

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Associação de adipocitocinas com parâmetros
lipídicos e glicídicos em indivíduos com diversos
fatores de risco cardiovascular**

Bruna Nogueira

Trabalho de Conclusão apresentado ao 70º
Curso de Graduação em Nutrição da
Faculdade de Saúde Pública da Universidade
de São Paulo

Orientadora: Profª Drª Nágila Raquel Teixeira
Damasceno

São Paulo
2016

**Associação de adipocitocinas com parâmetros
lipídicos e glicídicos em indivíduos com diversos
fatores de risco cardiovascular**

Bruna Nogueira

**Trabalho de Conclusão apresentado ao
70º Curso de Graduação em Nutrição da
Faculdade de Saúde Pública da
Universidade de São Paulo**

**Orientadora: Profª Drª Nágila Raquel
Teixeira Damasceno**

**São Paulo
2016**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Vagner e Viviane, pela força, apoio e amor incondicional que me proporcionaram por toda a vida.

À minha irmã, Camila, pelo companheirismo, incentivo e amor que sempre teve comigo.

Ao meu namorado e melhor amigo, Glauber, por toda a compreensão, paciência, amor, apoio e carinho em toda essa trajetória.

À minha orientadora, Profª Nágila Raquel Teixeira Damasceno, pelo exemplo de pessoa e de dedicação à profissão e à arte de ensinar, estimulando sempre o melhor de seus alunos.

Nogueira B. Associação de adipocitocinas com parâmetros lipídicos e glicídicos em indivíduos com diversos fatores de risco cardiovascular [Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2016.

RESUMO

Introdução – No Brasil, as DCVs são a principal causa de mortalidade, sendo atribuída a elas cerca de 33% do total de mortes no país. Para seu desenvolvimento, diversos fatores de risco estão associados, sendo que a maioria deles são modificáveis, ou seja, as mortes por essas doenças poderiam ser evitadas com mudanças de hábitos de vida. Nesse contexto, inúmeros pesquisadores estudam diversos já estabelecidos ou potenciais biomarcadores de risco cardiovascular, de forma a mudarem precocemente os fatores de risco associados a estes biomarcadores, buscando assim, novas terapêuticas para prevenção e tratamento das DCV. **Objetivo** – Avaliar a associação da adiponectina, leptina e a razão entre ambos os hormônios com diferentes parâmetros dos perfis lipídico e glicídico em indivíduos com diversos fatores de risco cardiovascular. **Métodos** – Estudo transversal feito com uma subamostra contendo 79 indivíduos da amostra total do projeto Cardionutri, o qual incluía indivíduos com idade entre 30 a 74 anos, não podendo apresentar nenhum evento cardiovascular prévio. A partir deste foi feita a avaliação socioeconômica e clínica, avaliação antropométrica (aferição de peso, estatura, circunferência da cintura, IMC e %MG), análise bioquímica (determinação do perfil lipídico e apolipoproteínas, adipocitocinas séricas, glicose, insulina e HOMA-IR). A amostra foi distribuída, conforme o sexo, em dois grupos: o de homens e o de mulheres e estes foram estratificados em dois sub-grupos, segundo mediana ($p \geq 50$ e $p < 50$) de adiponectina, leptina e a razão adiponectina/leptina. Após esses dados, foi feita análise estatística com o Programa SPSS v.20.0, utilizando-se testes de comparação de médias *t Student*, *Mann Whitney* e correlação entre as variáveis pelo Spearman. **Resultados** – A amostra do estudo possuía maior proporção de indivíduos do sexo feminino, os quais apresentavam maior CC e %MG. Quando o estado nutricional foi validado, a maior parte da amostra possuía IMC elevado (sobrepeso e obesidade). As mulheres apresentaram maiores níveis de leptina, o que se associa com os maiores

níveis de adiposidade encontrados nestas, sendo que nos homens, havia maiores valores da razão A/L. Neste grupo também foi observado um perfil lipídico mais aterogênico do que as mulheres. Quando feita a análise nos subgrupos pela mediana da adiponectina, percebeu-se que indivíduos com maiores concentrações de adiponectina, possuíam maiores valores de HDL e Apo A-I e menores de TG e TG/HDL, com a presença de correlação negativa entre esta adipocitocina e este parâmetro e positiva com a HDL e a Apo A-I. Já naqueles participantes com maiores concentrações de leptina, observou-se maiores valores de TG, TG/HDL e de glicose e menores de HDL e Apo A-I, sendo que a leptina apresentava correlações contraditórias à literatura com HDL, CT/HDL e TG/HDL. Analisando os indivíduos maiores valores de razão A/L, estes possuíam maiores concentrações de HDL e Apo A-I e menores de CT/HDL e LDL, sendo que a razão A/L se associava positivamente com a glicose, a insulina e o HOMA-IR, indicando uma relação com a resistência à insulina. **Conclusão** – Apesar de algumas limitações e resultados que contradizem alguns artigos da literatura, podemos concluir com o atual estudo que a adiponectina e a razão adiponectina/leptina possuem papéis mais ateroprotetores, enquanto que a leptina, quando em um quadro de resistência à esta, se mostra mais aterogênica. Além disso, a razão A/L e a leptina apresentam-se associadas a parâmetros da resistência à insulina, a qual está relacionada com a ocorrência de DCV.

Descritores: Adiponectina; Leptina; Perfil lipídico; Perfil glicídico; Doenças Cardiovasculares.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO

1.1

1.2

1.3

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

2.2 ESPECÍFICO

3. METODOLOGIA

3.1

3.2

Siglas e Abreviaturas Utilizadas

%MG	Percentual de massa gorda
AdipoR1	Receptor para adiponectina 1
AdipoR2	Receptor para adiponectina 2
AMP	Adenosina monofosfato
AMP-K	Proteína quina ativada por AMP
Apo	Apoproteínas
Apo A-I	Apolipoproteína A-I
Apo B	Apolipoproteína B
ATP	Trifosfato de adenosina
BHT	<i>Butylated hydroxytoluene</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
CC	Circunferência de cintura
CE	Colesterol esterificado
CL	Colesterol livre
DAC	Doença arterial coronariana
DAP	Doença arterial periférica
DC	Doença coronariana
DCV	Doenças cardiovasculares
DLP	Dislipidemia
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ECG	Eletrcardiograma
EDTA	<i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
ELISA	Ensaio imunoenzimático
FL	Fosfolípidos
HAS	Hipertensão arterial
HDL-c	Colesterol associado à lipoproteína de alta intensidade
HOMA-IR	Índice de resistência à insulina
HU	Hospital universitário
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
IM	Infarto do miocárdio
IMC	Índice de massa corporal

JAK/STAT	Tirosina-quinase Janus e <i>transdutores</i> de sinais e ativadores de transcrição
LDL-c	Colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade
LPL	Lipase lipoproteica
MAPK	Proteína quinases ativadas por mitógenos
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólicas
PI-3K	Fosfatidilinositol-3-quinase
PMFS	<i>Phenylmethysulfonyl fluoride</i>
PPAR- α	Receptor ativador por proliferadores de peroxissoma alfa
PPAR- γ	Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
PSAM	Pressão sanguínea arterial média
Qm	Quilomícrons
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> ®
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TG	Triacilgliceróis
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
USP	Universidade de São Paulo
VCML	Vascularização das células musculares lisas
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1: Adiponectina e leptina e suas respectivas ações no sistema cardiovascular descritas na literatura.....

Tabela 2: Caracterização dos indivíduos, segundo perfil demográfico e clínico estratificados pelo sexo.....

Tabela 3: Média dos valores das variáveis antropométricas estratificadas pelo sexo

Tabela 4: Perfis lipídicos e glicídicos da amostra, segundo sexo.....

Tabela 5: Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos, estratificados pela mediana de adiponectina ($\mu\text{g/mL}$).....

Tabela 6: Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos pela leptina (ng/mL).....

Tabela 7: Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos pela razão adiponectina/leptina ($\mu\text{g/ng}$).....

Tabela 8: Correlações entre adiponectina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos...

Tabela 9: Correlações entre leptina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos.....

Tabela 10: Correlações entre razão adiponectina e leptina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos.....

Lista de Quadros

Quadro 1: Classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC....

Quadro 2: Classificação das dislipidemias.....

Lista de Figuras

Figura 1: Constituição da lipoproteína de alta densidade (HDL).....

Figura 2: Constituição da lipoproteína de baixa densidade (LDL).....

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação do Índice de Massa Corporal.....

Gráfico 2: Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação pela Circunferência de Cintura.....

Gráfico 3: Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação pela quantidade de massa gorda.,.....

Gráfico 4: Média das Concentrações de adiponectina, leptina e a razão entre essas adipocitocinas no grupo de homens, mulheres e o total da amostra.....

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo (WHO, 2011). À medida que a população mundial se torna cada vez mais sedentária, DCV e morbidades associadas, como *Diabetes mellitus* (DM) e obesidade aumentam (MATTU e RANDEVA, 2013). Dentre as 10 principais causas de óbito no mundo, 7,4 milhões foram atribuídas à doença isquêmica do coração, liderando o ranking mundial e sendo seguida pelo infarto, que levou a morte de 6,7 milhões de pessoas (WHO, 2012). Estima-se que em 2030, aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão devido às DCVs no mundo (MATHERS e LONCAR, 2006). No Brasil, as DCV são a principal causa de mortalidade, sendo atribuída a elas cerca de 33% do total de mortes no país (WHO, 2011). A mortalidade não é o único problema; as morbidades associadas a essas doenças são crescentes, passando a exercer forte impacto nos planos de saúde e economias ao redor do mundo, sem mencionar as consequências sociais de uma população doente (MATTU E RANDEVA, 2013).

As DCV incluem as doenças do coração, doenças vasculares cerebrais e dos vasos sanguíneos. Os diferentes tipos de DCV estão listados a seguir:

- 1) DCV ligadas à aterosclerose: doença isquêmica do coração ou doença arterial coronária, doença cerebrovascular, doenças da aorta e artérias, incluindo hipertensão e doença vascular periférica.
- 2) Outras DCV: doença do coração congênita, doença do coração reumática, cardiomiopatias e arritmias cardíacas. (WHO, 2011)

A aterosclerose – doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídeos e elementos fibrosos nas artérias – é o mais importante contribuinte para o desenvolvimento das DCV (LIBBY, 2002). Ela está localizada principalmente na íntima das artérias de médio e grande calibres, especialmente nas áreas de ramificação, onde a pressão sanguínea exerce maior atrito contra a camada endotelial

(GIMBRONE *et al.*, 2000; FROSTEGÅRD, 2013). É uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas (HACKAM e ANAND, 2003; GOTTLIEB, BONARDI e MORIGUCHI, 2006). O acúmulo e depósito na parede das artérias de lipídeos, células inflamatórias e elementos fibrosos, contribui para a formação de placas ou estrias gordurosas, podendo ocasionar a obstrução das mesmas (LIBBY, 2002; GOTTLIEB, BONARDI e MORIGUCHI, 2006). A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido a diversos fatores de risco, tais como dislipidemias, hipertensão arterial ou tabagismo (Sociedade Brasileira de Cardiologia [SBC], 2013).

Os fatores de risco podem ser classificados em modificáveis, os quais incluem as dislipidemias, hipertensão arterial, hábitos alimentares, tabagismo, presença de DM, obesidade e sedentarismo e não modificáveis, como a pobreza e baixo nível de educação, a idade avançada, o gênero, a hereditariedade (disposição genética), fatores psicológicos e outros, como excesso de homocisteína (WHO, 2011). Além dos fatores de risco clássicos, que estão fortemente associados à ocorrência das DCV, como o tabagismo, excesso de peso e inatividade física (LANAS *et al.*, 2007; ALDIN M.N., 2014) têm sido descritos alguns fatores de risco emergentes, como conteúdo de Apo A-I e Apo B, LDL oxidada e o conteúdo de LDL pequenas e densas (TOSHIMA *et al.*, 2000; ALDIN M.N., 2014).

Dentro desse contexto, programas de intervenção na comunidade têm sido introduzidos em diferentes países desde o início da década de 70, cujo principal objetivo têm sido diminuir a morbidade e a mortalidade por DCV, com a redução dos fatores de risco cardiovascular, a partir da educação em saúde e das estruturas já existentes na comunidade (RIBEIRO, COTTA e RIBEIRO, 2012). Nesse contexto, a SBC (2013), lançou a I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular, a qual mostra diversas formas de prevenir e tratar os diversos fatores de risco para as DCV.

1.2. A RELAÇÃO DAS ADIPOCITOCINAS COM AS DCV

O tecido adiposo é considerado como um órgão endócrino metabolicamente ativo que afeta diversas funções do corpo, incluindo regulação balanço energético, do apetite, metabolismo lipídico e da glicose, termogênese, função neuroendócrina, reprodução, imunidade e mais relevantemente, a função cardiovascular (TRUJILLO e SCHERER, 2006; MATTU e RANDEVA, 2013). O tecido adiposo realiza essas ações através da liberação de importantes mediadores químicos, denominados adipocitocinas ou adipocinas (MATTU e RANDEVA, 2013). Estas moléculas possuem modos de ação endócrina, parácrina, autócrina e justácrina (MOHAMMED-ALI, PINKNEY, COPPACK, 1998; GHANDI, UPAGANLAWAR e BALARAMAN, 2010).

O tecido adiposo é composto por adipócitos maduros, pré-adipócitos, células mesenquimais e células com fração vascular que inclui endotélio vascular e células musculares lisas, fibroblastos e diferentes de leucócitos. (MANCUSO, 2016). Sabe-se que os adipócitos maduros são a principal fonte de leptina e adiponectina. Macrófagos produzem a maior parte do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resistina e visfatina, enquanto que a prostaglandina E₂, interleucinas, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento do hepatócito são sintetizados pelas células vasculares e estromais (GNACINSKA *et al.*, 2009). Elas influenciam em uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão e a coagulação sanguínea (HAVEL, 2004). Devido aos diversos mecanismos de ação, o estudo das adipocitocinas tem atraído interesse na identificação de processos e mecanismos ligados a estas, que podem levar ao desenvolvimento de novas terapêuticas e também à descoberta de novos biomarcadores (TILG e MOSCHEN, 2006; TAUBE *et al.*, 2012).

No contexto do sistema cardiovascular, são atribuídos efeitos desfavoráveis a algumas adipocitocinas associados com a resistência à insulina e a promoção da inflamação e de processos aterogênicos. A outras são atribuídos efeitos protetores conhecidos (SAWICKA, JANOWSKA e CHUDEK, 2016). Isso porque as adipocitocinas podem mostrar atividades pró ou anti-inflamatórias no organismo (OUCHI *et al.*, 2016).

As principais adipocitocinas estudadas em relação às doenças cardiovasculares são a leptina e a adiponectina. Na **Tabela 1** estão descritas algumas das ações delas no sistema cardiovascular.

Tabela 1. Adiponectina e leptina e suas respectivas ações no sistema cardiovascular descritas na literatura.

Adiponectina	↓ hipertensão; ↓ IM; ↓ DC em diabéticos; ↓ hipertrofia miocárdia; ↑ vasodilatação; ↑ angiogênese; ↓ DAC; ↓ adesividade vascular; ↓ proliferação VCML; ↓ resistência à insulina; ↓ aterosclerose; ↓ inflamação.
Leptina	↑ hipertensão (↑ PSAM); ↑ IM; ↑ DAC; ↑ vasodilatação; ↑ derrame; ↑ resistência à insulina; ↑ desbalanço homeostático; ↑ inflamação; ↑ aterosclerose; ↑ hipertrofia em cardiomiócitos; ↓ lipotoxicidade cardíaca; ↓ tamanho do infarto (em obesos); cardioprotetora.

IM: infarto do miocárdio; DC: doença coronariana; DAC: doença arterial coronariana; VCML: vascularização das células musculares lisas; PSAM: pressão sanguínea arterial média. Adaptado de: MATTU e RANDEVA, 2013.

A adiponectina é sintetizada predominantemente – mas não apenas - pelos adipócitos e também pelo músculo esquelético, células endoteliais e cardiomiócitos. Ela é abundante no plasma, representando 0,01% das proteínas plasmáticas (3-30 mg/ml) (OUCHI *et al.*, 2003; MATTU e RANDEVA, 2013). Ela possui dois receptores de membrana, o receptor para adiponectina 1 (AdipoR1) e receptor para adiponectina 2 (AdipoR2), os quais são expressos em todos os tecidos humanos, mas, predominantemente, no músculo e fígado (YAMAUCHI *et al.*, 2003; KADOWAKI *et al.*, 2006).

A adiponectina sérica tem correlação negativa com glicose plasmática, insulina, triacilgliceróis (TG) e colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c)

em sujeitos saudáveis. O nível reduzido de adiponectina circulante está associado à disfunção metabólica e à doença cardiovascular aterosclerótica (OUCHI *et al.*, 2016).

As ações dela no sistema cardiovascular, descritas na **Tabela 1**, se dão através da modulação e ativação de diferentes mecanismos, como a ativação da adenosina monofosfato (AMP) celular e da proteína quinase ativada por AMP (AMP-K), ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ) e ação inibitória do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (YAMAUCHI *et al.*, 2003; KADOWAKI e YAMAUCHI, 2005; CHENG *et al.*, 2007; TOMIZAWA *et al.*, 2008; ROBINSON, PRINS e VENKATESH, 2011).

A leptina é um hormônio que foi originalmente descoberto em 1994 pelo seu envolvimento com a regulação do peso corporal (HALAAS *et al.* 1995; SIGNORE *et al.*, 2008). Ela é uma proteína codificada pelo gene *obese* (*ob*) produzida principalmente pelos adipócitos e em menor quantidade pelo epitélio do fundo gástrico, intestino, músculo esquelético, epitélio mamário, placenta e cérebro. (HARDWOOD *et al.*, 2012). Exerce seus efeitos através da ligação com seu receptor, conhecido como LEP-R ou OB-R, codificado pelo gene LEPR. (TARTAGLIA, 1997). Ele possui 6 isoformas as quais compartilham os domínios extracelular e transmembrana, diferindo no segmento intracelular (HOU e LUO, 2011; ZHOU e RUI, 2013)

A maior parte dos mecanismos de sinalização da leptina, após esta se associar ao seu receptor, inclui a ativação da tirosina-quinase Janus e transdutores de sinais e ativadores de transcrição (JAK/STAT), proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e a fosfatidilinositol-3-quinase (PI-3K). Estes mecanismos estão alterados na resistência à insulina, ou pela inibição destes ou pela diminuição do número de receptores, podendo levar às ações no sistema cardiovascular descritas na Tabela 1. (HOU e LUO, 2011; HARDWOOD *et al.*, 2012; ZHOU e RUI, 2013).

Estudos mostram uma grande correlação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e as concentrações de leptina sérica, sendo que quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior é o nível dessa adipocitocina (MARGETIC *et al.*, 2002). Além disso, níveis plasmáticos elevados de leptina estão associados a diferentes fatores de risco para desenvolvimento de DCV, como hiperinsulinemia, resistência à insulina,

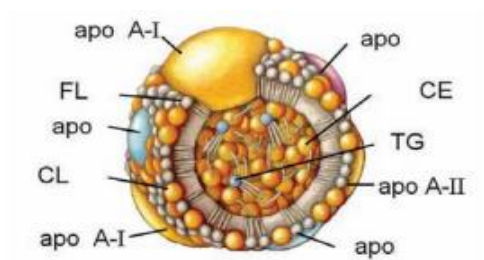
hipertrigliceridemia, hipertensão arterial e circunferência abdominal. (ALMEIDA *et al.*, 2007).

1.3. ASSOCIAÇÃO DAS LIPOPROTEÍNAS COM AS DCV

Assim como as adipocitocinas, a lipoproteínas também são largamente estudadas devido a associação destas com o risco cardiovascular. As lipoproteínas, compostas por **lipídeos** e proteínas, denominadas apoproteínas (apo), são divididas em classes, que se diferenciam pelo tamanho, pela densidade e pela composição tanto lipídica como apoprotéica: Qm (quilomícrons), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (FORTI N. e DIAMENT J., 2006). O risco cardiovascular pode ser avaliada adequadamente a partir do colesterol total ou pelo colesterol associado à LDL (LDL-c), à HDL (HDL-c) e triacilgliceróis (TG), sendo que também se pode avaliar adicionalmente esse risco, medindo-se a lipoproteína (a) [Lp(a)], apolipoproteínas A-I e B (ApoA-I e Apo-B) (TALAYERO e SACKS, 2014).

As HDL são constituídas por 50% de apolipoproteínas (AI em maior quantidade e também por AII, CI, CII, CIII, E e J), 20% de colesterol livre (CL) e de colesterol esterificado (CE), 15% de fosfolipídeos e 5% de triacilgliceróis (TG) (**Figura 1**) (FORTI N. e DIAMENT J., 2006). As ações da HDL-c descritas na literatura englobam o transporte reverso do colesterol, ação antioxidante, regulação do processo de coagulação e fibrinólise, proteção endotelial através da inibição das moléculas de adesão e estimula a síntese de óxido nítrico (ON), contribuindo para a vasodilatação, além de outras funções fisiológicas que esta lipoproteína exerce (LIMA e COUTO, 2006; FORTI e DIAMENT, 2006; MCGROWDER *et al.*, 2011).

Figura 1 – Constituição da lipoproteína de alta densidade (HDL) (FORTI N. e DIAMENT J., 2006):

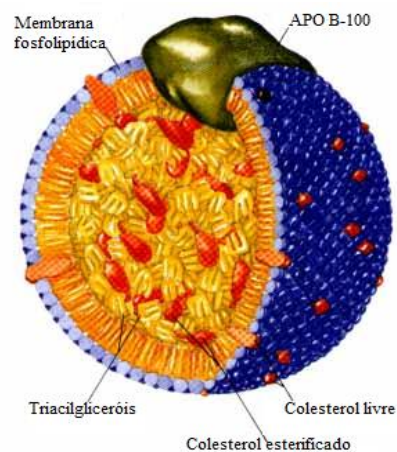


FL:fosfolípidos; apo:apoproteína; CL:colesterol; CE: colesterol esterificado; TG: triacilgliceróis.

A LDL (**Figura 2**) constitui um grupo heterogêneo de partículas responsável pelo transporte de colesterol para os tecidos periféricos (CALIXTO-LIMA, GUEDES e REIS, 2012). Ela tem conteúdo apenas residual de TG e é composta principalmente de colesterol, sendo sua principal apolipoproteína, a Apo B100 (SBC, 2013) A LDL possui em sua composição 21% de proteínas, 79% de lipídeos, 9% de TG, 21% de FL, 38% de CE e 10% de CL (CALIXTO-LIMA, GUEDES e REIS, 2012).

Quando as concentrações plasmáticas de LDL-c aumentam, essas lipoproteínas infiltram na parede da artéria de tal forma que a concentração destas excede a capacidade para a eliminação, ficando assim retidas na matriz extracelular. O acúmulo do LDL-c promove à inflamação naquela região, sendo assim considerado um elemento essencial ao processo da aterosclerose (HANSSON, ROBERTSON E SÖDERBERG-NAUCLËR, 2006).

Figura 2 – Constituição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (Adaptado de LAINAS, 2012)



O metabolismo das lipoproteínas é dependente das apolipoproteínas, as quais são proteínas multifuncionais que servem como modelos para a estrutura dessas lipoproteínas, direcionando seu metabolismo através da ligação aos receptores de membrana e regulação da atividade enzimática (DOMINICZAK e CASLAKE, 2011). Cada lipoproteína possui uma ou mais apolipoproteínas específicas, as quais lhes conferem características distintas: quilomícrons (B-48, E, C, A-I, A-II, A-IV), VLDL e IDL (b-100, E, C), LDL (B-100) e HDL (A-I e A-II) (CALIXTO-LIMA, GUEDES e REIS, 2012).

Segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, a avaliação adequada do risco cardiovascular, no que diz respeito à quantidade de colesterol associado às lipoproteínas, o aumento do risco cardiovascular está associado com a elevação do LDL-c ($\geq 160\text{mg/dL}$) e redução do HDL-c (sendo em homens $< 40\text{mg/dL}$ e em mulheres, $< 50\text{mg/dL}$) (SBC, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar a associação da adiponectina, leptina e a razão entre ambos os hormônios com diferentes parâmetros lipídicos e glicídicos em indivíduos com diversos fatores de risco cardiovascular.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil demográfico e clínico da população estudada;
- Avaliar o perfil antropométrico e composição corporal;
- Avaliar o perfil bioquímico;
- Avaliar biomarcadores clássicos do risco cardiovascular:
 - Perfil lipídico: colesterol total, LDL-C, HDL-C e triacilgliceróis;
 - Perfil glicídico: glicose e insulina;
- Avaliar biomarcadores emergentes do risco cardiovascular:
 - Conteúdo de Apo A-I e Apo B;
 - Conteúdo de adipocitocinas e a razão entre elas.

3. METODOLOGIA

O presente estudo baseou-se em um sub-estudo vinculado ao projeto Cardionutri, o qual foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Saúde Pública (Protocolo 2264) e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (Protocolo 1126/11) (**Anexo 1**), sendo que os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo também foi registrado na Base de Dados de Ensaios Clínicos REBEC (RBV-2vfthfv).

3.1 CASUÍSTICA E RECRUTAMENTO

Este estudo é do tipo transversal. Os participantes incluíram pessoas que foram recrutadas no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU - USP - São Paulo, Brasil) e também indivíduos de procedência externa que se interessaram pela pesquisa.

O recrutamento dos participantes foi feito de forma ativa, com seleção prévia de participantes com características de interesse à pesquisa através da análise da base de dados do Ambulatório de Nutrição do Hospital Universitário (HU – USP); seleção essa que aconteceu entre março a junho de 2011 e também houve o recrutamento via forma passiva, onde foram colocados cartazes e textos para divulgação nos meios de comunicação (impresso e digital) entre agosto de 2011 a maio de 2012.

O estudo principal teve caráter de intervenção nutricional com risco mínimo à saúde, pois os suplementos usados (ácidos graxos presentes em alimentos) são geralmente aceitos como seguros aos indivíduos.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os participantes que foram incluídos no estudo eram de ambos os sexos e tinham que apresentar o TCLE preenchido e assinado, além de terem idade entre 30 a 74 anos. Não podiam apresentar nenhum evento cardiovascular prévio, confirmado na triagem por meio do eletrocardiograma (ECG).

Não foram incluídas gestantes, lactantes, indivíduos que participavam de estudos de intervenção, indivíduo com evento cardiovascular prévio (monitorado por eletrocardiograma e avaliação clínica), indivíduos alérgicos a algum componente da intervenção, usuários de drogas ilícitas e alcoolistas.

3.3 AMOSTRA

O total de participantes do estudo principal foi de 375 indivíduos. Para o presente estudo foram selecionados apenas os indivíduos que tiveram as concentrações séricas de adiponectina e leptina analisadas no momento basal, totalizando assim uma amostra final de 79 indivíduos. Estes foram distribuídos, conforme o sexo, em dois grupos: o de homens e o de mulheres. Além disso, os grupos Homens e Mulheres foram estratificados em dois sub-grupos, segundo mediana ($p \geq 50$ e $p < 50$) de adiponectina, leptina e a razão adiponectina/leptina.

3.4 AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA E CLÍNICA

O questionário socioeconômico foi previamente estruturado e abordava aspectos como idade, sexo, etnia e renda familiar. Já a avaliação clínica foi realizada, conforme informações da história clínica atual, como doenças autorreferidas, uso de cigarro e bebidas alcoólicas, entre outros dados, como o histórico familiar de doenças crônicas. Essas informações foram obtidas por meio de entrevista direta, realizada por nutricionista ou médico colaborador da pesquisa e também através de pesquisa em

prontuário. Também nesse momento foi realizada a aferição da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), por meio de um esfigmomanômetro e com o auxílio da equipe de enfermagem do HU-USP. A medida feita em duplicata e o valor final considerado foi a média entre os dois valores coletados. O protocolo seguido e classificação da presença ou não de hipertensão arterial teve como base as recomendações e classificações das Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (SBC, 2010).

3.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação de dados antropométricos foi realizada com a aferição das medidas de estatura (m), peso corporal (kg), circunferência da cintura (cm) e também da análise da composição corporal, com dados de gordura corporal (%MG) e IMC (kg/m^2), sendo todas coletadas pelo mesmo pesquisador e em duplicata, para não haver divergência dos valores.

A aferição da estatura foi realizada com o estadiômetro portátil Seca® (TBW, São Paulo, Brasil) com limite de 2,0m e precisão de 1,0mm; esta medida foi feita com os indivíduos descalços e em posição ereta, com os pés paralelos, calcanhares, panturrilha, glúteos e ombros encostados na parede e com a cabeça sob o plano horizontal de Frankfurt (LOHMAN *et al.*, 1998). O peso corporal foi medido com os participantes usando o mínimo de roupas e descalços, utilizando-se para fazer a medida a balança digital Toledo®, modelo 2096PP/2 (Toledo, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 200,0 kg e precisão de 50,0 kg. Foram utilizados esses dados para o cálculo do IMC, o qual é definido como o peso corporal (em quilogramas), dividido pela estatura (em metros) elevada ao quadrado (kg/m^2); sendo seu valor classificado de acordo com o proposto pela OMS (WHO, 2000) (**Quadro 1**).

Quadro 1. Classificação do estado nutricional de adultos segundo o IMC (WHO, 2000):

IMC (kg/m ²)	Classificação
< 18,50	Baixo peso
18,5 – 24,99	Normal
25,00 – 29,99	Sobrepeso
30,00 – 34,99	Obesidade grau I
35,00 – 39,99	Obesidade grau II
≥ 40,00	Obesidade grau III

Para aferir a circunferência da cintura, os indivíduos foram posicionados em pé, com os braços paralelos ao corpo e pés unidos, além de permanecerem com o abdômen relaxado. Esta medida foi aferida com uma fita inelástica, flexível e com precisão de 1 mm (TBW, São Paulo, Brasil), adotando-se como referencial anatômico a última costela e crista ilíaca.

O percentual de massa gorda (%MG) foi determinado por meio dos valores obtidos na bioimpedância elétrica (BIA) tetrapolar Biodynamics®, modelo 450 (TBW, São Paulo, Brasil), com corrente elétrica de baixa amplitude (800µA) e frequência de 50 KHz. Para realização desse teste, os indivíduos foram orientados a retirar calçados e meias e a ficarem imóveis durante o procedimento. Nesse teste, os indivíduos ficam deitados em posição supina e com os braços em ângulo de 30° em relação ao corpo e com as pernas sem contato entre si. A corrente elétrica passa pelo corpo deste através de dois pares de eletrodos adesivos posicionados na mão e pé direito do participante. Para fazer o cálculo do %MG, utilizou-se o programa Biodynamics® (TBW, São Paulo, Brasil), considerando o sexo, idade, peso, altura, nível de atividade física, valores de resistência e reactância. Os valores normais de porcentagem de gordura corporal considerados foram de 15 a 25% para o sexo masculino e de 20 a 30% para o sexo feminino (ARMATRUDA, 2001).

3.6 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

3.6.1 COLETA DE SANGUE

Após um jejum de 12 horas foram coletadas 20 mL de amostras de sangue em tubos *vacutainer* contendo *ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA) (1 mg/mL) (BD, Brasil), o qual foi utilizado como anticoagulante e antioxidante. Cerca de 4 mL de sangue foram coletados em tubo seco, para posterior extração de soro. Tubos com fluoreto de sódio foram utilizados para colher o sangue que seria usado para determinar o conteúdo de glicose.

Todos os tubos foram mantidos em sob refrigeração (8°C) até o processamento das amostras. O sangue foi centrifugado a 3000 rpm a 4°C por 10 minutos e ao plasma resultante foi acrescentado os inibidores de proteases: aprotinina (10 µg/mL de plasma), benzamidina (10 µM/mL de plasma) e *phenylmethysulfonyl fluoride* (PMFS) (5 µM/mL de plasma), além do antioxidante *butylated hydroxytoluene* (BHT) (100 µM/mL de plasma). Todas as amostras foram armazenadas a -80°C até o momento das análises.

3.6.2 DETERMINAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO E APOLIPOPROTEÍNAS

As concentrações de CT e HDL-c foram realizadas por métodos padrões (Colesterol Liquiform® Labtest, Minas Gerais, Brasil) e (Colesterol HDL® Labteste, Minas Gerais, Brasil), respectivamente. Já para determinação dos TG no plasma, utilizou-se o Kit Triglicérides Liquiform® (Labtest, Minas Gerais, Brasil). O LDL-c foi calculado por meio da fórmula de FRIEDEWALD (1972), onde: $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$, sendo que esta apenas foi aplicada para aqueles indivíduos com TG < 400 mg/dL. Para classificação dos indivíduos de acordo com a presença de dislipidemias, utilizou-se os valores de referência propostos pela V Diretriz Brasileira de

Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose da (SBC, 2013), sendo que bastava o indivíduo ter se encaixar em qualquer um dos parâmetros abaixo para ser considerado com dislipidemia (**Quadro 2**):

Quadro 2. Classificação das dislipidemias (XAVIER *et al.*,2013):

Classificação da dislipidemia	Parâmetro
<i>Hipercolesterolemia isolada</i>	LDL-C \geq 160 mg/dL
<i>Hipertrigliceridemia isolada</i>	TG \geq 150 mg/dL
<i>Hiperlipidemia mista</i>	LDL-C \geq 160 mg/dL e TG \geq 150 mg/dL
<i>HDL-C baixo</i>	Redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL, isolada ou em associação com aumento de LDL-C e/ou de TG)

As apolipoproteínas Apo A-I e Apo B foram determinadas pelo método padrão, através da utilização dos kits Autokit APO AI® e Autokit APO B® (Randox Chemicals USA Inc., Richmond, VA, EUA), respectivamente, pelo método imuno-turbidimétrico. Todas as análises foram feitas em duplicata.

A partir dos resultados acima foram calculados os índices TG/HDL, CT/HDL, LDL/HDL, APOB/APOAI, HDL/APOAI, LDL/APOB.

3.6.3 DETERMINAÇÃO DA ADIPPONECTINA SÉRICA

A concentração de adiponectina no sangue dos participantes foi feita pela dosagem quantitativa no soro dos participantes da pesquisa, utilizando o método de ensaio imunoenzimático (ELISA) sanduíche (EMD Millipore®). O imunoensaio apresentou controles positivo, negativo e curvas de calibração. Todas as análises foram realizadas em duplicata.

3.6.4 DETERMINAÇÃO DA LEPTINA SÉRICA

A concentração de leptina no sangue dos participantes foi feita pela dosagem quantitativa no soro dos participantes da pesquisa, utilizando o método ELISA sanduíche (Enzo Lifesciences®). O imunoensaio apresentou controles positivo, negativo e curvas de calibração. Todas as análises foram realizadas em duplicata.

3.6.5 DETERMINAÇÃO DA GLICOSE, INSULINA E ÍNDICE DE RESISTÊNCIA À INSULINA (HOMA-IR)

A glicose plasmática foi determinada através do kit comercial, enzimático e colorimétrico Glicose PAP Liquiform® (Labtest, Minas Gerais, Brasil). Já a insulina no plasma foi detectada por meio do método de imunoensaio através do kit comercial *HumanInsulinDirect ELISAKit*, Novex®. Para classificar a presença de DM, utilizou-se as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (2011).

A resistência insulínica foi calculada pelo índice de resistência à insulina (HOMA-IR), em que $HOMA-IR = [concentração\ da\ insulina\ de\ jejum\ (\mu U/mL) \times glicemia\ de\ jejum\ (mmol/L) / 22,5]$. A presença de resistência insulínica foi determinada de acordo com o Modelo 1, adotado pela SBD (2009) e que foi proposto por STERN *et al.* (2005), em que esta é diagnosticada se quaisquer um dos seguintes critérios estiver presente: $IMC > 28,9\ kg/m^2$, $HOMA-IR > 4,65$ ou $IMC > 27,5\ kg/m^2$ e $HOMA-IR > 3,6$.

3.6.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os resultados foram apresentados na forma de tabelas e gráficos. Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de qui-quadrado, sendo apresentadas no formato do seu valor absoluto (n), seguido de sua respectiva porcentagem (%). Em relação às variáveis quantitativas, considerou-se o tipo de distribuição (teste Kolmogorov-Smirnov; $p > 0,05$) destas para determinação dos testes estatísticos.

Quando as variáveis apresentaram distribuição normal, utilizou-se testes *t-Student*, para analisar diferenças entre os grupos, apresentando os resultados em médias e desvio padrão de todos os grupos e do total. Para as variáveis que não tinham distribuição normal, de forma a analisar diferenças entre os grupos, foram realizados teste *Mann Whitney*, apresentando os resultados em média, mediana e desvio padrão. A correlação de *Spearman* foi usada para testar a associação da leptina, adiponectina e a razão entre esses dois hormônios e as diversas variáveis referentes aos perfis lipídico e glicídico dos participantes. Também foi feita a correlação parcial entre as variáveis citadas anteriormente, sendo ajustada pelas seguintes variáveis: sexo, etnia, hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica, IMC, CC, %MG, DM, HAS e DLP. Para esse ajuste, em relação às doenças, foi utilizado a presença delas ou não sendo que, para classificar se o indivíduo possuía as mesmas, os protocolos e diretrizes utilizados foram descritos acima.

Todos os testes estatísticos foram feitos com o auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 20.0 (SPSS Incorporation, 2010). O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Comentado [MMJ1]: Na oseria intervalo interquartil...p25 e p75?

Comentado [MMJ2]: Para os ajustes você usou os valores contínuos de glicemia, PA e CTOU a classificação de DM (sim ou não), HAS (sim ou não) e DLP (sim ou não).....caso tenha sido a classificação...é preciso inserir nos respectivos itens como foi feita essa classificação para cada um dos 3 parâmetros

4. RESULTADOS

Observou-se que a amostra foi composta principalmente por indivíduos do sexo feminino (57%) e de etnia branca (63,3%). A média da idade foi de 51,7 anos, com idade mínima de 30 e máxima de 74 anos, conforme critério de inclusão. Em relação ao tabagismo, 53,3% declararam ser não fumantes e 30,4%, ex-fumantes; quanto ao consumo de bebidas alcoólicas, 58,6% pessoas disseram não fazer o consumo de bebidas alcoólicas (**Tabela 2**) Apesar disso, 79,7% do total de indivíduos apresentaram o Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, sendo 48,1% de pessoas obesas, confirmado pela maior proporção de indivíduos com valor de circunferência de cintura (CC) maior do que o recomendado (81,1%), assim como alta frequência de elevado percentual de indivíduos com gordura corporal (79,6%). Em se tratando das doenças crônicas autorreferidas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi a mais frequente na amostra (58,2%), seguida pelas dislipidemias (DLP) (48,1%) e diabetes mellitus (DM) (17,7%) (**Tabela 3**).

Tabela 2. Caracterização dos indivíduos, segundo perfil demográfico e clínico estratificados pelo sexo. São Paulo, 2016.

Variável	Homens		Mulheres		Total		p
	n	%	n	%	N	%	
Etnia							
Branca	21	26,6	29	36,7	50	63,3	0,495
Negro	3	3,8	7	8,9	10	12,7	
Pardo	9	11,4	9	11,4	18	22,8	
Amarelo	1	1,3	0	0	1	1,3	
Fumo							
Sim	9	11,4	4	5,1	13	16,5	0,113
Não	16	20,3	26	32,9	42	53,3	
Ex-fumante	9	11,4	15	19,0	24	30,4	
Bebidas alcoólicas							
Sim	22	27,8	11	13,9	33	41,8	<0,001
Não	12	15,2	34	43,0	46	58,2	
Doenças autoreferidas							
DM	7	8,9	7	8,9	14	17,7	0,562
HAS	20	25,3	26	32,9	46	58,2	0,926
DLP	19	24,1	19	24,1	38	48,1	0,229
DAC	2	3,0	4	5,9	6	8,9	0,617
DAP	1	1,3	0	0	1	1,3	0,247

Comentado [MMJ3]: Por que nessa variável vc apresentou valor de p para cada variável?...pode apresentar o p global...como fez para etnia.....so investimos em comparacao 2x2, quando o p global da <0,005...nesse caso fazemos as comparacoes 2x2 para identificar realmente quem está diferente de quem

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana; DAP: doença arterial periférica. Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Nível de significância $p < 0,05$.

Quando se comparou a média dos valores de peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CC) e percentual de massa gorda (%MG) entre o grupo de homens e mulheres, podemos observar diferenças significativas nas variáveis peso e %MG, sendo a média do peso do grupo homens foi maior que das mulheres, enquanto a média de %MG foi maior no grupo das mulheres (**Tabela 3**).

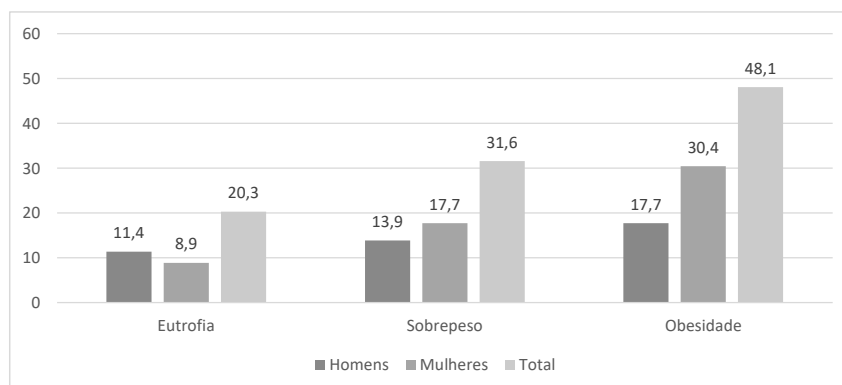
Tabela 3. Média dos valores das variáveis antropométricas estratificadas pelo sexo. São Paulo, 2016.

Variável	Homens		Mulheres		Total		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Peso (kg)	89,4	19,4	79,1	18,1	83,5	19,3	0,017
IMC (kg/m²)	29,8	5,6	31,4	6,4	30,7	6,1	0,248
CC (cm)	102,8	13	100,1	14,52	101,3	13,9	0,404
MG (%)	22,7	4,4	44,6	7,9	35,1	12,7	<0,001

IMC: índice de massa corporal (kg/m²); CC: circunferência da cintura (cm); %MG: percentual de massa gorda (%). Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Nível de significância $p < 0,05$.

Em relação à classificação dos indivíduos pelo Índice de Massa Corporal, podemos observar que não houve diferença significativa na distribuição de IMC entre o grupo dos homens e das mulheres ($p = 0,418$), entretanto, foi observado que 17,7% dos homens e 30,4% das mulheres eram obesos (**Gráfico 1**).

Gráfico 1. Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação do Índice de Massa Corporal. São Paulo, 2016.

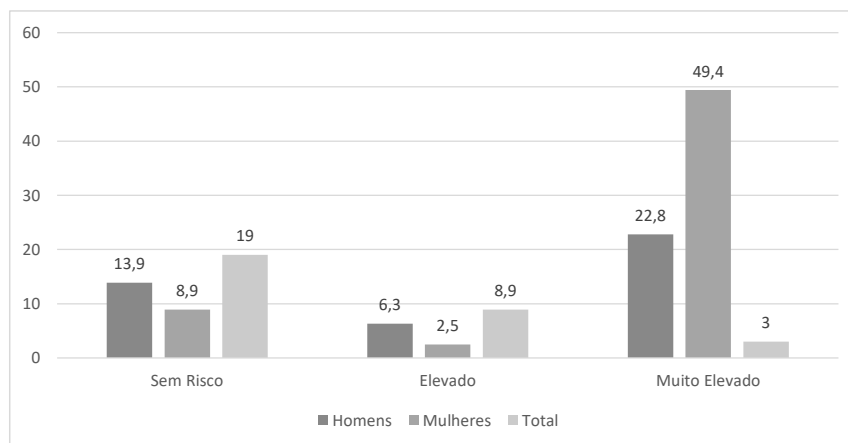


Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Nível de significância $p < 0,05$. $p = 0,418$

Quanto à classificação da circunferência da cintura, conforme esperado, houve diferença significativa entre o grupo de homens e mulheres, sendo que ambos

apresentaram elevado risco cardiovascular associado a maiores valores de CC. ($p=0,004$) (**Gráfico 2**).

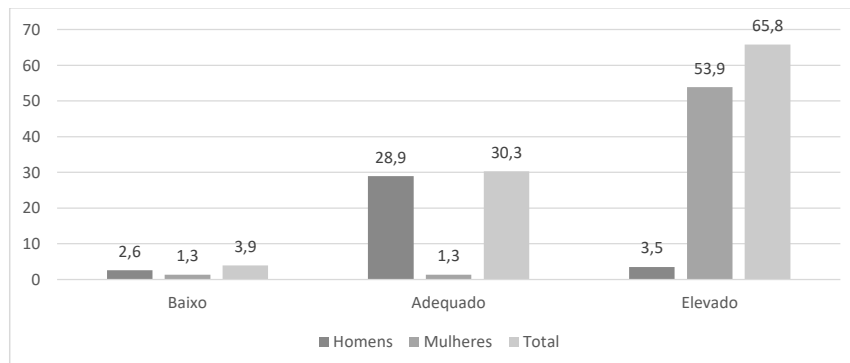
Gráfico 2. Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação pela Circunferência de Cintura. São Paulo, 2016.



Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Nível de significância $p<0,05$. $p=0,004$

Quando se observou a distribuição de indivíduos em relação à classificação pela quantidade de massa gorda, houve diferença significativa quando se comparou o grupo de homens e mulheres ($p=0,001$), sendo que uma menor porcentagem do grupo das mulheres (1,3%) possuía nível adequado de %MG, quando comparado ao grupo dos homens, os quais totalizam 28,9% nessa classificação. A maior parte das mulheres (53,9%) possuíam elevado %MG (**Gráfico 3**).

Gráfico 3. Porcentagem de indivíduos do grupo de homens, de mulheres e o total destes em relação à classificação pela quantidade de massa gorda. São Paulo, 2016.



Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste Qui-quadrado. Nível de significância $p < 0,05$. $p < 0,001$.

Em relação aos marcadores lipídicos e glicídicos, estes foram comparados entre homens e mulheres e observou-se diferença entre os grupos nos valores de HDL-c ($p < 0,001$), TG ($p = 0,042$), Apo A-I ($p = 0,002$); e razões TG/HDL-c ($p = 0,001$), CT/HDL-c ($p = 0,000$), LDL-C/HDL-c ($p = 0,005$), HDL-C/ApoA-I ($p = 0,017$), e ApoB/ApoA-I ($p = 0,002$) (**Tabela 4**).

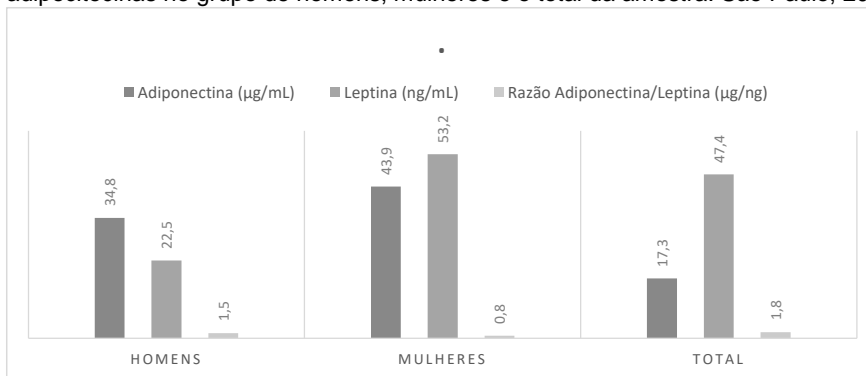
Tabela 4. Perfis lipídicos e glicídicos da amostra, segundo sexo. São Paulo, 2016.

Variável	Homens		Mulheres		Total		p
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
CT (mg/dL)	205,4	36,6	199,4	42,9	201,9	40,2	0,514
HDL (mg/dL)	30,2	6,4	39,5	9,9	35,6	9,7	0,000
LDL (mg/dL)	139,8	33,0	133,9	39,3	136,3	36,7	0,500
TG (mg/dL)	46,0	122,6	35,4	56,9	156,2	95,6	0,042
Apo A-I	115,7	22,8	131,0	20,5	124,4	22,7	0,002
Apo B	105,4	20,6	97,5	27,3	100,9	24,8	0,159
TG/HDL	49,8	5,7	32,6	2,1	5,1	4,4	0,001
CT/HDL	7,0	1,9	5,4	1,9	6,1	2,1	0,000
LDL/HDL	4,6	1,2	3,6	1,6	4,0	1,5	0,005
HDL/ApoA-I	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,06	0,017
LDL-ApoB	1,3	0,2	1,4	0,3	1,3	0,3	0,277
ApoB/ApoA-I	0,9	0,3	0,8	0,2	0,8	0,3	0,002
GLI	36,2	34,8	42,9	19,7	104,2	27,0	0,199
INS	33,8	6,9	37,0	10,2	17,9	8,8	0,509
HOMA	4,4	2,2	4,8	2,9	3,9	2,6	0,475

CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triacilgliceróis; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pelos testes de *Mann Whitney* e *TStudent*. Nível de significância $p < 0,05$.

Quanto a comparação da média das concentrações séricas da adiponectina e leptina estratificada pelos grupos, observou-se diferenças significativas nas concentrações de leptina ($p < 0,001$) e na razão entre adiponectina e leptina (razão A/L) ($p < 0,001$) (**Gráfico 4**).

Gráfico 4. Média das Concentrações de adiponectina, leptina e a razão entre essas adipocitocinas no grupo de homens, mulheres e o total da amostra. São Paulo, 2016.



Diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste de *Mann-Whitney*. Nível de significância $p < 0,05$. $p = 0,082$ (adiponectina); $p = 0,001$ (leptina); $p < 0,001$ (razão A/L).

De acordo com a **Tabela 5**, observou-se que indivíduos com maiores concentrações de adiponectina ($p \geq 50$) tiveram valores significativamente inferiores de TG, tendo essa redução impacto na diminuição significativa da razão TG/HDL-c. Essas diferenças na amostra total foram diretamente influenciadas pelo sexo feminino. Nesse grupo, observou-se também que as concentrações de HDL-c e, conseqüentemente, a de Apo A-I, foram maiores nas mulheres com valores maiores de adiponectina ($p < 50$).

Tabela 5. Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos, estratificados pela mediana de adiponectina. São Paulo, 2016.

Variável	Homens					Mulheres					Total				
	Med p<50		Med p≥50		p	Med p<50		Med p≥50		p	Med p<50		Med p≥50		p
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
CT (mg/dL)	208,9	36,9	201,0	37,1	0,541	206,8	34,5	194,5	47,7	0,352	207,9	35,3	196,8	43,9	0,225
HDL (mg/dL)	31,4	6,6	28,9	6,1	0,254	35,7	6,6	42,1	11,1	0,034	33,5	6,8	37,4	11,5	0,071
LDL (mg/dL)	143,9	33,1	134,0	33,3	0,420	139,7	28,5	130,1	45,2	0,430	141,8	30,5	131,4	41,3	0,219
TG (mg/dL)	143,0	113,9	134,0	136,8	0,603	143,0	68,3	98,0	39,6	0,012	143,0	94,7	108,5	94,8	0,015
Apo A-I (mg/dL)	116,7	18,6	114,5	27,8	0,784	122,7	13,2	136,5	22,7	0,025	119,6	16,3	128,6	26,6	0,070
Apo B (mg/dL)	110,2	19,8	99,5	20,7	0,135	102,4	28,5	94,2	26,4	0,327	106,4	24,4	96,1	24,4	0,064
TG/HDL	4,5	4,5	4,4	7,0	0,986	4,0	2,3	2,3	11,8	0,007	4,3	3,7	3,2	4,9	0,015
CT/HDL	6,8	1,6	7,3	2,2	0,494	6,0	1,5	5,0	2,0	0,079	6,4	1,6	5,8	2,4	0,174
LDL/HDL	4,7	1,3	4,5	1,2	0,776	4,0	1,2	3,4	1,7	0,157	4,4	1,3	3,7	1,7	0,078
HDL/ApoA-I	0,3	0,1	0,3	0,1	0,718	0,3	0,1	0,3	0,1	0,382	0,3	0,1	0,3	0,1	0,485
LDL/ApoB	1,3	0,2	1,4	0,2	0,543	1,4	0,4	1,4	0,2	0,540	1,4	0,3	1,4	0,2	0,435
ApoB/ApoA-I	1,0	0,2	0,9	0,4	0,850	0,8	0,2	0,7	0,3	0,100	0,9	0,2	0,8	0,3	0,103
GLICOSE (mg/dL)	98,0	44,7	92,0	10,0	0,154	101,0	26,1	97,0	13,8	0,586	101,0	36,4	96,0	12,9	0,167
INSULINA (μU/dL)	16,5	4,9	17,4	8,7	0,664	19,9	10,4	17,8	10,3	0,395	16,7	8,0	15,6	9,6	0,430
HOMA-IR	4,6	2,2	4,1	2,2	0,265	5,2	2,5	4,6	3,2	0,184	4,5	2,3	3,7	2,9	0,094

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pelos testes de *Mann Whitney* e *TStudent*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. Nível de significância p<0,05.

Quando a leptina foi estratificada pela mediana (**Tabela 6**), observou-se que os homens com maiores valores de leptina ($p > 50$) apresentaram menores valores de HDL-c ($p = 0,038$) e Apo A-I ($p = 0,021$), enquanto os valores de TG ($p = 0,049$) e a razão TG/HDL-c ($p = 0,021$) foram superiores que as observadas no grupo de homens com menores valores de leptina. Quando o grupo das mulheres foi estratificada segundo mediana de leptina, verificou-se que as mulheres com maior percentil de leptina apresentaram maior concentração de glicose ($p = 0,014$). Independente do sexo, indivíduos com maior percentil de leptina apresentaram maior valores de HDL-c ($p = 0,008$), HDL-c/ApoA-I ($p = 0,018$) e glicose ($p = 0,006$).

Tabela 6. Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos pela leptina (ng/mL). São Paulo, 2016.

Variável	Homens					Mulheres					Total				
	Med p<50		Med p≥50		p	Med p<50		Med p≥50		p	Med p<50		Med p≥50		p
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
CT (mg/dL)	206,3	35,5	200,2	47,0	0,736	183,4	33,1	204,0	44,7	0,184	200,4	35,9	203,5	44,4	0,737
HDL (mg/dL)	31,3	6,2	24,9	4,5	0,038	36,8	8,9	40,3	10,3	0,330	32,7	7,3	38,4	11,0	0,008
LDL (mg/dL)	140,3	33,5	134,8	33,7	0,791	121,8	30,2	137,4	41,2	0,273	135,4	33,3	137,2	40,3	0,835
TG (mg/dL)	134,0	105,5	396,0	161,9	0,049	107,0	46,7	128,0	60,1	0,870	122,0	95,7	128,5	96,6	0,746
Apo A-I (mg/dL)	119,4	19,1	94,4	32,7	0,021	128,3	28,2	131,8	18,1	0,639	121,6	21,7	127,1	23,5	0,287
Apo B (mg/dL)	106,3	19,8	100,7	26,8	0,583	90,2	25,5	99,6	27,8	0,343	102,1	22,2	99,7	27,3	0,665
TG-HDL	4,3	4,2	15,2	9,0	0,021	3,0	2,2	3,2	2,2	0,848	3,7	3,9	3,7	4,8	0,211
CT-HDL	6,8	1,6	8,4	3,0	0,302	5,3	1,9	5,4	1,9	0,923	6,4	1,8	5,8	2,2	0,150
LDL-HDL	4,6	1,2	5,1	1,4	0,477	3,6	1,6	3,6	1,6	0,877	4,3	1,4	3,8	1,6	0,125
HDL-ApoAI	0,3	0,1	0,3	0,1	0,421	0,3	0,1	0,3	0,1	0,423	0,3	0,1	0,3	0,1	0,018
LDL-ApoB	1,3	0,2	1,3	0,3	0,830	1,4	0,2	1,4	0,3	0,820	1,3	0,2	1,4	0,3	0,876
ApoB/ApoA-I	0,9	0,2	1,2	0,6	0,313	0,7	0,3	0,8	0,2	0,689	0,9	0,2	0,8	0,3	0,521
GLICOSE (mg/dL)	103,1	36,4	110,0	26,4	0,318	93,5	9,1	107,1	20,9	0,014	93,0	31,8	103,0	21,3	0,006
INSULINA (μU/dL)	15,3	7,1	15,6	5,5	0,909	14,3	6,8	17,0	10,9	0,252	15,3	7,0	16,4	10,4	0,264
HOMA	3,9	2,3	4,6	1,9	0,909	3,3	2,2	4,5	2,2	0,124	3,9	2,2	4,5	3,0	0,192

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pelos testes de *Mann Whitney* e *TStudent*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. Nível de significância p<0,05.

Na **Tabela 7**, no grupo dos homens com maiores valores de razão A/L (≥ 50), observou-se maiores concentrações de HDL-c ($p=0,033$) e de Apo A-I ($p=0,019$). No grupo das mulheres com maiores valores de razão A/L (≥ 50), houve menores concentrações de CT e LDL-c, em relação àquelas com menores valores de razão (<50).

Tabela 7. Estratificação dos perfis lipídicos e glicídicos pela razão adiponectina/leptina (µg/ng). São Paulo, 2016.

Variável	Homens					Mulheres					Total				
	Med p<50		Med p≥50		P	Med p<50		Med p≥50		p	Med p<50		Med p≥50		p
	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	
CT (mg/dL)	192,0	48,3	208,9	33,2	0,284	209,6	45,6	179,0	28,7	0,022	206,3	45,9	198,2	34,5	0,377
HDL (mg/dL)	25,8	6,5	31,5	5,9	0,033	39,5	8,6	39,6	12,7	0,967	36,9	9,8	34,4	9,6	0,257
LDL (mg/dL)	128,7	36,9	141,9	32,6	0,421	143,3	42,2	115,2	24,4	0,022	141,2	41,3	132,1	32,3	0,287
TG (mg/dL)	141,0	160,9	143,0	108,4	0,180	126,5	62,2	98,0	45,0	0,547	128,0	98,6	128,0	94,0	0,930
Apo A-I (mg/dL)	98,1	29,7	120,2	18,7	0,019	130,5	17,6	132,0	26,0	0,813	124,4	23,7	124,5	22,0	0,984
Apo B (mg/dL)	100,0	27,7	106,9	18,7	0,441	102,3	29,4	87,9	19,9	0,096	101,8	28,8	100,1	21,0	0,755
TG/HDL	7,0	8,5	4,3	4,3	0,077	3,2	2,2	2,9	2,1	0,828	3,6	4,9	3,7	3,9	0,592
CT/HDL	7,8	2,6	6,9	1,7	0,402	5,6	1,9	4,9	1,7	0,232	6,0	2,2	6,2	1,9	0,779
LDL/HDL	4,8	1,1	4,6	1,3	0,765	3,9	1,6	3,2	1,4	0,179	4,0	1,6	4,1	1,5	0,805
HDL/ApoA-I	0,3	0,1	0,3	0,1	0,615	0,3	0,1	0,3	0,1	0,833	0,3	0,1	0,3	0,1	0,132
LDL/ApoB	1,3	0,2	1,3	0,2	0,504	1,4	0,3	1,3	0,2	0,305	1,4	0,3	1,3	0,2	0,268
ApoB/ApoA-I	1,1	0,5	0,9	0,2	0,317	0,8	0,2	0,7	0,2	0,179	0,9	0,3	0,8	0,2	0,720
GLICOSE (mg/dL)	97,0	22,9	92,0	37,7	0,417	102,0	22,5	96,0	11,6	0,434	101,0	22,3	96,0	30,8	0,135
INSULINA (µU/dL)	15,8	5,8	15,3	7,1	0,659	16,6	8,9	16,3	12,8	0,963	16,3	8,4	15,6	9,2	0,529
HOMA	5,3	1,7	3,9	2,3	0,775	4,3	2,3	3,9	4,0	0,723	4,5	2,1	3,9	2,9	0,399

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; Apo A-I: apolipoproteína A-I; Apo B: apolipoproteína B; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pelos testes de *Mann Whitney* e *TStudent*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. Nível de significância p<0,05.

Considerando que alguns parâmetros antropométricos, lipídicos e glicídicos foram influenciados pelo sexo e que as concentrações de leptina, adiponectina e suas razões também influenciaram a resposta lipídica e glicídica, testou-se correlações entre essas adipocitocinas e os parâmetros lipídicos e glicídicos e a possível influência de outras características clínicas sobre essas associações, conforme apresentado na Metodologia desse trabalho.

Quando testamos a correlação entre adiponectina e as variáveis referentes aos perfis lipídico e glicídico, observamos que esta se correlacionou com HDL-C, APO AI e relações desses parâmetros como APO B/APO AI, TG/HDL-C e LDL-C/HDL-C, sendo que as correlações com essas duas últimas relações foram observadas somente na forma bruta, ou seja, quando elas foram ajustadas, percebe-se que sofrem influência da etnia, tabagismo, consumo de álcool, do IMC, da CC, do %MG, da presença de DM, HAS e DLP. A adiponectina correlacionou-se com HDL-C e com a ABO B/APOA AI independentemente da etnia, tabagismo, consumo de álcool, do IMC, da CC, do %MG, da presença de DM, HAS e DLP, sofrendo influência apenas do sexo e do %MG. Quando foi feita a correlação entre a adiponectina e a APO AI, estas variáveis se correlacionam independentemente do ajuste, ou seja, não sofreu influência das variáveis de ajuste (**Tabela 8**)

Quanto as correlações entre leptina e as variáveis bioquímicas foram testadas, observou-se que esta se correlacionou com a HDL-C, GLI e HOMA IR, sendo que com essas duas últimas variáveis houve correlações positivas apenas na forma bruta, ou seja, a associação entre elas sofre influência de todas as variáveis de ajustes. Quanto à correlação da leptina com o HDL-C, esta aconteceu independentemente do ajuste pela etnia, tabagismo, consumo de álcool, do IMC, da CC, da presença de DM, HAS e DLP, havendo influência apenas do sexo e do %MG. Somente houve correlação entre a leptina e os parâmetros TG/HDL, CT/HDL e LDL/APOB, quando houve ajuste das correlações pelo IMC, ou seja, há influência dessa variável para essa correlação acontecer, sendo que a correlação entre leptina com TG/HDL e com o CT/HDL foi negativa e com o LDL/APOB foi positiva (**Tabela 9**).

Quando foi feita a correlação da razão entre adiponectina e leptina com as variáveis referentes aos perfis lipídico e glicídico, foi observada apenas

correlações positivas entre esta e à insulina e ao HOMA IR, sendo que esta associação foi influenciada por todas as variáveis de ajuste (sexo, etnia, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, IMC, CC, %MG, presença de DM, HAS e DLP). Foi observada correlação positiva entre a razão e a APO AI apenas quando há ajuste pelo sexo e %MG. Também só houve correlação negativa entre a razão e a razão HDL/APOAI quando foi feito o ajuste pelo IMC, CC, presença de DM e HAS, mostrando influência dessas variáveis nesta associação. O mesmo foi observado para a presença de correlação negativa entre LDL/APOB somente após o ajuste desta pela CC e presença de HAS (**Tabela 10**) .

Tabela 8. Correlações entre adiponectina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos. São Paulo, 2016.

Variável	Adiponectina		
	r	p	Ajuste
CT (mg/dL)	-0,061	0,596	Não
HDL (mg/dL)	0,228	0,044	Sim
LDL (mg/dL)	-0,088	0,447	Não
TG (mg/dL)	-0,194	0,087	Não
Apo-AI (mg/dL)	0,289	0,010	Sim
Apo-B (mg/dL)	-0,116	0,308	Não
TG/HDL	-0,234	0,038	Não
CT/HDL	-0,214	0,058	Não
LDL/HDL	-0,234	0,042	Não
HDL/APOAI	0,098	0,389	Não
LDL/APOB	0,072	0,536	Não
APOB/APOAI	-0,269	0,017	Sim
GLICOSE (mg/dL)	-0,204	0,072	Não
INSULINA (mg/dL)	-0,116	0,339	Não
HOMA-IR	0,212	0,077	Não

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; GLI: glicose; INS: insulina; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pela correlação de *Spearman*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. A coluna Ajuste indica se houve significância nas correlações parciais. Nível de significância $p < 0,05$.

Tabela 9. Correlações entre leptina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos. São Paulo, 2016.

Variável	Leptina		
	r	p	Ajuste
CT (mg/dL)	0,024	0,831	Não
HDL (mg/dL)	0,248	0,027	Sim
LDL (mg/dL)	0,040	0,734	Não
TG (mg/dL)	-0,013	0,911	Não
Apo-AI (mg/dL)	0,126	0,267	Não
Apo-B (mg/dL)	-0,108	0,345	Não
TG/HDL	-0,107	0,350	Sim
CT/HDL	-0,182	0,108	Sim
LDL/HDL	-0,142	0,221	Não
HDL/APOAI	0,228	0,043	Sim
LDL/APOB	0,091	0,435	Sim
APOB/APOAI	-0,164	0,149	Não
GLICOSE (mg/dL)	0,337	0,002	Não
INSULINA (mg/dL)	0,221	0,066	Não
HOMA-IR	0,252	0,035	Não

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pela correlação de *Spearman*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. A coluna Ajuste indica se houve significância nas correlações parciais. Nível de significância $p < 0,05$.

Tabela 10. Correlações entre razão adiponectina e leptina e variáveis dos perfis lipídicos e glicídicos. São Paulo, 2016.

Variável	Razão adiponectina/leptina		
	r	p	Ajuste
CT (mg/dL)	-0,022	0,845	Não
HDL (mg/dL)	-0,115	0,311	Não
LDL (mg/dL)	-0,056	0,630	Não
TG (mg/dL)	-0,050	0,661	Não
Apo-AI (mg/dL)	0,009	0,935	Sim
Apo-B (mg/dL)	0,072	0,527	Não
TG/HDL	0,004	0,971	Não
CT/HDL	0,071	0,531	Não
LDL/HDL	0,023	0,843	Não
HDL/APOAI	-0,137	0,229	Sim
LDL-c/APOB	-0,054	0,644	Sim
APOB/APOAI	0,050	0,662	Sim
GLICOSE (mg/dL)	-0,363	0,001	Não
INSULINA (mg/dL)	-0,245	0,041	Não
HOMA-IR	-0,309	0,009	Não

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triacilgliceróis; HOMA-IR: índice de resistência à insulina. Diferenças entre os grupos foram analisadas pela correlação de *Spearman*. Valores com significância estatística estão representados em negrito. A coluna Ajuste indica se houve significância nas correlações parciais. Nível de significância $p < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

As DCV são a maior causa de morte no mundo (MATTU e RANDEVA, 2013). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), projeta-se que o número de mortes relacionadas às DCV irá aumentar de 17 milhões em 2008 para 25 milhões em 2030 (OMS, 2012). Nesse contexto, inúmeros pesquisadores estudam diversos já estabelecidos ou potenciais biomarcadores de risco cardiovascular, de forma a mudarem precocemente os fatores de risco associados a estes biomarcadores, buscando assim, novas terapêuticas para prevenção e tratamento das DCV.

Diante desse contexto, nosso estudo buscou realizar a associação de adipocitocinas e parâmetros lipídicos e glicídicos em indivíduos com diversos fatores de risco cardiovascular, de forma a estimular outras pesquisas nessa área a fim de prevenir futuras mortes por DCVs. Uma limitação dele é que, por ser transversal, não se pode estabelecer uma causalidade e sim gerar hipóteses e possibilidades para outros pesquisadores continuarem estudando.

O estudo em questão possuía uma amostra com maior proporção de indivíduos do sexo feminino, os quais apresentavam maior %MG. Em ambos os sexos se observou valores de IMC elevados (sobrepeso e obesidade), maiores valores de circunferência da cintura e, conseqüentemente, maior risco para DCV, o qual se torna ainda mais elevado devido à alta prevalência de DLP, HAS e DM nos participantes. Nas mulheres do estudo, que possuíam elevado %MG em comparação aos homens, viu-se que tinham maior concentração sérica de leptina, o que está de acordo com o observado em estudos como de AL MASKARI e ALNAQDY, (2006), que encontram maiores concentrações séricas de leptina nas mulheres do que nos homens, sendo que as participantes do sexo feminino apresentavam maior %MG do que os homens, assim como no estudo de RUHL et al., (2007), que mostraram maiores concentrações de leptina nas mulheres, correlacionando-se com o maior %MG nesse grupo, quando comparado aos homens.

No grupo dos homens foi observado valores mais elevados da razão A/L, possivelmente devido a menores concentrações séricas de leptina associada a menor %MG, como já discutido. Essa diferença no %MG acontece devido a

diferentes fatores, como os hormônios sexuais, segundo GEER e SHEN, (2009). Esses autores também discutem a influência desses hormônios na produção das adipocitocinas, como a leptina e adiponectina e, conseqüentemente, diferentes concentrações séricas destes marcadores em função do sexo.

Assim como a diferença encontrada no %MG entre os sexos, foi observado o impacto do sexo no perfil lipídico, sendo que o grupo de homens apresentou um perfil mais aterogênico do que as mulheres. Segundo WANG, MAGKOS e MITTENDORFER, (2010), essa discrepância é atribuída aos hormônios sexuais, os quais são importantes reguladores do metabolismo lipídico e responsáveis pelo dimorfismo sexual no perfil lipídico plasmático, de forma semelhante que esses hormônios exercem ação na produção das adipocitocinas.

A literatura mostra que a adiponectina exerce múltiplas ações cardioprotetoras, sendo sua reduzida concentração associada a diversas alterações metabólicas (OUCHI *et al.*, 2016). Dentre essas, destaca-se a maior prevalência de obesidade, resistência à insulina e DM tipo 2, que podem contribuir para o desenvolvimento das DCV (KAWANO e ARORA, 2008).

BLASLOV, ZIBAR e DUVNJAK, (2013) distribuíram indivíduos com DM tipo 1, segundo a mediana da adiponectina e observaram que os pacientes com maiores valores de adiponectina apresentavam maiores concentrações de HDL-c e menores de TG.

Perfil semelhante foi observado em nosso estudo, onde indivíduos com maior concentração sérica de adiponectina, possuíam maiores valores de HDL-c e ApoA-I e menores de TG e da razão TG/HDL-c. Possivelmente, os menores valores de TG/HDL-c em indivíduos com mais adiponectina se deve ao papel positivo dessa adipocitocina na melhora da sensibilidade à insulina e conseqüente ativação da lipase lipoproteica, que atua na remoção de TG. Previamente a relação entre adiponectina e diversos parâmetros lipídicos (LDL-c, TG, colesterol sérico e a ApoA-I) já havia sido descrita por IZADI, FARABAD e AZADBAKHT (2013).

O presente estudo mostrou correlações significativas entre a adiponectina e a HDL-c, sendo essas reforçadas pelas correlações após ajuste pelo sexo e

%MG. De modo semelhante, MAMAGHANI *et al.*, 2009 e CHRISTOU *et al.*, (2012) mostraram a presença de correlação positiva entre a adiponectina e a HDL-C. GELONEZE *et al.*, (2009) e IZADI, FARABAD e AZADBAKHT, (2013) descreveram que a adiponectina se correlaciona com a HDL-c independentemente do IMC e da resistência à insulina.

Nosso estudo encontrou correlação positiva da adiponectina com a ApoA-I independente da influência das variáveis de ajustes. VERGÈS *et al.*, (2006) realizaram um estudo com indivíduos saudáveis e com síndrome metabólica avaliando a associação da adiponectina com o catabolismo da ApoA-I e, interessadamente, encontraram forte correlação negativa entre essa adipocitocina e o catabolismo desta apolipoproteína, sugerindo o papel da adiponectina nesse possível biomarcador.

Nosso estudo mostrou fraca correlação negativa entre adiponectina e as razões TG/HDL-c e LDL-c/HDL-c, as quais sofreram influência de todas as variáveis de ajuste testadas. Poucos estudos mostram a relação dessa adipocitocina com esses parâmetros, como por exemplo KIMM *et al.*, (2010) estudaram a associação da adiponectina e lipídios séricos em indivíduos coreanos com e sem síndrome metabólica e observaram que em homens e mulheres, maiores razões de LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c levavam à diminuição da adiponectina, ou seja, possuíam uma correlação negativa.

Diversos mecanismos podem estar ligados à adiponectina e ao aumento da HDL-c. O primeiro refere-se ao estímulo da atividade da PPAR α no músculo esquelético e no fígado, o qual é um gene que está associado ao metabolismo do HDL-c. Ela também poderia elevar a concentração do HDL-c através do aumento da produção do transportador 1 de cassete de ligação de trifosfato de adenosina (ATP), o qual induz o transporte reverso do colesterol. Além disso, ela também modula o metabolismo da lipase hepática e estimula a atividade de lipase lipoproteica (LPL), levando assim ao aumento da concentração do HDL-c. A adiponectina também estimula a produção hepática de Apo A-I, favorecendo o aumento da concentração de HDL-c (IZADI, FARABAD e AZADBAKHT, 2013; CHRISTOU e KIORTSIS, 2013; LIM, QUON e KOH, 2014). Possivelmente é também através do estímulo à LPL que a adiponectina diminui a concentração

plasmática de TG, pois aumenta a hidrólise destes em partículas de lipoproteínas ricas em TG, como os quilomícrons e a VLDL (CHRISTOU e KIORTSIS, 2013).

Diversos estudos mostram a relação com a leptina e fatores de risco cardiovascular (KOH, PARK e QUON, 2008; HOU e LUO, 2011). Ela é um hormônio que atua na regulação do balanço energético, porém em indivíduos obesos é encontrado um quadro de hiperleptinemia, ao qual é atribuído a presença de resistência à leptina. Concentrações elevadas de leptina estão associadas à patogênese de aterosclerose, DM tipo 2, entre outras DCV (KOH, PARK e QUON, 2008). Segundo KAUR, SIDHU e KAUR, (2013), a resistência à leptina envolve as complicações da obesidade relacionadas com a alteração do metabolismo lipídico.

MANTZOROS *et al.*, 2011 mostraram em sua revisão as funções da leptina no organismo, como suas ações na regulação neuroendócrina, na sensibilidade à insulina, na resposta imune e no metabolismo ósseo. Posteriormente, MINOKOSHI, TODA e OKAMOTO, (2012), fizeram uma revisão mostrando que a leptina atua na regulação da glicose, aumentando a captação desta via mecanismo β -adrenérgico e sistema nervoso simpático-hipotalâmico e no metabolismo de ácidos graxos via AMPK no músculo esquelético. Isso mostra o importante papel desse hormônio na glicose e ácidos graxos.

Esses estudos mostram que a leptina exerce um papel negativo no metabolismo quando associada à hiperleptinemia e resistência à leptina, pois suas funções moduladoras são alteradas.

Em nosso estudo, foi observado que em indivíduos com maior concentração sérica de leptina, significativamente mais elevada nos homens, havia maiores concentrações de TG e menores de HDL-c e ApoA-I e, conseqüentemente, maior razão TG/HDL-c. Nas mulheres com mais leptina sérica, havia maior concentração de glicose. De forma curiosa e contraditória ao observado nos homens e na literatura, quando se considerou o total de indivíduos, sem estratificação por sexo, aqueles com maiores concentrações de leptina possuíam maiores níveis de HDL-c.

Uma pesquisa feita com adolescentes na faixa de Gaza por TALEB *et al.*, 2014, mostrou que a leptina aumentava com o aumento de CT, HDL-c e LDL-c,

exceto pelo TG. Estudos demonstraram relação inversa entre a leptina e HDL-c e/ou ApoA-I em humanos (O'ROURKE *et al.*, 2002, SINGH *et al.*, 2009).

MIRRAKHIMOV *et al.*, (2014) demonstraram que indivíduos asiáticos com maiores valores de leptina, possuíam maiores concentrações de glicose e HOMA-IR do que aqueles com menores valores de leptina, indicando assim um perfil de resistência à insulina naqueles participantes com hiperleptinemia.

KAUR, SIDHU e KAUR, (2013) testaram associação entre a leptina e perfil lipídico entre mulheres, mostrando correlação positiva entre a leptina e CT, TG e LDL-c e negativa com a HDL-c, apenas nas mulheres com obesidade. MIRRAKHIMOV *et al.*, (2014) encontraram correlação positiva entre leptina e TG e glicose tanto em homens como mulheres, além de uma correlação negativa entre HDL-c e leptina nas participantes do sexo feminino e positiva com CT nos homens.

De forma contraditória, em nosso estudo, a leptina apresentou correlação positiva com a HDL-c, confirmada nas correlações ajustadas pelo sexo e %MG. Essa contradição também foi observada nas correlações com TG/HDL-c e CT/HDL-c os quais se associaram negativamente com a leptina apenas quando ajustado pelo IMC, mostrando a influência do estado nutricional nessa relação.

ZABUT *et al.*, (2007) citado por TALEB *et al.*, (2014) conduziram um estudo com adultos que analisaram a leptina e o receptor desta (OB-Re), os quais se correlacionaram positivamente com TG, CT e LDL, enquanto relação inversa entre a leptina e o HDL-c. Enquanto que o receptor de leptina se correlacionou negativamente com o CT, LDL-c e TG e positivamente com o HDL-c.

Os mecanismos de ação da leptina no metabolismo da glicose e lipídeos séricos, em um quadro de resistência à insulina, ainda não são bem estabelecidos. Sabe-se que a sinalização da leptina é sujeita à regulação por *feedback* negativo e este está aumentado na hiperleptinemia associada à obesidade, inibindo a sinalização via leptina e não permitindo que a mesma faça seu papel regulador em diversas vias metabólicas (MANTOZOROS *et al.*, 2011)

JUNG *et al.*, (2010) sugeriram que a razão A/L seria um indicador de risco de DCV, resistência à insulina e síndrome metabólica. Ambos hormônios possuem ações distintas em um quadro de sobrepeso ou obesidade.

Em nosso estudo, homens com maior razão A/L mostraram maiores concentrações de HDL-c e ApoA-I e as mulheres com maior razão A/L, menores valores de CT e LDL-c, mostrando assim um perfil menos aterogênico associado a esse parâmetro.

LUKOWSKA *et al.*, (2015) ao associarem as concentrações de leptina e adiponectina com o perfil lipídico, encontraram em homens com maior razão A/L, menor concentração sérica de TG e da razão TG/HDL-c e maior nível de HDL-c em comparação com aqueles com menor razão A/L. Em relação às mulheres, observou-se uma correlação negativa entre a razão A/L e o parâmetro TG/CT.

Segundo JUNG *et al.*, (2010), os valores de HOMA-IR foram altos enquanto que a razão A/L era significativamente baixa nos participantes com síndrome metabólica. INOUE *et al.*, (2005) citado por JUNG *et al.*, 2010 sugeriram que a razão A/L pode ser mais útil para detectar a resistência à insulina do que o HOMA-IR em indivíduos com DM tipo 2. Em nosso estudo, quando foi feita a correlação da razão A/L e o perfil lipídico e parâmetros de resistência à insulina, observou-se correlações negativas fracas entre a razão A/L e a glicose, a insulina e o HOMA-IR. Apesar das relações não serem tão fortes quanto ao mostrada na literatura, talvez devido ao número não tão grande de indivíduos da amostra, pode-se dizer que a razão A/L é um potencial indicador da resistência à insulina em pacientes com diversos fatores de risco cardiovascular.

Em nosso estudo também foi observado, uma correlação negativa e fraca entre a razão A/L e o parâmetro ApoB/ApoA-I após o ajuste pelo sexo, entre a razão A/L e o LDL-C/ApoB, apenas quando se leva em consideração a CC e presença de HAS, mostrando que a razão A/L tem um perfil mais ateroprotetor. Contraditoriamente, observou-se uma correlação negativa e fraca entre a razão A/L e o HDL-C/ApoA-I, com o ajuste pelo IMC, CC, DM e HAS. Porém, sofrendo a influência do sexo e do %MG, observou-se uma relação positiva entre a razão A/L e a ApoA-I, confirmando o perfil ateroprotetor desse parâmetro.

A importância da correlação ajustada por diversas variáveis se mostra necessária em um estudo, uma vez que permite observar a sinergia entre os processos biológicos e quão complexo esses são, além delas influenciarem direta ou indiretamente as relações investigadas. O sexo e o %MG foram as variáveis que mais influenciaram essas relações, confirmando o papel do sexo e da adiposidade na ação das adipocitocinas, assim como o IMC, mostrando a influência que o estado nutricional tem nas relações entre as adipocitocinas.

6. CONCLUSÃO

Apesar de algumas limitações e resultados que contradizem alguns artigos da literatura, podemos concluir com o atual estudo que a adiponectina e a razão adiponectina/leptina possuem papéis mais ateroprotetores, enquanto que a leptina, quando em um quadro de resistência à esta, se mostra mais aterogênica. Além disso, a razão A/L e a leptina apresentam-se associadas a parâmetros da resistência à insulina, a qual está relacionada com a ocorrência de DCV.

7. REFERÊNCIAS

2 Hevonoja T, Pentikainen MO, Hyvonen MT, Kovanen PT, Ala-Korpela M. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. *Biochim Biophys Acta*. 2000; 1488(3): 189-210. [Links]

3 Chang YH, Adballa DS, Sevanian A. Characterization of cholesterol oxidation products formed by oxidative modification of low density lipoprotein. *Free Radic Biol Med*. 1997; 23(2): 202-14. [Links]

4. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jürgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biol Med*. 1992; 13(4):341-90. [Links]

24 National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.

28. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6):2563-8.

29. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(5):911-9.

30. Funahashi T, Matsuzawa Y, Kihara S. Adiponectin as a potential key player in metabolic syndrome Insights into atherosclerosis, diabetes and cancer. *Int Congress Series*. 2004; 1262:368-71.

5 Gomes CM, Capellari C, Pereira DSG, Volkart PR, Moraes AP, Jardim V, Bertuol M. Stress and cardiovascular risk: multi-professional intervention in health education. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2016;69(2):329-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2016690219i>

6 Massaro, M.; Scoditti, E.; Carluccio, M.A.; de Caterina, R. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: Focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc. Ther*. 2010, 28, e13–e19. [CrossRef] [PubMed]

6 Sardinha, A; Nardi, AE; Zin, WA. *Are panic attacks really harmless? The cardiovascular impact of panic disorder*. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009; 31(1):57-62.

7 Chomistek, A.K.; Manson, J.E.; Stefanick, M.L.; Lu, B.; Sands-Lincoln, M.; Going, S.B.; Garcia, L.; Allison, M.A.; Sims, S.T.; LaMonte, M.J.; et al.

Relationship of sedentary behavior and physical activity to incident cardiovascular disease: Results from the Women's Health Initiative. J. Am. Coll. Cardiol. 2013, 61, 2346–2354.

7 Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I. Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. Circulation [Internet]. 2005[cited 2015 Apr 27];111(4):480-7. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/111/4/480.full.pdf+html>

8

9. Tolfrey K. Intraindividual variability of children's blood, lipid and lipoprotein concentrations: a review. Prev Cardiol. 2002; 3: 145-51.

Adiponectin Is an Important Determinant of ApoA-I Catabolism - Bruno Vergès, Jean Michel Petit, Laurence Duvillard, Guillaume Dautin, Emmanuel Florentin, Françoise Galland and Philippe Gamber - 2006

Aldin, MN. *Efeito do ômega-3 sobre biomarcadores cardiometabólicos clássicos e emergentes em indivíduos com diferentes níveis de risco cardiovascular*. [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Pronut/USP; 2014.

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

Associations Between Lipid Measures and Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Adiponectin – Usefulness of Lipid Ratios in Korean Men and Women – Heejin Kimm, MD; Sang Wha Lee, MD*; Hong Soo Lee, MD*; Kyung Won Shim, MD*; Choo Yon Cho, MD**; Ji Eun Yun, PhD; Sun Ha Jee, PhD – 2010

Blüher, M. (2014). Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Metab. 2014. 3, 230–240. doi: 10.1016/j.molmet.2014.01.005

Calixto-Lima, L; Guedes, EP; Reis, NT. Interpretação de Exames Laboratoriais aplicados à Nutrição Clínica. Rio de Janeiro: Editora Rubio; 2012.

Campbell, K.A.; Lipinski, M.J.; Doran, A.C.; Skafien, M.D.; Fuster, V.; McNamara, C.A. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis. Circ. Res. 2012, 110, 889–900.

Campbell, KA; Lipinski, MJ; Doran, AC; Skafien, MD; Fuster, V; McNamara CA. *Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis*. Circ Res. 2012;110:889–900

Cheng, KK; Lam, KS; Wang, Y; Huang, Y; Carling, D; Wu, D, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes*. 2007;56:1387–1394.

citados por ABDALLA, Dulcinéia Saes Parra; SENA, Karine Cavalcanti Maurício de. Biomarcadores de peroxidação lipídica na aterosclerose. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 21, n. 6, p. 749-756, Dec. 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000600013&lng=en&nrm=iso>. access on 04 July 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732008000600013>.)

Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study A.R. Sharrett, MD, DPH; C.M. Ballantyne, MD; S.A. Coady, MA; G. Heiss, MD, PhD; P.D. Sorlie, PhD; D. Catellier, PhD; W. Patsch, MD

Dominiczak, MH; Caslake, MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem*. 2011;48(Pt6):498-515.

Forti, N; Diamant, J. High-Density Lipoproteins: Metabolic, Clinical, Epidemiological and Therapeutic Intervention Aspects. An Update for Clinicians. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87(5):671-9.

Frostegård, J. *Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease*. *BMC Med*. 2013;11:117.

Gender Differences in Insulin Resistance, Body Composition, and Energy Balance Eliza B. Geer, MD1 and Wei Shen, MD2 –

Ghandi, H; Upaganlawar A, Balaraman R. *Adipocytokines: The pied pipers*. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1:9-17

Gimbrone, MA Jr; Topper, JN; Nagel, T; Anderson, KR; Garcia-Cardena, G. *Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis*. *Ann N Y Acad Sci*. 2000, 902:230–240.

Gnacinska, M; Malgorzewicz, S; Stojec, M; Lysiak-Szydlowska, W; Sworczak, K. Role of adipokines in complications related to obesity: a review. *Adv Med Sci*. 2009;54(2):150-7.

Gottlieb, MGV; Bonardi, G; Moriguchi, EH. *Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose*. *Sci med*. 2006;15(3):203-207.

Hackam, GD; Anand, SS. *Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence*. *JAMA*. 2003; 290(7):932-40.

Halaas, JL. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*. 1995;269(5223):543-6.

Hansson GK; Robertson, AK; Söderberg-nauclér, C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:297-329.

Hardwood, HJ Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2012;63(1):57-75.

Havel, PJ. *Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism*. *Diabetes*. 2004;53(Supl1):S143-51.

High density lipoprotein is positively correlated with the changes in circulating total adiponectin and high molecular weight adiponectin during dietary and fenofibrate treatment -Georgios A. Christou,¹ Constantinos C. Tellis,² Moses S. Elisaf,³ Alexandros D. Tselepis,²Dimitrios N. Kiortsis¹ - 2012

Hou, N; Luo, JD. Leptin and cardiovascular diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(12):905-13.

Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara, K; Ueki, K; Tobe, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006; 116:1784–1792.

Kadowaki, T; Yamauchi, T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr rev*. 2005; 26(3):439-51.

Lanas, F; Avezum, A; Bautista, LE; Diaz, R; Luna, M; Islam, S; Yusuf, S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115(9):1067-1974.

Leptin and the clinical cardiovascular risk Mukesh Singh ☒, Updesh S. Bedi, Param P. Singh, Rohit Arora, Sandeep Khosla - 2010

Libby P. *Inflammation in atherosclerosis*. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.

Lima, ES; Couto, RD. Structure, metabolism and physiologic functions of high-density lipoproteins. *J Bras Patol. Med Lab*. 2006;42(3):169-78.

Mancuso, P. *The role of adipokines in chronic inflammation*. *Immunotargets Ther*. 2016;5:47-56.

Margetic, S; Gazzola, C; Pegg, GG; Hill, RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1407:33.

Mathers, CD; Loncar, D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.

Al Maskari, MY; Alnaqdy, AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2006;6(2):27-31.

Mattu, HS; Randeve, HS. *Role of adipokines in cardiovascular disease*. *J. Endocrinol*. 2013;216(1):T17-T36.

McGrowder, D; Riley, C; Morrison, EY; Gordon, L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol*. 2011;2011:496925.

Modulation of adiponectin as a potential therapeutic strategy Soo Lim a , Michael J. Quon b , Kwang Kon Koh c,d,* - 2014
Adiponectin and lipoprotein metabolism G. A. Christou and D. N. Kiortsis – 2013 – Obesity Reviews

Mohammed-Ali, V; Pinkney, JH; Coppack, SW. *Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ*. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:1145–58

Ouchi, N; Kihara, S; Funahashi, T; Matsuzawa, Y; Walsh, K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(6):561-6.

Ouchi, N; Ohashi, K; Shibata, R; Murohara, T. Protective Roles of Adipocytokines and Myokines in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2016;80(10):2073-80.

Panagiotis Lainas. Transplantation d'hépatocytes génétiquement modifiés : régénération hépatique et moyens d'amélioration de la prise de greffe hépatocytaire. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012. Français. .

Relationship between Adiponectin Level, Insulin Sensitivity, and Metabolic Syndrome in Type 1 Diabetic Patients - [Kristina Blaslov](#), [Tomislav Bulum](#), [Karin Zibar](#), and [Lea Duvnjak](#) – 2013

Ribeiro, AG; Cotta, RMM; Ribeiro, SMR. *Promoção da Saúde e a Prevenção Integrada dos Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares*. *Ciênc. saúde coletiva*. 2012;17:7-17.

Robinson, K; Prins, J; Venkatesh, B. Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. *Crit Care*. 2011;15(2):221.

[Ruhl CE¹](#), [Harris TB](#), [Ding J](#), [Goodpaster BH](#), [Kanaya AM](#), [Kritchevsky SB](#), [Simonsick EM](#), [Tylavsky FA](#), [Everhart JE](#). **Body mass index and serum leptin concentration independently estimate percentage body fat in older adults. *Am J Clin Nutr***

Sawicka, M; Janowska, J; Chudek, J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *Int J Cardiol*. 2016; 222:581-9.

Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in Relation to Body Fat Distribution, Hematological Indices and Lipid Profile in Humans Anna Lubkowska 1,* , Aleksandra Radecka 1, Iwona Bryczkowska 1 , Iwona Rotter 2, Maria Laszczyńska 3 and Wioleta Dudzińska 4 – 2015

Serum Leptin Levels and Lipid Profiles in Patients with Allergic Rhinitis and Mild Asthma F. Erel , M. Guleca , O. Kartal, Z. Caliskanera , S. Ozturka , H. Yamanb, Y. Kurtb, E. Gocgeldic , F. Orsd and M. Karaayvaza

Signore, AP; Zhang, F; Weng, Z; Gao, Y; Chen, J. Leptin Neuroprotection in the Central Nervous System: Mechanisms and Therapeutic Potentials. *J Neurochem*. 2008;106(5):1977-90.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). *V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*. Arq Bras Cardiol; 2013;Volume 101, n°4, supl. 1.

Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). *VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão*. Arq Bras Cardiol; 2010 95(1 supl.1): 1-51.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 3ª edição. Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009.

Talayero, BG; Sacks, FM. The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. Curr Cardiol Rep. 2011;13(6):544-552.

Tartaglia, LA. The Leptin Receptor. J Biol Chem. 1997;272(10):6093-6

Taube, A; Schlich, R; Sell, H; Eckardt, K; Eckel, J. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(11):H2148-65.

The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis H. James Harwood Jr. *Neuropharmacology, 2011.

The Role of Adiponectin in Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease - Jordan Kawano, BA; Rohit Arora, MD, FACC From the Department of Medicine, Chicago Medical School, North Chicago, IL – 2008

Tilg, H; Moschen, AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6(10):772-83.

Tomizawa, A; Hattori, Y; Kasai, K; Nakano, Y. Adiponectin induces NF-kappa B activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappa B activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin. Diab Vasc Dis Res. 2008;5:123–127.

Toshima, S; Hasegawa, A; Kurabayashi, M; Itabe, H; Takano, T; Sugano, J; Shimamura, K; Kimura, J; Michishita, I; Suzuki, T; Nagai, R. *Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(10):2243-7.

Trujillo, ME; Scherer, PE. *Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease*. Endocrine Reviews. 2006;27:762–778.

Variation of Adiponectin Levels in Normal and Obese subjects: Possible Correlation with Lipid Profiles Mamaghani F a,b, Zarghami Na, Maleki MJ a, Pourhassan-Moghaddam Ma, Hosseinpanah Fc

World Health Organization (WHO). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.

World Health Organization (WHO). *Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles*. Geneva: World health Organization, 2014.

World Health Organization (WHO). *The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012*; Fact sheet nº310. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>>. Acesso em 02 Nov. 2016

Yamauchi, T; Kamon, J; Ito, Y; Tsuchida, A; Yokomizo, T; Kita, S; Sugiyama, T; Miyagishi, M; Hara, K; Tsunoda, M; Murakami, K; Ohteki, T; Uchida, S; Takekawa, S; Waki, H; Tsuno, NH; Shibata, Y; Terauchi, Y; Froguel, P; Tobe, K; Koyasu, S; Taira, K; Kitamura, T; Shimizu, T; Nagai, R; Kadowaki, T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762–769.

[Yasuhiko Minokoshi](#), [Chitoku Toda](#), and [Shiki Okamoto](#). Regulatory role of leptin in glucose and lipid metabolism in skeletal muscle -- 2012

Zhou, Y; Rui, L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013;7(2):207-22.