

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**CONCENTRAÇÕES DE ADIPONECTINA EM ADOLESCENTES BRASILEIROS:  
DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA NO ESTUDO  
DE RISCOS CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES – ERICA.**

KAREN SPARRENBERGER

PORTO ALEGRE

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: ENDOCRINOLOGIA

**CONCENTRAÇÕES DE ADIPONECTINA EM ADOLESCENTES BRASILEIROS:  
DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME METABÓLICA NO ESTUDO  
DE RISCOS CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES – ERICA.**

**Orientadora:**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Beatriz D’Agord Schaan**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Coorientador:**

**Dr. Felipe Vogt Cureau**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito para obtenção do título de doutor.

PORTO ALEGRE

2019

#### CIP - Catalogação na Publicação

Sparrenberger, Karen  
Concentrações de adiponectina em adolescentes  
brasileiros: distribuição e associação com síndrome  
metabólica no Estudo de Riscos Cardiovasculares em  
Adolescentes-ERICA / Karen Sparrenberger. -- 2019.  
106 f.  
Orientadora: Beatriz D'Agord Schaan.

Coorientador: Felipe Vogt Cureau.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Adiponectina. 2. Adolescentes. 3. Síndrome  
metabólica. I. D'Agord Schaan, Beatriz, orient. II.  
Vogt Cureau, Felipe, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **BANCA EXAMINADORA**

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho**

*Programa de Pós – Graduação em Saúde Coletiva*

*Departamento de Nutrição*

*Universidade de Brasília*

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Vivian Cristine Luft**

*Programa de Pós – Graduação em Epidemiologia*

*Departamento de Nutrição*

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Cristina Rolim Neumann**

*Programa de Pós – Graduação em Epidemiologia*

*Departamento de Medicina Social*

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

**Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Martins Bock (suplente)**

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

*Universidade Federal do Rio Grande do Sul*

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais, por me ensinarem o que há de mais precioso nessa vida: o ter caráter, a ser do bem, além do amor incondicional.*

## **AGRADECIMENTOS**

A realização deste trabalho se deve a importante presença de pessoas a quem devo a minha eterna gratidão, por estarem presentes nesta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Marli e Raini, por todo incentivo, ensinamentos e valores passados a mim até hoje. Por suportarem a distância e serem tão presentes mesmo há muitos km de distância, pelo suporte irrestrito as minhas decisões pessoais e profissionais.

Ao meu noivo Wiliam, que chegou no meio desta caminhada da pós-graduação, obrigada pela paciência, compreensão e apoio.

A minha nova família “Caxiense”, por me acolherem com tanto carinho.

A minha orientadora, Beatriz Schaan, agradeço imensamente a oportunidade de ter aprendido com alguém com sua competência e profissionalismo.

Ao meu coorientador, Felipe Cureau, que ao longo desta jornada se tornou um grande amigo. Obrigada pela disponibilidade, incentivo e principalmente pela paciência.

As amigas Camila Schaan, Cláudia Carvalho e Josiane Schneiders, que tive o prazer de conhecer durante esta trajetória, não posso dizer que foram apenas colegas, meu mais sincero obrigada pela parceria e amizade nestes momentos, muitas vezes tortuosos da pós-graduação. Vocês tornaram essa jornada mais fácil e divertida.

A equipe ERICA RS, muito obrigada pela parceria e ajuda durante o doutorado.

A todas as minhas amigas que a vida me presenteou, impossível citar um ou outra sem ser injusta, que sempre me apoiaram com palavras de carinho, incentivo e acreditaram que eu sempre poderia ir além.

Aos membros da banca, por terem aceitado o convite e pelo tempo dedicado na leitura crítica desta tese.

Ao Programa de Pós- Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa durante o doutorado.

A todos que, direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho, o meu mais sincero: *MUITO OBRIGADA!*

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>13</b>
<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.2 Concentrações de adiponectina e seus fatores determinantes .....	19
1.3 Adiponectina: fatores de risco e alterações metabólicas .....	21
1.4 Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA.....	23
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>ARTIGO 1: .....</b>	<b>34</b>
<i>Adiponectin levels in Brazilian adolescents: Distribution and associated factors in ERICA survey .....</i>	<i>34</i>
<b>ARTIGO 2: .....</b>	<b>55</b>
<i>Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk independently of weight status in Brazilian adolescents. ....</i>	<i>55</i>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO 1: Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa.....</b>	<b>83</b>
<b>ANEXO 2: Questionário aplicado em adolescentes que participaram do ERICA .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 3: Produção científica adicional .....</b>	<b>101</b>



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ERICA	Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes
AMPK	<i>Activated Protein Kinase</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CI	<i>Confiance interval de 95%</i>
CNPq	<i>Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico</i>
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FINEP	<i>Financiadora de Estudos e Projetos</i>
HDL-c	<i>Hight Density Lipoprotein</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
MetS	<i>Metabolic Syndrome</i>
MetS-z	<i>Metabolic Syndrome risk z-score</i>
PPAR- $\alpha$	<i>Proliferadores de peroxissoma activated receptor alpha</i>
RP	<i>Prevalence Ratios</i>
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Artigo 1

Table 1. Characteristics of the sample, ERICA 2013-2014.....	51
Table 2. Median of adiponectin and confidence intervals (95% CI) by sex and according to the covariates. ERICA 2013-2014.....	52
Table 3. Unadjusted prevalence ratios for lower levels of adiponectin in adolescents. ERICA 2013-2014.....	53
Table 4. Adjusted prevalence ratios for lower levels of adiponectin in adolescents. ERICA 2013-2014.....	54

### Artigo 2

Table 1. Characteristics of study participants. ERICA 2013-2014 (n=4,546).....	76
Table 2. Mean and 95%CI of metabolic syndrome risk score and its individual components according to quartiles of adiponectin, ERICA 2013-2014.....	77
Table 3. Association between quartiles of adiponectin with metabolic syndrome risk score and its individual components. ERICA 2013-2014.....	78
Fig. 1: Associations between adiponectin concentration and metabolic syndrome z-scored in normal weight (a) and overweight/obesity (b) adolescents. ERICA 2013–2014.....	80
Supplementary Table 1. Values of sex and age-specific quartiles of adiponectin. ERICA 2013-2014 (n=4,546).....	81

## RESUMO

O tecido adiposo é responsável por secretar diversas substâncias biologicamente ativas, chamadas adipocitocinas. Dentre elas, a adiponectina é a mais abundante, desempenhando importante papel na modulação de processos metabólicos, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias. Estudos anteriores sugerem que baixos níveis de adiponectina estão associados à presença de obesidade e fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo a síndrome metabólica. Esta tese como objetivo avaliar a distribuição de adiponectina e fatores associados, bem como investigar a associação entre adiponectina e síndrome metabólica em adolescentes. Para responder as questões de pesquisa foram utilizados dados do Estudo Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), que é um estudo multicêntrico de base escolar, de delineamento transversal e abrangência nacional. Sua amostra foi composta por estudantes (12-17 anos) de escolas públicas e privadas, localizadas em municípios brasileiros com mais de 100.000 habitantes. A coleta de dados foi realizada em todo o Brasil e envolveu a aplicação de questionários, avaliação antropométrica, medidas de pressão arterial e exames bioquímicos. Os estudos que compõem essa tese utilizaram uma subamostra do ERICA composta por 4.546 adolescentes que frequentavam a escola em quatro capitais: Rio de Janeiro, Porto Alegre, Brasília e Fortaleza. Nessas cidades houve armazenamento de material biológico (soro) para criação de biorrepositórios, o que permitiu a realização de avaliações complementares, entre elas, a dosagem de adiponectina. A mediana de adiponectina foi de 13,4 µg/ml (IC95%: 12,8-14,0) e 14,2 µg/ml (IC95%: 13,3-15,0) em meninos e meninas, respectivamente. Níveis mais baixos de adiponectina associaram-se a obesidade em ambos os sexos (masculino RP=1,38; IC95% 1,24-1,54; feminino RP= 1,45; IC95% 1,26 - 1,66) A circunferência da cintura aumentada também foi inversamente associada aos níveis de adiponectina em ambos os sexos. Além disso, estudar em escola privada e viver em área rural foram associadas a baixas concentrações de adiponectina entre os meninos. Em relação aos componentes da síndrome metabólica, a adiponectina teve uma associação inversa com circunferência da cintura e

triglicéridos; e direta com o HDL-c. Também observamos uma associação inversa entre as concentrações de adiponectina e o risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica. Em modelos ajustados, quartis mais altos de adiponectina permaneceram inversamente associados ao maior risco para síndrome metabólica. Após estratificação da amostra pelo *status* de peso, uma associação inversa entre os quartis de adiponectina e o risco para síndrome metabólica foi observada tanto em adolescentes com peso normal, como entre aqueles com sobrepeso e obesidade. Os resultados dessa tese são pioneiros em descrever a distribuição da adiponectina em uma amostra representativa de adolescentes brasileiros e ainda permitiu observar que menores concentrações de adiponectina estão independentemente associadas ao risco de síndrome metabólica. Esses resultados sugerem que a adiponectina pode ter um papel importante no desenvolvimento inicial da síndrome metabólica.

**Palavras-chaves:** Adiponectina; Adolescente; Inflamação; Síndrome Metabólica; Obesidade.

## ABSTRACT

The adipose tissue is responsible for secreting various biologically active substances, called adipocytokines. Among them, adiponectin is the most abundantly produced, playing an important role in the modulation of metabolic processes, in addition to presenting anti-inflammatory properties. Previous studies suggest that low levels of adiponectin are associated with the presence of obesity and risk factors for cardiovascular disease, including metabolic syndrome. This thesis aims to evaluate the distribution of adiponectin and other associated factors, as well as to investigate the association between adiponectin and metabolic syndrome in adolescents. To answer the research questions, we used data from the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA), which is a multicenter school-based study, with a cross-sectional design and national representation. The sample was composed of students (12-17 years) from public and private schools located in Brazilian municipalities with more than 100,000 inhabitants. Data collection was performed throughout Brazil and involved the application of questionnaires, anthropometric evaluation, blood pressure measurements and biochemical tests. The studies that compose this thesis used a subsample of ERICA made of 4,546 adolescents who attended school in four capitals: Rio de Janeiro, Porto Alegre, Brasília and Fortaleza. In these cities, biological material (serum) was stored to create biorepositories, which allowed the execution of complementary evaluations - among them, the dosage of adiponectin. The median adiponectin was 13.4  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 12.8-14.0) and 14.2  $\mu\text{g/ml}$  (95% CI: 13.3-15.0) in boys and girls, respectively. Lower levels of adiponectin were associated with obesity in both sexes (male prevalence ratio [PR] = 1.38, 95% CI 1.24-1.54; female PR = 1.45, 95% CI 1.26-1.66). Increased waist circumference was also inversely associated with adiponectin levels in both sexes. In addition, studying in private schools and living in rural areas were associated with low concentrations of adiponectin among boys. Regarding the components of the metabolic syndrome, adiponectin had an inverse association with waist circumference and triglycerides; and a direct association with HDL-c. We also observed an inverse association between

adiponectin concentrations and the risk of development of metabolic syndrome. In adjusted models, higher quartiles of adiponectin remained inversely associated with increased risk for metabolic syndrome. After stratification of the sample by weight status, an inverse association between adiponectin quartiles and the risk for metabolic syndrome was observed in both normal weight, and overweight and obese adolescents. The results of this thesis are pioneer in describing the distribution of adiponectin in a representative sample of Brazilian adolescents and allowed the observation that lower concentrations of adiponectin are independently associated to the risk of metabolic syndrome. These results suggest that adiponectin may play an important role in the early development of metabolic syndrome.

**Keywords:** Adiponectin; Adolescents; Inflammation; Metabolic Syndrome; Obesity.

## APRESENTAÇÃO

Tese de doutorado “*Concentrações de adiponectina em adolescentes brasileiros: distribuição e associação com síndrome metabólica no Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA*”, que será apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da universidade Federal do Rio Grande do Sul, no dia 2 de julho. O trabalho está estruturado da seguinte forma:

1. Introdução

2. Desenvolvimento - artigos originais

a) *Adiponectin levels in Brazilian adolescents: Distribution and associated factors in ERICA survey.*

b) *Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk independently of weight status in Brazilian adolescents.*

3. Conclusões

4. Anexos

a) Anexo 1: *Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa*

b) Anexo 2: *Questionário utilizado no ERICA*

c) Anexo 3: *Produção Científica adicional*

## 1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, transformações sociais, econômicas e culturais determinaram alterações nos hábitos e padrões alimentares das populações. Essas modificações surgiram em países de maior renda devido ao acelerado crescimento econômico e populacional, mas hoje atingem bilhões de pessoas em todo o mundo e repercutem de forma negativa nas condições de saúde (POPKIN, 2011). Duas importantes consequências desse processo foram as transições nutricional, representada pelo aumento progressivo da prevalência de excesso de peso, e epidemiológica que se caracteriza pelo aumento da carga de doenças crônicas (SCHMIDT *et al.*, 2011; ABARCA-GÓMEZ, L. *et al.*, 2017; HALES *et al.*, 2017).

Em crianças e adolescentes, a prevalência mundial de excesso de peso quadruplicou desde 1975, passando de 4% para mais de 18% em 2016 (WHO, 2016). A mesma tendência foi observada no Brasil, onde a prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes aumentou seis vezes nos meninos (4% para 28%) e três vezes nas meninas (8% para 23%) desde os anos 70 (WANG *et al.*, 2002; BLOCH *et al.*, 2016).

Durante algum tempo o ganho de peso da população foi negligenciado, pois se acreditava que o tecido adiposo era uma estrutura inerte e que suas funções limitavam-se ao isolamento térmico, suporte mecânico, além do armazenamento energético na forma de gordura (OTTAVIANI *et al.*, 2011). Porém, com o passar do tempo, houve avanços na compreensão do papel biológico desempenhado pelo tecido adiposo, o qual passou a ser considerado um tecido metabolicamente ativo e responsável pela secreção e produção de diversas substâncias com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas (COELHO *et al.*, 2013).

Atualmente, o tecido adiposo é considerado um órgão multifuncional responsável por secretar várias substâncias biologicamente ativas, denominadas adipocinas (GUIMARÃES *et al.*, 2007; GALIC *et al.*, 2010). Dentre as adipocinas secretadas pelos adipócitos, principalmente os maduros, a adiponectina é a mais abundante. Estima-se que a concentração de adiponectina



no plasma varie de 0,5 µg/mL a 30 µg/mL, o que representa cerca de 0,01% do total de proteínas plasmáticas (TURER E SCHERER, 2012; GHADGE *et al.*, 2018). A molécula de adiponectina é um polipeptídeo de 244 aminoácidos e na circulação sanguínea apresenta-se em três isoformas oligoméricas: trímeros (baixo peso molecular), hexâmeros (médio peso molecular) e multímeros (alto peso molecular) (ROBINSON *et al.*, 2011).

A adiponectina desempenha importante papel na modulação de processos metabólicos, como a homeostase glicêmica e a oxidação de ácidos graxos, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias (SAHIN-EFE *et al.*, 2012; KATSIKI *et al.*, 2017). Há evidências de que a atividade biológica da adiponectina varia de acordo com o seu peso molecular, sendo o multímero de alto peso molecular a isoforma mais ativa (WANG *et al.*, 2008). No entanto, há indicativos de que adiponectina de alto peso molecular e a total apresentam utilidades semelhantes para a identificação de resistência à insulina e fatores de risco cardiovascular. Além disso, o uso da medida plasmática de adiponectina total em contextos clínicos e epidemiológicos pode se tornar mais acessível que a adiponectina de alto peso molecular (MANGGE *et al.*, 2008; ALMEDA-VALDES *et al.*, 2010).

A ação da adiponectina nas células é mediada pelos receptores AdipoR1 e AdipoR2. Apesar de ambos serem expressos de forma global, o receptor AdipoR1 é mais abundante no músculo esquelético e está ligado a ativação de proteínas quinase ativadas por AMP (AMPK-AMP *Activated Protein Kinase*), enquanto que o receptor AdipoR2 é predominantemente expresso no fígado e está associado à ativação do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR)- $\alpha$  (YAMAUCHI *et al.*, 2003; YAMAUCHI *et al.*, 2007).

É importante destacar que, diferente de outros marcadores de risco cardiovascular, a adiponectina tem sua expressão e seus receptores diminuídos em indivíduos com obesidade e anormalidades metabólicas. Nestas condições o tecido adiposo torna-se disfuncional e a produção dos fatores protetores é inibida, enquanto que a ação das citocinas pró-inflamatórias

se intensifica (MAENHAUT e VAN DE VOORDE, 2011; HOSSAIN *et al.*, 2015). Isso ocorre pela indução na produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. As citocinas atraem os monócitos da circulação, que ao se infiltrarem no tecido adiposo transformam-se em macrófagos. Nessas condições ocorre o aumento na produção de citocinas, tais como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), que participam da indução e manutenção da resposta inflamatória que contribui para desordens metabólicas e outras alterações que levam a um estado inflamatório de baixo grau (NAKAMURA *et al.*, 2014; HOSSAIN *et al.*, 2015).

Um estado pró-inflamatório no tecido adiposo pode induzir não apenas uma desregulação do tônus vascular, mas também a resistência à insulina, adesão de monócitos, remodelamento vascular, formação de células espumosas na parede arterial e disfunção endotelial (GUSTAFSON, 2010; MAENHAUT e VAN DE VOORDE, 2011).

A obesidade é reconhecida como um determinante na modulação das concentrações de adiponectina, porém, mais do que a quantidade total, o padrão de distribuição de gordura corporal também influencia em seus níveis. De modo geral, a secreção de adiponectina encontra-se inversamente associada à quantidade de tecido adiposo visceral (BACHA *et al.*, 2004), enquanto que a mesma associação é menos pronunciada para o tecido adiposo subcutâneo (PARK *et al.*, 2004). Os depósitos de gordura abdominal são mais metabolicamente ativos, tendo um maior impacto sobre diferentes fatores de risco bioquímicos, independente do peso corporal (MAFFETONE *et al.*, 2016). Nesse sentido, estudos transversais e longitudinais sugerem que a circunferência da cintura e o acúmulo de gordura na região do tronco estão inversamente correlacionados com os níveis circulantes de adiponectina (LIHN *et al.*, 2004; TURER *et al.*, 2011; VELLA e ALLISON, 2018).

Outras alterações metabólicas também estão envolvidas na variação da secreção de adiponectina. Baixas concentrações de adiponectina têm sido inversamente correlacionadas a diferentes fatores de risco cardiovascular, tais como resistência à insulina, tolerância diminuída

à glicose e dislipidemias, acarretando no aumento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (ALEIDI *et al.*, 2015; De CASTRO FERREIRA VICENTE *et al.*, 2017; EBERT *et al.*, 2018). Dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) mostraram que níveis elevados de adiponectina (quartil superior) foram associados a uma redução de 78% no risco de desenvolver diabetes se comparado com aqueles no quartil mais inferior (HR= 0,22; IC95% 0,14-0,34) (ZHU *et al.*, 2010). No estudo *Atherosclerosis Risk of Rural Areas in the Korean General Population* (ARIGANG), observou-se que os indivíduos com maiores níveis de adiponectina (quarto quartil), também tinham uma chance 75% menor de desenvolver síndrome metabólica em comparação aos que estavam no quartil mais baixo (OR= 0,25; IC% 0,14 – 0,47) (KIM *et al.*, 2013).

## **1.2 Concentrações de adiponectina e seus fatores determinantes**

Estudos que avaliaram as concentrações de adiponectina em diferentes populações podem ser encontrados na literatura (BOTTFNER *et al.*, 2004; BOYNE *et al.*, 2010; De ALMEIDA-PITITTO *et al.*, 2017; De CASTRO FERREIRA VICENTE *et al.*, 2017). Em crianças, as concentrações médias de adiponectina variaram de 8,4 µg/mL a 13,5 µg/mL em meninos e 10,5 µg/mL a 12,5 µg/mL em meninas (YOSHINAGA *et al.*, 2008; NISHIMURA *et al.*, 2009; JAAKKOLA *et al.*, 2015). Já em adolescentes, observou-se variação de 6,9 µg/mL a 11,3 µg/mL para os meninos e 7,9 µg/mL a 15,4 µg/mL para os meninas (GILARDINI *et al.*, 2006; RIESTRA *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2015). Em homens adultos foram relatadas variações entre 6,1 µg/mL a 7,6 µg/mL, e para as mulheres de 10,7 µg/mL a 11,9 µg/mL (AYINA *et al.*, 2017; HAN *et al.*, 2017; ZACHARIAH *et al.*, 2017).

Estudos com adultos saudáveis reportam menores valores de adiponectina entre homens ao compará-los com as mulheres (AYINA *et al.*, 2017; HAN *et al.*, 2017). Na população

pediátrica também foi observado que os meninos apresentam menores concentrações de adiponectina do que as meninas (BOTTNER *et al.*, 2004; CIZMECIOGLU *et al.*, 2009). As menores concentrações de adiponectina observadas em indivíduos do sexo masculino podem ser parcialmente atribuídas à atuação de hormônios andrógenos na inibição da secreção de adiponectina, bem como por diferenças na composição corporal e na distribuição de gordura entre os sexos (FANG e SWEENEY, 2006; Riestra *et al.*, 2013; Ohman-Hanson *et al.*, 2016).

Níveis circulantes de adiponectina também parecem estar reduzidos no início da puberdade em ambos os sexos (BOTTNER *et al.*, 2004; Lausten-Thomsen *et al.*, 2015), sendo que a diminuição dos níveis circulantes parece ser mais rápida em meninos do que meninas (XU *et al.*, 2012). As variações nas concentrações de adiponectina ao longo da puberdade podem também estar relacionadas às alterações nos hormônios sexuais e nas mudanças na composição corporal ao longo do período de maturação e crescimento (KAPLOWITZ, 2008).

Os níveis de adiponectina em adolescentes, assim como em adultos, alteram-se na presença de excesso de peso e a magnitude da variação nas concentrações correlacionam-se inversamente com o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura (BOYNE *et al.*, 2010; Mantovani *et al.*, 2016; Ohman-Hanson *et al.*, 2016). Neste sentido, os estudos mostram que a variação das concentrações de adiponectina em adolescentes com obesidade foi de 6,7 µg/mL a 8,0 µg/mL e de 12,5 a 13,0 µg/mL para aqueles com peso normal, e que as associações com fatores de risco cardiovasculares foram em parte mediadas ou atenuadas pela medida de adiposidade corporal utilizada (ALIKASIFOGLU *et al.*, 2009; Rubin *et al.*, 2011; Perez *et al.*, 2014).

### 1.3 Adiponectina: fatores de risco e alterações metabólicas

Nos últimos anos, estudos epidemiológicos têm documentado uma associação inversa entre os níveis de adiponectina, fatores de risco cardiovascular e diabetes mellito tipo 2 (DM2) (MATHER e GOLDBERG, 2014; BORGES *et al.*, 2017; De ALMEIDA-PITITTO *et al.*, 2017). Resultados do estudo “The ATTICA”, com 10 anos de seguimento, mostraram que o aumento de uma unidade nos níveis circulantes da adiponectina se associa com redução de 37% (OR 0,63, IC95%: 0,40 –0,99) na chance de desenvolver doenças cardiovasculares, mesmo após ajuste simultâneo para fatores comportamentais, dietéticos e inflamatórios (KYROU *et al.*, 2017).

Em outra coorte, que seguiu 5.349 homens e mulheres dinamarqueses sem diabetes e doença cardiovascular previa por quase nove anos, observou-se que maiores níveis de adiponectina estavam associados à redução no risco de desenvolvimento de DM2, mesmo após ajuste para IMC e outros possíveis fatores de confusão (HR= 0,55; IC95%: 0,41-0,74) (LINDBERG *et al.*, 2015). Em outro estudo, após 10 anos de seguimento, foi descrita uma relação inversa entre adiponectina e níveis de hemoglobina glicada (KYROU *et al.*, 2017). Potenciais mecanismos que ajudam a explicar a associação entre níveis de adiponectina e menor risco para desenvolver DM2 incluem ativação do AMPK (*Activated Protein Kinase*), suprimindo a gliconeogênese hepática e assim estimulando a oxidação de ácidos graxos no fígado e nos músculos, a captação de glicose no músculo esquelético e a secreção de insulina (KADOWAKI *et al.*, 2006; RABE *et al.*, 2008). A adiponectina também parece influenciar no funcionamento das células beta pancreáticas, contribuindo para propriedades glicometabólicas favoráveis por meio de efeitos antiapoptóticos (LEE *et al.*, 2011).

Devido ao aumento na prevalência de excesso de peso entre crianças e adolescentes, essa faixa etária passou a apresentar perfil cardiometabólico desfavorável (WHO, 2016; Wittcopp e Conroy, 2016). Em persistindo esta condição, caracterizada pelo excesso de peso e presença de

outros fatores de risco cardiovasculares, morbidades antes observadas apenas na idade adulta deverão ocorrer de forma cada vez mais precoce na infância e adolescência (FRANKS *et al.*, 2010).

Entre adolescentes, a presença de múltiplos fatores de risco cardiovasculares é preocupante. A síndrome metabólica é definida como um conjunto de alterações que inclui obesidade, hipertensão, dislipidemias e hiperglicemia (SAMSON e GARBER, 2014). Em uma revisão sistemática que incluiu adolescentes brasileiros, foi observada grande variação na prevalência de síndrome metabólica, que dependendo do critério de diagnóstico utilizado e estado nutricional dos adolescentes pode chegar a 42% (TAVARES *et al.*, 2010). O Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), que avaliou 37.504 adolescentes brasileiros de 12 a 17 anos, registrou uma prevalência de síndrome metabólica de 2,6% (IC95% 2,3% – 2,9%). Apesar da prevalência de síndrome metabólica ter sido baixa nesse estudo, a prevalência isolada de alguns componentes da síndrome metabólica, tais como circunferência da cintura elevada, baixo HDL-C, pressão arterial elevada e triglicérides elevados foram alarmantes (KUSCHNIR *et al.*, 2016).

Diversas pesquisas têm mostrado associação entre menores concentrações de adiponectina e síndrome metabólica e seus componentes (VON FRANKENBERG *et al.*, 2014; HUH *et al.*, 2019). Revisão sistemática que investigou a relação entre adiponectina e síndrome metabólica mostrou que os níveis de adiponectina estão mais reduzidos entre indivíduos com maior número de componentes da síndrome metabólica (CALTON *et al.*, 2013). Circunferência da cintura e HDL-c são apontados como os dois componentes principais da síndrome metabólica relacionados com níveis reduzidos de adiponectina (LI *et al.*, 2015). A adiponectina, isoladamente, mostrou-se responsável por aproximadamente 16% da variação do HDL-c em meninas e por 5% em meninos, independentemente da adiposidade (RIESTRA *et al.*, 2011).

Porém, o papel da adiponectina na patogênese da síndrome metabólica ainda não está totalmente esclarecido. Parece haver uma mediação ou confusão introduzida por fatores de risco tradicionais, tais como sexo, idade, alimentação e atividade física que em muitos estudos não é considerada (CALTON *et al.*, 2013; HOSSAIN *et al.*, 2015). Além disso, alterações na concentração de adipocitocinas estão relacionadas com a inflamação de baixo grau, a qual está diretamente associada à resistência à insulina e regulação da distribuição no tecido adiposo e, por consequência, ao desenvolvimento de síndrome metabólica (CALTON *et al.*, 2013). Porém, em outros estudos este achado não foi mais significativo após ajuste para o IMC, sugerindo que esta relação pode ser mediada pela adiposidade (PAPOUTSAKIS *et al.*, 2012; NAPPO *et al.*, 2017).

Outro fator importante a ser ressaltado, é que comparar estudos que avaliaram os níveis de adiponectina em adolescentes ainda é complexo, uma vez que não existe um ponto de corte específico para esta faixa etária que possa detectar um risco para um perfil metabólico desfavorável, além da maioria dos estudos restringirem-se a populações específicas (LOHSE *et al.*, 2017) ou ainda, envolverem apenas adolescentes com excesso de peso (Gilardini *et al.*, 2006; De CASTRO FERREIRA VICENTE *et al.*, 2017).

#### **1.4 Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes – ERICA**

O ERICA é um estudo multicêntrico de base escolar, com delineamento transversal, que teve como principal objetivo estimar a prevalência de fatores de risco cardiovascular em adolescentes. A coleta de dados foi realizada entre fevereiro de 2013 e novembro de 2014 nos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (BLOCH *et al.*, 2015).

A amostra do estudo foi composta por 75.000 adolescentes de 12 a 17 anos estudantes dos últimos três anos do ensino fundamental e os três anos do ensino médio em escolas públicas e privadas de municípios brasileiros com mais de 100 mil habitantes. Para a amostragem, a

população alvo do ERICA foi dividida em 32 estratos geográficos: 26 capitais e o Distrito Federal, e mais cinco conjuntos representando os demais municípios com mais de 100 mil habitantes em cada uma das macrorregiões do país. O tamanho da amostra foi calculado para cada estrato, visando assegurar estimativas representativas de cada um. Após estratificação geográfica, dois estágios sucessivos foram implementados para amostragem: a seleção das escolas e a seleção de três turmas em cada escola (VASCONCELLOS *et al.*, 2015).

As escolas foram selecionadas com probabilidade proporcional a ao tamanho, ou seja, diretamente proporcional ao número de alunos matriculados nos anos letivos elegíveis, e inversamente proporcional à distância entre o município da escola e a capital da unidade da federação para municípios do interior. A identificação das escolas elegíveis teve como base os dados do Censo Escolar de 2009 (revisto em 2011) e foi conduzida após classificar as escolas por localização dentro do município (áreas urbanas ou rurais) e dependência administrativa (pública ou privada). No segundo estágio, foram selecionadas três turmas envolvendo diferentes combinações de turno (manhã e tarde) e anos elegíveis (sétimo, oitavo e nono ano do ensino fundamental e primeiro, segundo e terceiro ano do ensino médio). No total, participaram do estudo 1.248 escolas, em 121 municípios com mais de 100 mil habitantes. Todos os estudantes das turmas selecionadas foram convidados a participar do ERICA (VASCONCELLOS *et al.*, 2015).

Depois de selecionadas, os diretores das escolas foram contatados e convidados a participar do estudo. A coleta de dados do ERICA foi planejada para ser realizada em dois dias; no primeiro dia foi preenchido um questionário pelo adolescente abrangendo 11 blocos temáticos (dados sociodemográficos, trabalho e emprego, atividade física, comportamento alimentar, tabagismo, consumo de álcool, saúde reprodutiva, saúde bucal, morbidade referida, duração do sono e transtorno mental comum); realizada avaliação antropométrica (peso, altura, circunferência da cintura e do braço); verificação da pressão arterial e aplicação de um



recordatório alimentar de 24 horas. O segundo dia foi reservado para realização da coleta de sangue, a qual envolveu apenas alunos do turno da manhã (n=38.069), devido à necessidade de jejum de 10-12 horas, o material coletado foi utilizado para dosagens de hemoglobina glicada, insulina, glicose, colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides. A concentração de LDL-colesterol foi estimada pela fórmula de Friedewald. Todos os exames bioquímicos foram realizados em um mesmo laboratório conforme protocolo do estudo (BLOCH *et al.*, 2015; CUREAU *et al.*, 2017).

Em quatro capitais, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Brasília e Fortaleza, houve armazenamento de material biológico (soro) de todos os adolescentes que participaram da coleta de sangue nesses centros (CUREAU *et al.*, 2017). A partir das amostras armazenadas foi possível realizar dosagens de vitamina D (Da SILVA *et al.*, 2019), proteína C reativa (GIANNINI *et al.*, 2017) e adiponectina.

Para realização dos estudos que compõem essa tese, foi utilizada uma subamostra do ERICA composta por 4.546 adolescentes que frequentavam a escola durante o turno da manhã e participaram do ERICA nas quatro capitais em que foram constituídos biorrepositórios. Estas cidades estão localizadas em diferentes regiões do Brasil e a amostra é representativa em nível municipal.

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. O ERICA também foi aprovado nos 27 Comitês de Ética em Pesquisa aos quais estavam ligados todos os centros colaboradores e a permissão para conduzir o estudo foi obtida junto às Secretarias de Educação locais e em todas as escolas participantes. Todos os adolescentes assentiram por escrito em participar do estudo e os pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido anteriormente a participação no estudo.

## **2. OBJETIVOS**

Esta tese tem como objetivos: 1) Avaliar a distribuição de adiponectina e seus fatores associados com baixos níveis em uma amostra de adolescentes de diferentes regiões brasileiras; e 2) Avaliar a associação entre as concentrações de adiponectina e risco de síndrome metabólica e investigar se essa associação é independente do estado nutricional em adolescentes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEIDI, S. et al. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. **Saudi Pharm J**, v. 23, n. 3, p. 250-6, Jul 2015.

ALIKASIFOGLU, A. et al. The relationship between serum adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, leptin levels and insulin sensitivity in childhood and adolescent obesity: adiponectin is a marker of metabolic syndrome. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 1, n. 5, p. 233-9, 2009.

ALMEDA-VALDES, P. et al. Total and high molecular weight adiponectin have similar utility for the identification of insulin resistance. **Cardiovasc Diabetol**, v. 9, p. 26, Jun 23 2010.

AYINA, C. N. A. et al. Association of the leptin-to-adiponectin ratio with metabolic syndrome in a sub-Saharan African population. **Diabetol Metab Syndr**, v. 9, p. 66, 2017.

BACHA, F. et al. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. **Diabetes Care**, v. 27, n. 2, p. 547-52, Feb 2004.

BLOCH, K. V. et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. **Rev Saúde Pública**. v. 50, 2016.

BLOCH, K. V. et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents--ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents. **BMC Public Health**, v. 15, p. 94, Feb 7 2015.

BORGES, M. C. et al. Metabolic Profiling of Adiponectin Levels in Adults: Mendelian Randomization Analysis. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 10, n. 6, Dec 2017.

BOTTNER, A. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 8, p. 4053-61, Aug 2004.

BOYNE, M. S. et al. Sex-differences in adiponectin levels and body fat distribution: longitudinal observations in Afro-Jamaicans. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 90, n. 2, p. e33-6, Nov 2010.

CALTON, E. K.; MILLER, V. S.; SOARES, M. J. Factors determining the risk of the metabolic syndrome: is there a central role for adiponectin? **Eur J Clin Nutr**, v. 67, n. 5, p. 485-91, May 2013.

CIZMECIOGLU, F. M. et al. Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 117, n. 10, p. 622-7, Nov 2009.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Arch Med Sci**, v. 9, n. 2, p. 191-200, Apr 2013.

ABARCA-GÓMEZ, L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627-2642, Dec 2017.

CUREAU, F. V. et al. Challenges for conducting blood collection and biochemical analysis in a large multicenter school-based study with adolescents: lessons from ERICA in Brazil. **Cad Saúde Pública**. v. 33, May 2017.

DA SILVA, A. C. M. et al. Physical activity but not sedentary time is associated with vitamin D status in adolescents: study of cardiovascular risk in adolescents (ERICA). **Eur J Clin Nutr**, v. 73, n. 3, p. 432-440, Mar 2019

DE ALMEIDA-PITITTO, B. et al. Association between carotid intima-media thickness and adiponectin in participants without diabetes or cardiovascular disease of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Eur J Prev Cardiol**, v. 24, n. 2, p. 116-122, Jan 2017.

DE CASTRO FERREIRA VICENTE, S. E. et al. The impact of adiponectin levels on biomarkers of inflammation among adolescents with obesity. **Obesity Medicine**, v. 5, p. 4-10, 2017/03/01/ 2017.

EBERT, T. et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 103, n. 3, p. 1015-1023, Mar 1 2018.

FANG, X.; SWEENEY, G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. **Biochem Soc Trans**, v. 34, n. Pt 5, p. 798-801, Nov 2006.

FRANKS, P. W. et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. **N Engl J Med**, v. 362, n. 6, p. 485-93, Feb 11 2010.

GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Mol Cell Endocrinol**, v. 316, n. 2, p. 129-39, Mar 25 2010.

GHADGE, A. A.; KHAIRE, A. A.; KUVALEKAR, A. A. Adiponectin: A potential therapeutic target for metabolic syndrome. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 39, p. 151-158, Feb 2018.

GIANNINI, D. T. et al. C-reactive protein in Brazilian adolescents: distribution and association with metabolic syndrome in ERICA survey. **Eur J Clin Nutr**, v. 71, p. 1206, May 2017.

GILARDINI, L. et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. **Atherosclerosis**, v. 189, n. 2, p. 401-7, Dec 2006.

GUIMARÃES, D. E. D. et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, p. 549-559, 2007.

GUSTAFSON, B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. **J Atheroscler Thromb**, v. 17, n. 4, p. 332-41, Apr 30 2010.

HALES, C. M. et al. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. **NCHS Data Brief**, n. 288, p. 1-8, Oct 2017.

HAN, S. J. et al. Low Plasma Adiponectin Concentrations Predict Increases in Visceral Adiposity and Insulin Resistance. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 102, n. 12, p. 4626-4633, Dec 1 2017.

HOSSAIN, M. M.; MUKHEEM, A.; KAMARUL, T. The prevention and treatment of hypoadiponectinemia-associated human diseases by up-regulation of plasma adiponectin. **Life Sci**, v. 135, p. 55-67, Aug 2015.

HUH, J. H. et al. Prospective Study of Sex-Specific Adiponectin Changes and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG Study. **J Clin Med**, v. 8, n. 5, May 2019.

JAAKKOLA, J. M. et al. Association of Adiponectin with Adolescent Cardiovascular Health in a Dietary Intervention Study. **J Pediatr**, v. 167, n. 2, p. 353-60 e1, Aug 2015.

KADOWAKI, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **J Clin Invest**, v. 116, n. 7, p. 1784-92, Jul 2006.

KAPLOWITZ, P. B. Link between body fat and the timing of puberty. **Pediatrics**, v. 121 Suppl 3, p. S208-17, Feb 2008.

KATSIKI, N.; MANTZOROS, C.; MIKHAILIDIS, D. P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. **Curr Opin Lipidol**, v. 28, n. 4, p. 347-354, Aug 2017.

KIM, J. Y. et al. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: the ARIRANG study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 6, p. 1547-53, Jun 2013.

KUSCHNIR, M. C. C. et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Rev Saúde Pública**. v. 50, 2016.

KYROU, I. et al. Adiponectin circulating levels and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence: the ATTICA Study. **Endocrine**, v. 58, n. 3, p. 542-552, Dec 2017.

LAUSTEN-THOMSEN, U. et al. Reference values for serum total adiponectin in healthy non-obese children and adolescents. **Clin Chim Acta**, v. 450, p. 11-4, Oct 2015.

LEE, Y. H. et al. Effects of leptin and adiponectin on pancreatic beta-cell function. **Metabolism**, v. 60, n. 12, p. 1664-72, Dec 2011.

TAVARES, L. F. et al. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: revisão sistemática. **Cad Saúde Coletiva**, v. 18(4):469-76 2010.

LI, P. et al. Correlation of serum adiponectin and adiponectin gene polymorphism with metabolic syndrome in Chinese adolescents. **Eur J Clin Nutr**, v. 69, n. 1, p. 62-7, Jan 2015.

LIHN, A. S. et al. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. **Mol Cell Endocrinol**, v. 219, n. 1-2, p. 9-15, Apr 2004.

LINDBERG, S. et al. Adiponectin, type 2 diabetes and cardiovascular risk. **Eur J Prev Cardiol**, v. 22, n. 3, p. 276-83, Mar 2015.

LOHSE, Z. et al. Abnormal levels of adipokines in adolescent offspring of women with type 1 diabetes - Results from the EPICOM study. **Metabolism**, v. 72, p. 47-56, Jul 2017.

MAENHAUT, N.; VAN DE VOORDE, J. Regulation of vascular tone by adipocytes. **BMC Med**, v. 9, p. 25, Mar 2011.

MAFFETONE, P. B.; RIVERA-DOMINGUEZ, I.; LAURSEN, P. B. Overfat and Underfat: New Terms and Definitions Long Overdue. **Front Public Health**, v. 4, p. 279, Jan 2016.

MANGGE, H. et al. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. **Obesity**, v. 16, n. 12, p. 2578-84, Dec 2008.

MANTOVANI, R. M. et al. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. **J Pediatr**, v. 92, n. 6, p. 624-630, Nov - Dec 2016.

MATHER, K. J.; GOLDBERG, R. B. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 28, n. 1, p. 107-17, Jan 2014.

NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. **J Cardiol**, v. 63, n. 4, p. 250-9, Apr 2014.

NAPPO, A. et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 27, n. 6, p. 543-551, Jun 2017.

- NISHIMURA, R. et al. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. **Cardiovasc Diabetol**, v. 8, p. 30, Jun 2009.
- OHMAN-HANSON, R. A. et al. Ethnic and Sex Differences in Adiponectin: From Childhood to Adulthood. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 12, p. 4808-4815, Dec 2016.
- OTTAVIANI, E.; MALAGOLI, D.; FRANCESCHI, C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. **Gen Comp Endocrinol**, v. 174, n. 1, p. 1-4, Oct 2011.
- PAPOUTSAKIS, C. et al. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. **Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 140-5, Feb 2012.
- PARK, K. G. et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 63, n. 2, p. 135-42, Feb 2004.
- PEREZ, C. M. et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in Hispanic adolescents: correlations with adipocytokines and markers of inflammation. **J Immigr Minor Health**, v. 16, n. 5, p. 865-73, Oct 2014.
- POPKIN, B. M. Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. **Proc Nutr Soc**, v. 70, n. 1, p. 82-91, Feb 2011.
- RABE, K. et al. Adipokines and insulin resistance. **Mol Med**, v. 14, n. 11-12, p. 741-51, Nov-Dec 2008.
- RIESTRA, P. et al. Relationship of adiponectin with metabolic syndrome components in pubertal children. **Atherosclerosis**, v. 216, n. 2, p. 467-70, Jun 2011.
- RIESTRA, P. et al. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. **Horm Res Paediatr**, v. 79, n. 2, p. 83-7, Feb 2013.
- ROBINSON, K.; PRINS, J.; VENKATESH, B. Clinical review: adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness. **Crit Care**, v. 15, n. 2, p. 221, Apr 2011.
- RUBIN, D. A. et al. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents. **Horm Res Paediatr**, v. 76, n. 2, p. 123-9, Jun 2011.
- SAHIN-EFE, A.; KATSIKERIS, F.; MANTZOROS, C. S. Advances in adipokines. **Metabolism**, v. 61, n. 12, p. 1659-65, Dec 2012.

SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 43, n. 1, p. 1-23, Mar 2014.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949-61, Jun 2011.

TURER, A. T. et al. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. **Diabetologia**, v. 54, n. 10, p. 2515-24, Oct 2011.

TURER, A. T.; SCHERER, P. E. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. **Diabetologia**, v. 55, n. 9, p. 2319-26, Sep 2012.

VASCONCELLOS, M. T. et al. Sampling design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). **Cad Saude Publica**, v. 31, n. 5, p. 921-30, May 2015.

VELLA, C. A.; ALLISON, M. A. Associations of abdominal intermuscular adipose tissue and inflammation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Obes Res Clin Pract**, v. 12, n. 6, p. 534-540, Nov - Dec 2018.

VON FRANKENBERG, A. D. et al. Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: a cross-sectional study. **Diabetol Metab Syndr**, v. 6, n. 1, p. 26, Feb 2014.

WANG, Y. et al. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. **Biochem J**, v. 409, n. 3, p. 623-33, Feb 2008.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. **Am J Clin Nutr**, v. 75, n. 6, p. 971-7, Jun 2002.

WHO. World Health Organization. Prevalence of obesity among children and adolescents. Available at [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/obesity\\_adolescents/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adolescents/en/). 2016.

WITTCOPP, C.; CONROY, R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Pediatr Rev**, v. 37, n. 5, p. 193-202, May 2016.

XU, L. et al. Change of Body Composition and Adipokines and Their Relationship with Insulin Resistance across Pubertal Development in Obese and Nonobese Chinese Children: The BCAMS Study. **Int J Endocrinol**, v. 2012, p. 389108, 2012.

YAMAUCHI, T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. **Nature**, v. 423, n. 6941, p. 762-9, Jun 12 2003.



YAMAUCHI, T. et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. **Nat Med**, v. 13, n. 3, p. 332-9, Mar 2007.

YOSHINAGA, M. et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. **Circ J**, v. 72, n. 11, p. 1874-8, Nov 2008.

ZACHARIAH, J. P. et al. Prospective Relation of Circulating Adipokines to Incident Metabolic Syndrome: The Framingham Heart Study. **J Am Heart Assoc**, v. 6, n. 7, Jul 2017.

ZHU, N. et al. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 11, p. 5097-104, Nov 2010.

**ARTIGO 1:**

**Adiponectin levels in Brazilian adolescents: Distribution and associated factors in ERICA  
survey**

(Artigo publicado: Clinica Chimica Acta – ( DOI 10.1016/j.cca.2018.01.017)

**Adiponectin Levels in Brazilian Adolescents:  
Distribution and Associated Factors in ERICA Survey**

*Adiponectin Levels in Brazilian Adolescents*

Karen Sparrenberger, MMSc<sup>1</sup>  
Felipe V. Cureau, MMSc, PhD<sup>1</sup>  
Gabriela H. Teló, MD, PhD<sup>1</sup>  
Beatriz D. Schaan, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup>Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author:

Karen Sparrenberger

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, prédio 21 6º andar, sala 21606, CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brasil

Fone: +55 51 33596355 – E-mail: sparrenberger.k@gmail.com

## **ABSTRACT**

**Background:** The aim of this study was to evaluate the distribution of adiponectin and associated factors with low adiponectin levels in a large sample of adolescents from different Brazilian regions.

**Methods:** This is a national, school-based, cross-sectional multicenter study of cardiovascular risk factors in Brazilian adolescents aged 12 to 17 years. Serum adiponectin levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay kit. Given the lack of reference values, sex- and age-specific median was adopted as the cutoff point, with the values below the median representing a higher-risk profile. Associated factors with low levels of adiponectin were investigated using Poisson regression.

**Results:** The sample consisted of 4546 adolescents, the majority female (61.2%). The prevalence of overweight/ obesity and abdominal obesity was 30% and 13.4%, respectively. The medians of adiponectin were 13.4  $\mu\text{g/ml}$  (95%CI: 12.8–14.0) in males and 14.2  $\mu\text{g/ml}$  (95%CI: 13.3–15.0) in females. Lower adiponectin levels were associated with both overweight (Prevalence Ratios (PR) = 1.17; 95%CI 1.01–1.36) and obesity (PR = 1.36; 95%CI 1.16–1.56) in males, while, in females, adiponectin levels were associated only with obesity (PR = 1.45; 95% CI 1.26–1.66). Increased waist circumference in both males and females was inversely associated with adiponectin level.

**Conclusions:** Adiponectin levels were lower among adolescents with weight excess and abdominal obesity. Male adolescents who live in rural areas and study at private schools also showed lower adiponectin concentrations.

**Keywords:** Adiponectin; Inflammation; Biomarkers; Obesity

## **1. Introduction**

The adipose tissue is responsible for secreting various biologically active substances, which are called adipocytokines. Adiponectin is the most abundant of these substances, playing an important role in the modulation of metabolic processes, such as glycemic homeostasis and oxidation of fatty acids [1]. In adults, lower levels of adiponectin are associated with obesity, inflammation, and type 2 diabetes [2]. Considering these associations, adiponectin could be used as an additional biomarker for the screening of individuals at higher risk of cardiovascular diseases.

In pediatric population, adiponectin levels decrease with age since the onset of puberty, regardless of sex [3]. In adolescents, waist circumference and body mass index (BMI) correlate inversely with adiponectin [4–6]. Previous studies have shown that lower levels of adiponectin are associated with risk factors for cardiovascular disease, including metabolic syndrome and its components, and subclinical atherosclerosis, especially among overweight/obese adolescents [7, 8]. However, most of the existing studies were based on small and heterogeneous samples, usually not including apparently healthy or normal weight individuals and most of them were conducted in developed countries [9, 10].

The Cardiovascular Risk Study in Adolescents (“ERICA”) [11, 12] is pioneering in evaluating biomarkers, including adiponectin, in a representative sample of adolescents in Brazil. Thus, the aim of this study was to evaluate the distribution of adiponectin and associated factors with low adiponectin levels in adolescents from different Brazilian regions.

## **2. Methods**

### *2.1. Design and sample*

ERICA is a national, school-based, cross-sectional multicenter study aimed at examining the prevalence of cardiovascular risk factors in Brazilian adolescents (12 to 17 years). Data collection took place from February 2013 through November 2014.

Sampling weight was calculated by the products of the inverse of the probabilities of inclusion in each selection stage and calibrated by age and sex, considering the estimated number of adolescents enrolled in schools located in the geographic strata included in the study. Sample size calculation and the sampling process have been fully described previously [13].

The sample was divided into 32 strata, comprising 27 capitals of Brazilian states and cities with >100,000 inhabitants from each of the five geographic regions of the country. Stratification was done according to three categories: schools, year/shift combinations and classrooms.

In this study, the sample consists of 4546 adolescents aged 12 to 17 years that attended school morning classes in four capitals: Brasília (Midwest region), Fortaleza (Northwest), Porto Alegre (Southern) and Rio de Janeiro (Southeast). These schools are located in four of five Brazilian regions and are representative of the corresponding capitals. A full description of the study design, data collection and blood sampling in ERICA is available elsewhere [11, 12].

The Research Ethics Committees in all 27 Federation units in Brazil approved the ERICA protocol. Adolescents who agreed to participate in the study were included after obtaining informed consent from their parents or legal guardians.

## *2.2. Adiponectin measurement*

Serum adiponectin levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits from Invitrogen® (KHP0041) with a sensitivity of  $0.001 \mu\text{g/ml}$ . Intra and inter-assay coefficients of variation were  $< 5\%$ , following the manufacturer instructions. Lab analyses were performed by a single laboratory using frozen serum ( $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ ) and following a standardized protocol [11]. Given the lack of reference values of adiponectin levels for adolescents, sex- and age-specific median was adopted as the cutoff point, with values below the median representing a high-risk profile.

## *2.3. Covariates*

Socio-demographic characteristics were obtained from a self-administered questionnaire using a personal digital assistant for entering data. Trained evaluators measured clinical variables. The following variables were examined as covariates: Brazilian capitals (Rio de Janeiro, Porto Alegre, Fortaleza and Brasília), sex, age groups (12–13, 14–15 and 16–17 years), skin color (white, black and brown/yellow/native), type of school (public or private), and school area (urban or rural). Pubertal stage was determined according to self-reported Tanner criteria [14, 15]. Adolescents were classified in three groups: pre-puberty (stages 1 and 2), puberty (stages 3 and 4) and post puberty (stage 5).

A Brazilian economic index was used to assess economic status [16], which considered possession of certain goods, and the presence of a housekeeper at home. The index was then divided in tertiles to facilitate interpretation. In addition, maternal schooling was also used, regardless of the economic index, to assess socioeconomic status.

Trained evaluators measured clinical variables. Height was measured twice using a portable stadiometer with a  $0.1$  variation, and the mean of the two values obtained was the value to be considered. Weight was measured using a digital scale in light clothing. Nutritional status

was determined by BMI according to the World Health Organization reference curves for pediatric population: eutrophic BMI z-score  $\leq 1$ ; overweight: BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ; obesity: BMI Z-score  $> 2$  [17].

Waist circumference was measured using an inelastic measuring tape. The measurement was done horizontally, at half the distance between the iliac crest and the lower costal margin. The cutoff points used for waist circumference were those recommended by the International Diabetes Federation (IDF) as a criterion of metabolic syndrome: 90th percentile to adolescents up to 16 years old; and 80 cm for girls and 90 cm for boys aged 17 years and over [18].

#### *2.4. Statistical analyses*

Data analyses were conducted using routine procedures for data obtained by complex sampling. All estimates were calculated for the total sample and then stratified by sex. Adiponectin was expressed in median ( $\mu\text{g/ml}$ ) and confidence intervals (95% CI) [19]. Subsequently, adiponectin levels were categorized according to the sex- and age-specific medians. Associated factors with low levels of adiponectin were investigated using Poisson regression models. An adjusted model was constructed with only one input level of variables, and those with less influence were taken until obtaining the final model. Analyses were conducted using software Stata 14, and the significance level was 5%.

### **3. Results**

The sample consisted of 4546 adolescents, the majority female (61.2%), aged 14 to 15 years (39.6%), from public schools (66.5%) and urban areas (99.5%). The prevalence of overweight/obesity was 30% and abdominal obesity was observed in 13.4% of the adolescents (Table 1).



Table 2 shows the distribution of adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ ) according to the covariates of interest. The medians of adiponectin were  $13.4 \mu\text{g/ml}$  (95%CI: 12.8–14.0) and  $14.2 \mu\text{g/ml}$  (95%CI: 13.3–15.0) in males and females, respectively. Among male adolescents, lower adiponectin levels were observed in those who attended private schools compared with those attending public schools ( $11.1 \mu\text{g/ml}$ ; 95%CI: 9.1–12.1 vs.  $13.1 \mu\text{g/ml}$ ; 95%CI: 12.5–13.7), and in those who live in rural areas compared with their peers living in urban areas ( $8.1 \mu\text{g/ml}$ ; 95%CI: 7.9–8.2 vs.  $12.7 \mu\text{g/ml}$ ; 95%CI: 11.9–13.7). Regarding to BMI, an inverse relation between adiponectin and weight status was observed. Female adolescents with obesity showed the lowest median of adiponectin in this sample ( $9.85 \mu\text{g/ml}$ ; 95%CI: 9.1–10.6)

Table 3, Table 4 present crude and adjusted prevalence ratios (PR) for adolescents with adiponectin levels below the sex- and age-specific median according to the independent variables. For males, studying in private schools (PR = 1.24; 95% CI 1.07–1.43) and living in rural areas (PR = 1.98, 95% CI 1.63–2.40) were associated with lower levels of adiponectin in adjusted models. Regarding nutritional status, obesity was associated with low levels of adiponectin in females (PR = 1.45; 95%CI: 1.26–1.66), while, in males both overweight (PR = 1.17; 95%CI: 1.01–1.36) and obesity (PR = 1.36; 95%CI: 1.16–1.56) were associated with lower adiponectin levels. Abdominal obesity was associated with lower adiponectin levels in both sexes.

#### **4. Discussion**

Previous studies showed that lower levels of adiponectin in adolescents were associated with insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome [20, 21]. To our knowledge, this is a pioneer study in the literature to evaluate the distribution of adiponectin and its associated factors in a large sample of school age adolescents from Brazil, a middle-income country, and representative of capitals in different regions. We found that adiponectin levels were lower

among those adolescents with excess weight and abdominal obesity. In addition, only in males, attending private schools and living in rural areas were associated with lower levels of adiponectin.

An inverse association between adiponectin and adiposity is well established in the literature [22, 23]. In the present study, obesity was associated with lower levels of adiponectin. Likewise, Jaakkola et al. [21] also observed an inverse correlation between adiponectin and BMI ( $r = -0.23$ ,  $p < .001$ ), waist circumference ( $r = -0.24$ ,  $p < .001$ ), and abdominal obesity ( $r = -0.18$ ,  $p < .001$ ) in adolescents. Adiponectin levels appear to be even lower in the presence of both obesity and other metabolic abnormalities [24]. In addition, it is interesting to note that normal-weight adolescents with altered metabolic profile may present adiponectin concentrations similar to metabolic healthy overweight individuals [20], which reinforce the utility of adiponectin as a biomarker of cardiometabolic risk.

In different studies, adiponectin levels also varied according to age, sex, and pubertal stage. In ERICA, lower levels of adiponectin were observed among males; however, confidence intervals were overlapped compared to females. This is in accordance with previous studies, involving the same age group, which have observed lower adiponectin levels in boys [6, 20]. With regard to age and pubertal stage, we did not observe associations with adiponectin levels. Similar results were also observed in Finnish [21] and in Italian adolescents [25]. Nevertheless, different from our results, some studies have suggested a possible inverse association between adiponectin and puberty [3, 20, 26]. Associated factors with adiponectin levels among pre-pubertal youth are not well established [27]; however, during puberty, the variations in adiponectin concentrations may be related to changes in sex hormones and body composition related to the growth period [28]. Although we have used self-report instead of physician assessment to evaluate sexual maturation, a recent study have found that self-assessment can be validly used in epidemiologic studies [29].

Some socioeconomic aspects may also interfere directly or indirectly in the adiponectin levels. The MyHeARTs study suggested that adolescents living in rural areas appear to consume larger amounts of calories when compared to adolescents living in urban areas ( $1706.1 \pm 377.7$  kcal/daily vs.  $1612.3 \pm 312.5$  kcal/daily;  $p < .01$ ) [30]. This finding allows us to assume that a high fat and high caloric diet may be associated, independently or mediated by increased adiposity, with a reduction in adiponectin levels, a hypothesis that still needs to be confirmed in future studies. According to a study evaluating Brazilian schoolchildren, students from private schools presented higher fat intake and total energy consumption compared to students from public schools [31]. In our study, we observed that male adolescents, who studied in private schools or lived in rural areas, have lower levels of adiponectin. More studies are needed to elucidate this finding.

Comparing studies that performed adiponectin evaluation in adolescents is complex, since many studies are restricted to specific populations or involve only overweight adolescents. In addition, ethnic and genetic factors seem to explain much of the variation found in adiponectin levels across studies [7, 32, 33]. Adiponectin values higher than those were reported in several studies [3, 5, 7, 34], however similar results were observed in a small sample of Mexican adolescents [23] and in a study with Chinese youth [20].

In our study, the dosage of adiponectin was non-automated, which may be a limitation and source of bias. However, qualified, trained, and experienced professionals performed all analyses, and a pilot study was performed prior to any study procedure. In addition, two controls were used for each analyzed kit for comparability analyses, and no significant differences were observed (data not shown). Another potential limitation is the lack of a specific cutoff point for determining low levels of adiponectin. The choice to adopt sex- and age-specific median value as reference was due to its use in other studies evaluating cardio-metabolic risk factors [35, 36]. Finally, some of the covariates of interest such as puberty and socioeconomic status were self-

reported, which may also represent a potential bias [29, 37, 38]. On the other hand, our study assesses a large sample size and all lab analyses were carried out in a single laboratory following the same protocol, which may help to minimize laboratorial variation.

In summary, this is a pioneering study in describing the distribution of adiponectin levels in a representative sample of Brazilian adolescents. Also, this is one of the largest studies designed with this aim in the literature. Our results reinforce that lower adiponectin levels are associated with higher adiposity levels in adolescents. In our analyses, studying in private schools and living in rural areas were associated with differences in the distribution of adiponectin in males. Further studies may investigate possible sex differences associated with the relationship between demographics and adiponectin levels in adolescents.

## **Acknowledgments**

### *Funding*

Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and Brazilian Ministry of Science and Technology by the Financier of Studies and Projects (FINEP 01090421), National Council for Scientific and Technological Development (CNPq: 565037/2010-2, 405009/2012-7 and 457050/2013-6).

### *Author's contribution*

K.S. researched data, analyzed data, and wrote the manuscript. F.V.C. researched data, analyzed data, and edited the manuscript. G.H.T. analyzed data and edited the manuscript. B.D.S. reviewed and edited the manuscript and is the guarantor of this work. All authors have approved the final version of this manuscript.

### *Conflict of interest*

The authors declare no conflict of interest.

### **References**

- [1] J.J. Diez, P. Iglesias, The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease, *Eur. J. Endocrinol.*, 148 (3) (2003), pp. 293-300.
- [2] K.J. Mather, R.B. Goldberg, Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28 (1) (2014), pp. 107-117
- [3] U. Lausten-Thomsen, M. Christiansen, C.E. Fonvig, C. Trier, O. Pedersen, T. Hansen, J.C. Holm, Reference values for serum total adiponectin in healthy non-obese children and adolescents, *Clin. Chim. Acta*, 450 (2015), pp. 11-14.
- [4] R.A. Ohman-Hanson, M. Cree-Green, M.M. Kelsey, D.H. Bessesen, T.A. Sharp, L. Pyle, R.I. Pereira, K.J. Nadeau, Ethnic and sex differences in adiponectin: from childhood to adulthood, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101 (12) (2016), pp. 4808-4815.
- [5] G. Shafiee, Z. Ahadi, M. Qorbani, R. Kelishadi, H. Ziauddin, B. Larijani, R. Heshmat, Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the Caspian-III study, *J. Diabetes Metab. Disord.*, 14 (2015), p. 89.
- [6] F.M. Cizmecioglu, N. Etiler, A. Ergen, U. Gormus, A. Keser, N. Hekim, O. Hamzaoglu, S. Hatun, Association of adiponectin, resistin and high sensitive CRP level with the metabolic syndrome in childhood and adolescence, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 117 (10) (2009), pp. 622-627.
- [7] Y.L. Liu, H.R. Liang, H.T. Liu, S.Y. Li, Y.Y. Zhou, H.L. Cheng, L.S. Zhou, Association of serum adiponectin levels with atherosclerosis and the metabolic syndrome in obese children, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 23 (8) (2010), pp. 743-751

- [8] P. Arnaiz, M. Acevedo, S. Barja, M. Aglony, B. Guzman, B. Cassis, J. Carvajal, M. Moreno, C. Navarrete, X. Berrios, Adiponectin levels, cardiometabolic risk factors and markers of subclinical atherosclerosis in children, *Int. J. Cardiol.*, 138 (2) (2010), pp. 138-144.
- [9] H.I. Papaioannou, D.A. Stakos, D.N. Tziakas, G. Chalikias, C. Tsigalou, S. Kartali, E. Mantadakis, A. Chatzimichael, Plasma leptin and adiponectin concentrations in healthy, non-obese children, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 24 (5–6) (2011), pp. 313-318.
- [10] S. Mansoub, M.K. Chan, K. Adeli, Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome, *Clin. Biochem.*, 39 (6) (2006), pp. 569-587.
- [11] F.V. Cureau, K.V. Bloch, A. Henz, C.W. Schaan, C.H. Klein, C.L. Oliveira, D.T. Giannini, E.B. Leon, G.A. Abreu, G.H. Telo, G.M. Dias, K.M.B. Carvalho, L.A. Barufaldi, M.C.C. Kuschnir, M. Szklo, R. Montenegro Jr., T. Silva, U. Ekelund, B.D. Schaan, Challenges for conducting blood collection and biochemical analysis in a large multicenter school-based study with adolescents: lessons from ERICA in Brazil, *Cad. Saude Publica*, 33 (4) (2017), Article e00122816.
- [12] K.V. Bloch, M.A. Cardoso, R. Sichieri, Study of cardiovascular risk factors in adolescents (ERICA): results and potentiality, *Rev. Saude Publica*, 50 (Suppl. 1) (2016), p. 2s.
- [13] M.T. Vasconcellos, P.L. Silva, M. Szklo, M.C. Kuschnir, C.H. Klein, A. Abreu Gde, L.A. Barufaldi, K.V. Bloch, Sampling design for the study of cardiovascular risks in adolescents (ERICA), *Cad. Saude Publica*, 31 (5) (2015), pp. 921-930.
- [14] J. Tanner, *Growth at Adolescence*, (2nd ed.), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1962).
- [15] A.R. Rasmussen, C. Wohlfahrt-Veje, K. Tefre de Renzy-Martin, C.P. Hagen, J. Tinggaard, A. Mouritsen, M.G. Mieritz, K.M. Main, Validity of self-assessment of pubertal maturation *Pediatrics*, 135 (1) (2015), pp. 86-93.

- [16] Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), Critério de classificação econômica Brasil, <http://www.abep.org/criterio-brasil> (2013), Accessed 14th Sep 2015
- [17] M. de Onis, A.W. Onyango, E. Borghi, A. Siyam, C. Nishida, J. Siekmann  
Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents  
*Bull. World Health Organ.*, 85 (9) (2007), pp. 660-667.
- [18] P. Zimmet, K.G. Alberti, F. Kaufman, N. Tajima, M. Silink, S. Arslanian, G. Wong, P. Bennett, J. Shaw, S. Caprio, I.D.F.C. Group, The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report, *Pediatr. Diabetes*, 8 (5) (2007), pp. 299-306.
- [19] C.A. Francisco, W.A. Fuller, Quantile estimation with a complex survey design  
*Ann. Stat.*, 19 (1) (1991), pp. 454-469.
- [20] J. Mi, M.N. Munkonda, M. Li, M.X. Zhang, X.Y. Zhao, P.C. Fouejeu, K. Cianflone,  
Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in Chinese children and adolescents, *J. Obes.*, 2010 (2010).
- [21] J.M. Jaakkola, K. Pahkala, M. Viitala, T. Ronnema, J. Viikari, H. Niinikoski, H. Lagstrom, A. Jula, O. Simell, O. Raitakari, Association of adiponectin with adolescent cardiovascular health in a dietary intervention study, *J. Pediatr.*, 167 (2) (2015), pp. 353-360.
- [22] S. Schoppen, P. Riestra, A. Garcia-Anguita, L. Lopez-Simon, B. Cano, I. de Oya, M. de Oya, C. Garces, Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 48 (5) (2010), pp. 707-711.
- [23] P. Medina-Bravo, R. Meza-Santibanez, P. Rosas-Fernandez, R. Galvan-Duarte, R. Saucedo-Garcia, L. Velazquez-Lopez, M. Torres-Tamayo, Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents, *Arch. Med. Res.*, 42 (2) (2011), pp. 115-121.
- [24] M. Klunder-Klunder, S. Flores-Huerta, R. Garcia-Macedo, J. Peralta-Romero, M. Cruz,

Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components, *BMC Public Health*, 13 (2013), p. 88.

[25] G. Cangemi, N. Di Iorgi, S. Barco, G. Reggiardo, M. Maghnie, G. Melioli, Plasma total adiponectin levels in pediatrics: reference intervals calculated as a continuous variable of age *Clin. Biochem.*, 45 (18) (2012), pp. 1703-1705.

[26] R. Nishimura, H. Sano, T. Matsudaira, A. Morimoto, Y. Miyashita, T. Shirasawa, A. Kokaze, N. Tajima, Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study, *Cardiovasc. Diabetol.*, 8 (2009), p. 30.

[27] D. Gruszfeld, Z. Kulaga, A. Wierzbicka, P. Rzehak, V. Grote, F. Martin, P. Poncelet, R. Closa-Monasterolo, J. Escribano, E. Verduci, E. Riva, B. Koletzko, Leptin and adiponectin serum levels from infancy to school age: factors influencing tracking, *Child. Obes.*, 12 (3) (2016), pp. 179-187.

[28] P.B. Kaplowitz, Link between body fat and the timing of puberty, *Pediatrics*, 121 (3) (2008), pp. S208-17.

[29] J.E. Chavarro, D.J. Watkins, M.C. Afeiche, Z. Zhang, B.N. Sanchez, D. Cantonwine, A. Mercado-Garcia, C. Blank-Goldenberg, J.D. Meeker, M.M. Tellez-Rojo, K.E. Peterson, Validity of self-assessed sexual maturation against physician assessments and hormone levels, *J. Pediatr.*, 186 (2017), pp. 172-178.

[30] H. Abdul Majid, L. Ramli, S.P. Ying, T.T. Su, M.Y. Jalaludin, N.A. Abdul Mohsein, Dietary intake among adolescents in a middle-income country: an outcome from the Malaysian Health and Adolescents Longitudinal Research Team Study (the MyHeARTs Study), *PLoS One*, 11 (5) (2016).



- [31] S.I.O. Conceição, C.J.N. Santos, A.A.M. Silva, J.S. Silva, T.C. Oliveira, Consumo alimentar de escolares das redes pública e privada de ensino em São Luís, Maranhão, *Rev. Nutr.*, 23 (2010), pp. 993-1004.
- [32] N.F. Butte, A.G. Comuzzie, G. Cai, S.A. Cole, N.R. Mehta, C.A. Bacino, Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in Hispanic children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90 (7) (2005), pp. 4170-4176.
- [33] T. Munch-Andersen, K. Sorensen, N.J. Aachmann-Andersen, L. Aksglaede, A. Juul, J.W. Helge, Ethnic differences in leptin and adiponectin levels between Greenlandic Inuit and Danish children, *Int. J. Circumpolar Health*, 72 (2013).
- [34] C. Papoutsakis, M. Yannakoulia, I. Ntalla, G.V. Dedoussis, Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin, *Metabolism*, 61 (2) (2012), pp. 140-145.
- [35] C.A. Aguilar-Salinas, E.G. Garcia, L. Robles, D. Riano, D.G. Ruiz-Gomez, A.C. Garcia-Ulloa, M.A. Melgarejo, M. Zamora, L.E. Guillen-Pineda, R. Mehta, S. Canizales-Quinteros, M.T. Tusie Luna, F.J. Gomez-Perez, High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93 (10) (2008), pp. 4075-4079.
- [36] E. Wardaningsih, T. Miida, U. Seino, Y. Fueki, M. Ito, K. Nagasaki, T. Kikuchi, M. Uchiyama, S. Hirayama, O. Hanyu, K. Miyake, M. Okada, Low adiponectin state is associated with metabolic abnormalities in obese children, particularly depending on apolipoprotein and phenotype, *Ann. Clin. Biochem.*, 45 (5) (2008), pp. 496-503.
- [37] J.C. Azevedo, L.M. Brasil, T.B. Macedo, L.F. Pedrosa, R.F. Arrais, Comparison between objective assessment and self-assessment of sexual maturation in children and adolescents *J. Pediatr.*, 85 (2) (2009), pp. 135-142.

[38] S.R. Giolo, J.M. Soler, S.C. Greenway, M.A. Almeida, M. de Andrade, J.G. Seidman, C.E. Seidman, J.E. Krieger, A.C. Pereira, Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture, *Eur. J. Hum. Genet.*, 20 (1) (2012), pp. 111-116.

**Table 1.** Characteristics of the sample, ERICA 2013-2014.

<b>Characteristics</b>	<b>Number of adolescents</b>	<b>%</b>	<b>95%CI</b>
<b>Total</b>	4.546	100.0	-
<b>Capitals</b>			
Fortaleza	1.108	24.37	23.15-25.64
Rio de Janeiro	1.490	32.78	31.42-34.15
Porto Alegre	825	18.15	17.05-19.29
Brasília	1.123	24.70	23.47-25.98
<b>Sex</b>			
Female	2.784	61.24	59.81-62.65
Male	1.762	38.75	37.35-40.18
<b>Age</b>			
12-13 years	1.006	22.13	20.94-23.36
14-15 years	1.800	39.59	38.18-41.02
16-17 years	1.740	38.27	36.87-39.70
<b>Skin color</b>			
White	1.843	39.91	36.54-43.39
Black	356	9.23	4.48-11.35
Others	2.271	50.85	48.24-53.47
<b>Type of School</b>			
Public	3.347	66.48	55.90-75.62
Private	1.199	33.52	24.38-44.09
<b>School Area</b>			
Urban	4.525	99.54	96.84-99.93
Rural	21	0.46	0.07-3.16
<b>Economic class (tertile)</b>			
First	1.696	36.90	33.07-40.91
Second	1.194	27.60	25.25-30.07
Third	1.410	35.50	30.60-40.73
<b>Maternal Schooling (years)</b>			
≤ 3	266	0.70	0.53-0.92
4-8	861	22.32	18.83-26.26
9-11	1.401	36.40	32.20-40.78
≥ 12	1.107	0.34	27.87-41.34
<b>Tanner Stage</b>			
Prepubertal	168	4.53	3.60-5.69
Pubertal	2.442	56.13	53.73-58.51
Postpubertal	1.934	39.33	37.22-41.48
<b>Nutritional Status</b>			
Eutrophic	3.276	70.02	67.32-72.58
Overweight	854	19.08	1.7-21.35
Obese	416	10.90	8.78-13.44
<b>Waist circumference (percentile)</b>			
<90 <sup>th</sup>	3.928	86.65	84.10-88.84
≥90 <sup>th</sup>	614	13.35	11.15-15.90

Nutritional status: Eutrophic: Body mass index (BMI) z-score  $\geq -1$  and  $\leq 1$ ; Overweight: BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ; Obese: BMI Z-score  $> 2$ ; Tanner Stage: Prepubertal: stage 1-2. pubertal: stage 3-4. postpubertal: stage 5

**Table 2.** Median of adiponectin and confidence intervals (95% CI) by sex and according to the covariates. ERICA 2013-2014.

Characteristics	Adiponectin (µg/ml)					
	Overall		Female		Male	
	Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
<b>Total</b>	13.40	12.76-14.04	14.15	13.30-15.00	12.69	11.81-13.57
<b>Capitals</b>						
Fortaleza	12.97	11.90-14.04	13.38	12.17-14.58	12.55	11.19-13.91
Rio de Janeiro	12.77	11.60-13.95	13.29	11.78-14.81	12.26	10.51-14.00
Porto Alegre	15.87	14.23-17.50	16.69	13.99-19.39	15.06	13.37-16.74
Brasília	14.80	13.74-15.85	15.55	14.63-16.47	14.25	12.61-15.89
<b>Age</b>						
12-13 years	13.72	12.28-15.16	14.42	12.91-15.92	12.84	11.49-14.20
14-15 years	13.07	12.38-13.76	13.74	12.75-14.74	12.50	11.24-13.76
16-17 years	13.55	12.57-14.53	14.03	12.94-15.13	12.82	11.71-13.92
<b>Skin color</b>						
White	13.54	12.62-14.45	14.47	13.47-15.48	12.29	10.87-13.72
Black	12.50	11.26-13.74	13.14	10.77-15.50	11.05	8.52-13.59
Others	13.64	12.85-14.42	13.97	12.96-14.99	13.05	12.27-13.83
<b>Type of School</b>						
Public	13.81	13.25-14.37	14.44	13.82-15.06	13.10	12.50-13.69
Private	12.32	10.71-13.89	12.85	10.56-15.14	11.11	9.13-12.10
<b>School Area</b>						
Urban	13.41	12.77-14.06	14.13	13.28-14.99	12.69	11.86-13.52
Rural	12.08	10.19-13.97	15.74	15.04-16.44	8.07	7.91-8.23
<b>Economic class (Tertile)</b>						
First	13.49	12.30-14.68	14.50	13.09-15.91	12.69	10.90-14.47
Second	13.62	12.79-14.45	13.76	12.64-14.88	13.06	11.84-14.27
Third	13.20	12.22-14.17	14.38	13.10-15.67	12.20	10.81-13.60
<b>Maternal Schooling (years)</b>						
≤ 3	14.19	12.66-15.72	14.37	12.55-16.18	12.85	9.39-16.31
4-8	13.61	12.49-14.73	13.54	11.99-15.08	13.81	11.90-15.71
9-11	12.55	11.36-13.74	13.63	12.33-14.93	10.80	9.36-12.25
≥ 12	13.66	12.36-14.96	14.38	12.90-15.87	12.54	9.60-15.47
<b>Tanner Stage</b>						
Prepubertal	13.92	11.39-16.44	15.35	12.23-18.47	11.59	7.34-15.83
Pubertal	13.59	12.64-14.54	14.38	13.18-15.58	12.64	11.38-13.91
Postpubertal	13.27	12.64-13.90	13.72	12.64-14.81	12.75	11.80-13.71
<b>Nutritional status</b>						
Eutrophic	14.31	13.63-14.99	14.91	14.24-15.58	13.05	12.33-13.77
Overweight	12.82	11.75-13.89	13.46	12.19-14.73	12.00	10.59-13.41
Obese	9.85	9.10-10.60	9.84	9.13-10.56	10.34	8.35-12.34
<b>Waist circumference (percentile)</b>						
<90 <sup>th</sup>	13.80	13.16-14.44	14.65	13.93-15.37	12.82	12.11-13.52
≥90 <sup>th</sup>	10.62	9.41- 11.82	10.53	8.82-12.24	11.05	9.37-12.73

Nutritional status: Eutrophic: Body mass index (BMI) z-score  $\geq -1$  and  $\leq 1$ ; Overweight: BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ; Obese: BMI Z-score  $> 2$ ; Tanner Stage: Prepubertal: stage1-2. pubertal: stage 3-4. postpubertal: stage 5.

**Table 3.** Unadjusted prevalence ratios for lower levels of adiponectin in adolescents. ERICA 2013-2014.

Characteristics	Prevalence ratios - 95%CI					
	Overall		Female		Male	
<b>Capitals</b>						
Fortaleza	1		1		1	
Rio de Janeiro	1.02	0.89-1.17	1.00	0.87-1.16	1.03	0.85-1.26
Porto Alegre	0.76	0.65-0.90	0.85	0.67-0.96	0.73	0.58-0.91
Brasília	0.84	0.75-0.96	0.84	0.74-0.95	0.85	0.71-1.02
<b>Age</b>						
12-13 years	1		1		1	
14-15 years	1.04	0.93-1.16	1.04	0.89-1.20	1.04	0.89-1.22
16-17 years	1.03	0.90-1.18	1.05	0.89-1.24	1.00	0.82-1.24
<b>Skin Color</b>						
White	1		1		1	
Black	1.10	0.97-1.25	1.25	1.00-1.55	0.98	0.78-1.24
Others	1.01	0.93-1.11	1.09	0.97-1.21	0.95	0.83-1.09
<b>Type of School</b>						
Public	1		1		1	
Private	1.13	1.00-1.28	1.06	0.89-1.27	1.20	1.01-1.41
<b>School Area</b>						
Urban	1		1		1	
Rural	1.13	1.04-1.22	0.81	0.74-0.88	1.66	1.51-1.82
<b>Economic class (tertile)</b>						
First	1		1		1	
Second	0.99	0.89-1.11	1.05	0.91-1.21	0.93	0.77-1.13
Third	1.05	0.94-1.16	1.00	0.87-1.16	1.07	0.90-1.28
<b>Maternal Schooling</b>						
≤ 3 years	1		1		1	
4-8 years	1.02	0.88-1.19	1.00	0.79-1.28	1.11	0.78-1.59
9-11 years	1.14	0.98-1.31	0.99	0.80-1.22	1.40	0.98-1.99
≥ 12 years	1.04	0.89-1.23	0.91	0.72-1.15	1.27	0.89-1.81
<b>Tanner Stage</b>						
Prepubertal	1		1		1	
Pubertal	1.02	0.81-1.29	1.08	0.78-1.50	0.97	0.67-1.40
Postpubertal	1.03	0.82-1.28	1.15	0.85-1.56	0.92	0.63-1.33
<b>Nutritional Status</b>						
Eutrophic	1		1		1	
Overweight	1.15	1.05-1.26	1.11	0.98-1.25	1.19	1.03-1.38
Obese	1.38	1.26-1.51	1.50	1.29-1.75	1.27	1.08-1.50
<b>Waist circumference (percentile)</b>						
<90 <sup>th</sup>	1		1		1	
≥90 <sup>th</sup>	1.25	1.15-1.35	1.28	1.15-1.42	1.20	1.02-1.41

Nutritional status: Eutrophic: Body mass index (BMI) z-score  $\geq -1$  and  $\leq 1$ ; Overweight: BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ; Obese: BMI Z-score  $> 2$ ; Tanner Stage: Prepubertal: stage 1-2. pubertal: stage 3-4. postpubertal: stage 5. Adiponectin reference values: female  $<14.15$ ; Male  $<12.69$ .

**Table 4.** Adjusted prevalence ratios for lower levels of adiponectin in adolescents. ERICA 2013-2014.

Characteristics	Adjusted prevalence ratios - 95% CI					
	Overall		Female		Male	
<b>Capitals</b>						
Fortaleza	1		1		1	
Rio de Janeiro	1.04	0.91-1.19	0.99	0.86-1.14	1.08	0.90-1.29
Porto Alegre	0.78	0.65-0.94	0.83	0.69-1.02	0.73	0.57-0.93
Brasília	0.85	0.73-0.98	0.85	0.74-0.98	0.84	0.68-1.03
<b>Age</b>						
12-13 years	1		1		1	
14-15 years	1.07	0.96-1.19	1.07	0.93-1.23	1.08	0.93-1.25
16-17 years	1.07	0.94-1.21	1.09	0.94-1.26	1.05	0.88-1.25
<b>Skin Color</b>						
White	1		1		1	
Black	1.12	1.00-1.26	1.22	0.99-1.48	1.06	0.87-1.30
Others	1.03	0.95-1.12	1.09	1.00-1.21	0.97	0.85-1.10
<b>Type of School</b>						
Public	1		1		1	
Private	1.15	1.02-1.30	1.06	0.91-1.23	1.24	1.07-1.43
<b>School Area</b>						
Urban	1		1		1	
Rural	1.30	1.13-1.49	0.87	0.75-1.01	1.98	1.63-2.40
<b>Economic class (tertile)</b>						
First	1		1		1	
Second	1.00	0.89-1.11	1.05	0.92-1.22	0.95	0.80-1.13
Third	1.06	0.96-1.17	1.02	0.90-1.17	1.08	0.93-1.26
<b>Maternal Schooling</b>						
≤ 3 years	1		1		1	
4-8 years	0.99	0.85-1.16	0.97	0.76-1.22	1.09	0.76-1.55
9-11 years	1.09	0.94-1.27	0.95	0.77-1.16	1.34	0.94-1.92
≥ 12 years	1.03	0.88-1.21	0.92	0.73-1.16	1.22	0.86-1.73
<b>Tanner Stage</b>						
Prepubertal	1		1		1	
Pubertal	1.06	0.87-1.29	1.06	0.76-1.47	1.08	0.85-1.37
Postpubertal	1.08	0.90-1.28	1.10	0.80-1.50	1.08	0.86-1.37
<b>Nutritional Status</b>						
Eutrophic	1		1		1	
Overweight	1.14	1.03-1.25	1.11	0.98-1.25	1.17	1.01-1.36
Obese	1.38	1.24-1.54	1.45	1.26-1.66	1.36	1.16-1.58
<b>Waist circumference (percentile)</b>						
<90 <sup>th</sup>	1		1		1	
≥90 <sup>th</sup>	1.25	1.14-1.38	1.26	1.14-1.40	1.27	1.09-1.48

Nutritional status: Eutrophic: Body mass index (BMI) z-score  $\geq -1$  and  $\leq 1$ ; Overweight: BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ; Obese:

BMI Z-score  $> 2$ ; Tanner Stage: Prepubertal: stage 1-2. pubertal: stage 3-4. postpubertal: stage 5.

Models were adjusted for: capitals. skin color. school type and school area.

Adiponectin reference values: female <14.15; Male <12.69.

**ARTIGO 2:**

**Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk  
independently of weight status in Brazilian adolescents.**

(Artigo aceito para publicação: Diabetology & Metabolic Syndrome)

**Higher adiponectin concentrations are associated with reduced metabolic syndrome risk  
independently of weight status in Brazilian adolescents**

*Adiponectin and metabolic syndrome risk in youth*

Karen Sparrenberger<sup>1\*</sup>

Mariana Sbaraini<sup>2</sup>

Felipe Vogt Cureau<sup>1,3</sup>

Gabriela Heiden Telo<sup>1</sup>

Luciana Bahia<sup>2</sup>

Beatriz D. Schaan<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil;

<sup>2</sup> Postgraduate Program in Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

<sup>4</sup> Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

\*K Sparrenberger, Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 21, 6º andar, Porto Alegre, RS 90035-003, Brazil. E-mail: sparrenberger.k@gmail.com.  
Phone: +55 51 33596355.



## **Abstract**

**Objective:** To evaluate the association between adiponectin concentrations and metabolic syndrome (MetS) risk and to investigate if this association is independent of weight status in adolescents.

**Methods:** Adiponectin concentrations and MetS risk were assessed in 4546 Brazilian adolescents (12–17 years old) enrolled in The Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (“ERICA”), a cross-sectional multicenter study in Brazil. For analyses, adiponectin was categorized in sex and age-specific quartiles and MetS risk was expressed as a continuous score, calculated as the average of the standardized values (z-score) of the five MetS components. Multiple linear regression models were used to investigate the association between the quartiles of adiponectin and MetS risk.

**Results:** Adiponectin was inversely associated with waist circumference and log-transformed triglycerides, and positively associated with HDL-c. We also observed an inverse association between adiponectin concentrations and MetS risk. After adjustment for sociodemographic variables, physical activity, skipping breakfast and body mass index (BMI), higher quartiles of adiponectin remained inversely associated with waist circumference and MetS risk. A direct association between adiponectin and HDL-c was also observed. In further analysis, the sample was stratified by weight status and an inverse association between quartiles of adiponectin and MetS risk was observed in both normal weight and overweight/obese adolescents.

**Conclusion:** Higher adiponectin concentrations were independently and inverse associated with MetS risk in Brazilian adolescents, even after adjusting for BMI. These results were similar in normal weight and overweight/obese adolescents, suggesting that adiponectin may play a role in early development of MetS.

**Keywords:** Adiponectin; Metabolic Syndrome; Adolescents; Pediatric; Obesity

## 1. Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is a constellation of classical cardio-metabolic risk factors, including abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia [1, 2]. The prevalence of MetS in the pediatric population has increased considerably in recent years and it has been associated with an increased risk for development of cardiovascular diseases during life [3, 4].

The etiology of MetS is complex and still not completely elucidated, thus different mechanisms remain under investigation [5]. In this context, adipokines have been studied as potential factors that play a role in the development of MetS [6, 7]. One of the most studied adipokines is adiponectin, which is produced in abundance by adipose tissue and is responsible for modulation of several metabolic processes, such as glucose homeostasis and oxidation of fatty acids. In addition, adiponectin also has anti-inflammatory properties [8, 9].

In a previous publication, we described the adiponectin distribution and showed that lower levels of this adipokine were associated with general and abdominal obesity among Brazilian adolescents [10]. In metabolically unhealthy subjects, especially in the presence of obesity, circulating adiponectin is also reduced [11, 12, 13]. In adolescents, lower concentrations of adiponectin were observed in the presence of MetS [11, 14], as well as an inverse association with most of MetS components [15, 16]. However, the majority of the studies that investigated the association between adiponectin concentrations and MetS were performed in small and homogeneous samples (i.e. overweight/obese adolescents) [17, 18]. Therefore, studies addressing the relationship between adiponectin and MetS in a representative population of adolescents are scarce, especially those aiming to investigate if that association is independent of weight status [19].

Thus, in order to better understand this interaction, we developed a study based on data from the Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (“ERICA”) to evaluate the association

between adiponectin concentrations and MetS risk in a large sample of Brazilian adolescents and also to investigate if this association is independent of weight status.

## **2. Methods**

### *2.1 Design and sample*

ERICA is a national, school-based, cross-sectional, multicenter study conducted from 2013 to 2014, which evaluated the prevalence of cardiovascular risk factors in Brazilian adolescents (12 to 17 years old) who lived in cities with more than 100,000 inhabitants.

Sample size calculation and the sampling process have been fully described previously [20]. Briefly, the sample was divided into 32 strata, comprised of 27 capitals of Brazilian states and five more strata composed by other cities with more than 100,000 inhabitants from each of the five geographic macroregions of Brazil. Stratification was done according to three categories: schools (public or private), grade (seventh, eighth and ninth grade of Elementary and first, second and third grade of High School) and shift (morning or afternoon) of the classrooms. All adolescents from sampled classrooms were eligible to enter in the study. Sampling weight was calculated by the products of the inverse probabilities of inclusion in each selection stage and was calibrated by age and sex, considering the estimated number of adolescents from schools located in the geographic strata included in the study.

In this study, the sample consists of 4546 adolescents who attended school at morning classes in four Brazilian capitals: Brasília, Fortaleza, Porto Alegre and Rio de Janeiro. These cities are located in four of the five Brazilian macroregions, and the sample was representative at a municipality level. A full description of the study design, data collection and blood sampling is available elsewhere [21, 22].

ERICA's protocol was approved by Research Ethics Committees in all 27 Federation units in Brazil. Adolescents were invited at schools to participate in the study, and all those

enrolled agreed in writing before the data collection. In addition, we collected a written informed consent signed by the parent or legal guardian of the participant.

## *2.2 Adiponectin measurement*

Serum total adiponectin concentrations ( $\mu\text{g/ml}$ ) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit from Invitrogen® (KHP0041) with a sensitivity of 0.001  $\mu\text{g/ml}$ . Intra and inter-assay coefficients of variation were  $< 5\%$ , following the manufacturer instructions. Laboratory analyses were performed by a single laboratory using frozen serum ( $- 80\text{ }^\circ\text{C}$ ) and following a standardized protocol [21]. Thereafter, for data analyses, adiponectin concentrations were categorized into sex and age-specific quartiles (Additional file 1: Table S1).

## *2.3 MetS components*

Waist circumference was measured using an inelastic measuring tape. The measurement was done horizontally, at half the distance between the iliac crest and the lower costal margin. Systolic and diastolic blood pressure were measured using an automatic oscillometric device (Omron® 705-IT), previously validated for use in youth [20]. Three consecutive measures were taken in the student's right arm after 5 min sitting in a quiet position, and with an interval of at least 3 min between each measure. The second and third blood pressure readings were averaged and used in the analyses.

All participants were asked to refrain from food for 10–12 h before blood sampling. Compliance with the overnight fasting was determined by questionnaire before venipuncture. Fasting blood samples were collected for measurements of glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triglycerides. All blood samples were analyzed by a single laboratory following a standardized protocol [21].

#### *2.4 MetS risk z-score*

Before data analyses, all MetS components were standardized to the mean (z-score) by gender and age. Broadly based on the definition proposed by the International Diabetes Federation (IDF) [23], we constructed a continuously distributed MetS risk z-score (MetS-z), approach which was widely reported in the literature [24, 25, 26]. This variable was derived by standardizing and then summing the following continuously distributed MetS components: waist circumference, high blood pressure (average of systolic blood pressure and diastolic blood pressure), hyperglycemia (fasting plasma glucose) and dyslipidemias (inverted fasting HDL-c, and log-transformed triglycerides). Higher values on the MetS-z were indicative of a poorer metabolic profile and higher risk for development of MetS [24, 26].

#### *2.4 Covariates*

The following variables were examined as covariates: study centers (Rio de Janeiro, Porto Alegre, Fortaleza and Brasília), sex, age groups (12–13, 14–15 and 16–17 years), skin color (white, black and mixed/yellow/native), and type of school (public or private). An economic index, similar to which was used in Brazilian demographic census, was used to assess economic status [27]; it considered possession of certain goods and the presence of a housekeeper at home. Thereafter, the index was categorized in tertiles.

Skipping breakfast (always/very often) was self-reported and considered an indicator of unhealthy eating habits. Time spent in moderate-to-vigorous physical activity was assessed using an adapted version of the Self-Administered Physical Activity Checklist Questionnaire [28], cross-culturally adapted and validated for Brazilian adolescents [29]. To determine the weekly amount of time spent in physical activity, we multiplied self-reported duration and frequency for each activity listed and then dichotomized it in  $< 300$  or  $\geq 300$  min/week.

Trained researchers measured the clinical variables. Height was measured twice using a portable stadiometer with a 0.1 variation, and the mean of the two values obtained was considered in the analyses. Weight was measured using a digital scale in light clothing. Body mass index (BMI) was calculated using the standardized formula [BMI = weight (kg)/height<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)]. The World Health Organization reference curves were used to classify adolescents with normal weight (BMI z-score  $\leq 1$ ), overweight (BMI z-score  $> 1$  and  $\leq 2$ ) and obesity (BMI z-score  $> 2$ ) [30]. Overweight and obesity were then combined into one category.

### *2.5 Statistical analysis*

Fasting triglycerides were logarithmically transformed owing to their skewed distributions (geometric mean and 95% confidence intervals (95% CI) are presented in the results). Adiponectin concentrations were described by median values and 95% CI. Thereafter, this variable was categorized according to sex and age-specific quartiles (Additional file 1: Table S1).

Initially, we assessed the distribution of investigated cardio-metabolic risk factors according to the quartiles of adiponectin, and the linear trends were evaluated by Wald's test. Associations between quartiles of adiponectin and MetS-z and MetS components were investigated by multiple linear regressions. Our first model was adjusted for sex, age, skin color and socioeconomic status. These variables were kept in the second model in addition to physical activity and skipping breakfast. In the final adjusted model, BMI was included as a potential confounder (adiposity-adjustment).

The global adjustment of the models was evaluated. We did not find evidence of multicollinearity into the models, even when BMI was included. The adiponectin and sex interaction for the association with MetS-z and MetS components was tested using a multiplicative approach. In further analyses, we investigated the association between quartiles

of adiponectin and MetS-z after stratifying the sample for weight status, considering the possibility that this association could be modified in the presence of overweight/obesity. We also calculated a MetS-z score without the adiposity component (i.e., waist circumference) to examine whether the association between the main exposure and MetS-z is mediated by adiposity.

To obtain population-representative findings, analyses were conducted using sample weights for ERICA, which accounted for the complex survey design [20]. All tests were two-tailed. The analyses were performed using Stata version 14 (StataCorp, College Station, TX, USA).

### **3. Results**

The analysed sample was composed of 4546 adolescents. Table 1 shows the main characteristics of the sample. Most adolescents were female and students from public schools. The mean age was 14.9 (SD = 1.5) years old. Overall, 19.1% and 9.1% of the adolescents were categorized as overweight and obese, respectively. According to the IDF criteria for youth, the prevalence of metabolic syndrome in this sample was 2.0% (95% CI 1.6%, 2.5%), similar in boys and girls.

The median of adiponectin was lower in those with overweight/obesity (11.6 µg/ml; 95% CI 10.6, 12.6) compared to those with normal weight (14.3 µg/ml, 95% CI 13.6, 15.0). The means of MetS-z were -1.1 (95% CI -1.2, -0.9) and 2.3 (95% CI 2.0, 2.6) in adolescents with normal weight and overweight/obesity, respectively.

We did not find any indicative of interaction between sex and adiponectin concentrations for the association with MetS-z (p value for interaction > 0.8) or MetS components (p-value for interaction > 0.5), thus all analyses were performed for the overall sample. The values of sex and age-specific quartiles of adiponectin are presented in the Additional file 1: Table S1. The

cut-off points for those in the reference group (1st quartile) were lower among boys compared with girls and decreased with age in both sexes.

Table 2 shows the means of the MetS-z and MetS components according to the quartiles of adiponectin. Lower values of waist circumference, triglycerides and MetS-z, as well as increased HDL-c concentrations were observed in the upper quartiles of adiponectin. However, no variations in blood pressure or fasting plasma glucose values were observed across quartiles of adiponectin.

Table 3 shows the associations between adiponectin levels, MetS-z and MetS components. In the first (sociodemographic-adjusted) and second (behavior-adjusted) models, adiponectin concentrations were inversely associated with waist circumference, triglycerides and MetS-z. In addition, HDL-c concentrations increased through the quartiles of adiponectin. After including BMI in the model (adiposity-adjusted) and despite a reduction in the strength of the associations, the coefficients remained significant for HDL-c, waist circumference and MetS-z for those adolescents in the top quartile of adiponectin. In sensitivity analysis, waist circumference was removed from the outcome to investigate the possibility that obesity may drive the observed association. The associations were somewhat attenuated, but results were materially unchanged.

The associations between quartiles of adiponectin and the MetS-z according to weight status are presented in Fig. 1. The MetS-z was reduced in higher quartiles of adiponectin, in both normal weight and overweight/obese adolescents. However, the association observed seems to be slightly more pronounced among adolescents with overweight/obesity (Panel b) when compared with normal weight youth (Panel a).



#### 4. Discussion

In this study, we aimed to evaluate the association between adiponectin concentrations and MetS-z. Our findings showed a significant and inverse association between higher levels of adiponectin and MetS-z independently of potential confounders, including BMI, in Brazilian adolescents. Additionally, after splitting the sample by weight status, the association between adiponectin and MetS-z remained unchanged in both normal weight and overweight/obese adolescents.

The role of adiponectin in the pathogenesis of MetS remains controversial. Other authors have hypothesized that adiponectin concentrations are influenced by several traditional risk factors for Mets (i.e. sex, age, diet, physical activity, etc.), and that those risk factors may induce adiponectin resistance. Abnormal concentrations of adiponectin are related to low grade inflammation, which represents a key factor in the development of MetS, and it is directly associated with insulin resistance and regulation of adipose tissue distribution [7].

Regarding each individual component of MetS, in our models adjusted for sociodemographic and behavioral characteristics, adiponectin concentrations were positively associated with HDL-c and inversely associated with waist circumference and triglycerides. After adjusting for BMI, only the association with triglycerides overlapped the reference value. In accordance to the literature, adiponectin seems to act on reduction of triglycerides concentrations, increasing glucose uptake by the skeletal muscle and thus increasing HDL-c through hepatic lipase activity [31]. Previous study with adolescents also showed correlations between adiponectin and HDL-c, triglycerides and blood pressure [14, 32, 33].

In this study the concentrations of adiponectin were inversely associated with MetS-z even after adjustment for BMI, although not without attenuation in strength of the association. To use of MetS-z instead of dichotomous criteria can be powerful, however it is difficult to interpret whether changes in  $\beta$  coefficients are clinically meaningful. However, if we consider

that all cardio-metabolic risk factors involved in MetS-z are continuously associated with cardiovascular risk and that a good health is expected in this age group, it is possible to consider that any significant change in  $\beta$  coefficients are relevant in terms of public health.

The association between adiponectin concentrations and MetS has been described before, especially in overweight populations (24–26), but only a few studies have investigated whether this association is independent or not of adiposity [32, 34]. In a Mediterranean pediatric cohort (n = 1138), adiponectin was no longer significantly associated with higher number of MetS components after adjustment for BMI, although the prevalence of MetS in this study was very low (0.7%) and was only observed in youth with obesity [32]. On the Identification and prevention of Dietary and lifestyle induced health Effects In Children and infants study (IDEFICS), after inclusion of BMI in the model, the association between adiponectin and MetS was no longer observed, suggesting that this relation may be mediated by adiposity [11]. Finally, other authors observed that low concentrations of adiponectin were prospectively associated with a poor cardiometabolic profile, but only among overweight youth [35].

On the other hand, adiponectin was associated with MetS in Chinese adolescents [15] and with several MetS components in a sample of Puerto Rican youth [36], and, in both studies, these results were independent of adiposity. These data are in line with our results, suggesting that adiponectin may play a role in the prevention of MetS. Our study extends these previous observations while including a large and representative sample of a multiethnic population of adolescents. In sensitivity analysis, waist circumference was removed from the outcome to investigate the possibility that obesity may drive the observed association; however, it was only partially confirmed because the association was attenuated but did not disappear. The ERICA sample size also allowed us to stratify the sample by weight status, and after that, results regarding the association between adiponectin and MetS-z were materially unchanged.

Our work has some particular observations. We calculated the quartiles of adiponectin adjusted by age and sex, in part because there is not a well-established cutoff point for unhealthy concentrations of adiponectin. To our knowledge, only two previous studies suggested an optimal cutoff point of adiponectin to detect MetS in adolescents, however both samples were composed of only obese adolescents [16, 37]. We also calculated sex and age-specific continuous MetS z-scored like others [25, 26, 38], because this increases statistical power. It is a concern in studies with apparently healthy adolescents since the prevalence of MetS is very low, considering dichotomized definitions, and MetS z-scored uses full information from the cardio-metabolic risk factors evaluated [39].

Potential limitations of a cross-sectional study include temporal bias. Some of the covariates investigated were self-reported, which can introduce information bias. Furthermore, our analyses were based on a single evaluation of serum adiponectin concentrations, which may increase random measurement error and, consequently, underestimate the observed association. Also, high-molecular weight adiponectin has been suggested to be a better predictor of cardio-metabolic parameters than total adiponectin [40, 41], which could have contributed for more conservative results in this study. Finally, adiponectin is one of many biochemical variables related with pro- and anti-inflammatory processes that are produced by adipocytes, and it is not produced equally in all adipose tissues. Furthermore, fat distribution can also interfere in the association of adiponectin with cardio-metabolic outcomes [42, 43].

However, although having some limitations, we believe that our study has several strengths. Most notably, it includes a large, representative and multiethnic sample of adolescents from a developing country. We corrected all analyses for the complex sampling design and adjusted it for a number of potentially important confounding factors, including BMI. In addition, the sample size allowed us to stratify the analyses by weight status. Finally, all

biochemical variables, including serum adiponectin concentrations and MetS components, were analyzed using standardized procedures in one central laboratory.

In conclusion, the present results suggests that increased adiposity mediates the association between adiponectin and MetS during adolescence, and this association is attenuated after adjustments for BMI. However, we extended this knowledge using data from a well-developed and designed study, which shows that higher adiponectin concentrations are independently associated with MetS risk in Brazilian adolescents, even after adjusting for BMI. These results were similar in normal weight and overweight/obese adolescents, suggesting that adiponectin may play a role in early development of MetS independently of adiposity.

## **Declarations**

### *Acknowledgements*

Not applicable.

### *Funding*

Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology), Brazilian Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudos e Projetos [FINEP01090421]), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: 565037/2010-2, 405009/2012-7 and 457050/2013-6). This study was supported by the Research and Events Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and by the National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS).

### *Authors' contributions*

KS researched data, analysed data, and wrote the first version of the manuscript. MS wrote and reviewed the manuscript. FVC researched data, analysed data, and edited the manuscript. GHT reviewed the analyses and the final version of the manuscript. LB reviewed the final version of the manuscript. BDS supervised collection of the data, reviewed the analyses and reviewed critically the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### *Ethics approval and consent to participate*

The ERICA's protocol was approved by Research Ethics Committees in all 27 Federation units in Brazil. Adolescents were invited to participate in the study at schools and all those enrolled agreed in writing before the data collection. In addition, a written informed consent signed by the parent or legal guardian was collected.

### *Consent for publication*

Not applicable.

### *Competing interests*

The authors declare that they have no competing interests.

## References

- [1] O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews*. 2015;16:1-12.
- [2] Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med*. 2011;269:127-36.
- [3] Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Metabolic syndrome in Brazilian children and adolescents: systematic review. *Cad Saude Col*. 2010;18:469-76.
- [4] Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JSA, et al. The Association of Pediatric LDL-cholesterol and HDL-cholesterol Dyslipidemia Classifications and Change in Dyslipidemia Status with Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood: Evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Bogalusa Heart Study, and the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:860-9.
- [5] Weiss R. Childhood metabolic syndrome: must we define it to deal with it? *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S171-6.
- [6] Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Wohland T, Schleinitz D, Fasshauer M, et al. Relationship Between 12 Adipocytokines and Distinct Components of the Metabolic Syndrome. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2018;103:1015-23.
- [7] Calton EK, Miller VS, Soares MJ. Factors determining the risk of the metabolic syndrome: is there a central role for adiponectin? *Eur J Clin Nutr*. 2013;67:485-91.
- [8] Sahin-Efe A, Katsikeris F, Mantzoros CS. Advances in adipokines. *Metabolism*. 2012;61:1659-65.
- [9] Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28:347-54.

- [10] Sparrenberger K, Cureau FV, Telo GH, Schaan BD. Adiponectin levels in Brazilian adolescents: Distribution and associated factors in ERICA survey. *Clin Chim Acta*. 2018;479:126-31.
- [11] Nappo A, Gonzalez-Gil EM, Ahrens W, Bammann K, Michels N, Moreno LA, et al. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27:543-51.
- [12] de Castro Ferreira Vicente SE, Corgosinho FC, da Silveira Campos RM, Landi Masquio DC, Oliveira e Silva L, Pelissari Kravchychyn AC, et al. The impact of adiponectin levels on biomarkers of inflammation among adolescents with obesity. *Obes Med*. 2017;5:4-10.
- [13] Jaakkola JM, Pahkala K, Viitala M, Ronnema T, Viikari J, Niinikoski H, et al. Association of Adiponectin with Adolescent Cardiovascular Health in a Dietary Intervention Study. *J Pediatr*. 2015;167:353-60.e1.
- [14] Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, et al. Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents: the caspian- III study. *J Diabetes and Metab Disord*. 2015;14:89.
- [15] Li P, Jiang R, Li L, Liu C, Yang F, Qiu Y. Correlation of serum adiponectin and adiponectin gene polymorphism with metabolic syndrome in Chinese adolescents. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69:62-7.
- [16] Liu YL, Liang HR, Liu HT, Li SY, Zhou YY, Cheng HL, et al. Association of serum adiponectin levels with atherosclerosis and the metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:743-51.
- [17] Mangge H, Almer G, Haj-Yahya S, Pilz S, Gasser R, Moller R, et al. Preatherosclerosis and adiponectin subfractions in obese adolescents. *Obesity*. 2008;16:2578-84.

- [18] Madeira IR, Bordallo MA, Carvalho CN, Gazolla FM, de Souza FM, de Matos HJ, et al. The role of metabolic syndrome components and adipokines in insulin resistance in prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24:289-95.
- [19] Riestra P, Garcia-Anguita A, Lasuncion MA, Cano B, de Oya M, Garces C. Relationship of adiponectin with metabolic syndrome components in pubertal children. *Atherosclerosis.* 2011;216:467-70.
- [20] Vasconcellos MT, Silva PL, Szklo M, Kuschnir MC, Klein CH, Abreu Gde A, et al. Sampling design for the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA). *Cad Saude Publica.* 2015;31:921-30.
- [21] Cureau FV, Bloch KV, Henz A, Schaan CW, Klein CH, Oliveira CL, et al. Challenges for conducting blood collection and biochemical analysis in a large multicenter school-based study with adolescents: lessons from ERICA in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2017;33:e00122816.
- [22] Bloch KV, Cardoso MA, Sichieri R. Study of Cardiovascular Risk Factors in Adolescents (ERICA): results and potentiality. *Rev Saude Publica.* 2016;50.
- [23] Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatric diabetes.* 2007;8:299-306.
- [24] Heshmat R, Heidari M, Ejtahed H-S, Motlagh ME, Mahdavi-Gorab A, Ziaodini H, et al. Validity of a continuous metabolic syndrome score as an index for modeling metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:89.
- [25] Villa JK, Silva AR, Santos TS, Ribeiro AQ, Sant'Ana LF. Metabolic syndrome risk assessment in children: use of a single score. *Rev Paul Pediatr.* 2015;33:187-93.



- [26] Guseman EH, Eisenmann JC, Laurson KR, Cook SR, Stratbucker W. Calculating a Continuous Metabolic Syndrome Score Using Nationally Representative Reference Values. *Academic Pediatrics*. 2018.
- [27] Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), Critério de classificação econômica Brasil, <http://www.abep.org/criterio-brasil>, (2013) , Accessed date: 14September 2015.
- [28] Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, Feldman HA, Ehlinger S, Stone EJ, et al. Validation of interviewer- and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:840-51.
- [29] Farias Júnior JCd, Lopes AdS, Mota J, Santos MP, Ribeiro JC, Hallal PC. Validade e reprodutibilidade de um questionário para medida de atividade física em adolescentes: uma adaptação do Self-Administered Physical Activity Checklist. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15:198-210.
- [30] de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-7.
- [31] Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab*. 2003;5:131-5.
- [32] Papoutsakis C, Yannakoulia M, Ntalla I, Dedoussis GV. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. *Metabolism*. 2012;61:140-5.
- [33] Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Lane CJ, Kelly LA, et al. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight Latino youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1809-13.

- [34] Ntzouvani A, Fragopoulou E, Panagiotakos D, Pitsavos C, Antonopoulou S. Reduced circulating adiponectin levels are associated with the metabolic syndrome independently of obesity, lipid indices and serum insulin levels: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2016;15:140.
- [35] Kynde I, Heitmann BL, Bygbjerg IC, Andersen LB, Helge JW. Hypoadiponectinemia in overweight children contributes to a negative metabolic risk profile 6 years later. *Metabolism.* 2009;58:1817-24.
- [36] Perez CM, Ortiz AP, Fuentes-Mattei E, Velazquez-Torres G, Santiago D, Giovannetti K, et al. High prevalence of cardiometabolic risk factors in Hispanic adolescents: correlations with adipocytokines and markers of inflammation. *J Immigrant Minor Health.* 2014;16:865-73.
- [37] Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Atherosclerosis.* 2006;189:401-7.
- [38] Ejtahed HS, Qorbani M, Motlagh ME, Angoorani P, Hasani-Ranjbar S, Ziaodini H, et al. Association of anthropometric indices with continuous metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eating and weight disorders.* 2017.
- [39] Andersen LB, Lauersen JB, Brond JC, Anderssen SA, Sardinha LB, Steene-Johannessen J, et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *J Diabetes Res.* 2015;2015:539835.
- [40] Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes.* 2006;55:249-59.
- [41] Murdolo G, Nowotny B, Celi F, Donati M, Bini V, Papi F, et al. Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin, and insulin resistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren. *PloS One.* 2011;6:e17264.

[42] Frederiksen L, Nielsen TL, Wraae K, Hagen C, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Subcutaneous rather than visceral adipose tissue is associated with adiponectin levels and insulin resistance in young men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4010-5.

[43] Reneau J, Goldblatt M, Gould J, Kindel T, Kastenmeier A, Higgins R, et al. Effect of adiposity on tissue-specific adiponectin secretion. *PloS One.* 2018;13:e0198889.

**Table 1.** Characteristics of study participants. ERICA 2013-2014 (n=4,546).

Characteristics	Weighted mean or frequency (95%CI)
Study centers, %	
Fortaleza	24.4 (23.1, 25.6)
Rio de Janeiro	32.8 (31.4, 34.1)
Porto Alegre	18.1 (31.4, 34.1)
Brasília	24.7 (23.5, 26.0)
Female sex, %	61.2 (59.8, 62.6)
Age, years	14.9 (14.8, 14.9)
Skin color, %	
White	39.9 (36.5, 43.4)
Black	9.2 (7.5, 11.3)
Others (mixed, native or yellow)	50.9 (48.2, 53.5)
Public School, %	66.5 (55.9, 75.6)
Socioeconomic status (tertile), %	
First (poorest)	36.9 (33.1, 40.9)
Second	27.6 (25.3, 30.1)
Third	35.5 (30.6, 40.7)
Skip breakfast, %	51.0 (48.2, 53.9)
Physical inactivity, %	47.5 (44.8, 50.3)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.7 (21.4, 21.9)
Waist circumference, cm	72.8 (72.1, 73.6)
Systolic BP, mmHg	110.8 (110.1, 111.5)
Diastolic BP, mmHg	65.8 (65.3, 66.3)
Mean BP, mmHg	80.8 (80.2, 81.3)
HDL-c, mg/dl	47.7 (47.2, 48.3)
Triglycerides (log) <sup>a</sup> , mg/dl	70.3 (69.0, 71.5)
Fasting plasma glucose, mg/dl	86.9 (86.5, 87.4)
Metabolic syndrome, z-score	-0.05 (-0.22, 0.13)
Adiponectin <sup>b</sup> , µg/ml	13.4 (12.8, 14.00)

BP: blood pressure; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol;

<sup>a</sup> Triglycerides were log transformed and reported as geometric mean and 95% CI;

<sup>b</sup> Adiponectin was reported as median and 95% CI

**Table 2.** Mean and 95%CI of metabolic syndrome risk score and its individual components according to quartiles of adiponectin, ERICA 2013-2014.

	Quartiles of adiponectin (range)				p for trends
	First (n=1.092)	Second (n=1.101)	Third (n=1.112)	Fourth <sup>b</sup> (n=1.241)	
Waist circumference, cm	74.7 (73.8, 75.6)	73.5 (73.4, 75.6)	72.2 (71.2, 73.3)	70.9 (70.1, 71.7)	<0.001
Systolic BP, mmHg	111.3 (110.2, 112.4)	110.8 (109.6, 112.1)	111.0 (109.8, 112.2)	110.1 (109.1, 111.1)	0.157
Diastolic BP, mmHg	65.8 (65.0, 66.6)	65.9 (65.1, 66.7)	65.9 (65.1, 66.7)	65.5 (64.9, 66.2)	0.622
Mean BP, mmHg	81.0 (80.1, 81.8)	80.9 (80.0, 81.8)	80.9 (80.0, 81.8)	80.4 (79.6, 81.1)	0.334
Triglycerides (log) <sup>a</sup> , mg/dl	71.9 (69.5, 74.3)	72.1 (69.4, 74.9)	70.1 (67.7, 72.6)	67.1 (65.1, 69.1)	0.004
HDL-c, mg/dl	46.6 (45.9, 47.3)	46.3 (45.5, 47.1)	48.1 (47.2, 49.1)	50.0 (48.9, 50.9)	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dl	87.2 (86.4, 88.0)	87.1 (86.4, 87.8)	86.9 (86.2, 87.6)	86.5 (85.9, 87.2)	0.222
MetS-z, z-score	0.35 (0.14, 0.57)	0.24 (-0.04, 0.53)	-0.12 (-0.41, 0.18)	-0.66 (-0.89, -0.43)	<0.001
MetS-z without waist circumference, z-score	0.15 (-0.03, 0.34)	0.18 (-0.06, 0.42)	-0.06 (-0.28, 0.16)	-0.46 (0.64, -0.28)	<0.001

BP: blood pressure; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; MetS-z: metabolic syndrome risk z-score.

<sup>a</sup>Triglycerides was log transformed and reported as geometric mean and 95%CI.

<sup>b</sup> Highest values.

**Table 3.** Association between quartiles of adiponectin with metabolic syndrome risk score and its individual components. ERICA 2013-2014.

Clinical outcomes	Quartiles of adiponectin (range)							P for trends
	First (n=1,092)	Second (n=1,101)		Third (n=1,112)		Fourth <sup>b</sup> (n=1,241)		
	$\beta$ (95%CI)							
<i>Model 1: adjusted for sex, age, skin color and socioeconomic status</i>								
Waist circumference, cm	Ref	-1.65	(-2.98, -0.31)	-3.04	(-4.51, -1.56)	-3.83	(-5.20, -2.46)	<0.001
Systolic BP, mmHg	Ref	-1.04	(-2.29, 0.21)	-0.75	(-2.05, 0.55)	-1.16	(-2.70, 0.37)	0.220
Diastolic BP, mmHg	Ref	-0.07	(-0.97, 0.84)	-0.10	(-1.08, 0.88)	-0.31	(-1.33, 0.71)	0.586
Mean BP, mmHg	Ref	-0.39	(-1.33, 0.55)	-0.32	(-1.35, 0.71)	-0.60	(-1.72, 0.53)	0.381
Triglycerides (log) <sup>a</sup> , mg/dl	Ref	0.001	(-0.05, 0.05)	-0.03	(-0.07, 0.02)	-0.07	(-0.12, -0.02)	0.002
HDL-c, mg/dl	Ref	-0.43	(-1.57, 0.71)	1.34	(0.15, 2.53)	3.05	(1.83, 4.26)	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dl	Ref	0.16	(-0.65, 0.97)	-0.10	(-0.84, 0.64)	-0.43	(-1.46, 0.59)	0.308
MetS-z, z-score	Ref	-0.16	(-0.45, 0.14)	-0.55	(-0.86, -0.24)	-0.98	(-1.27, -0.69)	<0.001
MetS-z without waist circumference, z-score	Ref	0.22	(-0.25, 0.29)	-0.22	(-0.49, 0.05)	-0.57	(-0.82, -0.32)	<0.001
<i>Model 2: adjusted for variables in model 1 plus physical activity and skipping breakfast</i>								
Waist circumference, cm	Ref	-1.94	(-3.36, -0.53)	-3.28	(-4.84, -1.73)	-4.07	(-5.56, -2.58)	<0.001
Systolic BP, mmHg	Ref	-1.20	(-2.47, 0.07)	-0.86	(-2.22, 0.51)	-1.39	(-3.02, 0.24)	0.165
Diastolic BP, mmHg	Ref	-0.17	(-1.13, 0.79)	-0.09	(-1.09, 0.91)	-0.48	(-1.56, 0.60)	0.472
Mean BP, mmHg	Ref	-0.51	(-1.49, 0.47)	-0.35	(-1.41, 0.72)	-0.78	(-1.98, 0.41)	0.293
Triglycerides (log) <sup>a</sup> , mg/dl	Ref	-0.01	(-0.06, 0.04)	-0.04	(-0.09, 0.01)	-0.08	(-0.12, -0.03)	0.001

HDL-c, mg/dl	Ref	-0.23	(-1.40, 0.95)	1.87	(0.59, 3.15)	3.02	(1.77, 4.27)	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dl	Ref	-0.05	(-0.92, 0.82)	-0.44	(-1.28, 0.39)	-0.62	(-1.65, 0.41)	0.143
MetS-z, z-score	Ref	-0.29	(-0.60, 0.02)	-0.71	(-1.06, -0.37)	-1.07	(-1.38, -0.75)	<0.001
MetS-z without waist circumference, z-score	Ref	-0.08	(-0.36, 0.19)	-0.36	(-0.65, -0.07)	-0.63	(-0.88, -0.38)	<0.001

**Model 3:** adjusted for variables in models 2 plus body mass index

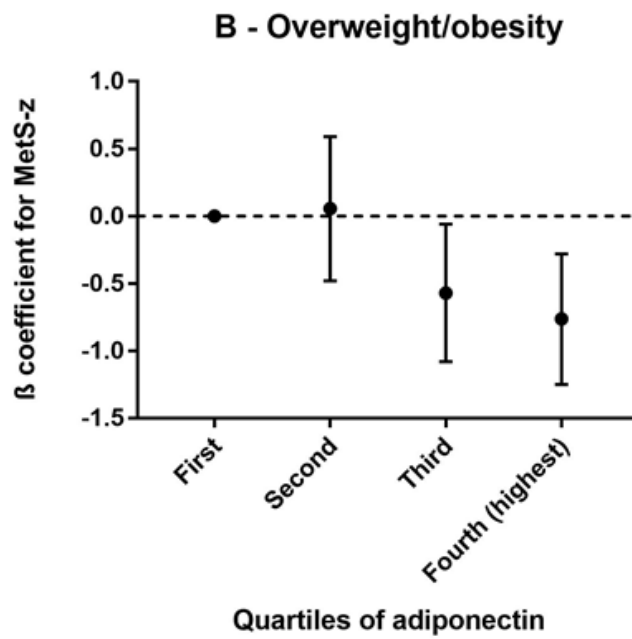
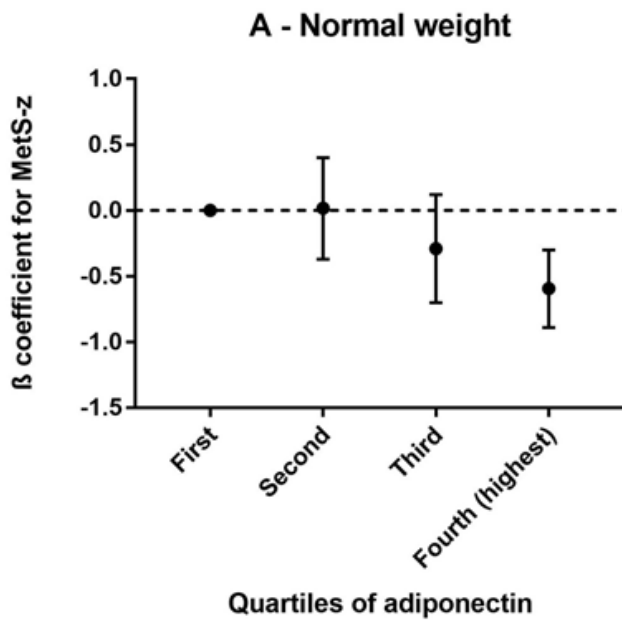
Waist circumference, cm	Ref	-0.42	(-0.97, 0.14)	-0.27	(-0.86, 0.31)	-0.81	(-1.52, -0.11)	0.030
Systolic BP, mmHg	Ref	-0.28	(-0.58, 1.01)	0.96	(-0.28, 2.20)	0.59	(-0.78, 1.95)	0.218
Diastolic BP, mmHg	Ref	0.23	(-0.72, 1.17)	0.68	(-0.21, 1.57)	0.37	(-0.62, 1.37)	0.373
Mean BP, mmHg	Ref	0.05	(-0.92, 1.02)	0.78	(-0.15, 1.71)	0.44	(-0.61, 1.50)	0.275
Triglycerides (log) <sup>a</sup> , mg/dl	Ref	0.001	(-0.50, 0.05)	-0.01	(-0.06, 0.04)	-0.04	(-0.09, 0.001)	0.049
HDL-c, mg/dl	Ref	-0.60	(-1.79, 0.60)	1.11	(-0.24, 2.46)	2.22	(0.98, 3.47)	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dl	Ref	0.03	(-0.85, 0.91)	-0.28	(-1.13, 0.58)	-0.43	(-1.49, 0.63)	0.318
MetS-z, z-score <sup>c</sup>	Ref	0.02	(-0.25, 0.30)	-0.10	(-0.38, 0.18)	-0.40	(-0.66, -0.14)	0.005
MetS-z without waist circumference, z-score <sup>c</sup>	Ref	0.10	(-0.20, 0.39)	-0.04	(-0.33, 0.25)	-0.28	(-0.53, -0.03)	0.031

BP: blood pressure; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; MetS-z: metabolic syndrome risk z-score

<sup>a</sup> Triglycerides was log transformed.

<sup>b</sup> Highest values.

<sup>c</sup> Mean of MetS-z: -0.05 (SE 0.09); mean of MetS-z without waist circumference: -0.04 (SE 0.06), p for heterogeneity <0.001



**Fig. 1:** Associations between adiponectin concentration and metabolic syndrome z-scored in normal weight (a) and overweight/obesity (b) adolescents. ERICA 2013–2014.



**Supplementary Table 1.** Values of sex and age-specific quartiles of adiponectin. ERICA 2013-2014 (n=4,546).

Sex	Age (years)	Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ ) - quartiles			
		< 25 <sup>th</sup>	$\geq 25^{\text{th}}$ and < 50 <sup>th</sup>	$\geq 50^{\text{th}}$ and < 75 <sup>th</sup>	$\geq 75^{\text{th}}$
Female	12-13	9.20	9.20 - 14.42	14.42 - 20.16	20.16
	14-15	8.29	8.29 - 13.74	13.74 - 20.31	20.31
	16-17	8.20	8.20 - 14.03	14.03 - 20.92	20.92
Male	12-13	7.27	7.27 - 12.85	12.85 - 19.49	19.49
	14-15	7.00	7.00 - 12.50	12.50 - 18.78	18.78
	16-17	6.88	6.88 - 12.82	12.82 - 18.89	18.89

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prevalência de excesso de peso em adolescentes brasileiros aumentou consideravelmente nos últimos anos, e tem se associado a diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, incluindo a síndrome metabólica. Os dados compilados nesta tese indicam que níveis de adiponectina de adolescentes brasileiros assemelham-se com o observado em outras populações nesse faixa etária. Concentrações reduzidas foram observadas na presença de obesidade em meninos e meninas. A adiponectina mostrou-se inversamente associada à circunferência da cintura e os triglicerídeos, e positivamente associada ao HDL-c. Além disso, observamos uma associação inversa entre adiponectina e o risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica entre adolescentes. Essa relação foi similar entre adolescentes com peso normal ou excesso de peso.

O presente estudo é pioneiro em avaliar a distribuição e os fatores associados aos níveis de adiponectina em uma grande amostra de adolescentes brasileiros. Reforçando que seus níveis alteram-se na presença de excesso de peso e relacionam-se com fatores de risco cardiovasculares. Além disso, a adiponectina parece ser útil se utilizada como um marcador auxiliar na identificação precoce de alterações metabólicas, antes mesmo que outros fatores de risco clássicos estejam alterados, e assim subsidiar a elaboração de estratégias de prevenção de síndrome metabólica e seus componentes de forma precoce. No entanto, é importante salientar que a produção de novas evidências nesta temática se faz necessária, a fim de melhorar o entendimento do papel adiponectina em adolescentes como potencial fator de risco para identificação de alterações metabólicas precoces, assim como seu papel na relação saúde-doença ao longo da vida.

## ANEXO 1: Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa



### HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 09-098

Pesquisador Responsável:

BEATRIZ D AGORD SCHAAN

**Título:** ESTUDO DE RISCOS CARDIOVASCULARES EM ADOLESCENTES - ERICA

EMENDA 1

Data da Versão:

16/08/2012

Este documento referente ao projeto acima foi **APROVADO** em seus aspectos éticos e metodológicos, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 16 de agosto de 2012.

  
Prof. Nadine Clausell  
Coordenadora GPPG e CEP/HCPA

## ANEXO 2: Questionário aplicado em adolescentes que participaram do ERICA

### Bloco 1: Aspectos Sócio-Demográficos

#### 1. Qual é o seu sexo?

1.  Feminino 2.  Masculino

#### 2. Qual é a sua cor ou raça?

1.  Branca  
2.  Negra / Preta  
3.  Parda / mulata / morena / mestiça / cabocla / cafuza / mameluca  
4.  Amarela (oriental)  
5.  Indígena  
77.  Não sei / prefiro não responder

#### 3. Qual é a sua idade? anos

#### 4. Você mora com sua mãe?

1.  Sim 2.  Não

#### 5. Você mora com seu pai?

1.  Sim 2.  Não

#### 6. Qual é a escolaridade de sua mãe?

1.  Analfabeta/menos de 1 ano de instrução  
2.  1 a 3 anos do Ensino Fundamental (Primeiro Grau)  
3.  4 a 7 anos de Ensino Fundamental (Primeiro Grau)  
4.  Ensino Fundamental (Primeiro Grau) completo  
5.  Ensino Médio (Segundo grau) incompleto  
6.  Ensino Médio (Segundo grau) completo  
7.  Superior incompleto  
8.  Superior completo  
77.  Não sei/não lembro/prefiro não responder

#### 7. Quantos cômodos têm sua residência? (considere quartos, salas, cozinha)

cômodos

#### 8. Contando com você, quantas pessoas moram na sua residência (casa ou apartamento)?

pessoas

#### 9. Contando com você, quantas pessoas dormem no mesmo quarto ou cômodo que você? pessoas

#### 10. Na residência em que você mora, há quantas televisões?

0.  nenhuma  
1.  uma  
2.  duas

3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**11. Na residência em que você mora, há quantos rádios (inclusive integrado a outro aparelho)?**

0.  nenhum  
1.  um  
2.  dois  
3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**12. Na residência em que você mora, há quantos banheiros?**

0.  nenhum  
1.  um  
2.  dois  
3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**13. Na residência em que você mora, há quantos automóveis / carro para uso pessoal ou da família (não considerar taxis, vans ou caminhonetes usadas para fretes, ou qualquer veículo usado para atividade profissional)?**

0.  nenhum  
1.  um  
2.  dois  
3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**14. Na residência em que você mora, há quantas(os) empregadas(os) domésticas(os) mensalistas, quer dizer, que trabalham em sua casa de modo permanente por cinco ou mais dias por semana, incluindo babás, motoristas, cozinheiras, etc?**

0.  nenhum(a)  
1.  um(a)  
2.  dois (duas)  
3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**15. Na casa em que você mora, há quantas máquinas de lavar roupa?**

0.  nenhuma  
1.  uma  
2.  duas  
3.  três  
4.  quatro ou mais  
77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**16. Na residência em que você mora, há quantos videocassetes/aparelhos de DVD?**

- 0.  nenhum
- 1.  um
- 2.  dois
- 3.  três
- 4.  quatro ou mais
- 77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**17. Na residência em que você mora, há quantas geladeiras?**

- 0.  nenhuma
- 1.  uma
- 2.  duas
- 3.  três
- 4.  quatro ou mais
- 77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**18. Na residência em que você mora, há quantos freezers? (considerar aparelho independente ou 2ª porta externa da geladeira duplex)**

- 0.  nenhum
- 1.  um
- 2.  dois
- 3.  três
- 4.  quatro ou mais
- 77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**19. Na residência em que você mora, há quantas motocicletas/moto (para uso pessoal ou da família)?**

- 0.  nenhuma
- 1.  uma
- 2.  duas
- 3.  três
- 4.  quatro ou mais
- 77.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**20. Na residência em que você mora, tem computador?**

- 0.  Não
- 1.  Sim, com acesso a Internet
- 2.  Sim, sem acesso a Internet

**21. Quem você considera o(a) chefe da sua família?**

- 1.  Meu pai (seguir para 22.A)
- 2.  Minha mãe (seguir para Bloco 2)
- 3.  Outra pessoa (seguir para 22.B)
- 77.  Não sei / prefiro não responder (seguir para Bloco 2)

**22. Qual é a escolaridade do seu pai?**

- 1.  Analfabeto/menos de 1 ano de instrução
- 2.  1 a 3 anos do Ensino Fundamental (Primeiro Grau)
- 3.  4 a 7 anos de Ensino Fundamental (Primeiro Grau)

- 4.  Ensino Fundamental (Primeiro Grau) completo
- 5.  Ensino Médio (Segundo grau) incompleto
- 6.  Ensino Médio (Segundo grau) completo
- 7.  Superior incompleto
- 8.  Superior completo
- 77.  Não sei/não lembro/prefiro não responder

**22. Qual é a escolaridade do chefe de sua família?**

- 1.  Analfabeto/menos de 1 ano de instrução
- 2.  1 a 3 anos do Ensino Fundamental (Primeiro Grau)
- 3.  4 a 7 anos de Ensino Fundamental (Primeiro Grau)
- 4.  Ensino Fundamental (Primeiro Grau) completo
- 5.  Ensino Médio (Segundo grau) incompleto
- 6.  Ensino Médio (Segundo grau) completo
- 7.  Superior incompleto
- 8.  Superior completo
- 77  Não sei/não lembro/prefiro não responder

**Bloco 2: Trabalho**

*As próximas questões referem-se a trabalho.*

**23. DURANTE O ÚLTIMO ANO, você trabalhou (ou trabalha) recebendo pagamento em dinheiro ou bens? VOCÊ PODE MARCAR MAIS DE UMA OPÇÃO.**

- 1. Não Trabalhei
- 2. Como empregado (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra, escritório ou empresa)?
- 3. Como estagiário (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra, escritório ou empresa)?
- 4. Por conta própria/Fazendo biscates (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra)?
- 5. Em casa de família, fazendo serviço doméstico (arrumando ou limpando ou cozinhando) ou cuidando de criança(s)?

**24. DURANTE O ÚLTIMO ANO, você trabalhou (ou trabalha) SEM receber pagamento em dinheiro ou bens? VOCÊ PODE MARCAR MAIS DE UMA OPÇÃO.**

- 1. Não Trabalhei
- 2. Como empregado (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra, escritório ou empresa)?
- 3. Como estagiário (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra, escritório ou empresa)?
- 4. Por conta própria/Fazendo biscates (no comércio, plantação, criação de animais, pesca, obra)?
- 5. Em sua casa, fazendo serviço doméstico (arrumando ou limpando ou cozinhando) ou cuidando de criança(s)?
- 6. Em casa de família, fazendo serviço doméstico (arrumando ou limpando ou cozinhando) ou cuidando de criança(s)?

**25. Atualmente, quantas horas por semana você trabalha?**

1.  Não trabalho atualmente
2.  Menos de 2 horas
3.  De 2 a 6 horas
4.  De 7 a 10 horas
5.  De 11 a 15 horas
6.  De 16 a 20 horas
7.  De 21 a 30 horas
8.  De 31 a 40 horas
77.  Não sei / prefiro não responder

**26. No último ano você sofreu algum acidente ou ficou doente por causa de trabalho?**

1.  Não trabalhei no último ano
2.  Sim
3.  Não
4.  Não sei / não lembro / prefiro não responder

**Bloco 3: Atividade Física**

*As próximas perguntas referem-se à prática de atividade física. Leia com atenção a lista de atividades físicas que se encontra abaixo e assinale aquelas que você praticou na SEMANA PASSADA. Você deve incluir as atividades realizadas na escola e também as realizadas fora da escola. VOCÊ PODE MARCAR MAIS DE UMA ATIVIDADE.*

**27. Na SEMANA PASSADA você praticou:**

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| a. Futebol (campo, de rua, clube)  | <input type="checkbox"/> |
| b. Futsal  | <input type="checkbox"/> |
| c. Handebol  | <input type="checkbox"/> |
| d. Basquete  | <input type="checkbox"/> |
| e. Andar de patins, skate  | <input type="checkbox"/> |
| f. Atletismo   | <input type="checkbox"/> |
| g. Natação   | <input type="checkbox"/> |
| h. Ginástica olímpica, rítmica   | <input type="checkbox"/> |
| i. Judô, karatê, capoeira, outras lutas  | <input type="checkbox"/> |
| j. Jazz, <i>ballet</i> , dança moderna, outros tipos de dança                  | <input type="checkbox"/> |
| l. Correr, trotar ( <i>jogging</i> )   | <input type="checkbox"/> |
| m. Andar de bicicleta  | <input type="checkbox"/> |
| n. Caminhar como exercício físico  | <input type="checkbox"/> |
| o. Caminhar como meio de transporte (ir à escola, trabalho, casa de um amigo). | <input type="checkbox"/> |

*Considerar o tempo de ida e volta.*



- p. Vôlei de quadra
- q. Vôlei de praia ou de areia
- r. Queimado, baleado, caçador, pular cordas
- s. Surfe, *bodyboard*
- t. Musculação
- u. Exercícios abdominais, flexões de braços, pernas
- v. Tênis de campo (quadra)
- x. Passear com o cachorro
- y. Ginástica de academia, ginástica aeróbica
- w. Futebol de praia
- z. Tomar conta de crianças com menos de 5 anos
- aa. Nenhuma atividade

*Para cada uma das atividades físicas que você listou, você deverá responder quantos dias por semana e quanto tempo por dia, em média, você praticou na SEMANA PASSADA. Considerar tempo de ida e volta, quando for o caso. Utilize o teclado numérico.*

*Exemplo:*

- Atletismo     dias na semana                     horas             minutos
- Natação         dias na semana                     horas             minutos

#### **Bloco 4: Alimentação**

*Agora você responderá perguntas sobre seus hábitos alimentares.*

##### **28. Você come a merenda oferecida pela escola?**

1.  Minha escola não oferece merenda
2.  Não como a merenda da escola
3.  Como merenda da escola às vezes
4.  Como merenda da escola quase todos os dias
5.  Como merenda da escola todos os dias

##### **29. Você compra lanche na cantina (bar) da escola?**

1.  Não compro lanche na cantina da escola
2.  Compro lanche na cantina da escola às vezes
3.  Compro lanche na cantina da escola quase todos os dias
4.  Compro lanche na cantina da escola todos os dias

5.  Na minha escola não tem cantina

**30. Você toma o café-da-manhã?**

1.  Não tomo café-da-manhã
2.  Tomo café-da-manhã às vezes
3.  Tomo café-da-manhã quase todos os dias
4.  Tomo café-da-manhã todos os dias

**31. Você almoça assistindo TV?**

1.  Não almoço assistindo TV
2.  Almoço assistindo TV às vezes
3.  Almoço assistindo TV quase todos os dias
4.  Almoço assistindo TV todos os dias

**32. Você janta assistindo TV?**

1.  Não janto assistindo TV
2.  Janto assistindo TV às vezes
3.  Janto assistindo TV quase todos os dias
4.  Janto assistindo TV todos os dias

**33. Seu pai (ou padrasto) ou sua mãe (ou madrasta) ou responsável almoçam com você?**

1.  Meus pais ou responsável nunca ou quase nunca almoçam comigo
2.  Meus pais ou responsável almoçam comigo às vezes
3.  Meus pais ou responsável almoçam comigo quase todos os dias
4.  Meus pais ou responsável almoçam comigo todos os dias

**34. Seu pai (ou padrasto) ou sua mãe (ou madrasta) ou responsável jantam com você?**

1.  Meus pais ou responsável nunca ou quase nunca jantam comigo
2.  Meus pais ou responsável jantam comigo às vezes
3.  Meus pais ou responsável jantam comigo quase todos os dias
4.  Meus pais ou responsável jantam comigo todos os dias

**35. Você assiste TV comendo petiscos como pipoca, biscoitos, salgadinhos, sanduíches, chocolates ou balas?**

1.  Não assisto TV comendo petiscos
2.  Assisto TV comendo petiscos às vezes
3.  Assisto TV comendo petiscos quase todos os dias
4.  Assisto TV comendo petiscos todos os dias

**36. Você come petiscos como pipoca, biscoitos, salgadinhos, sanduíches, chocolates ou balas usando o computador ou jogando videogame?**

1.  Não como petiscos usando o computador ou jogando videogame
2.  Como petiscos usando o computador ou jogando videogame às vezes
3.  Como petiscos usando o computador ou jogando videogame quase todos os dias
4.  Como petiscos usando o computador ou jogando videogame todos os dias

**37. Quantos copos de água você bebe em um dia?**

1.  Não bebo água
2.  1 a 2 copos por dia
3.  3 a 4 copos por dia
4.  Pelo menos 5 ou mais copos por dia

**38. Nos ÚLTIMOS 7 DIAS (1 semana), quantos dias você comeu peixe?**

1.  Não como peixe
2.  Não comi peixe nos últimos 7 dias
3.  Comi peixe 1 ou 2 dias por semana
4.  Comi peixe 3 ou 4 dias por semana
5.  Comi peixe 5 ou 6 dias por semana
6.  Comi peixe todos os dias
7.  Não lembro

**39. Nos ÚLTIMOS 7 DIAS (1 semana), quantos dias você usou adoçante ou algum produto *light* / *diet*?**

1.  Não uso adoçante ou produto *diet* / *light*
2.  Não usei adoçante ou produto *diet* / *light* nos últimos 7 dias
3.  Usei adoçante ou produto *diet* / *light* 1 ou 2 dias por semana
4.  Usei adoçante ou produto *diet* / *light* 3 ou 4 dias por semana
5.  Usei adoçante ou produto *diet* / *light* 5 ou 6 dias por semana
6.  Usei adoçante ou produto *diet* / *light* todos os dias
7.  Não sei / não lembro

**40. Em UM DIA DE SEMANA COMUM, quantas horas você usa computador ou assiste TV ou joga videogame?**

1.  Não faço essas atividades em um dia se semana comum
2.  Menos de 1 hora por dia
3.  Cerca de 1 hora por dia
4.  Cerca de 2 horas por dia
5.  Cerca de 3 horas por dia
6.  Cerca de 4 horas por dia
7.  Cerca de 5 horas por dia
8.  Cerca de 6 horas por dia
9.  Cerca de 7 ou mais horas por dia
7.  Não sei / não lembro

**Bloco 5: Tabagismo (fumo, uso de cigarros ou outros produtos que produzem fumaça)**

*Você responderá agora perguntas sobre sua experiência com o fumo. Nesta seção, não considere os cigarros de maconha.*

**41. Alguma vez você tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas tragadas?**

1.  Sim      0.  Não

**42. Quantos anos você tinha quando tentou ou experimentou fumar cigarros, mesmo uma ou duas tragadas?**

- 0.  | Nunca experimentei
- 1.  | 9 anos ou menos
- 2.  | 10 anos
- 3.  | 11 anos
- 4.  | 12 anos
- 5.  | 13 anos
- 6.  | 14 anos
- 7.  | 15 anos
- 8.  | 16 anos
- 9.  | 17 anos ou mais
- 77.  | Não sei / não lembro

**43. Você já fumou cigarros em pelo menos 7 dias seguidos, quer dizer, durante uma semana inteira?**

- 1.  | Nunca fumei cigarros
- 2.  | Sim
- 3.  | Não
- 77.  | Não sei / não lembro

**44. Atualmente, você fuma?**

- 1.  | Sim
- 0.  | Não

**45. Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), em quantos dias você fumou cigarros?**

- 0.  | Nunca fumei cigarros
- 1.  | Nenhum
- 2.  | 1 ou 2 dias
- 3.  | 3 a 5 dias
- 4.  | 6 a 9 dias
- 5.  | 10 a 19 dias
- 6.  | 20 a 29 dias
- 7.  | Todos os 30 dias
- 77.  | Não sei / não lembro

**46. Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), nos dias em que fumou, quantos cigarros você fumou em média?**

- 0.  | Nunca fumei cigarros
- 1.  | Não fumei cigarros nos últimos 30 dias
- 2.  | Menos de 1 cigarro por dia
- 3.  | 1 cigarro por dia
- 4.  | 2 a 5 cigarros por dia
- 5.  | 6 a 10 cigarros por dia
- 6.  | 11 a 20 cigarros por dia
- 7.  | 21 a 30 cigarros por dia
- 8.  | Mais de 30 cigarros por dia
- 77.  | Não sei / não lembro

**47. Quantos anos você tinha quando começou a fumar diariamente?**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  Nunca fumei cigarros diariamente
- 2.  9 anos ou menos
- 3.  10 anos
- 4.  11 anos
- 5.  12 anos
- 6.  13 anos
- 7.  14 anos
- 8.  15 anos
- 9.  16 anos
- 10.  17 anos ou mais
- 77.  Não sei / não lembro

**48. Você fuma cigarros com sabor?**

- 1. De menta, mentol, hortelã?  Não fumo cigarros 1  Sim 2  Não
- 2. De cravo, ou bali?  Não fumo cigarros 1  Sim 2  Não
- 3. De baunilha, creme, cereja, morango, chocolate, outro sabor?  Não fumo cigarros 1  Sim 2  Não

**49. Quando você começou a fumar, que tipo de cigarros você fumava mais:**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  Cigarros com sabor de hortelã, mentol, menta
- 2.  Cigarros de bali, com sabor de cravo
- 3.  Cigarros com sabor de baunilha, creme, cereja, chocolate, morango, outro sabor
- 4.  cigarros comuns/sem sabor

**50. Qual(is) motivo(s) faz/fizeram você fumar cigarros com sabor? (pode marcar mais de uma opção)**

- 0.  Nunca fumei cigarros
- 1.  São mais saborosos
- 2.  Não irritam a garganta
- 3.  São mais charmosos
- 4.  Os maços são mais bonitos
- 5.  Outro
- 77.  Não sei

*Agora você responderá perguntas sobre contato com a fumaça de cigarros, cachimbos ou charutos de outras pessoas que fumam ao seu redor. Não considere os cigarros de maconha.*

**51. Você fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas na casa em que você mora?**

- 1.  Sim 0.  Não

**52.** Quantos dias por semana você normalmente fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas na casa em que você mora?

0.  Não fico exposto(a) à fumaça de cigarros de outras pessoas na casa em que moro
1.  menos de 1 dia
2.  1 a 2 dias
3.  3 a 4 dias
4.  5 a 6 dias
5.  Todos os dias da semana
77.  Não sei

**53.** Quantas pessoas da sua família ou que convivem com você fumam na casa em que você mora, sem contar você?

0.  Nenhuma pessoa fuma na casa em que moro
1.  1 pessoa
2.  2 - 3 pessoas
3.  4 pessoas ou mais

**54.** Você fica em contato com a fumaça de cigarros (ou de charutos, cachimbos, cigarrilhas) de outras pessoas fora de casa (na escola, festas, bares, trabalho ou outros lugares) a ponto de sentir o cheiro?

1.  Sim      0.  Não

#### **Bloco 6: Uso de Bebidas Alcoólicas**

*Agora você responderá algumas perguntas sobre consumo de bebidas alcoólicas.*

**55.** Que idade você tinha quando tomou PELO MENOS UM COPO OU UMA DOSE de bebida alcoólica pela primeira vez? Não considere as vezes em que você provou ou bebeu apenas alguns goles.

0.  Nunca experimentei ou tomei bebida alcoólica
1.  Nunca experimentei ou tomei bebida alcoólica, além de alguns goles
2.  9 anos ou menos
3.  10 anos
4.  11 anos
5.  12 anos
6.  13 anos
7.  14 anos
8.  15 anos
9.  16 anos
10.  17 anos ou mais
77.  Não sei / não lembro

**56.** Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), em quantos dias você tomou PELO MENOS UM COPO OU UMA DOSE de bebida alcoólica?

0.  Nunca tomei bebida alcoólica
1.  Nenhum dia

2.  1 ou 2 dias
3.  3 a 5 dias
4.  6 a 9 dias
5.  10 a 19 dias
6.  20 a 29 dias
7.  Todos os 30 dias
77.  Não sei / não lembro

**57. Nos ÚLTIMOS 30 DIAS (um mês), nos dias em que você tomou alguma bebida alcoólica, quantos copos ou doses você tomou em média?**

0.  Nunca tomei bebida alcoólica
1.  Não tomei nenhuma bebida alcoólica nos últimos 30 dias
2.  Menos de um copo ou dose
3.  1 copo ou 1 dose
4.  2 copos ou 2 doses
5.  3 copos ou 3 doses
6.  4 copos ou 4 doses
7.  5 copos ou mais ou 5 doses ou mais nos últimos 30 dias
77.  Não sei / não lembro

**58. Que tipo de bebida alcoólica você toma na maioria das vezes?**

1.  Eu não tomo bebida alcoólica
2.  Cerveja
3.  Vinho
4.  Ice
5.  Cachaça ou drinques a base de cachaça
6.  Drinques a base de tequila, vodka, ourum
7.  Outro tipo de bebida

**Bloco 7: Saúde Reprodutiva**

*Agora você responderá algumas perguntas sobre sua saúde sexual e reprodutiva.*

[Caso o adolescente seja: Do sexo feminino: seguir em frente - Do sexo masculino: ir para a pergunta 61]

**59. Com que idade você ficou menstruada pela primeira vez?**

0.  Ainda não menstruei
1.  9 anos ou menos
2.  10 anos
3.  11 anos
4.  12 anos
5.  13 anos
6.  14 anos
7.  15 anos
8.  16 anos
9.  17 anos ou mais

77.  Não sei / não lembro

**60. Você menstrua todo mês?**

0.  Nunca menstruei

1.  Sim

2.  Não

**61. Com que idade surgiram os primeiros pelos na região genital?**

0.  Não tenho pelos pubianos

1.  9 anos ou menos

2.  10 anos

3.  11 anos

4.  12 anos

5.  13 anos

6.  14 anos

7.  15 anos

8.  16 anos

9.  17 anos ou mais

77.  Não sei / não lembro

**62. Você já teve alguma relação sexual?**

1.  Sim

2.  Não

**63. Com que idade você teve a primeira relação sexual?**

0.  Nunca tive relação sexual

1.  9 anos ou menos

2.  10 anos

3.  11 anos

4.  12 anos

5.  13 anos

6.  14 anos

7.  15 anos

8.  16 anos

9.  17 anos ou mais

77.  Não sei / não lembro

**64. Da última vez que você teve relação sexual você ou seu(sua) parceiro(a) utilizaram (pode marcar mais de uma opção):**

1.  Nunca tive relação sexual

2.  Camisinha

3.  Pílula anticoncepcional

4.  Pílula do dia seguinte

77.  Outro

[Caso o adolescente seja: Do sexo feminino: seguir em frente - Do sexo masculino: ir para o próximo bloco]



**65. Você usa pílula anticoncepcional?**

1.  Sim      2.  Não

**66. Você está grávida?**

1.  Sim      2.  Não

**Bloco 8: Saúde Bucal**

*As questões a seguir tratam da higiene e saúde da sua boca.*

**67. Sua gengiva sangra?**

1.  Sim      2.  Não

**68. Quando foi a última vez que você foi ao(à) dentista?**

0.  Nunca fui ao dentista  
1.  Menos de 6 meses  
2.  6 meses ou mais  
77.  Não sei / não lembro

**69. Quantas vezes ao dia, normalmente, você escova os dentes?**

0.  nenhuma  
1.  uma  
2.  duas  
3.  três  
4.  mais de três

**70. Para fazer a limpeza de seus dentes, você normalmente usa escova de dente?**

1.  Sim      2.  Não

**71. Para fazer a limpeza de seus dentes, você normalmente usa fio dental?**

1.  Sim      2.  Não

**72. Para fazer a limpeza de seus dentes, você normalmente usa pasta de dente?**

1.  Sim      2.  Não

**Bloco 9: Morbidade Referida**

*Agora você responderá questões sobre sua saúde de um modo geral.*

**73. Algum médico já lhe disse que você tem ou teve pressão alta (hipertensão)?**

1.  Sim      2.  Não      77.  Não sei / não lembro

**74. Quantos anos você tinha quando o médico lhe disse pela primeira vez que você apresentava pressão alta (hipertensão)?**

0.  Nenhum médico me disse que eu tenho ou tive pressão alta  
1.  Menos de 12 anos  
2.  12 anos

3.  13 anos
4.  14 anos
5.  15 anos
6.  16 anos
7.  17 anos ou mais
77.  Não sei / não lembro

**75. Você toma algum remédio para pressão alta (hipertensão)?**

1.  Sim      2.  Não      77.  Não sei / não lembro

**76. Algum médico já disse que você tem açúcar alto no sangue (tem diabetes)?**

1.  Sim      2.  Não      77.  Não sei / não lembro

**77. Quantos anos você tinha quando o médico lhe disse pela primeira vez que você apresentava açúcar alto no sangue (diabetes)?**

0.  Nenhum médico me disse que eu sou diabético
1.  menos de 12 anos
  2.  12 anos
  3.  13 anos
  4.  14 anos
  5.  15 anos
  6.  16 anos
  7.  17 anos ou mais
  77.  Não sei / não lembro

**78. Você toma algum remédio para açúcar alto no sangue (diabetes)?**

1.  Sim      2.  Não      77.  Não sei / não lembro

**79. Que tipo de medicamento para açúcar alto no sangue (diabetes) você usa?**

0.  Não uso medicamento para diabetes
1.  Comprimido
  2.  Insulina

**80. Algum médico disse que você tem ou teve gorduras aumentadas no sangue (colesterol ou triglicerídeos)?**

1.  Sim      2.  Não      77.  Não sei / não lembro

**81. Quantos anos você tinha quando o médico lhe disse pela primeira vez que você apresentava gorduras aumentadas no sangue (colesterol ou triglicerídeos)?**

0.  Nenhum médico me disse que eu apresentava gorduras aumentadas no sangue
1.  Menos de 12 anos
  2.  12 anos
  3.  13 anos
  4.  14 anos
  5.  15 anos
  6.  16 anos

7.  17 anos ou mais

77.  Não sei / não lembro

**82. Nos ÚLTIMOS 12 MESES (um ano), quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?**

0.  Nunca tive crises de sibilos (chiado no peito)

1.  Nenhuma crise nos últimos 12 meses

2.  1 a 3 crises

3.  4 a 12 crises

4.  Mais de 12 crises

77.  Não sei / não lembro

**83. Algum médico lhe disse que você tem asma?**

1.  Sim 2.  Não 77.  Não sei / não lembro

**84. Você está satisfeito com o seu peso?**

1.  Sim 2.  Não

**85. Na sua opinião o seu peso atual é?**

1.  Abaixo do ideal

2.  Ideal

3.  Acima do ideal

4.  Muito acima do ideal

**86. Como você gostaria que fosse o seu peso?**

1.  Eu estou satisfeito com meu peso

2.  Menor

3.  Muito menor

4.  Maior

5.  Muito maior

## Bloco 10: Sono

*Agora você responderá a perguntas sobre sono.*

**87. Em UM DIA DE SEMANA COMUM, a que horas você costuma dormir?**

6 horas da noite	6 horas da manhã
7 horas da noite	7 horas da manhã
8 horas da noite	8 horas da manhã
9 horas da noite	9 horas da manhã
10 horas da noite	10 horas da manhã
11 horas da noite	11 horas da manhã
Meia noite	Meio dia
1 hora da manhã	1 hora da tarde
2 horas da manhã	2 horas da tarde
3 horas da manhã	3 horas da tarde
4 horas da manhã	4 horas da tarde
5 horas da manhã	5 horas da tarde

**88. Em UM DIA DE SEMANA COMUM, a que horas você costuma acordar?**

4 horas da manhã	4 horas da tarde
5 horas da manhã	5 horas da tarde
6 horas da manhã	6 horas da noite
7 horas da manhã	7 horas da noite
8 horas da manhã	8 horas da noite
9 horas da manhã	9 horas da noite
10 horas da manhã	10 horas da noite
11 horas da manhã	11 horas da noite
Meio dia	Meia noite
1 hora da tarde	1 hora da manhã
2 horas da tarde	2 horas da manhã
3 horas da tarde	3 horas da manhã

**89. Nos FINS DE SEMANA, a que horas você costuma dormir?**

6 horas da noite	6 horas da manhã
7 horas da noite	7 horas da manhã
8 horas da noite	8 horas da manhã
9 horas da noite	9 horas da manhã
10 horas da noite	10 horas da manhã
11 horas da noite	11 horas da manhã
Meia noite	Meio dia
1 hora da manhã	1 hora da tarde
2 horas da manhã	2 horas da tarde
3 horas da manhã	3 horas da tarde
4 horas da manhã	4 horas da tarde
5 horas da manhã	5 horas da tarde

**90. Nos FINS DE SEMANA, a que horas você costuma acordar?**

4 horas da manhã	4 horas da tarde
5 horas da manhã	5 horas da tarde
6 horas da manhã	6 horas da noite
7 horas da manhã	7 horas da noite
8 horas da manhã	8 horas da noite
9 horas da manhã	9 horas da noite
10 horas da manhã	10 horas da noite
11 horas da manhã	11 horas da noite
Meio dia	Meia noite
1 hora da tarde	1 hora da manhã
2 horas da tarde	2 horas da manhã
3 horas da tarde	3 horas da manhã

### **ANEXO 3: Produção científica adicional**

Além dos artigos que compõem esta tese outras produções científicas e trabalhos foram realizadas durante o período de doutorado e ajudaram a ilustrar a minha trajetória e processo de formação.

#### **Artigos completos:**

1. Cureau FV, Sparrenberger K, Bloch KV, Ekelund U, Schaan BD. Associations of Multiple Unhealthy Lifestyle Behaviors With Overweight/Obesity And Abdominal Obesity Among Brazilian Adolescents: A Country-Wide Survey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 28, p. 765-774, 2018.
2. Schaan CW, Cureau FV, Sbaraini M, Sparrenberger K, Kohl III HW, Schaan BD. Prevalence of excessive screen time and TV viewing among Brazilian adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*, v. 95, p. 155-165, 2019.
3. Bahia L, Schaan CW, Sparrenberger K, Abreu G, Barufaldi LA, Coutinho W, Schaan BD. Overview of meta-analyses on prevention and treatment of childhood obesity. *J Pediatr*, 2018.
4. Telo GH, Quadros FI, Velho BS, Sparrenberger K, Schaan BD. Validation to Brazilian Portuguese of the Self-Care Inventory-revised for adults with type 2 diabetes. Submetido ao *Archives of Endocrinology and Metabolism*.

5. Sbaraini M, Cureau FV, Sparrenberger K, Teló GH, Schaan BD. Increasing Values of Cardiometabolic Risk Markers Are Associated with Severity of Obesity in Adolescents: Findings from the ERICA Study. Submetido ao Journal of Pediatrics

**Resumos em congressos:**

1. Sbaraini M, Cureau FV, Sparrenberger K, Teló GH, Schaan BD. Increasing Values of Cardiometabolic Risk Markers Are Associated with Severity of Obesity in Adolescents: Findings from the ERICA Study. ENDO 2019, New Orleans, U.S.

2. Sparrenberger K, Cureau FV, Sbaraini M, Teló GH, Schaan BD. Adiponectina e risco para síndrome metabólica em adolescentes brasileiros: uma associação independente. 38<sup>a</sup> Científica do HCPA, 2018, Porto Alegre, Brasil.

3. Sbaraini M, Schaan SW, Cureau FV, Sparrenberger K, Kohl III HW, Schaan BD. Prevalência de tempo excessivo de tela e tempo de TV em adolescentes brasileiros: revisão sistemática e meta-análise. 38<sup>a</sup> Científica do HCPA, 2018, Porto Alegre, Brasil.

4. Chistofoli CS, Scheiders J, Sparrenberger K, Blume CA, Gossenheimer AN, Beltrami LF, Garcia SP, Teló GH, Schaan BD. Desenvolvimento de material educativo baseado no autocuidado para atendimento multiprofissional a pacientes com Diabetes Mellitus. . 38<sup>a</sup> Científica do HCPA, 2018, Porto Alegre, Brasil.

5. Schaan BD, Sparrenberger K, Cureau GT. Adiponectin Is Associated with Metabolic Syndrome Independently of Obesity in Adolescents: Results from a National School-Based Study in Brazil. ENDO 2017, Orlando, US.

6. Teló GH, Iorra FQ, Velho BS, Sparrenberger K, Schaan BD. Validation to Brazilian Portuguese of a measuring adherence survey for adults with type 2 diabetes. ADA 2017, San Diego, US.
7. Sonogo ML, Nogaro G, Cureau FV, Telo GH, Schaan BD, Sparrenberger K. Distribuição da adiponectina por sexo em adolescentes brasileiros – ERICA. Endo Feminina 2017, Porto Alegre, Brasil.
8. Iorra FQ, Madalosso MM, Telo GH, Velho BD, Sparrenberger K, Schaan BD. Validação de uma ferramenta de medida de adesão ao tratamento do diabetes tipo 2. 37<sup>a</sup> Científica do HCPA, 2017, Porto Alegre, Brasil.
9. Cureau FV, Sparrenberger K, Bloch KV, Ekelund U, Schaan BD. Múltiplos componentes de risco e sua associação com obesidade em adolescentes brasileiros: ERICA. X Congresso Brasileiro de Epidemiologia 2017, Florianópolis, Brasil.
10. Teló GH, Cureau FV, Santos DF, Sparrenberger K, Lopes CS, Schaan BD. Common mental disorders screening in adolescents with and without type 2 diabetes: Reported occurrence in a National Survey in Brazil. 32<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia 2016, Costa do Sauípe, Brasil.
11. Velho BS, Cureau FV, Sparrenberger K, Schaan BD. Inatividade física no lazer em adolescentes Brasileiros. 36<sup>a</sup> Científica do HCPA, 2016, Porto Alegre, Brasil.

**Projetos de extensão:**

1. Oficina Multidisciplinar de tratamento do diabetes
2. Diabetes na escola
3. Liga Interdisciplinar de Diabetes - LIDIA
4. Oficina Interdisciplinar ao paciente com diabetes tipo 2
5. Gincana do diabetes



**Anexo: Versão original dos artigos que compõem a tese de acordo com as revistas que foram publicados.**