Grimsgaard, S., Bønaa, K.H., Tonstad, S. & Jørgensen, L. (1999). DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene (XbaI, EcoRI, and MspI RFLPs) in Norwegians at risk of atherosclerosis and healthy controls. *Acta Cardiologica*, 54(4), 215-225.
- Demerath, E.W., Sun, S.S., Rogers, N., Lee, M., Reed, D., Choh, A.C., Couch, W., Czerwinski, S.A., Chumlea, W.C., Siervogel, R.M. & Towne, B. (2007). Anatomical patterning of visceral adipose tissue: race, sex, and age variation. *Obesity*, 15, 2984-2993.
- Dorea, V. Ronque, E.R.V., Cyrino, E.S., Serassuelo Junior, H., Gobbo, L.A., Carvalho, F.O., Souza, C.F., Melo, J.C., Gaion, P.A. (2008). Aptidão física relacionada à saúde em escolares de Jequié, BA, Brasil. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 14(6), 494-499.
- Dutra, C. L., Araújo, C. L., & Bertoldi, A.D. (2006). Prevalência de sobrepeso em adolescentes: um estudo de base populacional em uma cidade no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(1),151-162.
- Dwyer, T., Iwane, H., Dean, K., Odagiri, Y., Shimomitsu, T., Blizzard, L., Srinivasan, S., Nicklas T, Wattigney, W., Riley, M., & Berenson, G. (1997). Differences in HDL cholesterol concentrations in Japanese, American and Australian children. *Circulation*, 96, 2830-2836.

- Eichner, J.E., Dunn, S.T., Perveen, G., Thompson, D.M., Stewart, K.E., & Stroehla, B.C. (2002). Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *American Journal of Epidemiology*, 155(6), 487-495.
- Endo, K., Yanagi, H., Araki, J., Hirano, C., Yamakawa-Kobayashi, K., & Tomura, S. (2002). Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren. *Human Genetics*, 111(6), 570-572.
- Enes, C., & Slater, B. (2010). Obesity in adolescence and its main determinants. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 13, 163-171.
- Escrivão, M. A. M. S., Oliveira, F. L. C., Taddei, J. A. A. C. & Ancona-Lopez, F. (2000). Obesidade exógena na infância e na adolescência. *Journal de Pediatria*; 76, S305-S310.
- Evans, D., Buchwald, A. & Beil, F.U. (2003). The single nucleotide polymorphism – 1131T>C in the apolipoprotein A5 (APOA5) gene is associated with elevated triglycerides in patients with hyperlipidemia. *Journal of Molecular Medicine*, 81(10), 645-654.
- Fernandes, R.A., Kawaguti, S.S., Agostini, L., Oliveira, A.R. de, Ronque, E.R.V., & Freitas Júnior, I.F. (2007). Prevalência de sobrepeso e obesidade em alunos de escolas privadas do município de Presidente Prudente – SP. *Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano*, 9(1), 21-27.
- Fischer, E.A. & Ginsberg, H.N. (2002). Complexity in the secretory pathways: the assembly and secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(20), 17377-17380.
- Fischer, E.A., Pan, M., Chen, X., Wu, X., Wang, H., Jamil, H., Sparks, J.D. & Williams, K.J. (2001). The triple threat to nascent apolipoprotein B: evidence for multiple, distinct degradative pathways. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(30), 27855-27863.
- Flouris AD, Canham CH, Faught BE, Klentrou P. (2007). Prevalence of cardiovascular disease risk in Ontario adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 92(6), 521-23.
- Fonseca, F.L., Brandão, A.A., Pozzan, R., Campana, E.M.G., Pizz, O.L., Magalhães, M.E.C., Freitas, E.V., & Brandã, A.P. (2010). Overweight and Cardiovascular Risk among Young Adults

- Followedup for 17 Years: The Rio de Janeiro Study, Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(2), 193-201.
- Foody, J. M., Sajjan, S. G., Hu, X. H., Ramey, D. R., Neff, D. R., Tershakovec, A. M., Tomassini, J. E., Wentworth, C. & Tunceli, K. (2010). Loss of early gains in low-density lipoprotein cholesterol goal attainment among high-risk patients. *Journal of Clinical Lipidology*; 4(2), 126-132.
- Forti N, Giannini, D., Diament, J., Issa, J., Fukushima, J., Dal Bó, C. & Barreto, A.C.P. (1996). Fatores de risco para doenças arterial coronariana em crianças e adolescentes filhos de coronariopatas jovens. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 66, 119-123.
- Fox, C.S., Massaro, J.M., Hoffmann, U., Pou, K.M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C., Vasan, R.M, Murabito, J.M., Meigs, J.B., Cupples, A., D'Agostino, R.B. & O'Donnell, C.J. (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116, 39-48.
- Franca, E., Alves, J.G.B. (2006). Dyslipidemia among adolescents and children from Pernambuco - Brazil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 87(6),661-665.
- Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz, W.H., Srinivasan, S.R. & Berenson, G.S. (2005). Relationship of childhood BMI to adult adiposity: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 115, 22-27.
- Freedman, D.S., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R., Berenson, G.S. (1999). The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 103, 1175-1182.
- Freedman, D.S., Khan, L.K., Dietz, W.H., Srinivasan, S.R., Bereson, G.S. (2001). Relation of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, 108(3), 712-810.
- Freedman, D. S., Patel, D. A., Srinivasan, S. R., Chen, W., Tang, R., Bond, M. G. & Berenson, G. S. (2008). The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *International Journal of Obesity*; 32, 749–56.
- Friedewald, W.T., Levy, R.I. & Fredrickson, D.S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma



- without use of preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18(6), 499-502.
- Gerber, Z.R.S., Zielinsky, P. (1997). Fatores de risco de aterosclerose na infância. Um estudo epidemiológico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 69(4), 231-236.
- Giuliano, I.C.B., Coutinho, M.S.S.A., Freitas, S.F.T., Pires, M.M.S., Zunino, J.N., Ribeiro, R.Q.C. (2005). Lípides séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC - Estudo Floripa Saudável 2040. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(2), 85-91.
- Glaner, M.F. (1998). Tendência secular do crescimento físico e índice de massa corporal em escolares. *Revista Mineira de Educação Física*, 6(2), 59-69.
- Glaner, M.F. (2005). Aptidão física relacionada à saúde de adolescentes rurais e urbanos em relação a critérios de referência. *Revista Brasileira de Educação Física e Esporte*, 19(1), 13-24.
- Goodman, E., & Whitaker, R.C. (2002). A prospective study of the role of depression in the development and persistence of adolescent obesity. *Pediatrics*, 109, 497-504.
- Goel, K., Thomas, R. J., Squires, R. W., Coutinho, T., Trejo-Gutierrez, J. F., Somers, V. K., Miles, J. M. & Lopez-Jimenez, F. (2011). Combined effect of cardiorespiratory fitness and adiposity on mortality in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 161(3), 590-597.
- Gordon, T., Castelli, W.P., & Hjortland, M.C. (1997). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *American Journal of Medicine*, 62, 707-714.
- Grallert, H., Sedlmeier, E.M., Huth, C., Kolz, M., Heid, I.M., Meisinger, C., Herder, C., Strassburger, K., Gehringer, A., Haak, M., Giani, G., Kronenberg, F., Wichmann, H.E., Adamski, J., Paulweber, B., Illig, T. & Rathmann, W. (2007). APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians. *Journal of Lipid Research*, 48, 2614-2621.
- Grillo, L.P., Crispim, S.P., Siebert, A.N., Andrade, A.T.W., Rossi, A. & Campos, I.C. (2005). Perfil lipídico e obesidade em escolares de baixa renda. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 8(1), 75-81.
- Guardiola, M., Ferré, R., Salazar, J., Alonso-Villaverde, C., Coll, B., Parra, S., Masana, L., & Ribalta, J. (2006). Protease inhibitor-

- associated dyslipidemia in HIV-infected patients is strongly influenced by the APOA5-1131T->C gene variation. *Clinical Chemistry*, 52(10), 1914-1919.
- Guedes, D.P., Guedes, J., Barbosa, D.S. & Oliveira, J.A. (2002). Atividade física habitual e aptidão física relacionada à saúde em adolescentes. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, 10(1), 13-21.
- Guedes, D.P., Guedes, J.E.R.P., Barbosa, D.S. & Oliveira, J.A. (2002). Aptidão física relacionada à saúde e fatores de risco predisponentes às doenças cardiovasculares em adolescentes. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*, 2(5), 31-46.
- Guedes, D.P., Guedes, J.E.R.P., Barbosa, D.S., & Oliveira, J.A. (2006). Fatores de risco predisponentes às doenças cardiovasculares em adolescentes: indicadores biológicos e comportamentais. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, 86(6), 439-50.
- Guglielmi, O., Sánchez, A. I., Jurado-Gámez, B., Buéla-Casal, G. & Bardwell, W. A. (2011). Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Revista de Neurologia*, 52(9), 515-521.
- Gunnell, D.J., Frankel, S.J., Nanchahal, K., Peters, T.J. & Davey-Smith, G. (1998). Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd-Orr cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 1111-1118.
- Gyarfas, I., Keltai, M., & Salim, Y. (2006). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries in a case-control study based on the INTERHEART study. *Orv Hetil*; 147(15),675-686.
- He, Q. Q., Wong, T. W., Du, L., Jiang, Z. Q., Yu, T. S., Qiu, H., Gao, Y., Liu, W. J. & Wu, J. G. (2011). Physical activity, cardiorespiratory fitness, and obesity among Chinese children. *Preventive Medicine*, 52(2), 109-113.
- Hooper, C.A., Gruber, M.B., Munoz, K.D., Macconnie, S.E., Pflingston, Y.M. & Nguyen, K. (2001). Relationship of blood cholesterol to body composition, physical fitness, and dietary intake measures in third-grade children and their parents. *Research Quarterly for Exercise & Sport*, 72(2), 182-188.
- Hu, P., Qin, Y.H., Jing, C.X., Lu, L., Hu, B. & Du, P.F. (2009). Effect of apolipoprotein B polymorphism on body mass index, serum protein

- and lipid profiles in children of Guangxi, China. *Annals of Human Biology*, 36(4), 411-420.
- Hubáček, J.A., Adámková, V., Vrablík, M., Kadlecová, M., Zicha, J., Kunes, J., Pitha, J., Suchánek, P. & Poledne, R. (2009). Apolipoprotein A5 in health and disease. *Physiological Research*, 58(suppl.2), 101-109.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamento familiares 2002-2003: antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil. Rio de Janeiro; 2006.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil. Rio de Janeiro; 2010
- Janssen, I. & Cramp, W.C. (2007). Cardiorespiratory fitness is strongly related to the metabolic syndrome in adolescents. *Diabetes Care*, 30(8), 2143-2144.
- Janz, K.F., Dawson, J.D., & Mahoney, L.T. (2002). Increases in physical fitness during childhood improve cardiovascular health during adolescence: the Muscatine study. *International Journal of Sports Medicine*, 23(suppl.), 15-21.
- Johnson, M.S., Figueroa-Colon, R., Herd, S.L., Fields, D.A., Sun, M., Hunter, G.R. & Goran, M.I. (2000). Aerobic fitness, not energy expenditure, influences subsequent increase in adiposity in black and white children. *Pediatrics*, 106(4), E50.
- Kac, G. & Velásquez-Meléndez, G. (2003). A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. *Cadernos de Saúde Pública*, 19, 4-5.
- Kao, J.T., Wen, H.C., Chien, K.L., Hsu, H.C. & Lin, S.W. (2003) A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Human Molecular Genetics*, 12 (19), 2533–2539.
- Katzmarzyk, P.T., Srinivasan, S.R., Chen, W., Malina, R.M., Bouchard, C. & Berenson, G.S. (2004). Body Mass Index, Waist Circumference, and Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors in a Biracial Sample of Children and Adolescents. *Pediatrics*, 114, 198-205.

- Kim, H.M., Park, J., Kim, H.S., Kim, D.H. & Park, S.H. (2006). Obesity and cardiovascular risk factors in Korean children and adolescents aged 10–18 years from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 1998 and 2001. *American Journal of Epidemiology*, 164(8), 787–793.
- Komurcu-Bayrak, E., Onat, A., Poda, M., Humphries, S.E., Palmen, J., Guclu, F., Can, G. & Erginel-Unaltuna, N. (2008). Gendermodulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) - 1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46, 778–784.
- Koutedakis, Y., Bouziotas, C., Flouris, A.D. & Nelson, P.N. (2005). Longitudinal modeling of adiposity in periadolescent Greek schoolchildren. *Medicine and Science Sports in Exercise*, 37, 2070–2074.
- Kupard, A.V. & Muthayya, S. & Vaz, M. (2005). Consequences of inadequate food energy and negative energy balance in human. *Public health nutrition*, 8 (7 Suppl), 1053-1076.
- Kwiterovich, P.O., Barton, B.A., McMahon, R.P., Obarzanek, E., Hunsberger, S., Simons-Morton, D., Kimm, S.Y.S., Friedman, L.A., Lasser, N., Robson, A., Lauer, R., Stevens, V., Van Horn, L., Gidding, S., Snetselaar, L., Hartmuller, V.W., Greenlick, M., & Franklin Júnior, F. (1997). Effects of diet and sexual maturation on low-density lipoprotein cholesterol during puberty: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation*, 96, 2526-2533.
- Laaksonen, D.E., Lakka, H.M., Salonen, J.T., Niskanen, L.K., Rauramaa, R. & Lakka, T.A. (2002). Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 25(9), 1612-1618.
- Lai, C.Q., Tai, E.S., Tan, C.E., Cutter, J., Chew, S.K., Zhu, Y.P., Adiconis, X. & Ordovas JM. (2003). The APOA5 locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore. *Journal of Lipid Research*, 44(12), 2365-2373.
- Lee, K.W., Ayyobi, A.F., Frohlich, J.J., & Hill, J.S. (2004). APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL

- cholesterol and FERHDL but is not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 176(1), 165-72.
- Livingstone, M.B. (2001). Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutrition*, 4(1A), 109-116.
- Lobelo, F., Pate, R. R., Dowda, M., Liese, A. D. & Daniels. S. R. (2010). Cardiorespiratory fitness and clustered cardiovascular disease risk in U.S. adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 47(4), 352-359.
- Lohman, T.G. (1992). Advances in body composition assessment. Monograph Number 3. Champaign: Human Kinetics Publishers.
- Luiz, R.R. & Magnanini, M.M.F. (2000). A lógica da determinação do tamanho da amostra em investigações epidemiológicas. *Cadernos de Saúde Coletiva*, 8, 9-28.
- Lynch, J., Helmrich, S.P., Lakka, T.A., Kaplan, G.A., Cohen, R.D., Salonen, R. & Salonen, J.T. (1996). Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men. *Archives of International Medicine*, 12, 1307-1314.
- Maász, A., Kisfali, P., Horvatovich, K., Mohás, M., Markó, L., Csöngéi, V., Faragó, B., Járomi, L., Magyar, L., Sáfrány, E., Sipeky, C., Wittmann, I. & Melegh, B. (2007) Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathology Oncology Research*, 13, 243-247.
- Maffei, C. (2000). A etiology of overweight and obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 159(suppl.), 35-44.
- Manfro WC, Marques G, Goldim, J.R, Freitas, F.M., Hemb, R., Azevedo, D.F. & Faraco, E.Z (1982). Correlação entre a extensão da aterosclerose coronária e a dislipidemia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 39(1), 15-19.
- Manios, Y., Yiannakouris, N., Papoutsakis, C., Moschonis, G., Magkos, F., Skenderi, K. & Zampelas, A. (2004). Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *American Journal of Human Biology*, 16(6), 639-647.
- Mansur, A.P., Mattar, A.P.L, Rolim, A.L., Yoshi, F.R., Marin, J.F.G., César, L.A.M & Ramires, J.A.F. (2003). Distribuição dos Fatores de Risco em Pais e Irmãos de Pacientes com Doença Arterial

- Coronariana Precoce. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 80(6), 579-581, 2003
- Marins, V.M., Almeida, R.M., Pereira, R.A., & Sichieri, R. (2007). The association between socioeconomic indicators and cardiovascular disease risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Biosocial Science*, 39, 221-229.
- Matsudo, S.M., & Matsudo, V.K. (1994). Self-assessment and physician assessment of sexual maturation in Brazilian boys and girls: concordance and reproducibility. *American Journal of Human Biology*, 6, 451-455.
- McGill, H.C., McMahan, J.C.A., Herderick, E.F., Malcom, G.J., Tracy, R.E. & Strong, J.P. (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72, 1307-1315.
- McMahan, C.A., Gidding, S.S., Malcom, G.T., Tracy, R.E., Strong, J.P., McGill Júnior, H.C. (2006). Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*, 118(4), 1447-1455.
- Mendes, M.J.F.L., Alves, J.G.B., Alves, A.V., Siqueira, P.P. & Freire, E.F.C. (2006). Associação de fatores de risco para adolescentes e seus pais. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 6, 549-554.
- Mendes, G.A., Martinez, T.L., Izar, M.C, Amancio, O.M., Novo, N.F., Matheus, S.C., Bertolami, M.C. & Fonseca, F.A.H. (2006). Perfil lipídico e efeitos da orientação nutricional em adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 86(5), 361-365.
- Mendonça, C.P. & Anjos, L.A. (2004). Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 20 (3), 698-709.
- Mond, J., van den Berg, P., Boutelle, K., Hannan, P. & Neumark-Sztainer, D. (2011). Obesity, body dissatisfaction, and emotional well-being in early and late adolescence: findings from the project EAT study. *Journal of Adolescent Health*, 48(4), 373-378.
- Monteiro, C.A., Benicio, M.H.D., Konno, S.C., Silva, A.C.F., Lima, A.L.L. & Conde, W.L. (2009). Causas do declínio da desnutrição

- infantil no Brasil, 1996-2007. *Revista de Saúde Pública*, 43(1), 35-43
- Moura, E.C., de Castro, C.M., Mellin, A.S. & de Figueiredo, D.B. (2000). Perfil lipídico em escolares de Campinas,SP,Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 34 (5), 499-505.
- Nabika, T., Nasreen, S., Kobayashi, S. & Masuda, J. (2002). The genetic effect of the apoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese. *Atherosclerosis*, 165(2), 201-204.
- Navab, M., Hama, S.Y., Anantharamaiah, G.M., Hassan, K., Hough, G.P., & Watson, A.D. (2000). Normal high-density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *The Journal of Lipid Research*, 41, 1495-1508.
- Ness, A. (2004). The Avon longitudinal study of parents an children (ALSPAC) – a resource for the study of environmental determinants of childhood obesity. *European Journal of Endocrinology*, 151, U141-U149.
- Neutzling, M.B., Taddei, J.A.A.C., Rodrigues, E.M., Sigulem, D.M. (2000). Overweight and obesity in Brazilian adolescents. *International Journal of Obesity*, 24(7), 869-894.
- Nielsen, G.A. & Andersen, L.B. (2003). The association between high blood pressure, physical fitness, and body mass index in adolescents. *Preventive Medicine*, 36, 229-234.
- O'Brien, P. J., Alborn, W.E., Sloan, J.H., Ulmer, M., Boodhoo, A., Knierman, M.D., Schultze, A.E. & Konrad, R.J. (2005). The novel apolipoprotein A5 is preset in human seum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clinical Chemistry*, 51(2), 351-359.
- Ogden, C.L., Carroll, M.D., & Flegal, K.M. (2008). High body mass index for age among US children and adolescents, 2003-2006. *Journal of the American Medical Association*, 299(20), 2401-2405.
- Olofsson, S.O. (2005). ApoA-V: the regulation of a regulator of plasma triglycerides. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(6). 1097-1099.
- Park, J., Hilmers, D.C., Mendoza, J.A., Stuff, J.E., Liu, Y., Nicklas, T.A. (2010) Prevalence of metabolic syndrome and obesity in adolescents aged 12 to 19 years: comparison between the United

- States and Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 25(1), 75-82.
- Pashankar, D.S. & Loening-Baucke, V. (2005). Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an Academic Medical Center. *Pediatrics*, 116, 377-380.
- Pate, R.R., Wang, C.Y., Dowda, M., Farrell, S.W., O'Neill, J.R. (2006). Cardiorespiratory fitness levels among US youth 12 to 19 years of age: findings from the 1999-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 160(10), 1005-1012.
- Paula, R.S, Souza, V.N., Benedet, A.L., Souza, E.R, Toledo, J.O., Moraes, C.F., Gomes, L., Alho, C.S., Córdova, C. & Nóbrega, O.T. (2010). Dietary fat and apolipoprotein genotypes modulate plasma lipoprotein levels in Brazilian elderly women. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 337, 307-315
- Peacock, R., Dunning, A., Hamsten, A., Tornvall, P., Humphries, S. & Talmud, P. (1992). Apolipoprotein B gene polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals. *Atherosclerosis*, 92 (2-3), 151-164.
- Pelegri, A. & Petroski, E.L. (2007). Excesso de peso em adolescentes: prevalência e fatores associados. *Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde*, 12(3), 45-53.
- Pelegri, A., Silva, D.A.S., Petroski, E.L., & Glaner, M.F. (2010). Estado nutricional e fatores associados em escolares domiciliados na área rural e urbana. *Revista Nutrição*, 23(5), 839-846.
- Pellanda, L.C., Echenique, L., Barcellos, L.M.A., Maccari, J., Borges, F.K. & Zen, B.L. (2002). Doença cardíaca isquêmica: a prevenção inicia durante a infância. *Jornal de Pediatria*, 78(2), 91-96.
- Pellanda, L.C., Echenique, L., Barcellos, L.M.A., Maccari, J., Borges, F.K., & Zen, B.L. (2002). Ischemic heart disease: prevention should Begin in childhood. *Journal of Pediatric*, 78, 91-115.
- Pennacchio, L.A., Olivier, M., Hubacek, J.A., Cohen, J.C., Cox, D.R., Fruchart, J.C., Krauss, R.M., & Rubin, E.M. (2001). An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*, 294(5540), 169-173.
- Pennacchio, L.A., Olivier, M., Hubacek, J.A., Krauss, R.M., Rubin, E.M. & Cohen, J.C. (2002). Two independent apolipoprotein A5



- haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Human Molecular Genetics*, 11(24), 3031-3038.
- Pereira, A., Guedes, A.D., Verreschi, I.T.N., Santos, R.D. & Martinez, T.L.R. (2009). A obesidade e sua associação com os demais fatores de risco cardiovascular em escolares de Itapetininga, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(3), 253-260.
- Petroski, E. L. (2007). *Antropometria: técnicas e padronizações*. Blumenau: Nova Letra.
- Petroski, E.L. & Pelegrini, A. (2009). Associação entre o estilo de vida dos pais e a composição corporal dos filhos adolescentes. *Revista Paulista de Pediatria*, 27(1): 48-52.
- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD. Ranking do índice de desenvolvimento municipal dos municípios do Brasil. Disponível em: <http://www.pnud.org.br/atlas/tabelas/index.php>. Acesso em: 11 mar. 2009.
- Ramos, A.M.P.P., & Barros Filho, A.Z. (2003). Prevalência da Obesidade em Adolescentes de Bragança Paulista e Sua Relação com a Obesidade dos Pais. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 47(6), 663-668.
- Renges, H.H., Peacock, R., Dunning, A.M., Talmud, P. & Humphries, S.E. (1992). Genetic relationship between the 3'-VNTR and diallelic apolipoprotein B gene polymorphisms: haplotype analysis in individuals of European and south Asian origin. *Annals of Human Genetics*, 56(Pt 1), 11-33.
- Rennie, K.L., Johnson, L. & Jebb, S.A. (2005). Behavioral determinants of obesity. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(2), 343-358.
- Repetto, G., Rizzolli, J. & Bonatto, C. (2003). Prevalência, riscos e soluções na obesidade e sobrepeso: here, there & everywhere. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 47(2), 633-635.
- Ribalta, J., Figuera, L., Fernández-Ballart, J., Vilella, E., Cabezas, M.C., Masana, L., & Jovem, J. (2002). Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia. *Clinical Chemistry*, 48(9), 1597-1600.

- Ribas, A.S., & Silva, L.C.S. (2009). Dyslipidemia in Schoolchildren from Private Schools in Belém. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 92(6),446-451.
- Ribeiro, R.Q.C., Lotufo, P.A., Lamounier, J.A., Oliveira, R.G., Soares, J.F., & Botter, D.A. (2006). Fatores adicionais de risco cardiovasculares associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes. O estudo do coração de Belo Horizonte. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 86(6), 408-418.
- Romaldini, C.C., Issler, H., Cardoso, A.L., Diament, J. & Forti, N. (2004). Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. *Jornal de Pediatria*, 80(2), 135-140.
- Romanzini, M., Reichert, F.F., Lopes, A.S., Petroski, E.L., & Farias Júnior, J.C. (2008). Prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes. *Cadernos de Saúde Pública*, 24(11), 2573-2581.
- Romero-Velarde, E., Campollo-Rivas, O., Celis de la Rosa, A., Vásquez-Garibay, E.M., Castro-Hernández, J.F. & Cruz-Osorio, R.M. (2007). Risk factors for dislypidemia in obese children and adolescents. *Salud Pública de México*, 49(2), 103-108.
- Ronque, E.R.V., Cyrino, E.S., Dórea, V., Serassuelo Júnior, H., Galdi, E.H.G. & Arruda, M. (2007). Diagnóstico da aptidão física em escolares de alto nível socioeconômico: avaliação referenciada por critérios de saúde. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13(2), 71-76.
- Ross, R. & Katzmarzyk, P.T. (2003). Cardiorespiratory fitness is associated with diminished total and abdominal obesity independent of body mass index. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27, 204-210.
- Rowlands A.V., Eston, R.G. & Ingledeew, D.K. (1999). Relationship between activity levels, aerobic fitness, and body fat in 8- to 10-year-old children. *Journal of Applied Physiology*, 86, 1428-1435.
- Ruam, H. & Lodish, H.F. (2003). Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 14(5), 447-455.
- Lima, S.C.V.C, Lyra, C.O., Pinheiro, L.G.B, Azevedo, P.R.M., Arrais, R.F & Pedrosa, L.F.C. (2011). Association between dyslipidemia and anthropometric indicators in adolescents. *Nutrition Hospitalia*, 26, 304-310.

- Santos DR. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2001; 77(supl. 3), 1-48.
- Santos, R.D. & Spósito, A.C. (2002). Alterações do metabolismo lipídico no excesso de peso e obesidade. In: Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 78(Supl 1), 1-14.
- Schaap, F. G., Rensen, P.C., Voshol, P.J., Vrins, C., van der Vliet, H.N., Chamuleau, R.A.F.M., Havekes, L.M., Groen, A.K. & van Dijk, K.W. (2004). ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(27), 27941-27947.
- Schofeld-Warden, N., Warden, C.H. (1977). Obesidade pediátrica: uma visão global da etiologia e do tratamento. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*, 2, 346-66.
- Schwandt, P., Bertsch, T. & Haas, G.M. (2010). Anthropometric screening for silent cardiovascular risk factors in adolescents: The PEP Family Heart Study. *Atherosclerosis*, 4: [Epub ahead of print]
- Seki, M., Bonametti, A.M., Matsuo, T., Seki, M.O., Andreghetti, M.R. & Carrilho, A.J.F. (2006). Avaliação dos intervalos de referência de lípidos e lipoproteínas para crianças e adolescentes: associação das dislipidemias e sobrepeso em escolares de 4 a 19 anos de idade de Maracá (São Paulo). *Journal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 42(4), 265-270.
- Serdula, M.K., Ivery, D., Coates, R.J., Freedman, D.S., Williamson, D.F. & Byers, T. (1993). Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Preventive Medicine*, 22, 167-177.
- Shepherd, J., Cobbe, S.M., Ford, I., Isles, C.G., Lorimer, A.R., MacFarlane, P.W., Mckillop, J.H., & Packard, C. (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland coronary prevention study group. *The New England Journal of Medicine*, 333(20), 1301-1307.
- Silva, D. A., Pelegrini, A., Silva, J. M. & Petroski, E. L. (2011). Epidemiology of abdominal obesity among adolescents from a

- Brazilian State Capital. *Journal of Korean Medical Science*, 26(1), 78-84.
- Singh, R., Bhansali, A., Sialy, R., & Aggarwal, A. (2007). Prevalence of metabolic syndrome in adolescents from a north Indian population. *Diabetic Medicine*, 24(2), 195-199.
- Silva, D. A. S., Pelegrini, A, Silva, J. M. F. L & Petroski, E. L. (2011). Epidemiology of whole body, peripheral, and central adiposity in adolescents from a Brazilian state capital. *Eur J Pediatr*, 19 [Ahead of Print].
- Sniderman, A., Shapiro, S., Marpole, D., Skinner, B., Teng, B. & Kwiterovich, P.O. (1980). Association of coronary atherosclerosis with hyperapobetalipoproteinemia [increased protein but normal cholesterol levels in human plasma low density (beta) lipoproteins]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 77(1), 604-608.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC. (2001) III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretrizes de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Dislipidemias. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 77(supl III), 1-48.
- Sociedade Brasileira De Cardiologia – SBC. (2005). Departamento de Aterosclerose et al. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 85(supl.6).
- Srinivasan, S.R., Bao, W., Attigney, W.A., & Berenson, G.S. (1996). Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 45(2), 235-240.
- Srinivasan, S.R., Bao, W., Berenson, G.S. (1993). Coexistence of increased levels of adiposity, insulin, and blood pressure in a young adult cohort with elevated very low-density lipoprotein cholesterol: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, 42(2), 170-176.
- Stabelini Neto, A., Bozza, R., Ulbrich, A.Z., Vasconcelos, I.Q., Mascarenhas, L.P.G., Boguszewski, M.C.S. & Campos, W. (2008). Fatores de risco para aterosclerose associados à aptidão cardiorrespiratória e ao IMC em adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(6): 1024-1030.

- Strong, J.P., Malcom, G.T., McMahan, C.A., Tracy, R.E., Newman, W.P., Herderick, E.E., & Cornhill, J.F. (1999). Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *Journal of the American Medical Association*, 281(8), 727-735.
- Strutzenberger, G., Richter, A., Schneider, M., Mündermann, A. & Schwameder, H. (2011). Effects of obesity on the biomechanics of stair-walking in children. *Gait Posture*, 34(1), 119-125.
- Suñé, F.R., Dias-Da-Costa, J.S., Olinto, M.T.A., & Pattussi, M.P. (2007). Prevalência e fatores associados para sobrepeso e obesidade em escolares de uma cidade no Sul do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(6), 1361-71.
- Tahri-Daizadeh, N., Tregouet, D.A., Nicaud, V., Poirier, O., Cambien, F & Tiret, L. (2004). Exploration of multilocus effects in a highly polymorphic gene, the apolipoprotein (APOB) gene, in relation to plasma apoB levels. *Annals of Human Genetics*, 68(Pt 5), 405-418.
- Tanner, J.M. Growth and adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1962.
- Thomas, J.R. & Nelson, J.K. (2002). *Métodos de pesquisa em atividade física*. Porto Alegre: Artmed.
- Twisk, J.W.R., Kemper, H.C.G., & van Mechelen, W. (2002). The relationship between physical fitness and physical activity during adolescence and cardiovascular disease risk factors at adult age. The Amsterdam growth and health longitudinal study. *International Journal of Sports Medicine*, 23, 8-14.
- Tybjærge-Hansen, A., Nordestgaard, B.G., Gerdes, L.U. & Humphries, S.E. (1991). Variation of apolipoprotein B gene is associated with myocardial infarction and lipoprotein levels in Danes. *Atherosclerosis*, 89(1), 69-81.
- van der Vliet, H.N., Sammels, M.G., Leegwater, A.C., Levels, J.H.M., Reitsma, P.H., Boers, W., & Chamuleau, R.A.F.M. (2001). Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *The Journal of Biologic Chemistry*, 276(48), 44512-44520.
- Vasques, D.G., Silva, K.S. & Lopes, A.S. (2007). Aptidão cardiorrespiratória de adolescentes de Florianópolis, SC. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 13(6), 376-380.

- Veiga, G.V., Cunha, A.S., & Sichieri, R. (2004). Trends in overweight among adolescents living in the poorest and richest regions of Brazil. *American Journal of Public Health, 94*, 1544-1548.
- Wang, Y., Monteiro, C. & Popkin, B.M. (2002). Trends of obesity and underweight in older children and adolescent in the United States, Brazil, China and Russia. *The American journal of clinical nutrition, 75* (6): 971-977.
- Wang, Y., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Willett, W.C. & Hu, F.B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *American Journal of Clinical Nutrition, 81*(3), 555-563.
- Wannamethee, G. & Shaper, A.G. (1992). Physical activity and stroke in British middle-aged men. *British Medical Journal, 304*, 597-601.
- Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman, M.Z., Gibbons, L.W., Paffenbarger, R.S. & Blair, S.N. (1999). Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *The Journal of the American Medical Association, 282*, 1547-1553.
- Weinberg, R.B., Cook, V.R., Beckstead, J.A., Martin, D.D.O., Gallagher, J.W., Shelness, G.S. & Ryan, R.O. (2003). Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *The Journal of Biological Chemistry, 278*(36), 34438-34444.
- Weiss, R., Dziura, J., Burgert, T.S., Tamborlane, W.V., Taksali, S.E., Yeckel, C.W., Allen, K., Lopes, M., Savove, M., Morrison, J., Sherwin, R.S., & Caprio, S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *The New England Journal of Medicine, 350*(23), 2362-2374.
- Whitaker, R.C., Wright, J.A., Pepe, M.S., Seidel, K.D. & Dietz, W.H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *The New England Journal of Medicine, 337*, 869-873.
- Whitfield, A.J., Marais, A.D., Robertson, K., Barrett, P.H., van Bockxmeer, F.M. & Burnett, J.R. (2003). Four novel mutations in APOB causing heterozygous and homozygous familial hypobetalipoproteinemia. *Human Mutation, 22*(2), 178.
- WHO, *World Health Organization* (1995). Physical status: use and interpretation of anthropometry. Geneva.

- WHO, *World Health Organization*. (2000). Obesity. Preventing and managing the global epidemic: WHO technical report series, 894. Geneva.
- WHO, *World Health Organization*. (2006). Obesity and overweight. Fact sheet n° 311 2006.
- Yamada, Y., Kato, K., Hibino, T., Yokoi, K., Matsuo, H., Segawa, T., Watanabe, S., Ichihara, S., Yoshida, H., Satoh, K. & Nozawa Y. (2007). Prediction of genetic risk for metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 191, 298–304.
- Yang, C.Y., Chen, S., Gianturco, S.H., Bradley, W.A., Sparrow, J.T., Tanimura, M., LI, W., Sparrow, D.A., Deloof, H. Rosseneu, M., Lee, F., Gu, Z., Gotto, A.M. & Chan, L. (1986). Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature*, 323(6090), 738-742.
- Zieske, A.W., Malcom, G.T., Strong, J.P. (2002). Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY. *Molecular Medicine & Pediatric Pathology*, 21(2),213-237.





## **APÊNDICES**



## APÊNDICE 1 - CARTA CONVITE AOS PAIS

Senhores pais.

Eu, Profa. Dra. Maria Fátima Glaner, da Universidade Católica de Brasília, lhes convido a participar de um estudo que tem por objetivo verificar a associação entre os genótipos das ApoA-V e ApoB, perfil lipídico, gordura corporal e aptidão cardiorrespiratória em pais e filhos. A pesquisa também tentará identificar no sangue, a existência de um fator hereditário (que passa de pai para filho) que pode favorecer o aumento do colesterol e dos triglicerídeos, e consequentemente, leva a um maior risco de desenvolvimento de doenças do coração.

Para a realização do estudo é necessário a participação de adolescentes com idades de 11 e 18 anos, juntamente com seus respectivos pais. Os que se voluntariarem terão de doar uma pequena amostra de sangue para medir o colesterol e os triglicerídeos. Para isso, todos os voluntários devem estar em jejum de 12h. A coleta de sangue, tanto do adolescente, quanto de seus pais, será realizada na própria escola por uma enfermeira ou um farmacêutico. Serão utilizados materiais descartáveis para cada pessoa. O sangue será retirado em uma das veias na dobra do braço. No dia da coleta de sangue será informado na hora o valor da glicemia (taxa de açúcar no sangue: indica se tem risco para diabetes). Além da coleta de sangue, também será medido o peso, altura e a gordura corporal. Todas estas medidas são feitas rapidamente. Seus filhos ainda participarão de teste físico de correr/caminhar 1600m, durante as aulas de Educação Física na escola.

A qualquer momento vocês e seus filhos poderão desistir da coleta de sangue e da sua participação na pesquisa sem nenhum prejuízo ou recriminação. No entanto, como é necessário a amostra de sangue do pai, mãe e de pelo menos um filho(a), se um destes decidir não participar, infelizmente não será colhido o sangue dos demais, porque fugirá ao objetivo do estudo.

Após serem coletados todos os dados, e terminadas todas as análises, serão entregues os resultados para cada família participante, se assim for o desejo de cada um. Também serão oferecidas explicações sobre o que significam os resultados e quais as mudanças no estilo de vida são aconselháveis em caso de resultados ruins.

Gostaria que confirmassem o interesse em participar da pesquisa. Para tanto, escrever os nomes completos e devolver esta carta na secretaria da escola.

Pai: \_\_\_\_\_

Mãe: \_\_\_\_\_

Filho(a) 1: \_\_\_\_\_

Filho(a) 2: \_\_\_\_\_

Filho(a) 3: \_\_\_\_\_

Filho(a) 4: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pai ou Mãe: \_\_\_\_\_

Pai e Mãe marquem um ( X ) do lado do dia da semana preferido para fazer a coleta de sangue. Depois coloque o horário de preferência. **LEMBREM-SE, DEVE SER OBEDECIDO O JEJUM DE 12h.** O jejum é somente de alimentos. Água pode ser bebida normalmente.

Para a coleta de sangue o filho deve estar acompanhado do respectivo pai ou mãe.

PAI	Horário	MÃE	Horário
2ª feira ( )		2ª feira ( )	
3ª feira ( )		3ª feira ( )	
4ª feira ( )		4ª feira ( )	
5ª feira ( )		5ª feira ( )	
6ª feira ( )		6ª feira ( )	
Sábado ( )		Sábado ( )	
Domingo ( )		Domingo ( )	

**Agradeço a colaboração!**

Maria Fátima Glaner

## **APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Pais)**

Esta pesquisa que tem como objetivo verificar a associação entre os genótipos das ApoA-V e ApoB, perfil lipídico, gordura corporal e aptidão cardiorrespiratória em pais e filhos. Para tanto, cada voluntário deverá:

1) comparecer ao local pré-estabelecido para que seja medida sua altura, peso corporal, e espessura de dobras cutâneas;

2) permitir à retirada de uma pequena quantidade de sangue (cerca de 6mL) na veia do braço. A coleta do sangue será feita por profissionais experientes e autorizados pelo Conselho Regional de Farmácia ou de Enfermagem.

Como benefícios, os participantes do estudo receberão os seus resultados, se assim desejarem, para o bom colesterol, mau colesterol, triglicerídeos, além do percentual de gordura, assim como se ocorre ou não a presença da referida alteração genética.

Cada voluntário receberá somente os seus resultados, sem nenhum custo. Com isso, em hipótese alguma uma família poderá receber os resultados de outra. Na publicação do estudo em revistas científicas os resultados serão informados como médias do grupo, sem mencionar nomes ou dar pistas a quem eles pertencem. Os prontuários arquivados que ligam os dados a pessoa voluntária somente será acessível aos pesquisadores envolvidos.

Estou ciente que no provável caso de mal estar ou qualquer problema resultante da minha participação nesse estudo, o tratamento emergencial será feito pelos profissionais que estarão realizando a coleta de sangue.

Todos os procedimentos serão cercados de cuidados para garantir a total segurança de todos os voluntários. Posteriormente as análises sanguíneas, o restante da amostra do sangue coletado será eliminado, de acordo com o procedimento padrão do laboratório.

O seu consentimento de participação poderá ser retirado a qualquer hora e sem preconceito ou penalidade. Todas as possíveis dúvidas serão respondidas com satisfação pelos pesquisadores envolvidos.

Eu li e entendi todas as informações contidas neste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento a minha participação legal de livre e espontânea vontade bem como autorizo a utilização destes dados em publicações científicas. Autorizo também o armazenamento da amostra de DNA extraído do meu sangue para uso em

futuras pesquisas que envolvam a análise de outros polimorfismos genéticos associados aos fatores de risco cardiovascular.

Saudades, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009.

---

Nome completo do voluntário

Declaro, que após ser esclarecido pelo pesquisador a respeito do estudo, consinto voluntariamente em participar.

---

Assinatura do voluntário

Assinale com um “X” conforme sua vontade:

- desejo receber os resultados dos exames  
 NÃO desejo receber os resultados dos exames

***Declaração do pesquisador***

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.

---

Profa. Dra. Maria Fátima Glaner

**Contato: Maria Fátima Glaner**

Universidade Católica de Brasília

QS. 07, Lt. 01, EPCT. Águas Claras, Brasília – DF. CEP: 1996-700

E-mail: [mfglaner@ucb.br](mailto:mfglaner@ucb.br)

Fone: (61) 3356 9350.

### **APÊNDICE 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Filhos)**

Esta pesquisa que tem como objetivo verificar a associação entre os genótipos das ApoA-V e ApoB, perfil lipídico, gordura corporal e aptidão cardiorrespiratória em pais e filhos. Para tanto, cada voluntário deverá:

1) comparecer ao local pré-estabelecido para que seja medida sua altura, peso corporal, e espessura de dobras cutâneas, além de responder a alguns questionários sobre seus hábitos;

2) permitir à retirada de uma pequena quantidade de sangue (cerca de 6 mL) na veia do braço. A retirada do sangue será feita por profissionais experientes e autorizados pelo Conselho Regional de Farmácia ou de Enfermagem.

3) participar de teste físico de correr/caminhar 1600m.

Como benefícios os participantes do estudo receberão os seus resultados, se assim desejarem, para o bom colesterol, mau colesterol, triglicérides, além do percentual de gordura e, à sua classificação em cada teste físico.

Cada voluntário receberá somente os seus resultados. Com isso, em hipótese alguma uma família poderá receber os resultados de outra. Na publicação do estudo em revistas científicas os resultados serão informados como médias do grupo, sem mencionar nomes ou dar pistas a quem eles pertencem. Os prontuários arquivados que ligam os dados a pessoa voluntária somente será acessível aos pesquisadores envolvidos.

Estou ciente que no provável caso de mal estar ou qualquer problema resultante da participação do meu filho(os) nesse estudo, o tratamento emergencial será feito pela enfermeira que estará presente no local.

Todos os procedimentos serão cercados de cuidados para garantir a total segurança de todos os voluntários. Posteriormente as análises sanguíneas o restante da amostra do sangue coletado será eliminado, de acordo com o procedimento padrão do laboratório.

O consentimento de participação do seu(s) filho(os) poderá ser retirado a qualquer hora e sem preconceito ou penalidade. Todas as possíveis dúvidas serão respondidas com satisfação pelos pesquisadores envolvidos.

Eu li e entendi todas as informações contidas neste termo de consentimento e, assino abaixo, confirmando através deste documento a minha participação legal de livre e espontânea vontade bem como autorizo

a utilização destes dados em publicações científicas. Autorizo também o armazenamento da amostra de DNA extraído do meu sangue para uso em futuras pesquisas que envolvam a análise de outros polimorfismos genéticos associados aos fatores de risco cardiovascular.

Saudades, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

---

Nome completo do(s) voluntário(s)

Declaro, que após ser esclarecido pelo pesquisador a respeito da estudo, consinto voluntariamente em participar.

---

Nome completo do responsável pelo voluntário(a)

---

Assinatura do responsável pelo voluntário(a)

Assinale com um “X” conforme sua vontade:

- ( ) desejo receber os resultados dos exames  
( ) NÃO desejo receber os resultados dos exames

***Declaração do pesquisador***

Declaro, para fins da realização da pesquisa, que cumprirei todas as exigências acima, na qual obtive de forma apropriada e voluntária, o consentimento livre e esclarecido do declarante acima.

---

Profa. Dra. Maria Fátima Glaner

**Contato: Maria Fátima Glaner**

Universidade Católica de Brasília

QS. 07, Lt. 01, EPCT. Águas Claras, Brasília – DF. CEP: 1996-700

E-mail: [mfglaner@ucb.br](mailto:mfglaner@ucb.br)

Fone: (61) 3356 9350.



## APÊNDICE 4 – PROFORMA (Filhos)

NOME: \_\_\_\_\_ n.º tubo: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) feminino ( ) masculino **Série/turma:** \_\_\_\_\_

Data nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data de hoje: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_

anos

Nome da MÃE: \_\_\_\_\_

Nome do PAI: \_\_\_\_\_

### **Antropometria**

Massa corporal: \_\_\_\_\_ kg Estatura: \_\_\_\_\_ cm

Perímetro do abdômen<sub>2,5</sub>: \_\_\_\_\_ cm

### **Dobras cutâneas**

Tricipital: \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ mm

Panturrilha: \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ mm

### **Teste físico**

1600 m: \_\_\_\_\_ min

## APÊNDICE 5 – PROFORMA (Pais)

NOME: \_\_\_\_\_ n.º tubo: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_ anos ( ) fem ( ) masc érie/turma do(a) filho(a): \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

2- **Você reside/mora na:** ( ) cidade ( ) na colônia / zona rural

### Antropometria

Estatura: \_\_\_\_\_ cm Massa corporal: \_\_\_\_\_ kg Abdômen<sub>2,5</sub>: \_\_\_\_\_  
cm

### Gordura corporal (%G)

%G: \_\_\_\_\_%