

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS- UFSCar
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE-CCBS
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM- DEnf
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM-PPGEnf

VANESSA DE OLIVEIRA FURINO

**VALORES DE VITAMINA D E IRISINA E SUA CORRELAÇÃO COM A
COMPOSIÇÃO CORPORAL EM CRIANÇAS COM ADRENARCA PRECOCE**

SÃO CARLOS

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS- UFSCar
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE-CCBS
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM- DEnf
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM-PPGEnf

VANESSA DE OLIVEIRA FURINO

**VALORES DE VITAMINA D E IRISINA E SUA CORRELAÇÃO COM A
COMPOSIÇÃO CORPORAL EM CRIANÇAS COM ADRENARCA PRECOCE**

**Dissertação apresentada ao programa
de pós-graduação em enfermagem
para obtenção do título de mestre com
apoio financeiro da CAPES (bolsa
mestrado)**

***Orientadora: Profa. Dra. Carla Maria
Ramos Germano***

SÃO CARLOS

2016

Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da Biblioteca Comunitária UFSCar
Processamento Técnico
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F984v Furino, Vanessa de Oliveira
Valores de vitamina D e irisina e sua correlação
com a composição corporal em crianças com adrenarca
precoce / Vanessa de Oliveira Furino. -- São Carlos
: UFSCar, 2016.
158 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de
São Carlos, 2016.

1. Adrenarca precoce. 2. Irisina. 3. Vitamina D.
4. Crianças. I. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Vanessa de Oliveira Furino, realizada em 21/03/2016:

Profa. Dra. Carla Maria Ramos Germano
UFSCar

Profa. Dra. Priscilla Hortense
UFSCar

Profa. Dra. Silvia Graciela Ruginsk Leitão
UNIFAL

DEDICATÓRIA

Dedico esse mestrado em memória de meu amado avô Vicente Furino, patriarca da família, que sempre me apoiou e acreditou no meu potencial, saudades eternas de um grande homem que se foi, mas deixou suas histórias e ensinamentos vivos entre nós.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por me conferir a missão de pesquisar e estudar em busca de um mundo melhor.

Aos meus pais Fernanda e Angelo, por me criarem e incentivarem a educação como transformadora do mundo, por trazerem conforto e generosidade quando precisei, por serem meu porto seguro quando senti-me desamparada, por oferecerem paz quando precisei de calma, por me orientar nos momentos de dificuldade e me apoiar durante todas as decisões e escolhas profissionais e pessoais.

Ao meu padrinho e tio Luís, avós Esmeralda e Angela, madrinha Elizabeth e toda a minha família por me acolher, permanecer ao meu lado nas conquistas e dificuldades.

A minha irmã Fernanda de Oliveira Furino, por ser minha fortaleza, meu equilíbrio e essencial nesse processo, que colaborou ativamente com essa pesquisa e sempre esteve ao meu lado me aconselhando, encorajando e ofertando carinho e tranquilidade quando precisei.

À Profa. Carla Maria Ramos Germano, orientadora, por sua compreensão, paciência e responsabilidade ética com o projeto, por me ensinar e me apoiar durante todos os desafios e obstáculos que perpassaram por essa pesquisa, por depositar em mim a confiança de realizar esse trabalho e compartilhar o conhecimento adquiridos da experiência clínica e em pesquisa.

Aos envolvidos nessa pesquisa:

Aos profissionais e funcionários das USFs e UBSs envolvidas neste estudo e que se mostraram receptivos e disponíveis para auxiliar no desenvolvimento da pesquisa ainda que isso pudesse alterar a rotina da unidade;

Aos funcionários, docentes e colegas do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, por cumprir de forma honrosa as diretrizes do programa e compartilhar o conhecimento científico;

Ao professor André Luiz Meleiro Porto e seu doutorando Willian Garcia Birolli da Universidade de São Paulo (USP), por disponibilizarem seu laboratório para

centrifugação e armazenamento das amostras, equipamento tempo e esforço para obtenção de tal;

À professora Lucila Leico Kagohara Elias e Milene Mantovani Lopes da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto por auxiliarem nas análises das amostras de irisina e disponibilizarem seu laboratório, equipamento tempo e esforço para obtenção de tal;

Às professoras Priscilla Hortense e Silvia Graciela Ruginsk Leitão que colaboraram com a avaliação e pensamento crítico, compartilharam o conhecimento e se disponibilizaram a participar do momento da defesa dessa dissertação;

A CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem pelo apoio financeiro à esta pesquisa e viabilização deste estudo.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes.”

Isaac Newton

“Penso noventa e nove vezes e nada descubro; deixo de pensar, mergulho em profundo silêncio - e eis que a verdade se me revela.”

Albert Einstein

RESUMO

FURINO, V.O. Valores de vitamina D e irisina e sua correlação com a composição corporal em crianças com adrenarca precoce. 2016. 158f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Biológicas e da Saúde). Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2016.

Introdução: A adrenarca precoce (AP) é caracterizada pelo surgimento de pelos pubianos e/ou axilares, acne e odor corporal antes dos 8 anos de idade em meninas e antes dos 9 em meninos e estes indivíduos têm risco aumentado de desenvolver síndrome metabólica (SM). A vitamina D e a irisina parecem ter um papel ativo no metabolismo de carboidratos e lipídeos, no entanto, pouco se sabe do papel desses hormônios na AP. **Objetivo:** Analisar os valores de vitamina D e irisina em crianças com diagnóstico de AP e a relação dessas substâncias com a composição corporal dessas crianças. **Metodologia:** Estudo quantitativo transversal exploratório, no qual foram avaliadas 15 crianças com diagnóstico de AP e 15 controles (C) pareados, recrutados na rede pública de saúde da cidade de São Carlos, SP. Foram determinados dados antropométricos: altura, peso, circunferência abdominal (CA), prega cutânea tricípital (PCT), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Os participantes realizaram exames de glicemia, insulina, colesterol total (CT), LDL, HDL, triglicerídeos (TG), DHEA-S, 17OHP, 25(OH)D e irisina. A análise dos dados foi realizada através do programa GraphPad Prism 5. O teste de Wilcoxon pareado foi utilizado para avaliar a diferença entre as médias e sua correlação através do teste de Spearman, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os grupos C e AP quanto aos dados antropométricos. Os valores de TG ($99 \pm 14,8$ mg/dl nos indivíduos C *versus* $68 \pm 9,1$ mg/dl nos indivíduos com AP) ($p= 0,0233$) e de 25(OH)D ($26 \pm 0,9$ ng/ml nos indivíduos C *versus* $30,2 \pm 1,6$ ng/ml nos indivíduos com AP) ($p= 0,0307$) foram significativamente diferentes entre os grupos. No grupo C a variável que se correlacionou significativamente com a irisina foi a 25(OH)D ($r= -0,9358$); no grupo AP: LDL ($r= 0,5620$), 17OHP ($r= 0,6014$), TG ($r= 0,6434$), insulina ($r= 0,5998$) e relação glicemia/insulina ($r= -0,7033$). No grupo C a variável que se correlacionou significativamente com a 25(OH)D foi a irisina ($r= -0,9358$), não houve correlação significativa das variáveis com a 25(OH)D no grupo AP. **Discussão e conclusão:** Este estudo evidenciou maior porcentagem de indivíduos com hiperinsulinemia, resistência insulínica e CA elevada no grupo AP, importantes

marcadores de SM e doenças cardiovasculares futuras. Um resultado inovador deste estudo foi a forte correlação negativa entre a irisina e a 25(OH)D encontrada em crianças controle, sugerindo uma interação destes dois hormônios nesses indivíduos, que pode estar relacionada a uma modulação compensatória da irisina em resposta à alteração do metabolismo lipídico encontrada nesse grupo. Em crianças com AP, a maior correlação dos parâmetros metabólicos com a irisina pode representar uma modulação fisiológica desse hormônio por fatores relacionados ao metabolismo de carboidratos (assim como nas crianças controles) e uma modulação específica na AP, decorrente dos mesmos mecanismos fisiopatológicos que resultam num perfil metabólico desfavorável. Como a AP pode levar a um risco aumentado de doença cardiovascular, essas crianças devem ter um acompanhamento clínico adequado e de longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE: Adrenarca precoce; Irisina; Vitamina D; Crianças

ABSTRACT

FURINO, V.O. Levels of vitamin D and irisin and its correlation with body composition in children with premature adrenarche. 2016. 158p. Dissertation. (Masters in Biological and Health Sciences). Federal University of Sao Carlos, Sao Carlos, 2016.

Introduction: Premature adrenarche (PA) is characterized by the appearance of pubic hair and/or axillary, acne and body odor before age 8 in girls and before 9 in boys and these individuals are at increased risk of developing metabolic syndrome (MetS). Vitamin D and irisin seem to have an active role in the metabolism of carbohydrates and lipids, however, little is known of the role of these hormones in the PA. **Objective:** To analyze the vitamin D and irisin levels in children diagnosed with PA and the relationship of these substances with body composition of these children. **Methodology:** a quantitative exploratory cross-sectional study that evaluated 15 children diagnosed with PA and 15 controls (C) matched recruited in the public health of the city of São Carlos, Brazil. Anthropometric data were analyzed: height, weight, waist circumference (WC), triceps skinfold thickness (TSF), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The participants did tests of FSH, LH, testosterone, estradiol, blood glucose, insulin, 17OHP, total cholesterol (TC), LDL, HDL, triglycerides (TG), S-DHEA, 25(OH)D and irisin. Data analysis was performed using the GraphPad Prism 5 program. The paired Wilcoxon test was used to assess the difference between means and the correlation through the Spearman test, with 5% significance level. **Results:** There was no significant difference between the C and PA groups in anthropometric data. The TG levels (99 ± 14.8 mg/dl in the children C *versus* 68 ± 9.1 mg/dl in children with PA) ($p= 0.0233$) and 25(OH)D (26 ± 0.9 ng/ml in the children C *versus* 30.2 ± 1.6 ng/ml in children with PA) ($p= 0.0307$) significantly were different between groups. In group C the variable that correlated significantly with irisin was 25(OH)D ($r= -0.9358$); in the PA group: LDL ($r= 0.5620$), 17OHP ($r= 0.6014$), TG ($r= 0.6434$), insulin ($r= 0.5998$) and relationship glucose/insulin ($r= -0.7033$). In group C the variable that was significantly correlated with vitamin D was irisin ($r = -0.9358$); there was no significant correlation of variables with 25(OH)D in the AP group. **Discussion and Conclusion:** This study showed higher percentage of individuals with hyperinsulinemia, insulin resistance and CA high in the PA group, important markers of MetS and future cardiovascular disease. An innovative result of this study was the

strong negative correlation between irisin and 25(OH)D found in C children, suggesting an interaction of these two hormones in these individuals, which may be related to compensatory modulation of irisin in response to changing metabolism lipid found in this group. In children with PA, the highest correlation of metabolic parameters with irisin may represent a physiological modulation of this hormone by elements related to carbohydrate metabolism (as in control children C) and a specific modulation in PA, due to the same pathophysiological mechanisms that result in unfavorable metabolic profile. Since the PA can lead to an increased risk of cardiovascular disease, these children must have a suitable and long-term clinical follow-up.

KEYWORDS: Premature adrenarche; Irisin; Vitamin D; Children

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Níveis séricos de DHEA e DHEA-S desde o nascimento até a adolescência.....	27
Figura 2- Representação gráfica da cascata de eventos que relaciona o baixo peso ao nascer e o ganho de peso pós-natal ao surgimento da adrenarca precoce e posterior SOP e síndrome metabólica na idade adulta.....	34
Figura 3- Metabolismo da vitamina D no organismo a partir da molécula 7-deidrocolestrol para transformação na forma ativa 1,25(OH)D.....	36
Figura 4 -Estrutura da molécula irisina apresentada como produto proteolítico da molécula FNDC5.....	42
Figura 5 - Mecanismo de ação da irisina mediante o exercício prolongado.....	43
Figura 6- Características dos estágios de maturação sexual.....	55
Figura 7- Valores de referência de insulinemia e relação glicemia/insulina para crianças acima de 2 anos e adolescentes.....	58
Figura 8- Preparação das soluções padrão de peptídeo.....	60
Figura 9- Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=15) e adrenarca precoce (AP) (n=15) segundo classificação do peso de nascimento (PN). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	64
Figura 10- Peso de Nascimento (kg) e idade da menarca das mães (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	65
Figura 11- Dados antropométricos dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	67

Figura 12 – Pressão arterial dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	68
Figura 13 – Valores de idade óssea (IO) (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). (média ± SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	69
Figura 14 - Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=9) e do grupo adrena- rca precoce (AP) (n=8) segundo valores de idade óssea (IO) em relação à idade cronológica (IC). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	69
Figura 15- Perfil glicêmico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	71
Figura 16- Perfil lipídico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	72
Figura 17 - Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=15) e do grupo adrena- rca precoce (AP) (n=15) segundo valores de colesterol total (CT) (mg/dl). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	73
Figura 18 – Valores de irisina (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). (média ± SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	74
Figura 19 – Valores de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). (média ± SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	75
Figura 20- Correlação entre irisina e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo controle (C).....	76
Figura 21- Correlação entre irisina e idade óssea (IO) entre os indivíduos do grupo controle (C) (r= -0,2029 e p= 0,6998).....	77
Figura 22- Correlação entre irisina e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo controle (C).....	77
Figura 23- Correlação entre irisina e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo controle (C).....	78
Figura 24- Correlação entre irisina e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo controle (C).....	78

Figura 25– Correlação entre irisina e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	79
Figura 26- Correlação entre irisina e idade óssea (IO) entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP) (r= 0,2777 e p= 0,5941).....	80
Figura 27– Correlação entre irisina e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	80
Figura 28– Correlação entre irisina e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	81
Figura 29–Correlação entre irisina e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	81
Figura 30– Correlação entre vitamina D e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo controle (C).....	82
Figura 31- Correlação entre vitamina D e idade óssea (IO) (r= -0,0211 e p= 0,9570) entre os indivíduos do grupo controle (C).....	83
Figura 32- Correlação entre vitamina D e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo controle (C).....	83
Figura 33– Correlação entre vitamina D e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo controle (C).....	84
Figura 34– Correlação entre vitamina D e irisina entre os indivíduos do grupo controle (C) (r= -0,9358 e ***p< 0,001).	84
Figura 35– Correlação entre vitamina D e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo controle (C).....	85
Figura 36- Correlação entre vitamina D e dados antropométricos entre o indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	86
Figura 37- Correlação entre vitamina D e idade óssea (IO) (r= -0,5801 e p= 0,1722) entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	87
Figura 38– Correlação entre vitamina D e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	87
Figura 39- Correlação entre vitamina D e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP).....	88
Figura 40– Correlação entre vitamina D e irisina entre os indivíduos do grupo adrena- rca precoce (AP) (r= -0,2817 e p= 0,3751).....	88
Figura 41– Correlação entre vitamina D e hormônios adrenais entre os	

indivíduos do grupo adrenerca precoce (AP).....89

LISTA DE FLUXOGRAMA

Fluxograma 1- Seleção e inclusão dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	51
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Métodos de análise dos testes bioquímicos e hormonais.....	57
Tabela 2- Valores de referência do perfil lipídico em crianças acima de 2 a 19 anos.....	58
Tabela 3- Valores calculados para o coeficiente de correlação e o tipo de correlação para cada valor e seu análogo.....	62
Tabela 4- Classificação do estadiamento de Tanner dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	63
Tabela 5- Peso de Nascimento (PN) (kg) e idade da menarca das mães (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.	64
Tabela 6- Caracterização familiar dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP), segundo histórico familiar de adrenaarca precoce (AP) e amamentação exclusiva até os 6 meses. São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	65
Tabela 7- Dados antropométricos dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	66
Tabela 8- Valores de pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	67
Tabela 9- Idade óssea (IO) (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	68
Tabela 10- Perfil glicêmico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	70
Tabela 11- Perfil lipídico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	72
Tabela 12- Valores de irisina (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....	73

Tabela 13- Valores de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.....74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

7-DHC	7-DEHIDROCOLESTEROL
17OHP	17-HIDROXIPROGESTERONA
25(OH)D	25-HIDROXIVITAMINA D
ACTH	HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓFICO
AIG	ADEQUADO PARA IDADE GESTACIONAL
AP	ADRENARCA PRECOCE
BPN	BAIXO PESO AO NASCER
CA	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL
CMO	CONTEÚDO MINERAL ÓSSEO
CT	COLESTEROL TOTAL
DCV	DOENÇA CARDIOVASCULAR
DHEA	DEHIDROEPIANDROSTERONA
DHEA-S	DEHIDROEPIANDROSTERONA SULFATO
DM	DIABETES MELLITUS
DM2	DIABETES MELLITUS TIPO 2
DMO	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA
FNIII	N-TERMINAL DE FIBRONECTINA III
FNDC5	FIBRONECTINA DOMÍNIO 5
FSH	FOLÍCULO HORMÔNIO ESTIMULANTE
G/I	RELAÇÃO GLICEMIA/INSULINA
GIG	GRANDE PARA A IDADE GESTACIONAL
HAC	HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

HCL	ÁCIDO CLORÍDRICO
HDL	LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDADE
IA	ÍNDICE ATEROGÊNICO
IC	IDADE CRONOLÓGICA
IGF-I	FATOR I DE CRESCIMENTO SIMILAR À INSULINA
IGFBP-1	PROTEÍNA 1 LIGANTE DE FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
IO	IDADE ÓSSEA
LDL	LIPOPROTEÍNA DE BAIXA DENSIDADE
LH	HORMÔNIO LUTEINIZANTE
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PGC1- α	CO-ATIVADOR-1 ALFA DO RECEPTOR ATIVADO POR PROLIFERADOR DO PEROXISSOMA
PIG	PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL
PN	PESO DE NASCIMENTO
PP	PUBARCA PRECOCE
PPARG	PROLIFERADORES DE PEROXISSOMOS GAMA
PTH	PARATORMÔNIO
RI	RESISTÊNCIA INSULÍNICA
SA-HRP	ESTREPTAVIDINA-PEROXIDASE DE RÁBANO
SEM	ERRO PADRÃO

SEXUAIS	SHBG	GLOBULINA TRANSPORTADORA DE HORMÔNIOS
	SM	SÍNDROME METABÓLICA
	SNC	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
	SOP	SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO
	SULT2A1 2	3'-5'-FOSFOADENOSINA FOSFOSSULFATO SINTASE
	TAB	TECIDO ADIPOSE BRANCO
	TAM	TECIDO ADIPOSE MARROM
	TG	TRIGLICERÍDEOS
	TMB	3,3', 5,5'-TETRAMETILBENZIDINA
	UCP-1	PROTEÍNA DESACOPLADORA
	VDR	POLIMORFISMOS DE RECEPTOR DE VITAMINA D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
1.1.	Adrenarca.....	27
1.1.1.	Fisiologia da adrenarca.....	27
1.1.2.	Caracterização do processo de adrenarca precoce.....	28
1.1.3.	Repercussões metabólicas da adrenarca precoce.....	30
1.2.	Vitamina D.....	34
1.2.1.	Metabolismo da vitamina D.....	35
1.2.2.	Deficiência de vitamina D.....	37
1.2.3.	Vitamina D e metabolismo.....	39
1.3.	Irisina.....	41
1.3.1.	Repercussões metabólicas da irisina.....	44
1.4.	Adrenarca precoce, vitamina D e irisina.....	46
2.	JUSTIFICATIVA	48
3.	OBJETIVOS	49
3.1	Objetivo geral	49
3.2	Objetivo específico	49
4.	METODOLOGIA	50
4.1.	Delineamento do estudo.....	50
4.2.	Seleção da população de estudo.....	50
4.3.	Exame físico.....	53
4.4.	Avaliação hormonal e metabólica.....	56
4.5.	Análise bioquímica de irisina.....	58
4.5.1.	Protocolo do ensaio de irisina.....	59
4.6.	Análise dos resultados.....	61
4.7.	Considerações éticas.....	62

5. RESULTADOS.....	63
5.1. Antecedentes pessoais e familiares dos participantes do estudo.....	64
5.2. Dados clínicos e antropométricos dos participantes do estudo.....	66
5.3. Dados laboratoriais dos participantes do estudo.....	69
5.3.1. Correlação entre as variáveis.....	75
6. DISCUSSÃO.....	90
6.1. Antecedentes pessoais e familiares.....	90
6.2. Dados clínicos e antropométricos.....	91
6.3. Perfil hormonal e metabólico.....	94
7. CONCLUSÃO.....	103
8. REFERÊNCIAS	104
9. APÊNDICES.....	126
10. ANEXOS.....	155

1. INTRODUÇÃO

1.1. Adrenarca

1.1.1. Fisiologia da adrenarca

Durante o período fetal o córtex adrenal produz altos níveis de dehidroepiandosterona sulfato (DHEA-S) (em torno de 100-200 $\mu\text{g/ml}$) via placenta que após o nascimento declinam rapidamente com a involução da zona fetal, voltando a se elevar durante o processo de maturação (figura 1). O processo de amadurecimento do córtex adrenal, adrenarca, se inicia em torno dos 6 anos e continua se elevando pelas subsequentes décadas e é caracterizado pelo aumento da produção de andrógenos e seus precursores pela zona reticular da glândula adrenal principalmente a dehidroepiandosterona (DHEA) e seu respectivo sulfato (DHEA-S). Os andrógenos adrenais (androstenediona, DHEA e DHEA-S) possuem baixa atividade androgênica intrínseca e exercem esse papel por meio de sua conversão periférica a andrógenos mais potentes, como a testosterona e a di-hidrotestosterona. Apesar da DHEA e seu sulfato serem os andrógenos adrenais secretados em maior quantidade, a androstenediona tem um papel androgênico mais importante pela sua pronta conversão periférica em testosterona (WILLIAMS et al., 2012a).

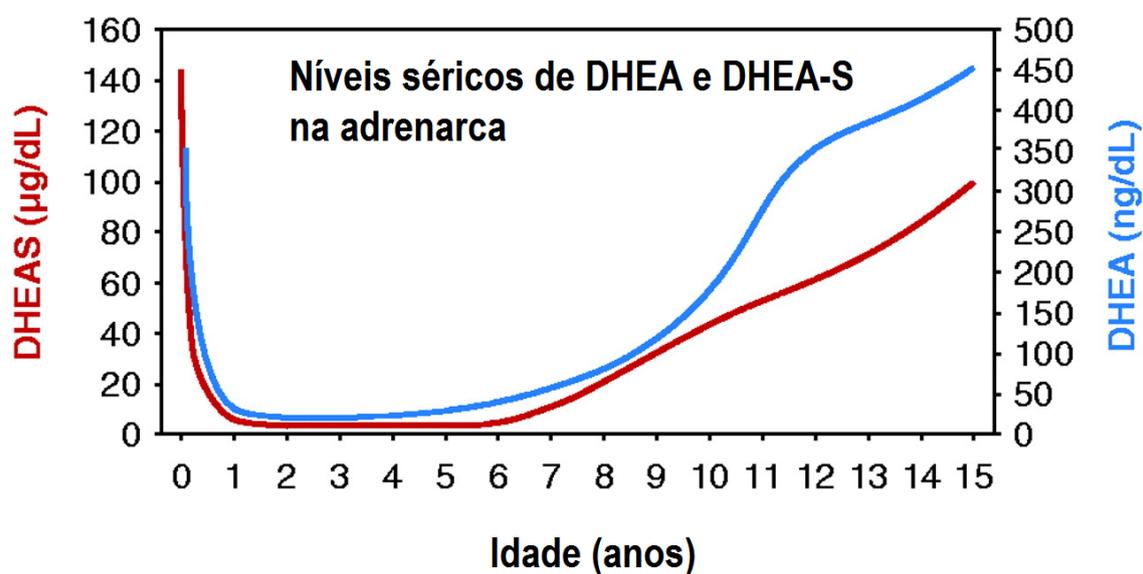


Figura 1- Níveis séricos de DHEA e DHEA-S desde o nascimento até a adolescência. Fonte: modificada de Rege e Rainey, 2012.

As características clínicas da adrenarca refletem predominantemente a ação dos androgênios adrenais no desenvolvimento de pelos sexuais secundários

(pubianos e axilares), mas podem ser encontradas outras características de ação androgênica, tais como oleosidade da pele e cabelo, acne e odor corporal, principalmente axilar (IBÁÑEZ et al., 1992). Este processo parece ser independente da maturação das gônadas e embora haja uma relação temporal entre os eventos, ainda não se sabe como o desenvolvimento da zona reticular é iniciado ou controlado e até o momento nenhum fator derivado do sistema nervoso central (SNC) regulando a adrenação foi identificado (AUCHUS; RAINEY, 2004; SOPHER et al., 2011). O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sugere um papel permissivo no início da produção androgênica adrenal e estudos com pacientes com adrenação precoce (AP) mostram que polimorfismos do gene do ACTH podem modular a severidade da patologia (LAPPALAINEN et al., 2008).

Outros fatores como obesidade e baixo peso ao nascer (BPN) parecem ter conexão com os níveis de DHEA-S no organismo e consequente ativação da glândula adrenal por mecanismos ainda não esclarecidos (IDKOWIAK et al., 2011).

1.1.2. Caracterização do processo de adrenação precoce

A AP é caracterizada pelo surgimento de pelos pubianos acompanhados ou não pela presença de pelos axilares, acne e odor corporal antes dos 8 anos de idade em meninas e antes dos 9 em meninos (IBÁÑEZ et al., 2009a).

Descrito pela primeira vez por Silverman e colaboradores (1952) o processo de surgimento de pelos sexuais precoce foi apresentado como uma variação benigna do desenvolvimento sexual e sem impactos metabólicos futuros. O processo foi vinculado a duas hipóteses: (1) maior sensibilidade dos folículos sexuais pilosos frente ao aumento fisiológico de produção androgênica adrenal e (2) secreção prematura de andrógenos adrenais, previamente à ativação do eixo pituitário gonadotrófico. Foi postulada posteriormente, uma definição de AP que permanece até atualmente, nesta, a AP é resultante da ativação precoce da glândula adrenal e caracterizada bioquimicamente pela elevação da concentração sérica do hormônio DHEA-S, em níveis superiores àqueles esperados para a idade cronológica (IC) em que se encontra a criança, isto é $\geq 40 \mu\text{g/dl}$ ($1 \mu\text{mol/L}$) (IBÁÑEZ et al., 2000; ORON et al., 2012). Estudos que buscam explicar a causa da elevação de andrógenos de forma precoce têm sido produzidos na literatura. Recentemente, foram descritas duas causas monogênicas de aumento de produção de andrógenos: deficiência de cortisona redutase e deficiência de

DHEA sulfotransferase, que podem se apresentar clinicamente com quadro de pubarca precoce (PP). A deficiência de DHEA sulfotransferase ocorre aparentemente devido a um defeito genético de sulfatação, da molécula de DHEA por mutação na enzima SULT2A1 (3'-5'-fosfoadenosina fosfossulfato sintase 2), codificada pelo gene PAPSS2, que converte DHEA em DHEA-S causando dessa forma produção excessiva de andrógenos (IDKOWIAK et al., 2011). A mutação da enzima SULT2A1 somente influencia a concentração sérica de DHEA-S no organismo de indivíduos saudáveis, quando os indivíduos são adolescentes, não interferindo normalmente nas concentrações em crianças de 6 a 8 anos (GARCIA, 2012).

A literatura que versa sobre a associação entre a leptina e a AP mostra que a leptina parece estimular o eixo reprodutivo a nível hipotalâmico e pituitário, exercendo um papel definitivo no tempo de início da puberdade, além de estimular a atividade da 17- α hidroxilase essencial para a síntese de andrógenos e estrógenos. Esse último efeito pode ser responsável pela ativação da produção androgênica adrenal (CIZZA et al., 2001). Contudo, a leptina sozinha pouco influencia os níveis de DHEA-S no organismo antes do início da puberdade, sugerindo a interação de outros hormônios na maturação precoce da glândula adrenal (L'ALLEMAND et al., 2002).

A expressão clínica da AP é classificada como isolada ou idiopática, quando o quadro de desenvolvimento prematuro não se acompanha de manifestações clínico-laboratoriais de ativação do eixo gonadal como desenvolvimento das mamas e menarca em meninas e crescimento peniano e testicular em meninos (KORTH-SCHUTZ et al., 1976). Pode ser descrita também como exagerada, termo usualmente aplicado a indivíduos que produzem valores elevados de DHEA-S, expressam pelos axilares e pubianos em elevadas quantidades, idade óssea (IO) avançada (> 2 anos) e crescimento linear acelerado, além de estarem mais inclinadas a desenvolver síndrome do ovário policístico (SOP) e resistência insulínica (RI) (AUCHUS; RAINEY, 2004; IBÁÑEZ et al., 2009a).

Em 5% a 20% dos casos, a secreção antecipada de androgênios pode estar vinculada a outras etiologias diferentes da AP, como hiperplasia adrenal congênita (HAC) devido à deficiência da enzima 21-hidroxilase que eleva a secreção de androgênios, tumores gonadais produtores de androgênios e tumores adrenais virilizantes. Essas patologias devem ser afastadas através de exames

clínicos/laboratoriais para a confirmação diagnóstica do quadro clínico de AP idiopática (OBERFIELD et al., 2011).

Dados sobre a prevalência de AP na população ainda são limitados. Considera-se que a prevalência da AP seja de 8,6% no sexo feminino e 1,8% no sexo masculino (MÄNTYSELKÄ et al., 2014), sendo mais frequente na população de descendência afro-americana, asiática e mediterrânea, que é acometida 5 vezes mais do que a população caucasiana (IDKOWIAK et al., 2011).

1.1.3. Repercussões metabólicas da adrenarca precoce

Durante anos a AP foi considerada uma condição benigna, como apenas uma variação normal da puberdade. Com o passar dos anos, porém, pesquisadores descobriram que a AP poderia trazer impactos metabólicos tanto na infância como na vida adulta (OPPENHEIMER et al., 1995; IBÁÑEZ et al., 1998b). Estudos clínicos apontam que indivíduos diagnosticados com AP possuem níveis mais elevados de testosterona, androstenediona e mais especificamente de DHEA-S produzido pela glândula adrenal, podendo ainda apresentar discreto avanço na IO e obesidade com diminuição da sensibilidade à insulina levando à probabilidade acentuada de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2), além de maior predisposição a SOP na vida adulta (UTRIAINEN et al., 2009a; IDKOWIAK et al., 2011).

O impacto dos andrógenos adrenais no surgimento da puberdade ainda não foi bem estabelecido, porém crianças com adrenarca mais acentuada e manifestação androgênica mais intensa, apresentam início 1,5 ano mais cedo da puberdade, quando comparadas a crianças com adrenarca moderada. Ademais, indivíduos com andrógenos adrenais muito elevados, especialmente crianças com AP obesas, podem apresentar um curto período de crescimento acelerado e desenvolvimento precoce de mamas e genitais (REMER et al., 2010).

A causa da hipersecreção de androgênios adrenais na AP ainda não foi totalmente esclarecida, porém estudos clínicos (KOUSTA, 2006; ROSENFELD, 2007; NICANDRI; HOEGER, 2012) sugerem que recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG), que ganham rapidamente peso durante a infância, possuem níveis mais elevados de androgênios circulantes, além de serem inclinadas a desenvolver adrenarca na sua forma “exagerada” (UÇAR et al., 2014). Em meninas com AP, hiperinsulinemia, baixos níveis de proteína 1 ligante de fator de crescimento semelhante

à insulina (IGFBP-1), dislipidemia, disfunção ovulatória e hiperandrogenismo foi demonstrada uma associação com redução do crescimento fetal, indicando que esses achados podem ter, pelo menos em parte, origem pré-natal (TEIXEIRA et al., 2003; SOPHER et al., 2011).

Barker (1989) é o autor da hipótese do “thrifty phenotype”, baseada em associações epidemiológicas entre baixo crescimento na vida fetal e na fase de lactente e posterior desenvolvimento de síndrome metabólica (SM) e aumento da mortalidade cardiovascular na vida adulta. A associação entre PIG e AP não está bem estabelecida na literatura com resultados muitas vezes conflitantes, porém um grande estudo de coorte mostra valores elevados de androgênios associados ao baixo ganho de peso fetal, principalmente naqueles indivíduos em que houve um rápido ganho de peso pós-natal (ONG, 2004). Meninas com AP e BPN possuem reduzidos níveis de globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e hiperleptinemia e esses fatores podem participar da aceleração do início e progressão da puberdade, evidenciado pela antecipação de 8 a 12 meses da menarca, além de aumentar em 3 vezes o risco da primeira menstruação antes dos 12 anos de idade. A antecipação da puberdade pode trazer prejuízos ao crescimento ósseo e estatura adulta final (LAGO et al., 2007; IBÁÑEZ et al., 2009a; REMER et al., 2010).

Há uma tendência descrita na literatura de aumento na estatura e peso em crianças com AP resultante do aumento da densidade mineral óssea (DMO) e conteúdo mineral ósseo (CMO) e, conseqüentemente, maior estatura em relação às crianças saudáveis de mesma idade (UTRIAINEN et al., 2009a; ORON et al., 2012). No que diz respeito à velocidade do crescimento ósseo de crianças com AP, o avanço da IO de 1 a 2 anos frente à IC aparece como repercussão e o DHEA-S tem sido sugerido como um dos possíveis fatores responsáveis por esse avanço (SOPHER et al., 2011; DE SALVO et al., 2013; UTRIAINEN et al., 2015). Essa progressão é potencializada particularmente em crianças com AP obesas, pois o excesso de peso também é descrito como fator causal desse avanço (L'ALLEMAND et al., 2002; REMER et al., 2010). A hipótese é que os androgênios adrenais se convertem em estrógenos, influenciando diretamente o padrão de crescimento e o avanço da IO (UTRIAINEN et al., 2009b). Esse avanço, no entanto, parece ser transitório e a aceleração da IO ocorre somente durante o período pré-puberal devido à alteração hormonal, não alterando de forma

significativa a altura quando o indivíduo atinge a maturidade (altura final) (UTRIAINEN et al., 2009b; ORON et al., 2012; DE SALVO et al., 2013) .

Oppenheimer e colaboradores (1995) haviam proposto inicialmente que cerca de um 1/3 dos indivíduos com AP apresentavam RI e, desses 100% tinham dislipidemia com risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV). Desde então, a presença de RI/hiperinsulinemia tem sido proposta não só como consequência, mas como fator capaz de alterar o padrão da secreção de androgênios pelas glândulas adrenais. Neste processo, a insulina aumentaria a secreção adrenal agindo como um estimulador das células adrenocorticais resultando em hipersecreção androgênica (IBÁÑEZ et al., 2009a). Essa associação é reforçada quando a AP vem acompanhada de obesidade, pois ocorre um aumento da secreção insulínica como mecanismo compensatório para manter a homeostase da glicose (JEAN et al., 2009). Essa interação culminaria no maior risco de crianças com AP especialmente obesas, para o desenvolvimento de RI, DM2 e SM (JEAN et al., 2009).

A expressão da molécula TNF- α , citocina que medeia o processo inflamatório no tecido adiposo, oferece subsídios para compreender o risco de RI na AP. Essa molécula tem sua expressão aumentada no tecido subcutâneo de indivíduos com AP e dessa forma pode interferir diretamente com a sinalização insulínica. Ademais, o TNF pode aumentar diretamente a secreção hepática de triglicerídeos (TG) e apresentar um papel na AP, tornando os indivíduos mais suscetíveis a eventos metabólicos desfavoráveis ao longo da vida (KATSUKI et al., 1998; UTRIAINEN et al., 2010). A diminuição da atividade do polimorfismo Pro12ala do gene PPARG (receptor ativado por proliferadores de peroxissomos gama) que participa na regulação da sensibilidade à insulina, também foi hipotetizada na literatura. No entanto, evidências apontam que a distribuição do genótipo em crianças com AP e crianças saudáveis é similar e a presença desse gene em crianças com AP não contribui, portanto, para o aparecimento da RI (LAAKSO et al., 2010).

Tal como referido acima, a AP determina repercussões metabólicas negativas na vida da criança e estudos apontam para uma associação positiva entre obesidade e AP, evidenciada pelo risco aumentado duas vezes de crianças com AP evoluírem para a obesidade (DAMIANI et al., 2011; CORVALÁN et al., 2013) e segundo Ferran e colaboradores (2011) 25% de indivíduos na população de crianças

com AP são obesas, porcentagem superior à obtida na população geral pediátrica brasileira, que é de 16,6% nos meninos e 11,8% nas meninas (IBGE, 2010).

Descrito pela primeira vez por Ibáñez e colaboradores (1998a) o perfil lipídico de crianças com AP mostrou que as meninas tinham níveis de TG, colesterol total (CT) e fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) superiores em comparação a população geral, que permaneceram elevados durante a puberdade. O seguimento das crianças com AP alertou os especialistas para futuras repercussões metabólicas negativas em crianças com AP, que posteriormente foram reafirmadas por alguns estudos (GÜVEN et al., 2005) e contestadas por outros (MEAS et al., 2002; UTRIAINEN et al., 2007). Uma correlação inversa descrita entre DHEA-S e aterogênese sugere que níveis elevados de DHEA-S podem ter efeitos antiaterogênicos e papel ativo na remodelação cardiovascular, com redução da inflamação e diminuição dos níveis elevados de insulina, atuando de forma protetora no organismo (OPPENHEIMER et al., 1995; DIAZ et al., 2008; LI et al., 2009). Outros trabalhos experimentais que investigaram os efeitos do DHEA-S no metabolismo lipídico também evidenciaram que o esteroide pode ter efeito benéfico sob a placa aterosclerótica, reduzindo de 45% a 50% o tamanho da placa quando as células são suplementadas com DHEA-S (GORDON et al., 1988; YAMAKAWA et al., 2009). Por outro lado, em crianças com AP, foi demonstrado que os valores de DHEA-S influenciam principalmente indicadores de adiposidade: índice de massa corporal (IMC), espessura de prega cutânea tricípital (PCT) e subescapular, predispondo ao aumento de risco a DCV nesses indivíduos (DAMIANI et al., 2011; CORVALÁN et al., 2013).

O seguimento pós-puberal de meninas com AP revelou uma frequência dez vezes maior de SOP nessa população e adolescentes com histórico de AP e, risco maior para o desenvolvimento de hiperandrogenismo ovariano e anovulação crônica (IBÁÑEZ et al., 1993). Estudos reforçam a hipótese de que existem similaridades entre meninas com AP e mulheres com SOP principalmente em relação ao hiperandrogenismo, à obesidade e à RI (IBÁÑEZ et al., 2009a). O mecanismo dessa associação entre AP e SOP pode estar relacionado ao hiperinsulinismo, pois os IGFs (fator de crescimento similar à insulina) estimulam a esteroidogênese em células adrenais adultas *in vitro* (L'ALLEMAND et al., 1996; MESIANO et al., 1997). A primeira evidência de associação entre AP e SM foi publicada por Oppenheimer e colaboradores (1995) e posteriormente Utriainen e colaboradores (2007) a reforçaram.

Embora, o mecanismo fisiopatológico responsável por essa associação ainda não esteja bem estabelecido, o BPN seguido por excessivo ganho de peso pode iniciar um padrão de eventos que levam a complicações metabólicas, com sucessivo aparecimento de AP, SOP e SM (IDKOWIAK et al., 2011) (figura 2). Os pacientes com AP apresentam um típico perfil endócrinometabólico que faz alusão a SM com presença de obesidade, hiperinsulinemia, dislipidemia, redução da SHBG, adiposidade visceral, perfil anormal de adiponectina e processo inflamatório crônico (IBÁÑEZ et al., 2009a; FARIA et al., 2013).

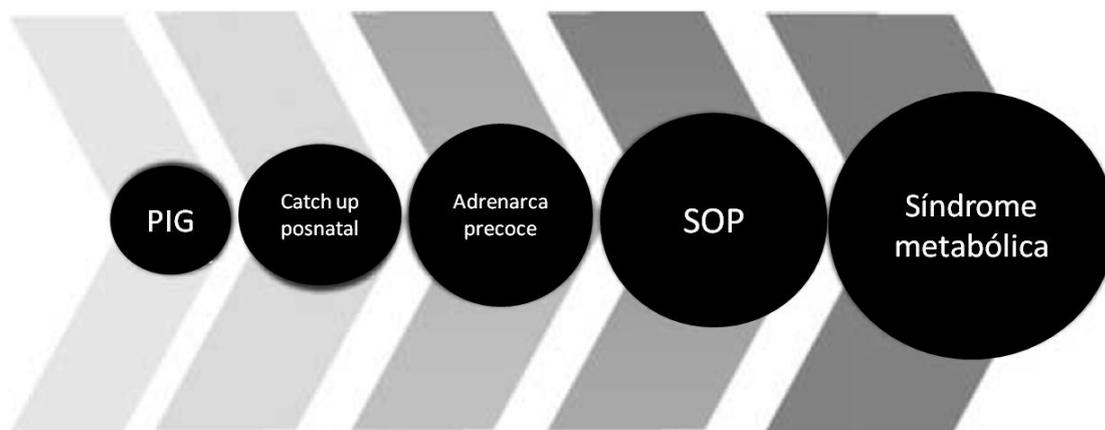


Figura 2- Representação gráfica da cascata de eventos que relaciona o baixo peso ao nascer e o ganho de peso pós-natal ao surgimento da adrenergia precoce e posterior SOP e síndrome metabólica na idade adulta. Fonte: modificada de Idkowiak et al., 2011

Finalmente, é importante ressaltar que a AP também determina transformações corporais importantes às quais a criança não está preparada emocionalmente. Nessas condições, podem se desenvolver problemas como depressão, aumento da agressividade, baixa da autoestima e isolamento (DIÓGENES et al., 2009).

1.2. Vitamina D

As vitaminas D (calciferóis) formam uma família de seco-esteroides lipossolúveis e biologicamente ativos que representam um grupo de micronutrientes essencial para o adequado funcionamento do organismo, compondo assim o denominado sistema endocrinológico vitamina D, que compreende as vitaminas D2 e D3 (CASTRO, 2011).

O esteroide tem papel primordial na regulação da fisiologia osteomineral, em especial do metabolismo do cálcio e fósforo no organismo. Ademais, atua em outras atividades essenciais como modulação da imunidade, dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, crescimento de células musculares, regulação da esteroidogênese local nas gônadas e exerce ações estimulatórias no crescimento neural e moduladoras no desenvolvimento cerebral. Em humanos, cerca de 80% a 90% da vitamina D necessária ao metabolismo é sintetizada endogenamente a partir de reações iniciadas em camadas profundas da derme. Os 10 a 20% restantes são adquiridos por meio da dieta (CASTRO, 2011).

1.2.1. Metabolismo da Vitamina D

Os precursores da forma ativa da vitamina D provêm de duas fontes: da vitamina D3 (colecalfiferol) e da vitamina D2 (ergocalciferol), sintetizadas na pele a partir da ação dos raios solares ultravioletas e da ingestão de vitaminas D2 (origem vegetal) e D3 (origem animal). As melhores fontes dietéticas são os óleos de fígado e peixe, porém há pequenas quantidades dessa vitamina na manteiga, creme de leite e gema de ovo (CASTRO, 2011). A incidência de luz ultravioleta determina a fotólise da molécula de 7-deidrocolesterol (7-DHC) que se encontra abaixo da camada da epiderme, transformando o composto em uma molécula instável de vitamina D (pré-vitamina D). Posteriormente será transformada em uma molécula estável, a vitamina D3, que será secretada para o espaço extracelular alcançando a corrente sanguínea.

A vitamina D é transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde é hidroxilada, transformando-se em calcidiol (25(OH)D) e a partir da ação da enzima 25-hidroxilase fica armazenada predominantemente no tecido adiposo, local de maior depósito desta vitamina (THACHER; CLARKE, 2011). No entanto, para se tornar ativa, a 25(OH)D necessita ser hidroxilada nos túbulos contornados proximais do rim, sob a ação da enzima 1- α -hidroxilase, transformando-se em calcitriol (1,25(OH)₂D). Esta, por sua vez, representa a forma ativa da vitamina D no organismo (DELUCA, 2008) (figura 3).

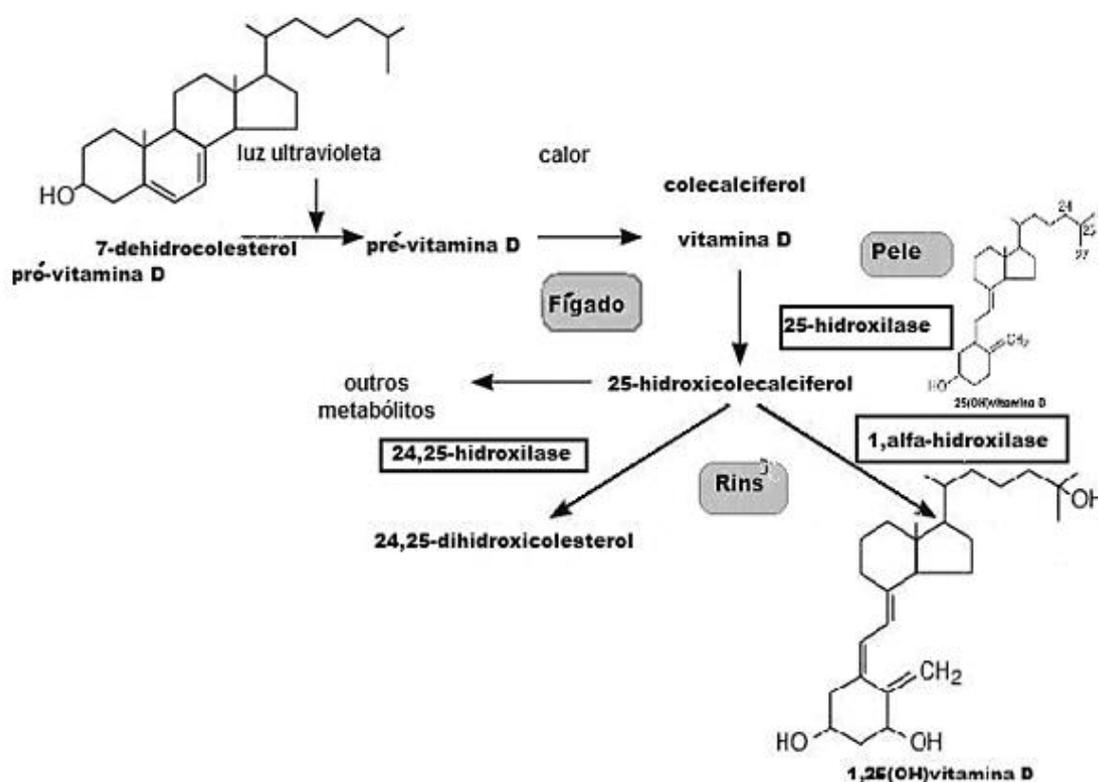


Figura 3- Metabolismo da vitamina D no organismo a partir da molécula 7-deidrocolesterol para transformação na forma ativa 1,25(OH)₂D. Fonte: PREMAOR; FURLANETTO, 2006

Além dos efeitos sobre o genoma, os efeitos da 1,25(OH)₂D têm sido observados em diferentes tecidos e a ação do calcitriol no organismo ocorre por meio de receptores polimórficos (VDR) que estão localizados em diferentes órgãos, tecidos e células. A ação dos VDR inclui: ação antiproliferativa em células cancerosas da mama e próstata, modulação da contratilidade miocárdica e tônus vascular, ações sobre a pele e queratinócitos reduzindo sua taxa de proliferação, assim como um efeito imunomodulador; ação inibitória sobre a angiogênese, estimulação da produção insulínica, inibição da produção de renina e estimulação da produção de catelicidina em macrófagos (CHRISTAKOS; DELUCA, 2011; ALVES et al., 2013). A 1,25(OH)₂D parece ser responsável pela regulação de mais de 200 genes, o que pode justificar muitos dos efeitos pleiotrópicos sobre a saúde atribuídos à ação da vitamina D (BOUILLON et al., 2008; MUSZKAT et al., 2010). A alteração da função dos receptores VDR pode levar a alterações funcionais que resultarão em repercussões desfavoráveis à saúde dos indivíduos (HOLICK et al., 2011).

A literatura mostra que o mais importante metabólito da vitamina D mensurável no soro é a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), principal forma circulante e que se correlaciona com a produção cutânea e ingestão alimentar. Segundo Bandeira e colaboradores (2006) a manutenção da concentração de 25(OH)D acima de 30ng/ml (aproximadamente 80nmol/L) não só é importante para maximizar a absorção intestinal de cálcio, mas também para fornecer o substrato para a produção extrarrenal. Ademais, a adequada ingestão de cálcio e vitamina D é importante para a manutenção da saúde óssea e para a prevenção de doenças crônicas (PETERS et al., 2013).

A ingestão recomendada de vitamina D para crianças de 1 a 10 anos é de 400UI/d (10µg/d), segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2006) e a Sociedade Americana de Pediatria (WAGNER et al., 2008). Em 2011, porém, o Instituto de Medicina e a Sociedade Americana de Endocrinologia, atualizaram suas recomendações, sugerindo que a ingestão adequada de vitamina D para crianças de 1-18 anos deva ser de 600UI/d, valor ideal para que sejam mantidos os níveis necessários para o funcionamento adequado do organismo (HOLICK et al., 2011; IOM, 2011).

Para avaliar o estoque de vitamina D indica-se dosar os níveis séricos de 25(OH)D que são relativamente estáveis e cuja meia vida é de aproximadamente duas a três semanas. De acordo com os resultados obtidos, os indivíduos podem ser classificados em suficientes, insuficientes ou deficientes (THACER; CLARKE, 2011).

1.2.2. Deficiência de vitamina D

A deficiência de vitamina D é uma epidemia mundial não reconhecida entre crianças e adultos (HOLICK et al., 2011), definida por valores de 25(OH)D menores que 20ng/ml (50nmol/l). A insuficiência de vitamina D, por sua vez, é definida como valores de 25(OH)D entre 21–29ng/ml. Os valores ideais sugeridos para a concentração plasmática de 25(OH)D são >30ng/ml (80nmol/L) (HOLICK, 2007; ROSEN, 2011).

De forma geral, considera-se que a exposição solar é suficiente para manter valores plasmáticos adequados de vitamina D, porém mesmo em países com adequada exposição solar, nos quais os hábitos culturais não impedem a exposição da pele aos raios solares, foram detectados baixos níveis de vitamina D (VAN DER WIELEN et al., 1995). Surpreendentemente, valores reduzidos de vitamina D foram mais encontrados em países ensolarados do que naqueles nos quais a exposição solar é

considerada insuficiente. Isso pode ser explicado pelo fato de existirem fatores que prejudicam a síntese da vitamina D₃ cutânea, como a interposição entre a radiação solar e a pele através do uso de protetor solar, roupas e pigmentos cutâneos que absorvem a radiação e prejudicam a síntese da vitamina. Latitude, hora do dia durante a exposição solar e estação do ano também influenciam a intensidade da radiação e a produção cutânea de vitamina D (MAEDA et al., 2010). Outro fator é que a maioria da população trabalha em locais fechados e, portanto, não se expõe a luz solar durante os dias da semana. Ademais, a necessidade de se evitar ao máximo qualquer exposição solar sem uso de protetores é reforçada com ênfase por dermatologistas (UNGER et al., 2010).

Gênero e idade também influenciam a concentração sérica de 25(OH)D sendo que homens apresentam maior concentração sérica quando comparados ao sexo oposto, e embora mulheres utilizem protetor solar com mais frequência, estudos apontam que este não é o único fator responsável por essa diferença (MAEDA et al., 2010; VALTUEÑA et al., 2011). Pessoas idosas e indivíduos internados em instituições de saúde possuem um maior risco de apresentarem baixos níveis séricos de vitamina D por permanecerem a maior parte do tempo em locais fechados e terem a capacidade dérmica reduzida de produzir vitamina D (PEARCE; CHEETHAM, 2010).

As crianças atualmente passam mais tempo dentro de casa e nas atividades ao ar livre tem feito uso de protetor solar, o que limita a produção de vitamina D pela pele. Este fato somado à baixa ingestão de alimentos compostos por vitamina D e cálcio, como ingestão de menor quantidade de leite, pode influenciar desfavoravelmente a saúde óssea desses indivíduos (SHAW, 2011; PETERS et al., 2013).

A raça também aparece como mais um fator determinante para a produção de vitamina D. Indivíduos afrodescendentes necessitam de uma exposição solar maior do que pessoas de pele clara para sintetizar a mesma quantidade de vitamina D, uma vez que maior quantidade de melanina na pele determina uma competição à radiação ultravioleta. O pigmento melanina reduz a disponibilidade dos fótons necessários para a fotólise do composto 7-DHC reduzindo a conversão do produto final vitamina D (CASTRO, 2011). Outros fatores de risco que alteram o metabolismo da vitamina D são: obesidade, uso crônico de medicações anticonvulsivantes e doenças crônicas que afetam o rim. Esses fatores reduzem a biodisponibilidade de vitamina D no organismo podendo levar a deficiência (TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

O comprometimento no status da vitamina D e do cálcio tem sido sugerido como um fator predisponente para um grande número de patologias, incluindo infecções respiratórias (TAYLOR; CAMARGO JUNIOR, 2011), DCV (SOKOL et al., 2011), DM tipo 1 e 2 (BENER et al., 2009) e câncer de próstata (GANDINI et al., 2009).

1.2.3. Vitamina D e metabolismo

Estudos revelam uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e sobrepeso/obesidade na faixa etária pediátrica, sugerindo que crianças com obesidade grave parecem estar particularmente em risco, sendo uma em cada duas crianças com obesidade grave deficientes em vitamina D (TURER et al., 2012).

Os níveis circulantes de 25(OH)D são inversamente proporcionais ao grau de adiposidade, IMC, circunferência da cintura e percentual de gordura corporal em adultos e adolescentes (PRADO et al., 2009; MAEDA et al., 2010). O fato de a vitamina D ser lipossolúvel e, portanto, ter alta afinidade pelo tecido adiposo, pode determinar em indivíduos obesos com maior percentual de gordura, uma retirada de vitamina D da circulação sanguínea e armazenamento no tecido adiposo. Ademais, hábitos nutricionais inadequados e exposição solar diminuída devido ao estilo de vida sedentário desses indivíduos também explicam os valores reduzidos do esteroide no organismo (BLUM et al., 2008).

Estudos sobre a associação entre vitamina D e perfil lipídico mostraram resultados divergentes. Um estudo transversal associou níveis elevados de vitamina D a um perfil metabólico mais saudável em uma população dos EUA, especificamente níveis reduzidos de LDL, TG e níveis aumentados de HDL (fração lipoproteína de alta densidade) (JORDE; GRIMNES, 2012). Pacientes adultos obesos suplementados com 1000 UI de vitamina D diariamente por 12 semanas, também evidenciaram redução da massa gorda (SALEHPOUR et al., 2012). Por outro lado, em um estudo com indivíduos acima do peso e deficientes de vitamina D após suplementação de 7000 UI diárias durante 26 semanas, não foi encontrada melhora significativa na massa gorda, tecido adiposo subcutâneo, tecido adiposo visceral, relação glicemia insulina (G/I) e lipídeos plasmáticos nos indivíduos suplementados (WAMBERG et al., 2013).

Até o momento, as iniciativas desenvolvidas para aumentar os níveis de vitamina D (suplementação) não foram associadas à redução na mortalidade ou

benefícios metabólicos significativos na população adulta (ELAMIN et al., 2011). Porém, alguns estudos sugerem benefícios associados à suplementação de vitamina D para a população pediátrica. Lactentes finlandeses que receberam pelo menos 2000UI diárias de vitamina D, durante o primeiro ano de vida, tiveram uma redução no risco de desenvolver DM tipo 1 na vida adulta de 88%, sem que tenham sido detectados sinais de toxicidade (HYPPÖNEN et al., 2001). Crianças japonesas que receberam suplementação de vitamina D (1200 UI/d) nos meses de inverno tiveram uma redução na incidência de infecção por influenza A de 42% (URASHIMA et al., 2010). Outro estudo, realizado com crianças afro-americanas, mostrou uma redução significativa dos níveis pressóricos no grupo que recebeu suplementação com vitamina D (2000 UI/d) durante 16 semanas (DONG et al., 2010).

A associação entre vitamina D e metabolismo da glicose foi descrito pela primeira vez em um estudo com ratos diabéticos. Menores níveis séricos de 1,25(OH)D foram observados em comparação a controles, além da normatização dos níveis de 1,25(OH)D após tratamento com insulina (SCHNEIDER et al., 1977). Reforçando os efeitos benéficos iniciais da vitamina D, a hipovitaminose D apresentou associação com metabolismo anormal da glicose em indivíduos adultos com DM2 (SCRAGG et al., 1995). O mecanismo envolvido na interação da vitamina D e metabolismo glicídico evidencia a expressão de VDR e enzima 1 α -hidroxilase na célula β pancreática aliada a resposta da vitamina D no gene da insulina humana (MAESTRO et al., 2003; BLAND et al., 2004). A presença do VDR em locais extraesqueléticos regulam de forma positiva os receptores de insulina e aumentam a capacidade de resposta à insulina para o transporte da glicose após tratamento de 1,25(OH)₂D (MAESTRO et al., 2000). Segundo estudos, a observação em ratos com alteração do VDR mostrou reduzir significativamente a secreção de insulina (ZEITZ et al., 2003) e o gene da insulina humana mostrou ativação direta por meio da 1,25(OH)₂D (MAESTRO et al., 2002). A vitamina D também pode influenciar diretamente a secreção de insulina meio a seu papel na regulação do fluxo de cálcio através da membrana celular levando a exocitose de grânulos de secreção contendo insulina aliada a síntese da calbindina, proteína dependente da vitamina D em células pancreáticas (LEE et al., 1994). Descrito por Sadeghi e colaboradores (2006) o envolvimento entre RI e vitamina D, pode ser explicado pela resposta inflamatória modulada pela vitamina D, através da libertação de citocinas inflamatórias e regulação de genes codificando citocinas pró-inflamatórias.

1.3. Irisina

Miosinas se referem a citocinas e outros peptídeos que são produzidos e expressados em fibras musculares e que exercem efeitos autócrinos, parácrinos ou endócrinos no organismo (PEDERSEN; FEBBRAIO, 2008). Em meio a esse cenário, um estudo realizado no Instituto do Câncer Dana-Farber (BOSTRÖM et al., 2012), na cidade de Boston, em 2012, identificou uma miosina, a irisina, que inicialmente acreditava-se ser secretada exclusivamente pelo tecido muscular, sendo posteriormente comprovada ser secretada por adipócitos e exercer importante função autócrina e endócrina, ao mediar os efeitos benéficos sistêmicos do exercício físico no metabolismo (HECKSTEDEN et al., 2013). Ainda assim, a expressão dos genes FNDC5 (fibronectina domínio 5) permanece aumentada em 200 vezes no tecido muscular em relação ao tecido adiposo (MORENO-NAVARRETE et al., 2013). Especulou-se também que além do músculo esquelético e tecido adiposo, a glândula mamária possa ser uma fonte direta de irisina, após terem sido detectadas altas concentrações de irisina no leite materno (AYDIN et al., 2013).

Os efeitos sistêmicos do exercício durante uma série programa de exercícios de 3 ou 10 semanas incluíram um aumento na produção de irisina (BOSTRÖM et al., 2012). No entanto, já foram encontrados níveis reduzidos desse hormônio em uma série de exercícios programados (crônico) e níveis mais elevados em exercícios de curta duração (agudo), em torno de 45 e 90 minutos. Os exercícios de curta duração foram capazes de aumentar a clivagem da molécula FNDC5 e, conseqüentemente, a expressão da irisina no organismo (KRAEMER et al., 2014; NORHEIM et al., 2014). Esses resultados sugerem uma regulação diferencial que dependem do tipo e duração do exercício (HOFMANN et al., 2014). No que diz respeito aos mecanismos fisiológicos envolvidos na modulação da irisina pelo exercício, em condições basais, as fibras lentas oxidativas do músculo esquelético (sóleo) secretam aproximadamente 40% mais de FNDC5/irisina do que fibras musculares de consumo rápido (gastrocnêmio), 20% mais do que o tecido adiposo subcutâneo e 60% mais do que o tecido adiposo visceral, como demonstrado a partir da observação em ratos (ROCA-RIVADA et al., 2013).

A irisina consiste em um peptídeo de ligação entre o N-terminal de fibronectina III (FNIII) e uma cauda C-terminal flexível, apresentando um domínio

transmembrantar e um segmento citoplasmático de 39 resíduos, conforme esquematizado na figura 4 (SCHUMACHER et al., 2013).

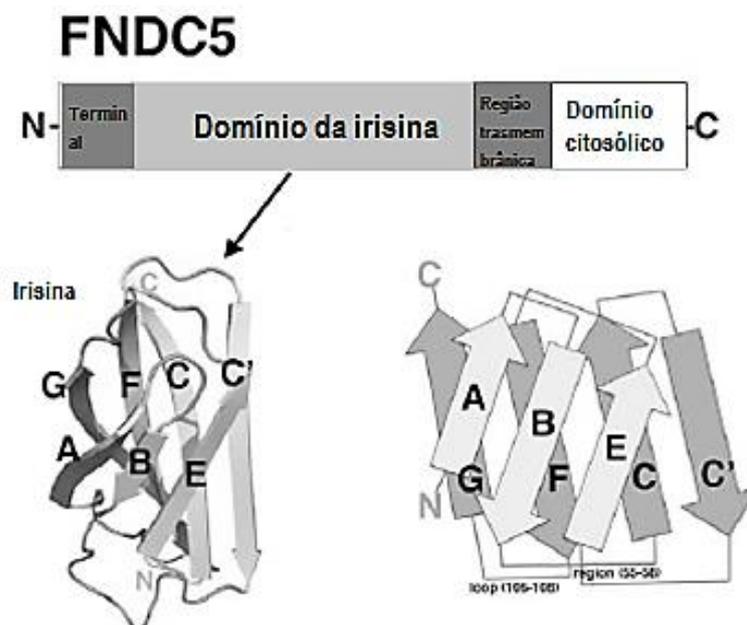


Figura 4 -Estrutura da molécula irisina apresentada como produto proteolítico da molécula FNDC5. Fonte: modificada de Schumacher et al., 2013.

Durante o treinamento físico, quando há um aumento da demanda energética, ocorre o aumento da expressão de PGC-1 α (armazenada em maior quantidade nas mitocôndrias do tecido branco do organismo). A PGC-1 α é uma proteína coativadora, que regula a transcrição de genes em resposta a estímulos nutricionais e fisiológicos e sabe-se que ela também desempenha papel importante ao mediar os efeitos benéficos do exercício, induzindo a conversão do tecido branco em marrom, além de atuar na regulação de processos metabólicos e aumentar a expressão do FNDC5 no organismo (SCHUMACHER et al., 2013). Ademais, a proteína protege contra o ganho de peso, a inflamação, o estresse oxidativo, a perda de massa muscular e a perda óssea e modula a expressão da proteína desacopladora UCP-1 (CHOI et al., 2014). A proteína FNDC5 ao ser expressa no músculo esquelético, sofre uma clivagem (com remoção da sequência sinal) originando como subproduto a irisina, que é secretada na circulação sanguínea. Ainda não está totalmente esclarecido como funciona a sinalização do receptor da proteína FNDC5/irisina bem como seus efeitos no organismo, mas sabe-se que a expressão do gene FNDC5 está intimamente associada à expressão da PGC-1 α no músculo (SCHUMACHER et al., 2013; YANG et al., 2015).

Após ser secretado o hormônio irisina atinge o tecido adiposo branco (TAB) através da circulação sanguínea estimulando a produção da enzima UCP-1, que leva a conversão do tecido branco em marrom. A ação do hormônio irisina sobre as mitocôndrias do tecido adiposo regula o metabolismo, aumentando o gasto energético e convertendo o tecido branco em marrom (BOSTRÖM et al., 2012; HECKSTEDEN et al., 2013) (figura 5).

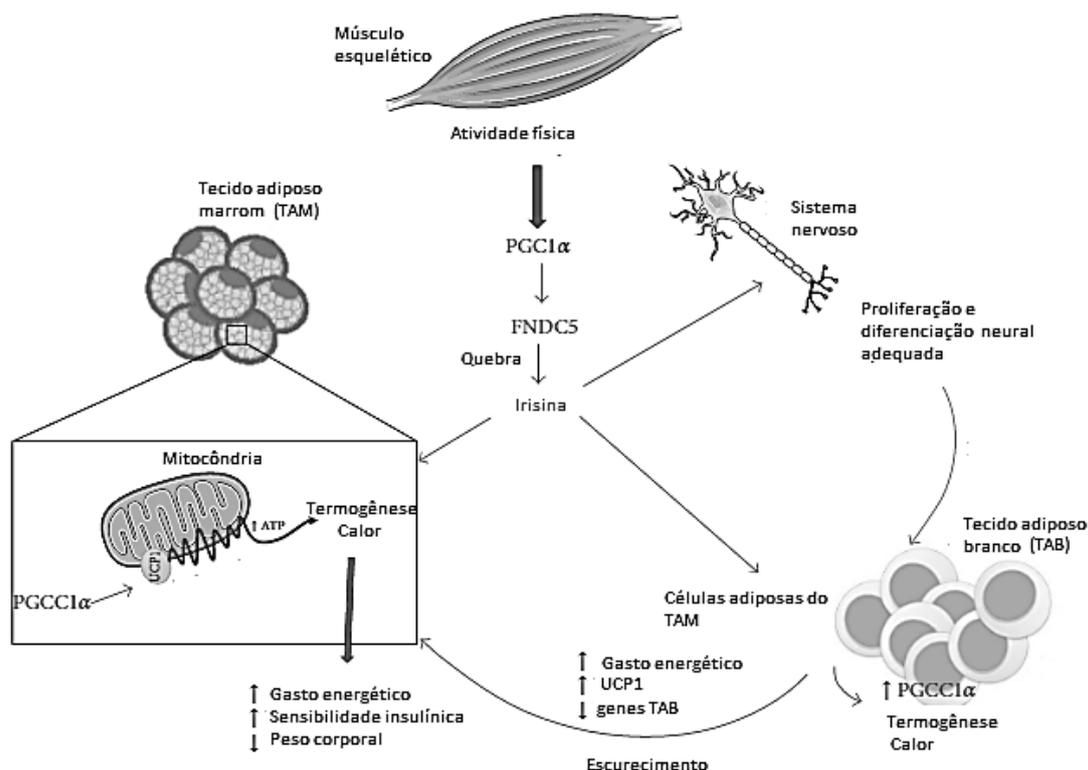


Figura 5 - Mecanismo de ação da irisina mediante o exercício prolongado. Fonte: modificada de Boström et al., 2012.

Em contraste com o TAB que armazena energia em forma de TG, o tecido adiposo marrom (TAM) dissipa energia através do desacoplamento da respiração mitocondrial, desempenhando um papel primordial na regulação do peso corporal (HOFMANN et al., 2014). Adicionalmente, o TAB é composto por células que podem expressar níveis elevados de UCP-1 e adquirir aparência multilocular, típico de células de gordura marrom, quando ocorre o gasto energético como mencionado (COUSIN et al., 1992). A persistência do tecido marrom na fase adulta traz benefícios à saúde do indivíduo, como resistência a doenças metabólicas e correlação negativa desse tecido com IMC e percentual de gordura (CASTILLO-QUAN, 2012). Frente ao exposto e

devido ao papel desempenhado pela irisina na conversão do TAB em TAM, o hormônio tem sido estudado como potencial terapêutico ao combate a doenças que acompanham desordens metabólicas (HUH et al., 2012).

1.3.1. Repercussões metabólicas da irisina

O primeiro estudo a descrever os efeitos da irisina foi publicado por Boström e colaboradores (2012) e, inicialmente, foi sugerido que a molécula seria capaz de mediar os efeitos benéficos do exercício, atuar como hormônio protetivo à obesidade e diabetes e induzir a conversão do TAB em TAM, através do escurecimento das células adiposas do tecido subcutâneo.

A superexpressão de FNDC5 determina uma tendência discreta de aumento dos níveis de irisina, aumento da lipólise nos tecidos de ratos submetidos à dieta hiperlipídica, além de atenuar a acumulação de gordura no fígado levando a crer que a suplementação de irisina resulta em repercussões metabólicas favoráveis, reafirmando o exposto inicial, além de sugerir um papel ativo do hormônio frente à regulação do metabolismo (EBERT et al., 2015; XIONG et al., 2015).

Os efeitos benéficos propostos para o hormônio irisina apontavam que indivíduos obesos, com DM2 ou metabolicamente desfavoráveis apresentavam níveis reduzidos da secreção de irisina pelo tecido adiposo/muscular (MORENO-NAVARRETE et al., 2013; YANG et al., 2015). A redução dessa secreção poderia acontecer de forma similar ao que ocorre com a secreção de insulina na RI. O músculo esquelético é o que mais absorve glicose pós-prandial no organismo e durante o desenvolvimento da RI o músculo muda completamente o metabolismo dos miócitos e reduz a secreção de miocinas durante o exercício, reduzindo dessa forma a secreção de irisina (GAMAS et al., 2015). Resultados que discordam da proposta inicial já foram publicados e indivíduos obesos já foram encontrados com níveis maiores circulantes de irisina quando comparados a indivíduos com peso normal, sugerindo que o excesso de tecido adiposo possa atuar como um modulador nessa relação (STENGEL et al., 2013; VIITASALO et al., 2015). No entanto, valores maiores de irisina na infância podem adiar o início de obesidade, RI e DM2 na fase adulta, desempenhando um papel ativo na melhora da homeostase da glicose e na promoção da perda de peso, sugerindo um potencial terapêutico desse hormônio em quadros de RI (HUH et al., 2012; MORENO-NAVARRETE et al., 2013; AL-DAGHRI et al., 2014a).

A atividade física tem efeitos anti-inflamatórios favorecendo a diminuição do acúmulo de tecido adiposo e esses efeitos são mediados por miocinas, particularmente, a irisina que age sobre o tecido adiposo e sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos (GAMAS et al., 2015). No entanto, o papel do hormônio frente ao metabolismo lipídico, ainda não está totalmente estabelecido e existe uma associação sugerida que identifica a irisina como um “ativador do metabolismo”, influenciando principalmente os níveis de glicose, LDL, HDL, CT, TG e insulina (IGLESIA et al., 2014). Achados que objetivaram avaliar a correlação do colesterol e a concentração de irisina no organismo, mostraram correlação positiva do hormônio com o CT (PARK et al., 2013; TANG et al., 2015; XIONG et al., 2015) embora correlação nula já tenha sido descrita (HUH et al., 2012). Células musculares de ratos submetidos à dieta hiperlipídica ao serem tratadas com 100 nM de irisina tiveram recuperação da sinalização e ação insulínica, que havia sido suprimida inicialmente pelos ácidos graxos. Esses estudos comprovaram a capacidade dessa proteína em promover a ação insulínica no músculo esquelético e melhorar a RI independente da ação de ácidos graxos (YANG et al., 2015). Além do que, o desenvolvimento de intolerância à glicose e RI como consequência de acúmulo da adiposidade abdominal que ocorrem com o avanço da idade, poderiam ser evitados ou adiados através da aderência a um programa de exercícios diários e, conseqüentemente, pelo aumento da irisina.

Adicionalmente, as concentrações de irisina podem ter origem na vida fetal e o peso de nascimento parece ser um fator que influencia os níveis circulantes do hormônio no organismo. Crianças PIG ou com retardo do crescimento intrauterino (RCIU) demonstraram ter níveis menores de irisina, quando comparadas a crianças AIG (adequado para a idade gestacional) e GIG (grande para a idade gestacional) (BAKA et al., 2015; JOUNG et al., 2015). Outros fatores como sexo e etnia também poderiam determinar diferentes concentrações de irisina, sendo observadas maiores concentrações em indivíduos do sexo masculino (HUH et al., 2012; PARK et al., 2013; AL-DAGHRI et al., 2014a; HOFMANN et al., 2014).

Finalmente, a irisina tem sido investigada como um hormônio com propriedades antienvhecimento, após se observar correlação positiva entre o comprimento dos telômeros e as concentrações de irisina no organismo. O comprimento está associado a longevidade em organismos saudáveis e quanto maior o comprimento maior a expectativa de vida. O mecanismo pelo qual o hormônio consegue influenciar

tamanho dos telômeros ainda não está esclarecido, no entanto, existe a possibilidade de que a irisina possa agir diretamente em células mononucleares que regulam o seu comprimento (RANA et al., 2014).

1.4. Adrenarca precoce, vitamina D e irisina

A associação entre metabolismo lipídico e vitamina D ainda é um recente campo de investigação e os achados ainda não são consistentes o suficiente para definir o papel fisiológico da vitamina D no metabolismo lipídico. A vitamina D causa a ativação do PPAR γ , fator envolvido na regulação do metabolismo dos ácidos graxos (EL-FAKHRI et al., 2014). Ademais, níveis de expressão aumentados de PGC1- α e UCP-1 foram associados com níveis plasmáticos elevados de 1,25(OH) $_2$ D (CHEN et al., 2016) que aumentam frente a uma maior demanda energética, como por exemplo, durante o treinamento físico ou resposta imune. A irisina através de um mecanismo similar age sobre o metabolismo energético convertendo o tecido branco em marrom e estimulando o gasto energético (BOSTRÖM et al., 2012). Essa similaridade de ações frente ao metabolismo energético e glicêmico sugere um vínculo entre as ações da irisina e da vitamina D.

Embora pouco se tenha publicado sobre a vitamina D em relação a AP, um estudo desenvolvido no cenário brasileiro, mostrou que meninas com AP possuem níveis circulantes de 25(OH)D inferiores aos encontrados nos controles e a deficiência de vitamina D atinge mais de 50% dessas crianças. Parte desses achados encontra subsídios na relação entre polimorfismos de receptor de vitamina D (VDR) e AP; sendo encontradas maiores quantidades das formas de VDR, TaqI e BsmI (que se encontram em menor frequência frente a deficiência de vitamina D) nos controles quando comparados a crianças com AP. Ademais, foi verificado que o genótipo em homozigose (GG) da forma Apal TG confere risco relativo para o aparecimento de AP. Esses dados sugerem que os VDR podem ter relação com a AP e atuam como um mecanismo regulatório responsável pela secreção de vitamina D (SANTOS, 2011). Os valores reduzidos de vitamina D em crianças com AP, também podem estar relacionados ao fato de que meninas com AP apresentam valores elevados de IMC e tecido adiposo quando comparadas a crianças sem esta condição, o que pode resultar em menor biodisponibilidade da vitamina D (RODRIGUEZ et al., 2009; UTRIAINEN et al., 2009a).

Não existem estudos sobre as concentrações de irisina em crianças com AP. No entanto, indivíduos com alusão ao mesmo perfil metabólico de crianças com AP tem sido explorado e trazem resultados controversos. Em relação à obesidade, níveis reduzidos de irisina foram descritos em indivíduos com sobrepeso/obesidade (BOSTRÖM et al., 2012; AL-DAGHRI et al., 2014a), assim como níveis elevados (PARK et al., 2013; STENGEL et al., 2013; BLÜHER et al., 2014).

Como a maioria dos indivíduos com AP tem sido caracterizados com prevalência aumentada de dislipidemia e alterações do metabolismo de carboidratos, hipotetizamos que a disfunção metabólica associada à AP possa se relacionar a valores alterados de irisina e vitamina D.

Não foram encontrados na literatura estudos que correlacionem os valores de irisina e vitamina D na AP.

2. JUSTIFICATIVA

A AP pode se associar a repercussões metabólicas desfavoráveis e a um aumento do risco cardiovascular de crianças afetadas, ao longo da vida, o que a configura como relevante questão de saúde pública.

A deficiência de vitamina D é uma epidemia mundial não reconhecida o que também a destaca como questão de saúde pública, especialmente por ter prevalência significativa em países da América do Sul e também no Brasil (THACHER et al., 2006; SARAIVA et al., 2007). Considerando os impactos negativos que níveis insuficientes de vitamina D podem trazer à população pediátrica e as repercussões metabólicas da AP, a determinação dos valores desse esteroide em crianças com diagnóstico de AP e sua suplementação, se necessária, pode ser um instrumento importante na prevenção e tratamento das alterações metabólicas nocivas à saúde dessas crianças a longo prazo.

O trabalho apresenta também caráter inovador, uma vez que a irisina é um hormônio descoberto pelo Instituto do Câncer Dana-Farber (BOSTRÖM et al., 2012), na cidade de Boston em 2012 e não há estudos sobre o seu papel na saúde infantil em periódicos nacionais. A pesquisa visa contribuir para a ampliação dos estudos a respeito dessa temática investigando as relações desse novo hormônio com o metabolismo energético, com a vitamina D e com a AP, uma vez que estudos prévios associam valores reduzidos de irisina a alterações metabólicas negativas à saúde.

Esse estudo pretende ainda alertar os profissionais de saúde para a necessidade de caracterização das repercussões metabólicas relacionadas à AP na prática clínica, de forma a prevenir prejuízos relevantes à saúde do paciente ao longo da vida.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

O principal objetivo desse trabalho é analisar os valores de vitamina D e irisina em crianças com diagnóstico de AP e a relação dessas substâncias com a composição corporal dessas crianças.

3.2. Objetivos Específicos

- 1) Quantificar os valores plasmáticos de 25(OH)D, irisina, dados antropométricos, perfil lipídico e glicêmico de crianças com diagnóstico de AP, atendidas no ambulatório de endocrinologia pediátrica e recrutadas da rede pública de saúde do município de São Carlos, SP;
- 2) Identificar antecedentes familiares e pessoais da população do estudo;
- 3) Correlacionar os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina com metabolismo lipídico, glicêmico e dados antropométricos da população de estudo;
- 4) Apreender quais os impactos metabólicos sofridos por indivíduos com AP.

4. METODOLOGIA

4.1. Delineamento do estudo

Estudo quantitativo transversal, exploratório, que objetivou avaliar a composição corporal, os níveis plasmáticos de vitamina D, irisina, dados antropométricos, perfil lipídico e glicêmico em pacientes com AP em comparação a um grupo controle (C) de crianças sem AP. O estudo se configura como exploratório, pois a inovação do tema relacionada ao hormônio irisina torna difícil a formulação de hipóteses e teorias baseadas na literatura sobre o tema.

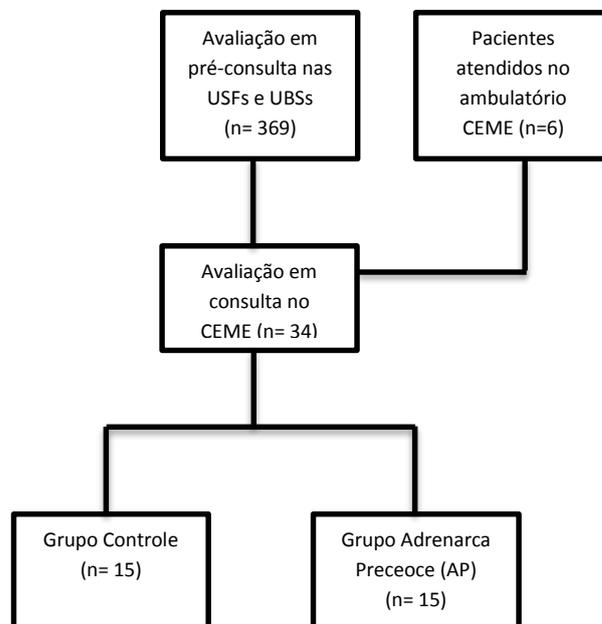
4.2. Seleção da população de estudo

Baseado no número amostral encontrado em trabalhos científicos sobre valores de irisina e vitamina D em crianças, com metodologia semelhante à proposta neste estudo (HUH et al., 2012; CAVALIER et al., 2014), foi determinado um número mínimo de 15 indivíduos para cada grupo experimental. Após extensa busca e recrutamento de pacientes no CEME (Centro Municipal de Especialidades), que é referência de São Carlos e região, chegou-se ao número proposto. O CEME é um ambulatório de referência em 24 especialidades em saúde da cidade de São Carlos e microrregião. Os agendamentos são feitos diretamente através das UBSs e USFs (SÃO CARLOS, 2015).

A seleção dos participantes ocorreu sob forma de busca ativa durante o período de junho de 2014 a julho de 2015. Foram avaliadas crianças nas USFs Jockey/Guanabara, Antenor Garcia, Jardim Gonzaga, Botafogo, Madre Cabrini, Vila Conceição, Água Vermelha, Romeu Tortorelli, Presidente Collor, Jardim São Carlos, Jardim Munique, Santa Eudóxia e nas UBSs Cidade Aracy, Cruzeiro do Sul São José e Santa Felícia. A outra parte dos participantes foi constituída de pacientes que já estavam sob acompanhamento no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica no CEME, referenciados ou encaminhados por outros serviços de saúde.

Distintos métodos de recrutamento foram realizados nas USFs e UBSs. Nas USFs foi elaborado inicialmente um instrumento de modelo de recrutamento através de folhetos explicativos e que foram distribuídos nas residências abrangidas pela área de cobertura das USFs, por profissionais de saúde do próprio serviço que tinham mais proximidade com a população e em acompanhamento com os pesquisadores desse

estudo. Mediante ao interesse dos pais e/ou responsáveis, foi agendada uma pré-consulta. Nas UBSs, foi realizada pré-consulta em crianças que estavam agendadas para consulta pediátrica e aguardavam na sala de espera (fluxograma 1).



Fluxograma 1- Seleção e inclusão dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Foram avaliadas 15 crianças com diagnóstico de AP e 15 crianças controle de mesmo sexo e idade, pareadas por IMC sem doenças crônicas. Os sujeitos de pesquisa foram recrutados no ambulatório de endocrinologia pediátrica do CEME, nas unidades de atenção básica (UBSs) e nas unidades de saúde da família do SUS (USFs) da cidade de São Carlos-SP.

Grupo controle (grupo C): os participantes foram localizados a partir da busca ativa. Foi realizada inicialmente uma pré-consulta, aonde foi verificado peso, altura, presença de odor axilar, pelos axilares e pelos pubianos registrados consequentemente no referido instrumento (apêndice A).

Crítérios de inclusão

Apresentar peso, altura e idade compatíveis com os indivíduos com AP selecionados previamente. Ausência de pelos axilares, pelos pubianos, odor axilar ou outras características clínicas ou laboratoriais compatíveis com o diagnóstico de AP,

exceto controle de pacientes com diagnóstico de AP prévio, que foram pareados por estadiamento puberal.

Critérios de exclusão

Apresentar puberdade precoce ou AP, indivíduos com sinal de puberdade: mamas nas meninas (Tanner >1) e aumento testicular nos meninos (volume >4ml), exceto controles dos pacientes com diagnóstico prévio de AP que foram selecionados com o mesmo estágio puberal de seu par afetado, níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) ($\geq 2,00$ ng/ml), FSH e LH em níveis puberais. Presença de doenças crônicas ou uso de medicação. Indivíduos e/ou seus responsáveis que se recusaram a participar da pesquisa e/ou assinar o TCLE.

Os indivíduos desse estudo foram nomeados através de códigos, para preservar a identidade. Assim, indivíduos pertencentes ao grupo C foram codificados: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14 e C15.

Grupo adrenarca precoce (grupo AP): após concordância dos acompanhantes, precedeu-se a pré-consulta, com verificação de peso, altura, presença de odor axilar, pelos axilares e pelos pubianos e outras características decorrentes da ação androgênica e que foram registrados no referido instrumento (apêndice A).

Os participantes também foram avaliados quanto ao desenvolvimento puberal através dos critérios de Tanner. A avaliação da maturação sexual foi realizada de forma individual com a presença dos pais ou responsáveis em uma sala destinada a consultas pediátricas e que oferecia privacidade adequada. As crianças que apresentaram as características compatíveis com a proposta do estudo foram convidadas a participar.

Os indivíduos desse estudo foram nomeados através de códigos, para preservar a identidade. Assim, indivíduos pertencentes ao grupo adrenarca foram codificados: AP1, AP2, AP3, AP4, AP5, AP6, AP7, AP8, AP9, AP10, AP11A, AP12, AP13, AP14 e AP15. Os indivíduos AP1, AP2, AP3, AP6, AP8 e AP9 eram pacientes retrospectivos em acompanhamento no CEME.

Critérios de inclusão

Presença de pelos pubianos ou axilares e odor axilar antes da idade de 8 anos e sem sinais de puberdade central (Tanner > 1), confirmação bioquímica dos níveis séricos de DHEA-S ($\geq 40\mu\text{g/dl}$), e níveis de 17OHP ($< 2,00$ ng/ml) compatíveis para o

grau de desenvolvimento puberal e com diagnóstico prévio ou recente de AP. Aceitar e concordar com a participação no estudo mediante assinatura do TCLE.

Crítérios de exclusão

Apresentar puberdade precoce ou AP secundária, indivíduos com sinal de puberdade: mamas nas meninas (Tanner >1) e aumento testicular nos meninos (volume $\geq 4\text{ml}$), exceto nos pacientes com diagnóstico de AP prévio, presença de mega clitóris em meninas, hipertricose, presença de doenças crônicas ou uso de medicação que pudesse justificar os sintomas/sinais apresentados, diagnóstico de HAC, níveis elevados de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) ($\geq 2,00$ ng/ml), FSH e LH em níveis puberais, tumores produtores de androgênios e tumores adrenais virilizantes, síndrome de Cushing e síndrome de McCune-Albright. Indivíduos e/ou responsáveis que se recusaram a participar da pesquisa e/ou não assinaram o TCLE.

4.3. Exame físico

Os pacientes selecionados mediante a pré-consulta foram encaminhados ao CEME para consultas agendadas com a presença dos pais e/ou responsáveis e submetidos à anamnese cuidadosa realizada por profissionais de saúde (enfermeiros e médicos) que compuseram esta pesquisa. Os dados obtidos na consulta clínica foram registrados em impresso adequado (apêndice B).

Dados do exame físico atual:

Peso: todos os participantes tiveram o peso aferido por balança digital, modelo GES-A06, com precisão de 100g, capacidade de 180 kg e calibração certificada pelo INMETRO.

Estatura: a altura foi aferida utilizando um Estadiômetro Tonelli®, com precisão de 0,1cm e capacidade de 200 cm.

Índice de Massa Corporal: Os valores de peso e estatura foram utilizados para cálculo do IMC, através da fórmula $\text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$. IMC, estatura e peso para a idade foram interpretados por meio dos gráficos de crescimento para crianças de 0 a 20 anos (CDC, 2002). As crianças foram classificadas de acordo com o IMC, segundo os critérios do Maternal and Child Health Bureau, que definem crianças com sobrepeso como aquelas que possuem IMC entre os percentis 85 e 95 e crianças obesas aquelas com IMC > percentil 95 (COLE et al., 2000).

Medida de prega cutânea tricipital: a espessura da PCT foi medida utilizando-se o adipômetro científico LANGE®. A espessura foi obtida no ponto médio do braço não dominante com o braço livre e estirado ao longo do corpo, em seguida foi feita uma pinça com os dedos e o adipômetro foi utilizado para verificar a medida (SBP, 2006). A espessura da PCT foi classificada segundo gênero e idade, sendo elevada quando a medida situava-se acima do percentil 90.

Pressão arterial: a pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial sistólica (PAS) foram mensuradas após 15 minutos de repouso com a utilização de esfignomamômetro adequado para o tamanho do braço acima da fossa cubital e estetoscópio apoiado na artéria braquial. Foram considerados níveis elevados de pressão arterial, aqueles que ultrapassem o percentil 90 para estatura e idade, segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2011).

Circunferência abdominal (CA): foi determinada com fita métrica, em centímetros, usando como ponto de referência a distância média entre o fim dos arcos costais e a crista ilíaca superior. A CA foi classificada segundo gênero e a idade, sendo elevada quando a medida situava-se acima do percentil 90 (FREEDMAN et al., 1999).

Idade óssea: foi determinada a partir de radiografia de mão e punho realizada no Hospital Universitário, com raio X convencional, marca Siemens de 100 a 500 mA, utilizando o método de revelação automática. O cálculo de avanço ósseo foi obtido a partir da diferença entre IO e IC. Foi considerada IO avançada, quando a diferença é maior que 1 ano (SPERLING, 2014) e atrasada quando é maior que 2 anos (MARCONDES; BRICKS, 2006).

Estadiamento de Tanner: os participantes também foram avaliados quanto ao desenvolvimento puberal através dos critérios de Tanner (figura 6).

Tabela 1 - Características dos estágios de maturação sexual

Genitais (sexo masculino)	
G1	Pênis, testículos e escroto de tamanho e proporções infantis.
G2	Aumento inicial do volume testicular (>4ml). Pele escrotal muda de textura e torna-se avermelhada. Aumento do pênis mínimo ou ausente.
G3	Crescimento peniano, principalmente em comprimento. Maior crescimento dos testículos e escroto.
G4	Continua crescimento peniano, agora principalmente em diâmetro, e com maior desenvolvimento da glândula. Maior crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele se torna mais pigmentada.
G5	Desenvolvimento completo da genitália, que assume tamanho e forma adulta.
Mamas (sexo feminino)	
M1	Mama infantil, com elevação somente da papila.
M2	Broto mamário: aumento inicial da glândula mamária, com elevação da aréola e papila, formando uma pequena saliência. Aumenta o diâmetro da aréola, e modifica-se sua textura.
M3	Maior aumento da mama e da aréola, mas sem separação de seus contornos.
M4	Maior crescimento da mama e da aréola, sendo que esta agora forma uma segunda saliência acima do contorno da mama.
M5	Mamas com aspecto adulto. O contorno areolar novamente incorporado ao contorno da mama.
Pêlos púbicos (ambos os sexos)	
P1	Ausência de pêlos pubianos. Pode haver uma leve penugem semelhante à observada na parede abdominal.
P2	Aparecimento de pêlos longos e finos, levemente pigmentados, lisos ou pouco encaracolados, principalmente na base do pênis (ou ao longo dos grandes lábios).
P3	Maior quantidade de pêlos, agora mais grossos, escuros e encaracolados, espalhando-se esparsamente pela sínfise púbica.
P4	Pêlos do tipo adulto, cobrindo mais densamente a região púbica, mas ainda sem atingir a face interna das coxas.
P5	Pilosidade pubiana igual a do adulto, em quantidade e distribuição, invadindo a face interna das coxas.
P6	Extensão dos pêlos para cima da região púbica.

Figura 6- Características dos estágios de maturação sexual. Fonte: modificada de Tanner, 1962.

Dados atuais: doenças, uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos, cefaleia;

Antecedentes pessoais: pubarca, telarca, menarca, ciclos menstruais, seborreia/oleosidade, acne, hirsutismo, alopecia;

Dados perinatais: pré-natal, parto, peso, comprimento, Capurro (idade gestacional), complicações na gestação, tabagismo, etilismo, amamentação;

História familiar: menarca da mãe, doenças familiares, puberdade, PP, SOP, hirsutismo, doenças endócrinas, infertilidade, altura paterna e materna.

Os dados coletados foram registrados em uma ficha individual para serem posteriormente submetidos à análise (apêndice B).

4.4. Avaliação hormonal e metabólica

As crianças participantes da pesquisa na cidade de São Carlos foram encaminhadas ao CEME para a coleta de sangue de vitamina D e irisina, o período de coleta ocorreu entre janeiro de 2015 a agosto de 2015. Os participantes permaneceram durante 8 horas de jejum e as coletas foram realizadas no período entre 8 e 10 horas de manhã e a punção venosa foi realizada por profissionais de enfermagem qualificadas em pediatria, em datas pré-agendadas. A coleta de sangue foi realizada na unidade de endocrinologia pediátrica do CEME em salas oferecidas pela direção do centro.

As coletas foram realizadas com materiais descartáveis necessários a coleta (seringas, scalp, agulhas BD Vacutainer®) tubos BD Vacutainer® SST® II Advance® (5 ml) e tubos BD Vacutainer® contém o EDTA K2 (4 ml). O material utilizado para a coleta de sangue foi descartado em caixas descarpack.

Todos os participantes realizaram exames de dosagem hormonal e metabólica: FSH, LH, testosterona, estradiol (só em meninas) glicemia em jejum, insulina em jejum, 17OHP, CT, LDL, HDL, TG, DHEA-S e 25(OH)D nas USFs e UBSs de referência ou laboratórios de escolha (tabela 1 e 2, figura 7).

Tabela 1- Métodos de análise dos testes bioquímicos e hormonais

Exames/Unidade	Método	Valores de referência
Glicemia (mg/dl)	Ensaio enzimático colorimétrico	Homens e não grávidas: 70 a 99 Intolerância à glicose: 100 a 125 Grávidas: até 105
Insulina (μ UI/ml)	Ensaio enzimático colorimétrico	Vide figura 7
TG (mg/dl)	Ensaio enzimático colorimétrico	Vide tabela 2
CT (mg/dl)	Ensaio enzimático colorimétrico	Vide tabela 2
LDL (mg/dl)	Ensaio enzimático colorimétrico	Vide tabela 2
HDL (mg/dl)	Ensaio enzimático colorimétrico	Vide tabela 2
DHEA-S (μ g/dl)	Quimioluminescência	Homem: 24 a 537 Mulher: 51 a 321
17OHP (ng/ml) *(ng/dl)	ELISA/ Radioimunoensaio*	0,07 a 1,7 10,0 a 139,0*
25(OH)D (ng/ml)	Quimioluminescência/ Eletroquimioluminescência*	Deficiência: inferior a 20 Insuficiência: 21 a 29 Suficiência: 30 a 100 Nível ideal: 40 a 60 Toxicidade: > 100

TG: triglicerídeos; 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade. Fonte: Método fornecido pelo Laboratório de Análises Dr. Maricondi e Laboratório de Deltha de Análises Clínicas(*)

Tabela 2- Valores de referência do perfil lipídico em crianças acima de 2 a 19 anos

	Idade	Valores (mg/dl)		
		Desejáveis	Limítrofes	Aumentados
CT		<150	150-169	≥ 170
LDL		<100	100-129	≥130
HDL	<10	≥45	-----	-----
TG	<10	≤100	101-129	>130

CT: colesterol total; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides. Fonte: SBP, 2006.

Consideram-se valores que interferem na resistência à insulina:

- Insulina basal em jejum acima 15 microU/ml
- Teste de tolerância à glicose:
 1. Pico de insulina acima 150 microU/ml
 2. Insulina acima 75 microU/ml aos 120 minutos

Relação Glicemia /Insulina

> 8 → normal

4 e 7 → sugestiva resistência insulínica

< 4 → resistência insulínica

Figura 7- Valores de referência de insulinemia e relação glicemia/insulina para crianças acima de 2 anos e adolescentes. Fonte: SBP, 2006

4.5. Análise bioquímica de irisina

O hormônio irisina foi analisado a partir do plasma centrifugado, utilizando o kit de imunensaio enzimático (EK-067-29, Phoenix Pharmaceuticals, Burlin). Este kit é projetado para detectar um conjunto específico de peptídeos e peptídeos relacionados, com base no princípio da "competitividade" do imunensaio enzimático.

A imunoplaça do kit foi pré-revestida com um anticorpo secundário não específico com sítios de ligação bloqueados. O anticorpo secundário ligou-se com o

fragmento Fc do anticorpo primário (anticorpo de peptídeo), cujo fragmento Fab foi competitivamente ligado por ambos peptídeos e o peptídeo biotilado padrão ou peptídeo alvo em amostras. O peptídeo biotilado interagiu com estreptavidina-peroxidase de rábano (SA-HRP) que catalisa a solução de substrato composta de 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) e peróxido de hidrogênio para produzir uma solução de cor azul. A reação enzima-substrato foi interrompida por ácido clorídrico (HCl) e a solução tornou-se amarela. A intensidade do amarelo foi diretamente proporcional à quantidade de peptídeo biotilado-SA-HRP complexo, mas inversamente proporcional com a quantidade de peptídeo em soluções padrão ou amostras.

Uma curva padrão de concentração conhecida foi estabelecida. A concentração desconhecida em amostras foi determinada por extrapolação à curva.

O kit já havia sido validado para mensurar o nível de irisina (WEN et al., 2013; LEE et al., 2014) com uma gama de detecção de entre 0,1 e 1000 ng/ml. O plasma foi coletado em tubos EDTA sob gelo, centrifugado a 4°C, 3000 rpm por 10 minutos e posteriormente separado em 2 alíquotas (0,5 ml em cada) para ser armazenado a -20°C, até sua análise.

4.5.1. Protocolo do ensaio de irisina

1. Diluição do concentrado de tampão de ensaio 20x com 950 ml de água destilada.
2. Centrifugação e hidratação do peptídeo padrão com 1 ml de ensaio (1x) tampão, para uma concentração de solução de estoque a 1,000ng/ml. Descanso da solução por 10 minutos em temperatura ambiente (20-23 ° C). Agitação e centrifugação imediatamente antes da utilização.

Preparo das soluções padrão de peptídeo (figura 8):

Padrão No.	Volume Padrão	1x Tampão de ensaio	Concentração
Estoque -----	1000 µml	1000µml	1,000ng/ml
#1	100 µml do estoque	900 µml	100ng/ml
#2	100 µml of #1	900 µml	10ng/ml
#3	100 µml of #2	900 µml	1ng/ml
#4	100 µml of #3	900 µml	0.1ng/ml

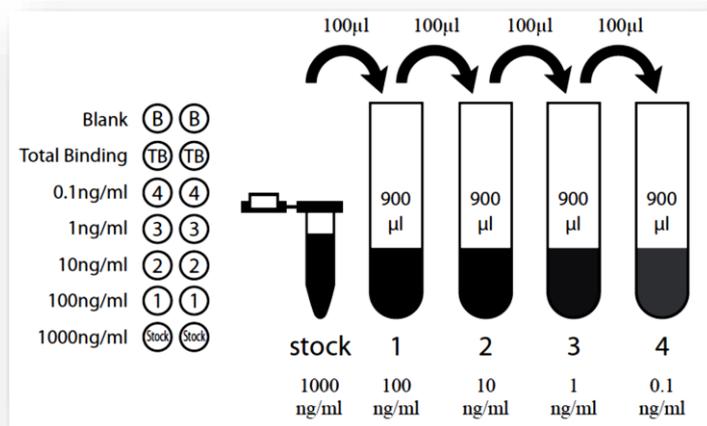


Figura 8- Preparação das soluções padrão de peptídeo. Fonte: PHOENIX PHARMACEUTICALS, 2015

4. Centrifugação e diluição das amostras antes da realização do ensaio com o tampão de ensaio (1x).

5. Reidratação do anticorpo primário com 5 ml de tampão de ensaio 1x. Repouso por pelo menos 5 minutos para dissolver completamente.

6. Reidratação do peptídeo biotilado com 5 ml de tampão de ensaio 1x. Descanso por pelo menos 5 minutos para dissolver completamente.

7. Adição de 50 µl de tampão de ensaio (1x) nos poços B-1 e B-2 como total vinculativo.

8. Adição de 50 µl de padrão peptídeo preparado a partir de #4 para estoque (em ordem de diluição em série, reverter em poços de C-1 a C-2 e L-1 a L-2, respectivamente).

9. Adição de 50 µl de controles positivos reidratados em poços H-1 e H-2.

10. Adição de 50 µl de amostras em seus poços designados em duplicata.

11. Adição de 25 µl de anticorpo primário reidratadas em cada poço, exceto o poço em branco.

12. Adição de 25 µl de peptídeo biotilado reidratados em cada poço, exceto o poço em branco.

12. Selagem da imunoplaça com acetato de selador de placa (APS). Incubação da imunoplaça durante 2 horas à temperatura ambiente (20-23°C). Agitação orbital de 300-400rpm durante a incubação.

13. Centrifugação do frasco SA-HRP fornecido no kit (3.000-5.000 rpm, 5 segundos) e pipetagem de 12µl de SA-HRP em 12 ml de ensaio tampão (1x) para fazer a solução de SA-HRP.
14. Retirada da APS da imunoplaça. Descarte do conteúdo dos poços.
15. Lavagem de cada poço com 350µl de tampão de ensaio (1x), descarte do tampão. Repetição 4 vezes.
16. Adição de 100µl solução SA-HRP em cada poço.
17. Incubação durante 1 hora em temperatura ambiente (20-23° C). Agitação orbital de 300-400rpm durante o período de incubação.
18. Lavagem e secagem da imunoplaça 4 vezes com tampão de ensaio (1x) como descrito na etapa 15.
19. Adição de 100µl de solução de substrato TMB, fornecido no kit, em cada poço. Agitação orbital a 300-400rpm. Cobertura da imunoplaça para proteger da luz.
20. Incubação durante 1 hora a temperatura ambiente (20-23° C).
21. Remoção da imunoplaça de APS. Adição de HCl 2 N em 100µl em cada poço para parar a reação. Migração para o passo seguinte no prazo de 20 minutos.
22. Colocação da imunoplaça num leitor de Microplaca. Leitura da absorção O.D. a 450 nm.

4.6. Análise dos resultados

Foram calculadas as médias, desvio padrão e erro padrão de cada variável. O teste de Wilcoxon pareado foi utilizado para calcular a diferença entre as médias e sua correlação foi avaliada através do teste de Spearman. A análise dos resultados foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 5 e o nível de significância adotado foi de 5%.

O coeficiente de correlação (que fornece um valor intervalar de -1 a 1) foi interpretado segundo a classificação de Alencar e Schmitz (2010) (tabela 3):

Tabela 3- Valores calculados para o coeficiente de correlação e o tipo de correlação para cada valor e seu análogo

Coeficiente de correlação	Tipo de correlação
$r=0$	Inexistente
$0 < r \leq (-) 0,30$	Fraca
$(-) 0,30 < r \leq (-) 0,70$	Moderada
$(-) 0,70 < r \leq (-) 0,99$	Forte
$r = (-) 1$	Perfeita

Fonte: ALENCAR; SCHMITZ, 2010

4.7. Considerações éticas

O presente estudo recebeu aprovação da Comissão de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos e do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, projeto número 712.011 (anexo A).

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (apêndice C) foi elaborado e aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal de São Carlos. Os responsáveis pelos participantes receberam duas vias do TCLE, uma permaneceu com os mesmos e a outra foi assinada e entregue ao pesquisador.

Foi emitido um parecer favorável para a execução do projeto de pesquisa nas USFs e UBSs pela Secretaria Municipal de Saúde de São Carlos (anexo B).

5. RESULTADOS

Os valores individuais de todas as variáveis analisadas encontram-se registrados nos apêndices da presente dissertação e estão referidos no texto.

Constituíram o grupo AP, 15 crianças diagnosticadas com AP. Dentro desse grupo, 6 crianças (AP1, AP2, AP3, AP6, AP8 e AP9) eram pacientes do CEME antes do início do estudo e, portanto, os exames laboratoriais referentes a dosagem hormonal para definição do diagnóstico de AP foram analisados retrospectivamente, no momento do diagnóstico. Os resultados referentes às características metabólicas (glicemia, insulina, CT, LDL, HDL, TG, 25(OH)D e irisina) foram coletadas no período de desenvolvimento dessa pesquisa, assim como os dados antropométricos para proceder o pareamento. Os dados familiares desse estudo foram obtidos através de questionário padrão (apêndice B). Como 3 crianças que compuseram a amostra eram adotadas, os dados familiares não puderam ser completados.

A classificação do estadiamento de Tanner dos pacientes e seus controles, figura na tabela abaixo (tabela 4). Todos os participantes da amostra foram reclassificados no período de desenvolvimento desse estudo, portanto, os indivíduos que já eram pacientes antigos do CEME também atualizaram seu estadiamento puberal no período atual conforme descrito na tabela 4 (ao diagnóstico esses pacientes eram M1 ou G1).

Tabela 4- Classificação do estadiamento de Tanner dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

C1	M1P1	AP1	M1P2
C2	M1P1	AP2	M1P2
C3	M1P1	AP3	M1P3
C4	G1P1	AP4	G1P3
C5	M1P1	AP5	M1P3
C6	M1P1	AP6	M1P3
C7	M1P1	AP7	M1P2
C8	M2P2	AP8	M2P4
C9	G3P3	AP9	G3P2
C10	M1P1	AP10	M1P2
C11	G1P1	AP11	G1P2
C12	M1P1	AP12	M1P3
C13	G1P1	AP13	G1P2
C14	M1P1	AP14	M1P2
C15	G1P1	AP15	G1P2

5.1. Antecedentes pessoais e familiares dos participantes do estudo

Entre os indivíduos do grupo C, 2 indivíduos (13,3%) apresentaram BPN ($p < 2,500g$) e no grupo AP, 4 indivíduos (26,7%) (figura 9):

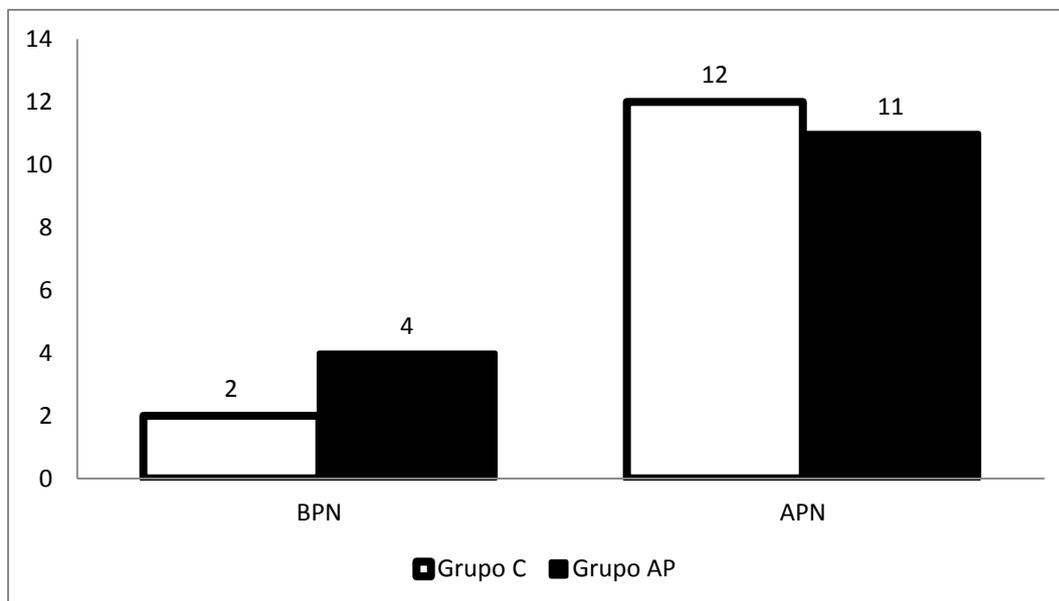


Figura 9- Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=15) e adrenalectomia precoce (AP) (n=15) segundo classificação do peso de nascimento (PN). São Carlos, SP, Brasil, 2015. BPN: baixo peso ao nascer; APN: adequado peso ao nascer.

A média \pm SEM (erro padrão) e o valor de p correspondente à comparação entre as médias do PN e da idade da menarca das mães dos grupos C e AP estão representadas na tabela 5 e figura 10 (apêndices D e E). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esses parâmetros.

Tabela 5- Peso de Nascimento (PN) (kg) e idade da menarca das mães (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=15)	Grupo AP (n=15)	P
Peso de Nascimento (kg)	3,00 \pm 0,10	2,75 \pm 0,20	0,3108
Idade da menarca das mães (meses)	152,0 \pm 6,2	145,7 \pm 5,0	0,6080

Os valores da tabela foram expressos em média \pm SEM

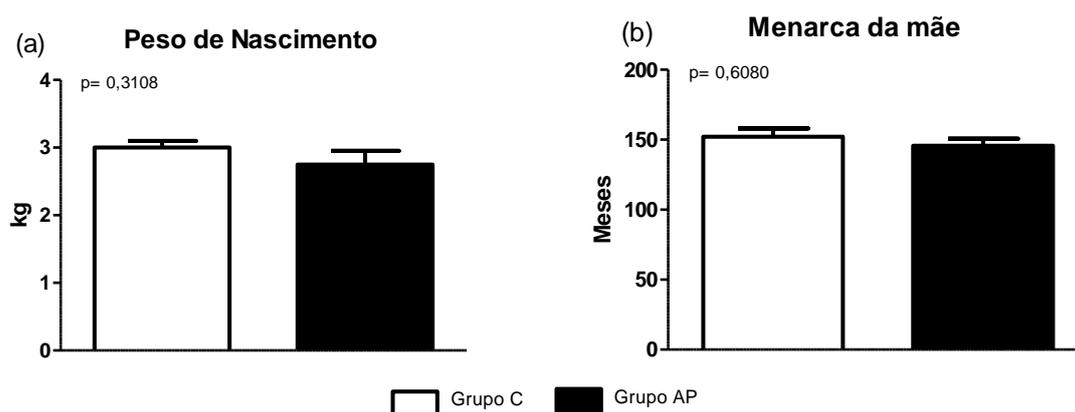


Figura 10– **Peso de Nascimento (kg) e idade da menarca das mães (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.** (a) Valores do peso de nascimento (kg) e idade do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM) e (b) Valores da idade de menarca das mães (meses) do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM).

A porcentagem do parto vaginal entre os indivíduos estudados foi de 20% (n=3) no grupo C *versus* 26,7% (n=4) no grupo AP. A porcentagem de parto cesárea foi 80% (n=12) no grupo C *versus* 73,3% (n=11) no grupo AP.

A característica de cada grupo segundo histórico familiar de AP e amamentação exclusiva até os 6 meses está representada na tabela abaixo (tabela 6).

Tabela 6- Caracterização familiar dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP), segundo histórico familiar de adrenaarca precoce (AP) e amamentação exclusiva até os 6 meses. São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C		Grupo AP	
	N	(%)	N	(%)
História familiar AP				
Sim	0	0	2	13,3
Não	15	100	13	86,7
Amamentação (exclusiva até os 6 meses de idade)				
Sim	15	100	12	80
Não	0	0	2	13,3

C: Controle, AP: Adrenaarca precoce

5.2. Dados clínicos e antropométricos dos participantes do estudo

O presente estudo avaliou 15 indivíduos do grupo AP e 15 indivíduos do grupo C, dos quais 40% eram meninos (n=6) e 60% eram meninas (n=9) em ambos os grupos já que os indivíduos foram pareados. Segundo IMC, 26,7% (n=4) dos indivíduos do grupo C foram classificados como obesos, mesma porcentagem foi encontrada no grupo AP já que os indivíduos foram pareados.

Quanto à distribuição étnica entre os participantes deste estudo (autoclassificação que concordou com a avaliação dos pesquisadores), houve uma prevalência no grupo C de 53,3% (n=8) de crianças brancas e 46,7% (n=7) de crianças negras, no grupo AP houve 46,7% (n=7) de crianças brancas e 53,3% (n=8) de crianças negras.

A média \pm SEM dos dados antropométricos: idade, peso, altura, IMC, CA e espessura de PCT dos grupos C e AP e o valor de p correspondente à comparação entre os grupos C e AP estão representados na tabela 7 e figura 11 (apêndices F, G, H, I, J e L) respectivamente. Houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade (p= 0,0432). A categorização dos grupos em relação a CA mostrou que 6,7% (n=1) do grupo C *versus* 33,3% (n=5) do grupo AP, apresentou CA acima do percentil 90 para gênero e idade. Adicionalmente, 33,3% (n=5) das crianças do grupo C *versus* 26,7% (n=4) das crianças do grupo AP, apresentaram valores da espessura da PCT acima do percentil 90 para gênero e idade.

Tabela 7- Dados antropométricos dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=15)	Grupo AP (n=15)	P
Idade (meses)	95,1 \pm 5,1	100,1 \pm 5,5	0,0432*
Peso (kg)	30,2 \pm 2,3	32,0 \pm 2,3	0,3028
Altura (m)	1,30 \pm 0,02	1,33 \pm 0,02	0,1470
IMC (kg/m ²)	17,4 \pm 0,8	17,7 \pm 0,9	0,4431
Circunferência abdominal (CA) (cm)	63 \pm 1,9	66 \pm 3,4	0,2928
Prega cutânea tricípital (PCT) (mm)	16 \pm 1,8	16 \pm 1,9	0,4286

Os valores da tabela foram expressos em média \pm SEM

*Valores estatisticamente significativo

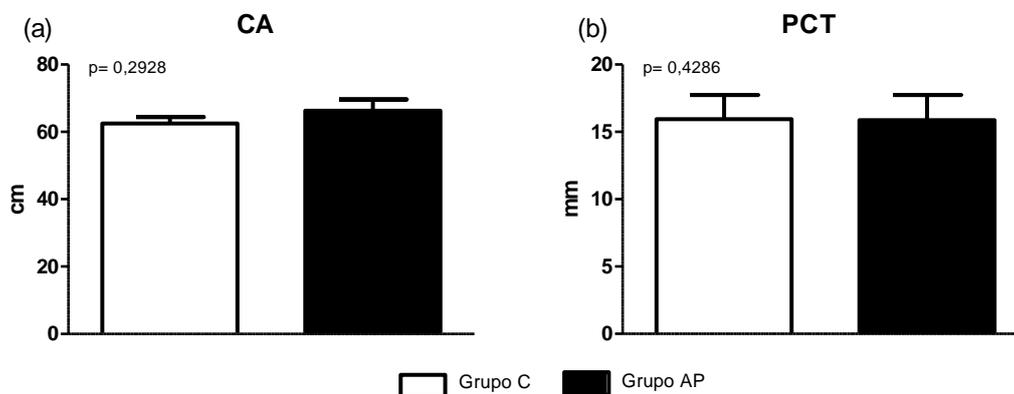


Figura 11- **Dados antropométricos dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrencia precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015.** (a) Valores de circunferência abdominal (CA) (cm) do controle (C) e do grupo adrencia precoce (AP). (média ± SEM), (b) Valores da espessura da prega cutânea tricípital (PCT) (mm) do grupo controle (C) e do grupo adrencia precoce (AP). (média ± SEM).

A média ± SEM e o valor de p correspondente à comparação da PAS e PAD dos grupos C e AP estão representadas na tabela 8 e figura 12 (apêndices M e N) respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro. Nenhum indivíduo do estudo apresentava PAS ou PAD acima do percentil 90 para estatura e idade.

Tabela 8- Valores de pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) e pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrencia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=15)	Grupo AP (n=15)	p
Pressão arterial sistólica (mmHg)	97 ± 2,5	96 ± 2,4	0,7150
Pressão arterial diastólica (mmHg)	66 ± 2,1	70 ± 2,0	0,1200

Os valores da tabela foram expressos em média ± SEM

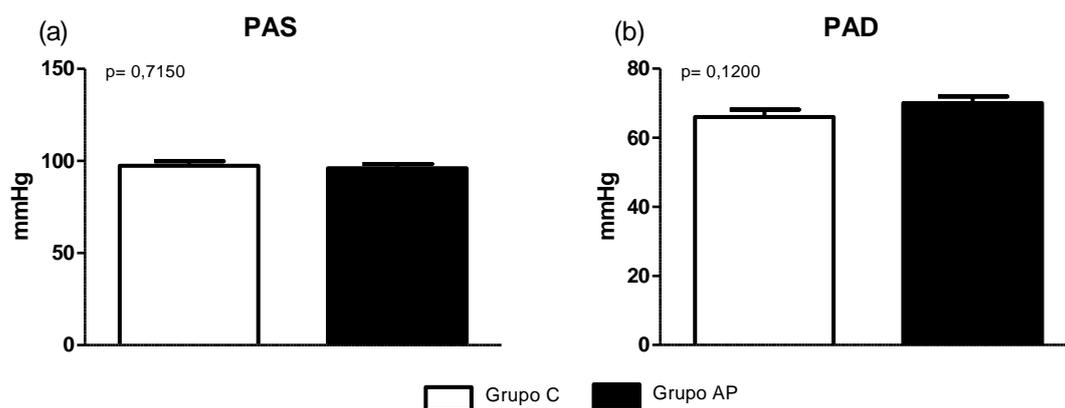


Figura 12 – Pressão arterial dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015. (a) Valores da pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). (média ± SEM) e (b) Valores da pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg) do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). (média ± SEM).

A média ± SEM e o valor de p correspondente à IO dos grupos C e AP estão representadas na tabela 9 e figura 13 (apêndice Y) respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro. A análise mostrou que o avanço da IO > 1ano foi encontrado em 11,1% (n=1) dos indivíduos do grupo C e em 62,5% dos indivíduos do grupo AP (n=5) e estão representados na figura 14 (apêndice K). Dos 15 indivíduos da amostra, 6 crianças do grupo C e 7 crianças do grupo AP não realizaram o exame de IO.

Tabela 9- Idade óssea (IO) (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=9)	Grupo AP (n=8)	p
IO (meses)	93 ± 8	105 ± 16	0,2500

Os valores da tabela foram expressos em média ± SEM

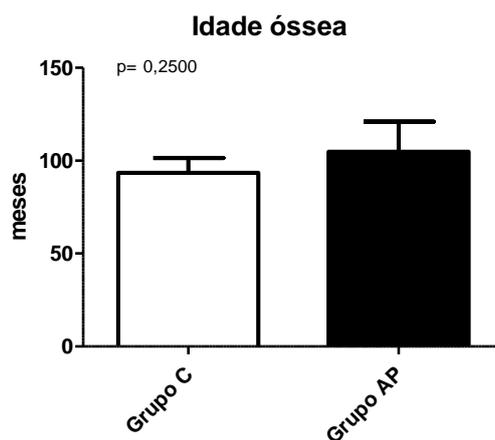


Figura 13 –Valores de idade óssea (IO) (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média \pm SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

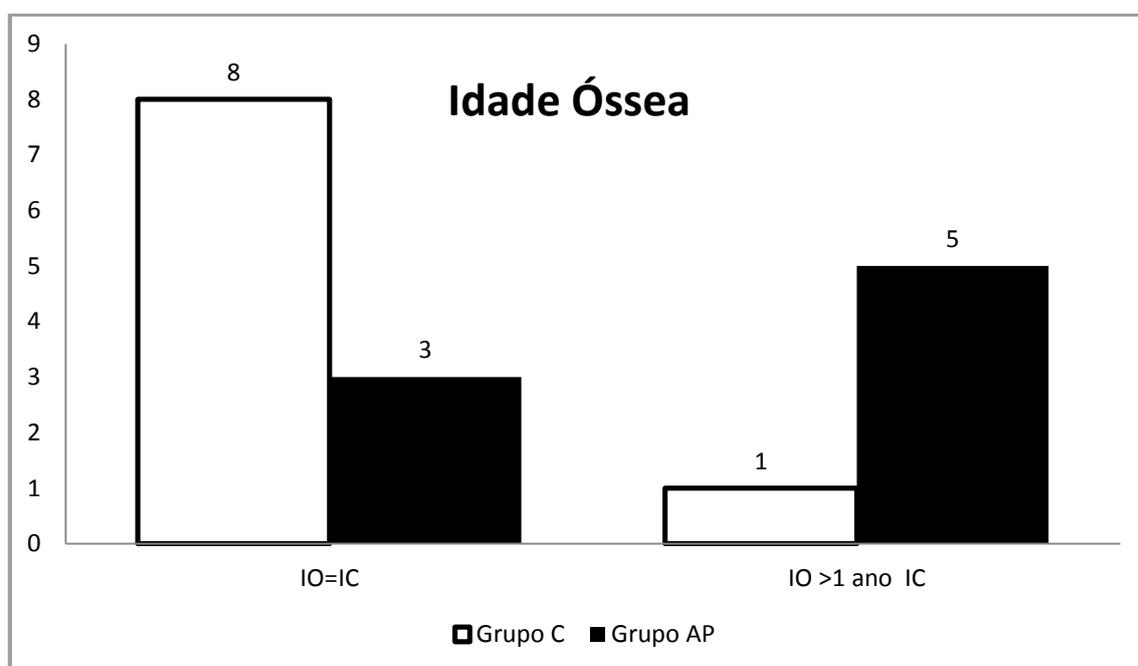


Figura 14 - Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=9) e do grupo adrenaarca precoce (AP) (n=8) segundo valores de idade óssea (IO) em relação à idade cronológica (IC). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

5.3. Dados laboratoriais dos participantes do estudo

A média \pm SEM e o valor de p correspondente à comparação dos valores de glicemia, insulina e G/I entre os grupos C e AP estão representadas na tabela 10 e figura 15 (apêndices O, P e Q) respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esses parâmetros. Porém a categorização dos dados mostrou que

6,7% (n=1) do grupo C *versus* 20% (n=3) do grupo AP tem insulina >15 μ UI/ml. Adicionalmente, 0% do grupo C *versus* 6,7% (n=1) do grupo AP, mostraram G/I <4, apresentando RI e 6,7% (n=1) do grupo C *versus* 13,3% (n=2) do grupo AP, mostraram G/I entre 4 e 7, sugerindo RI. Nenhum dos indivíduos desse estudo apresentou valores de glicemia acima de 100mg/dl.

Tabela 10- Perfil glicêmico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=15)	Grupo AP (n=15)	P
Glicemia em jejum (mg/dl)	80 \pm 1,7	79 \pm 2,3	0,7293
Insulina em jejum (μ UI/ml)	5,7 \pm 1,1	8,2 \pm 1,8	0,2939
Relação glicemia basal/insulina em jejum	18 \pm 2,0	18 \pm 4,2	0,7197

Os valores da tabela foram expressos em média \pm SEM

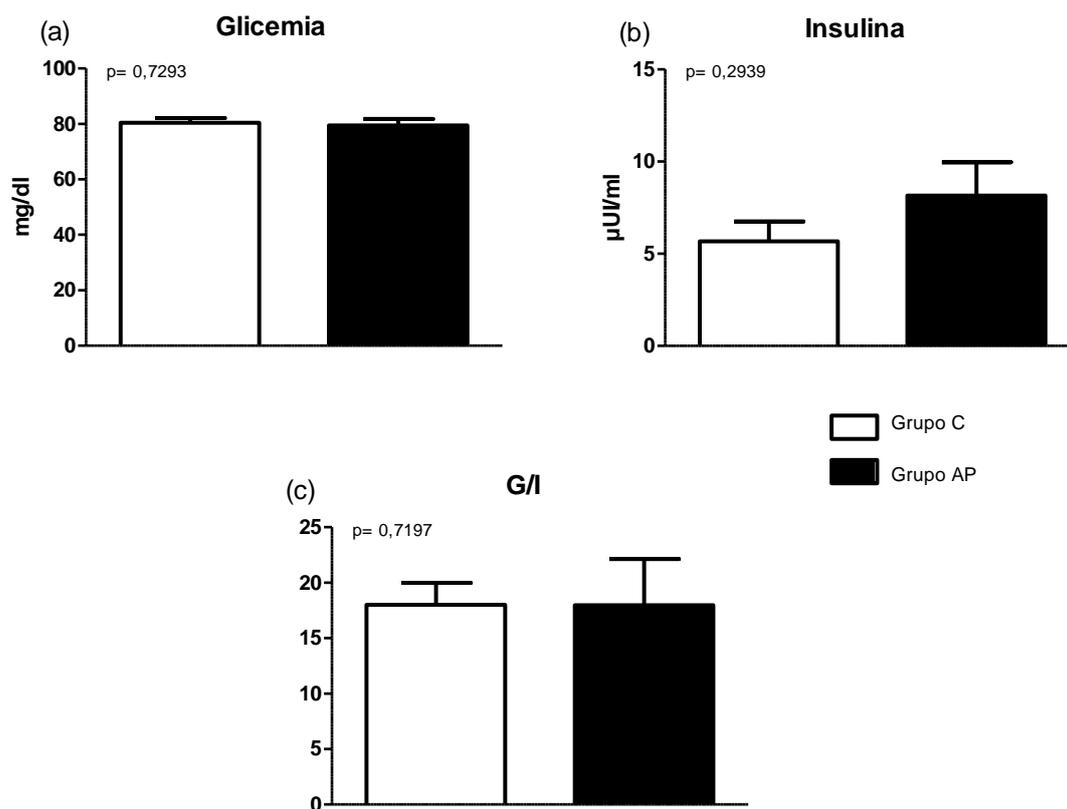


Figura 15- Perfil glicêmico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP), São Carlos, SP, Brasil, 2015. (a) Valores de glicemia em jejum (mg/dl) do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP). (média ± SEM), (b) Valores de insulina em jejum (µUI/ml) do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP). (média ± SEM), (c) Valores da relação glicemia/insulina (G/I) do grupo controle (C) e do grupo adrenarca precoce (AP). (média ± SEM).

A média ± SEM e o valor de p correspondente à comparação da CT, LDL, HDL e TG dos grupos C e AP estão representadas na tabela 11 e figura 16 (apêndices R, S, T e U) respectivamente. Houve diferença significativa entre os grupos em relação ao TG (*p= 0,0233). A categorização dos valores mostrou que CT ≥ 170 mg/dl ocorreu em 40% (n=6) do grupo C *versus* 6,7% (n=1) do grupo AP. Valores de LDL ≥ 130 mg/dl foram encontrados em 6,7% (n=1) do grupo C *versus* 0% do grupo AP, o HDL < 45 em 33,3% (n=5) do grupo C *versus* 20% (n=3) do grupo AP e os valores de TG > 130 mg/dl em 25% (n=3) do grupo C *versus* 7,1% (n=1) do grupo AP. Dos 15 indivíduos de cada grupo, 3 crianças do grupo C e 1 criança do grupo AP não realizaram o exame de TG.

Tabela 11- Perfil lipídico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil.

	Grupo C (n=15)	Grupo AP (n=15)	P
Colesterol total (mg/dl)	158 ± 7,4	144 ± 6,3	0,1876
LDL (mg/dl)	87 ± 8,0	79 ± 4,5	0,4101
HDL (mg/dl)	46 ± 1,9	48 ± 1,5	0,4768
Triglicerídeos (mg/dl)	99 ± 14,8	68 ± 9,1	0,0233*

Os valores da tabela foram expressos em média ± SEM

**Valores estatisticamente significativo*

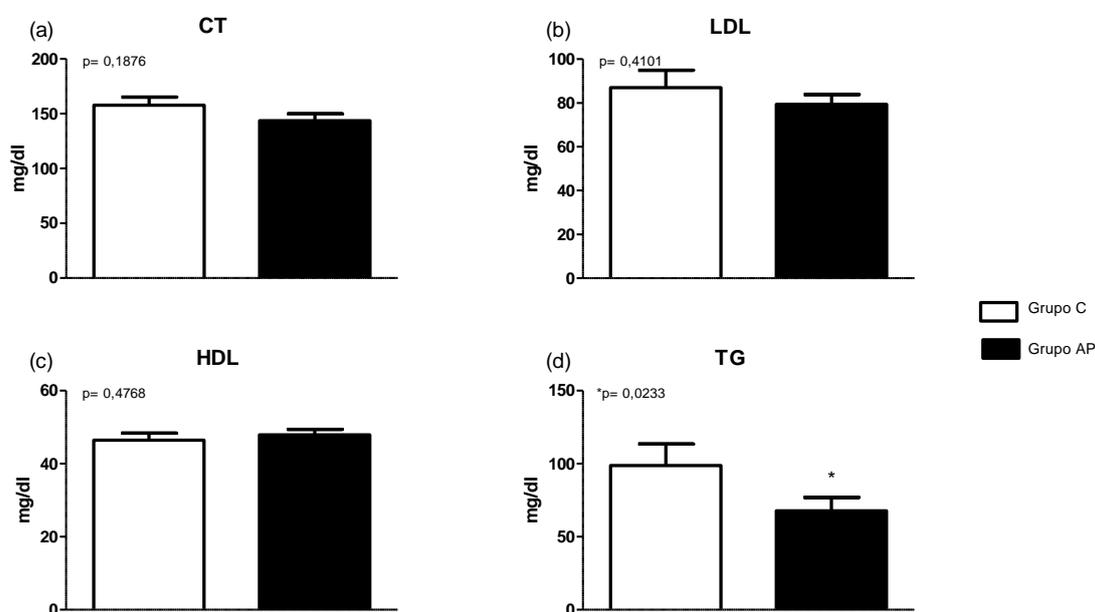


Figura 16- Perfil lipídico dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015. (a)Valores de colesterol total (CT) (mg/dl) do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM), (b) Valores da fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) (mg/dl) do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM), (c) Valores da fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (mg/dl) do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM), (d) Valores da triglicerídeos (TG) (mg/dl) do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). (média ± SEM).

Valores de CT foram classificados individualmente segundo a SBP (2006) e estão representados na figura 17.

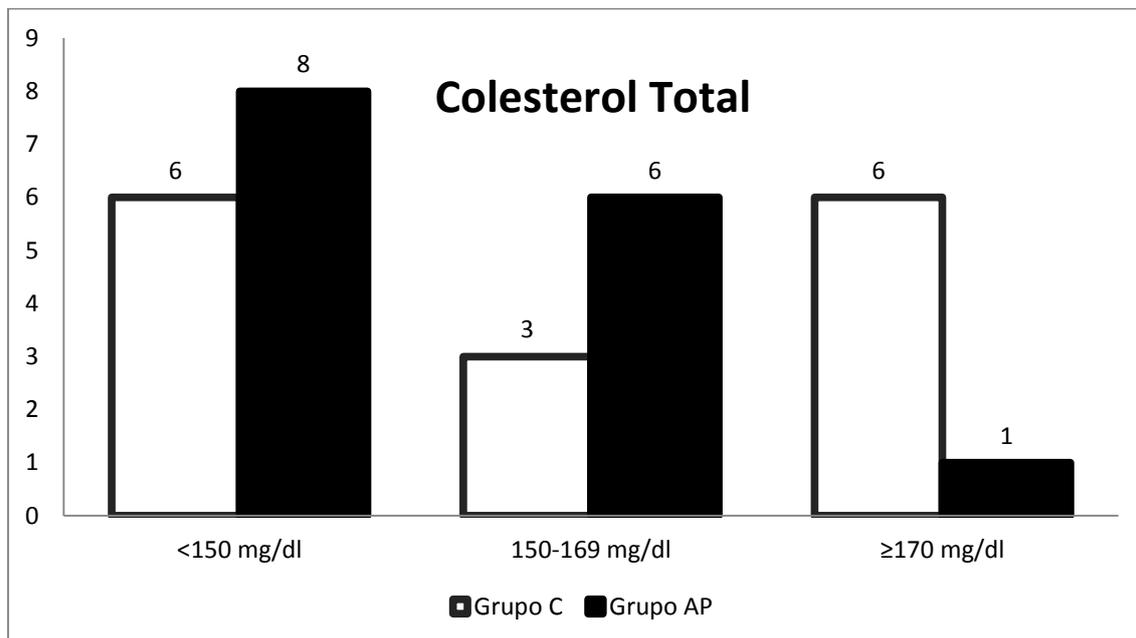


Figura 17 - Distribuição dos indivíduos do grupo controle (C) (n=15) e do grupo adrenaarca precoce (AP) (n=15) segundo valores de colesterol total (CT) (mg/dl). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

A média \pm SEM e o valor de p correspondente à comparação da irisina dos grupos C e AP estão representadas na tabela 12 e figura 18 (apêndice V) respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro.

Tabela 12- Valores de irisina (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=10)	Grupo AP (n=13)	P
Irisina (ng/ml)	16,1 \pm 1,3	17,3 \pm 1,7	0,5880

Os valores da tabela foram expressos em média \pm SEM

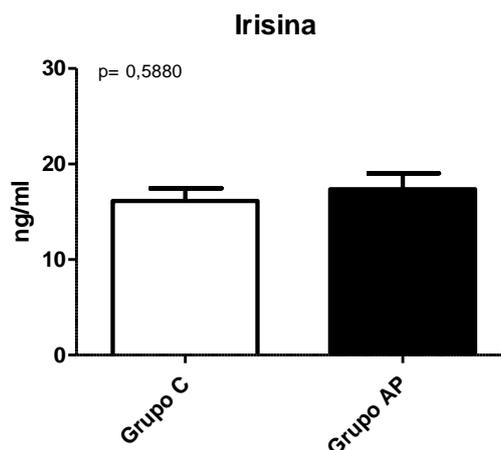


Figura 18 – Valores de irisina (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). (média \pm SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

A média \pm SEM e o valor de p correspondente à comparação da vitamina D dos grupos C e AP estão representadas na tabela 13 e figura 19 (apêndice X) respectivamente. Houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro (*p= 0,0307). A análise mostrou que valores de vitamina D < 20ng/ml foram encontrados em 7,1% (n=1) do grupo C *versus* 0% do grupo AP, vitamina D entre 21ng/ml e 29ng/ml, em 80,0% (n=12) do grupo C *versus* 57,1% (n=8) do grupo AP e vitamina D > 30ng/ml foram encontrados em 7,1% do grupo C (n=1) *versus* 38,4% do grupo AP.

Tabela 13- Valores de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

	Grupo C (n=14)	Grupo AP (n=13)	P
Vitamina D (ng/ml)	26,0 \pm 0,9	30,2 \pm 1,6	0,0307*

Os valores da tabela foram expressos em média \pm SEM

**Valores estatisticamente significativo*

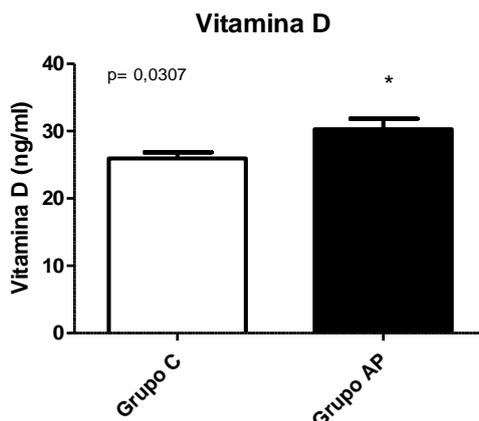


Figura 19 – Valores de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaça precoce (AP). (média ± SEM). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

A média ± SEM de DHEA-S referente ao grupo C foi $24,1 \pm 6,0$ ($\mu\text{g/dl}$) em comparação ao grupo AP $78,3 \pm 5,9$ ($\mu\text{g/dl}$) (apêndice Z). Houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro (* $p= 0,0002$). A média ± SEM de 17OHP referente ao grupo C foi $0,72 \pm 0,12$ (ng/ml) em comparação ao grupo AP $1,02 \pm 0,13$ (ng/ml) (apêndice W) e não houve diferença significativa entre os grupos em relação a esse parâmetro ($p= 0,1354$).

5.3.1. Correlação entre as variáveis

A variável e dado antropométrico dos indivíduos do grupo C, que mais se correlacionou com a irisina foi a CA ($r= 0,4693$) e estão representados nas figuras 20 e 21. Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

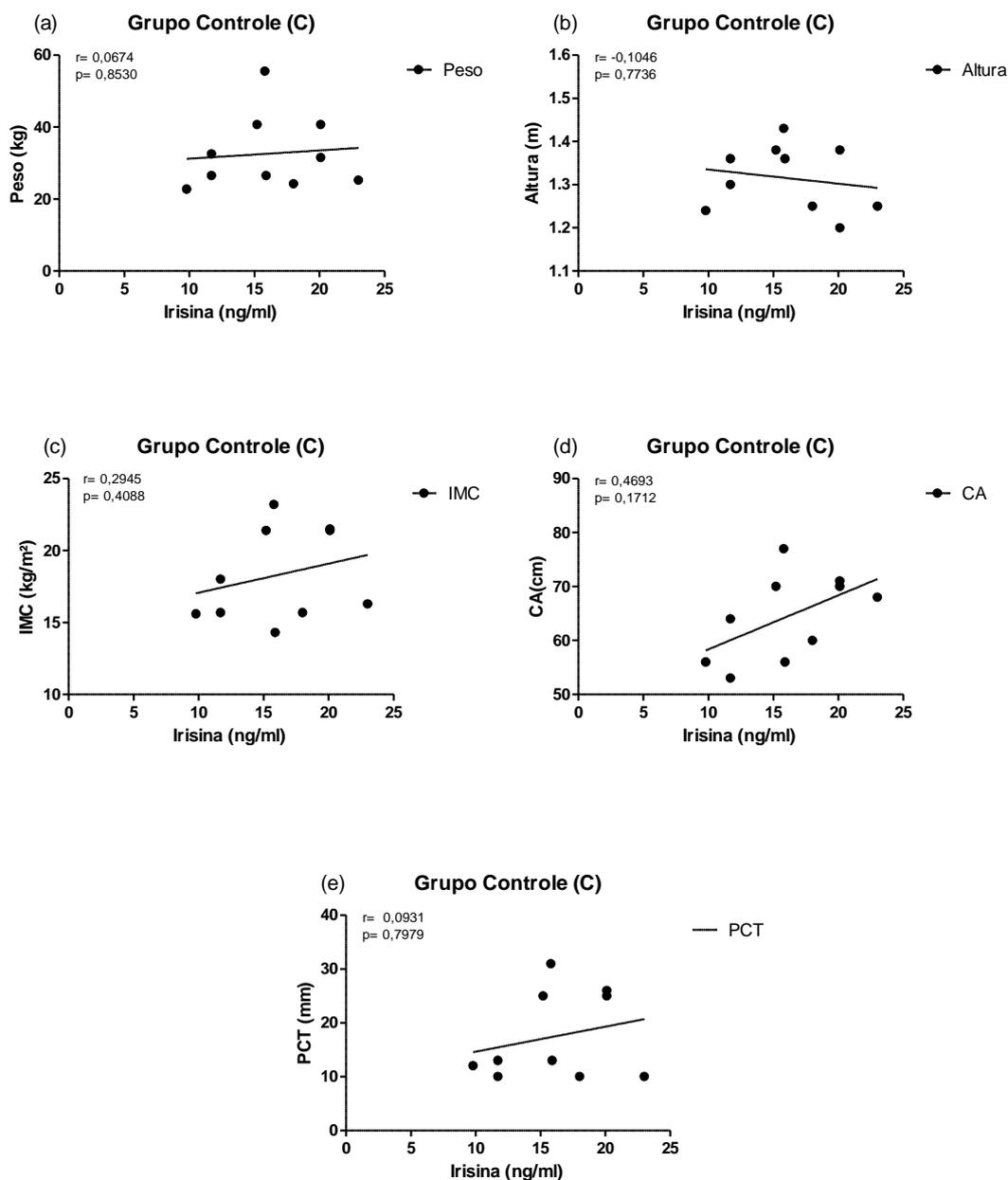


Figura 20- Correlação entre irisina e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre irisina e peso ($r = 0,0674$ e $p = 0,8530$), (b) Correlação entre irisina e altura ($r = -0,1046$ e $p = 0,7736$), (c) Correlação entre irisina e índice de massa corporal (IMC) ($r = 0,2945$ e $p = 0,4088$), (d) Correlação entre irisina e circunferência abdominal (CA) ($r = 0,4693$ e $p = 0,1712$) e (e) Correlação entre irisina e espessura da prega cutânea tricípita (PCT) ($r = 0,0931$ e $p = 0,7979$).

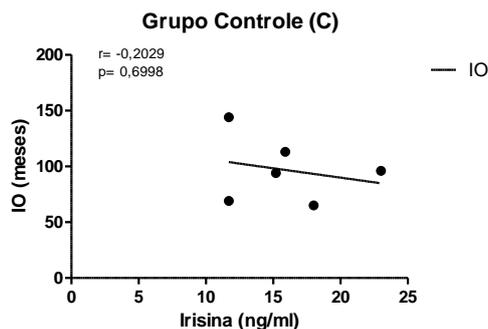


Figura 21- Correlação entre irisina e idade óssea (IO) entre os indivíduos do grupo controle (C) ($r = -0,2029$ e $p = 0,6998$).

Os dados hormonais e metabólicos dos indivíduos do grupo C, que mais se correlacionaram com a irisina foram: G/I ($r = -0,5915$), insulina ($r = 0,4830$), CT ($r = 0,3731$), glicemia ($r = -0,3519$) e estão representados nas figuras 22, 23 e 24. Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

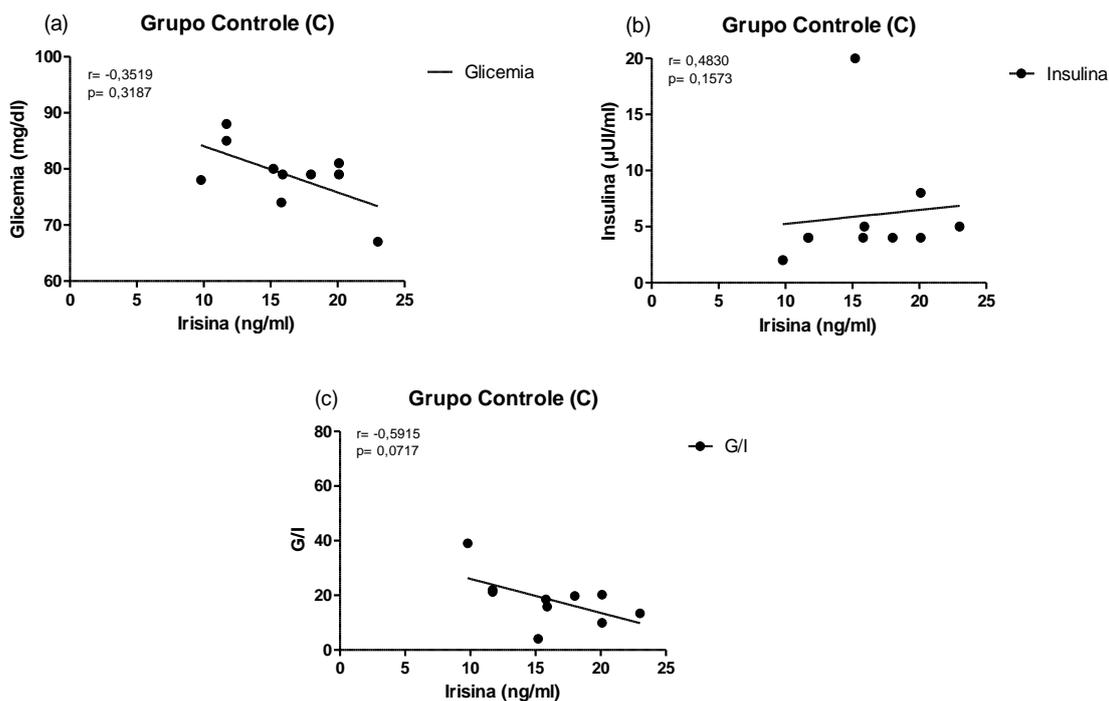


Figura 22- Correlação entre irisina e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre irisina e glicemia ($r = -0,3519$ e $p = 0,3187$), (b) Correlação entre irisina e insulina ($r = 0,4830$ e $p = 0,1573$) e (c) Correlação entre irisina e relação glicemia/insulina (G/I) ($r = -0,5915$ e $p = 0,0717$).

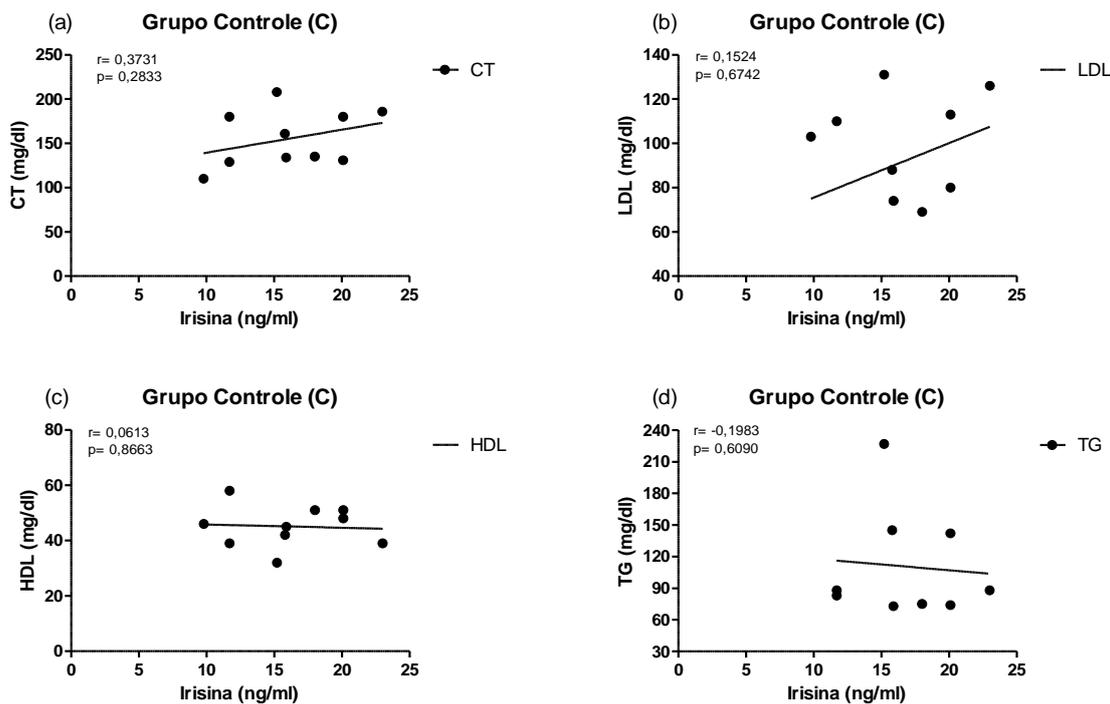


Figura 23- Correlação entre irisina e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre irisina e colesterol total (CT) ($r = 0,3731$ e $p = 0,2833$), (b) Correlação entre irisina e fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($r = 0,1524$ e $p = 0,6742$), (c) Correlação entre irisina e fração lipoproteína de alta densidade (HDL) ($r = 0,0613$ e $p = 0,8663$) e (d) Correlação entre irisina e triglicerídeos (TG) ($r = -0,1983$ e $p = 0,6090$).

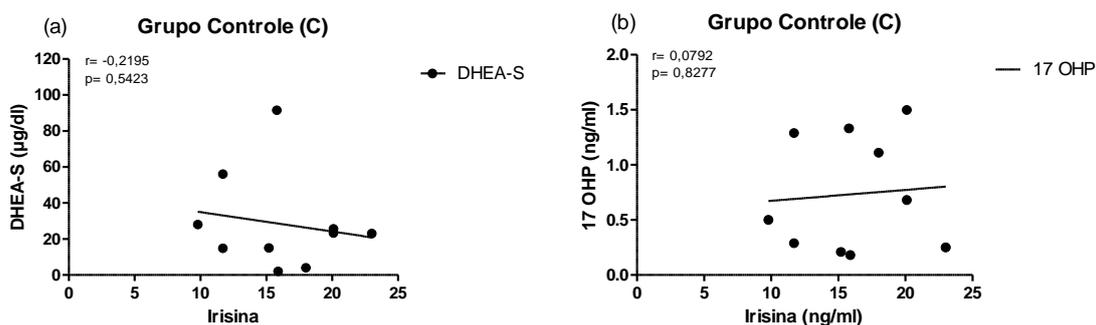


Figura 24- Correlação entre irisina e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre irisina e dehidroepiandrosterona (DHEA-S) entre os indivíduos do grupo controle ($r = -0,2195$ e $p = 0,5423$), (b) Correlação entre irisina e 17-hidroxiprogesterona (17OHP) entre os indivíduos do grupo controle ($r = 0,0792$ e $p = 0,8277$).

Os dados antropométricos dos indivíduos do grupo AP (figuras 25 e 26) que mais se correlacionaram com a irisina foram: CA ($r = -0,5007$), PCT ($r = -0,4709$) e altura ($r = -0,4315$). Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

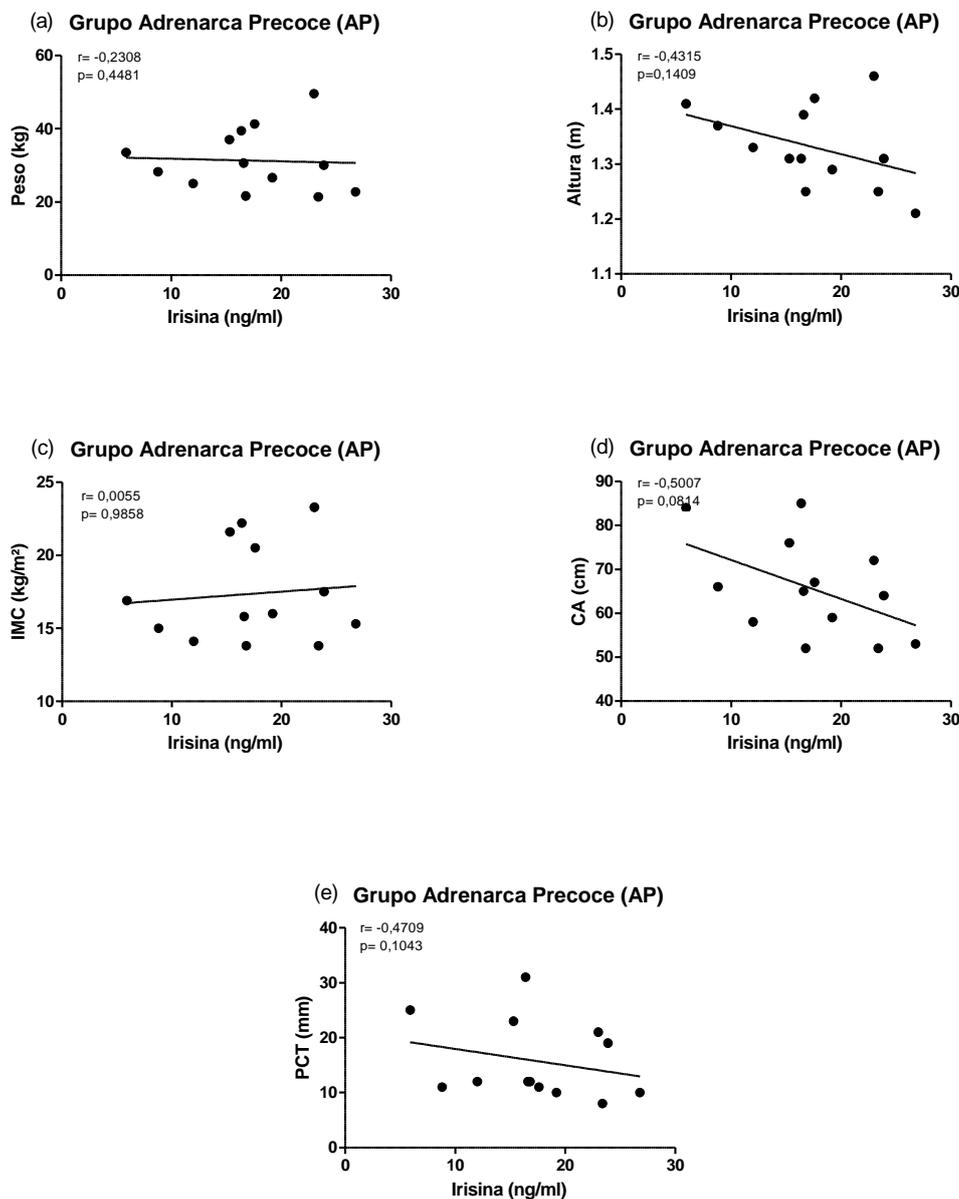


Figura 25– Correlação entre irisina e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre irisina e peso ($r = -0,2308$ e $p = 0,4481$), (b) Correlação entre irisina e altura ($r = -0,4315$ e $p = 0,1409$), (c) Correlação entre irisina e índice de massa corporal (IMC) ($r = 0,0055$ e $p = 0,9858$), (d) Correlação entre irisina e circunferência abdominal (CA) ($r = -0,5007$ e $p = 0,0814$) e (e) Correlação entre irisina e espessura de prega cutânea tricípital (PCT) ($r = -0,4709$ e $p = 0,1043$).

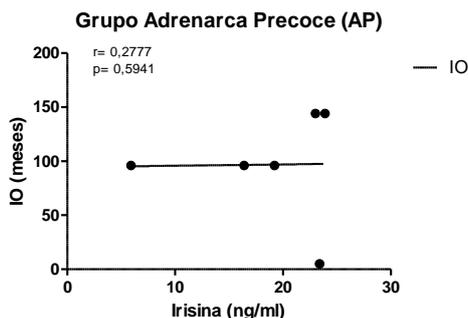


Figura 26- Correlação entre irisina e idade óssea (IO) entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP) ($r = 0,2777$ e $p = 0,5941$).

Os dados hormonais e metabólicos dos indivíduos do grupo AP (figuras 27, 28 e 29) que mais se correlacionaram com a irisina foram: G/I ($r = -0,7033$), TG ($r = 0,6434$), 17OHP ($r = 0,6014$), insulina ($r = 0,5998$) e LDL ($r = 0,5620$). Houve significância estatística nos parâmetros LDL ($*p = 0,0456$), 17OHP ($*p = 0,0386$), insulina ($*p = 0,0302$), TG ($*p = 0,0240$) e G/I ($*p = 0,0073$).

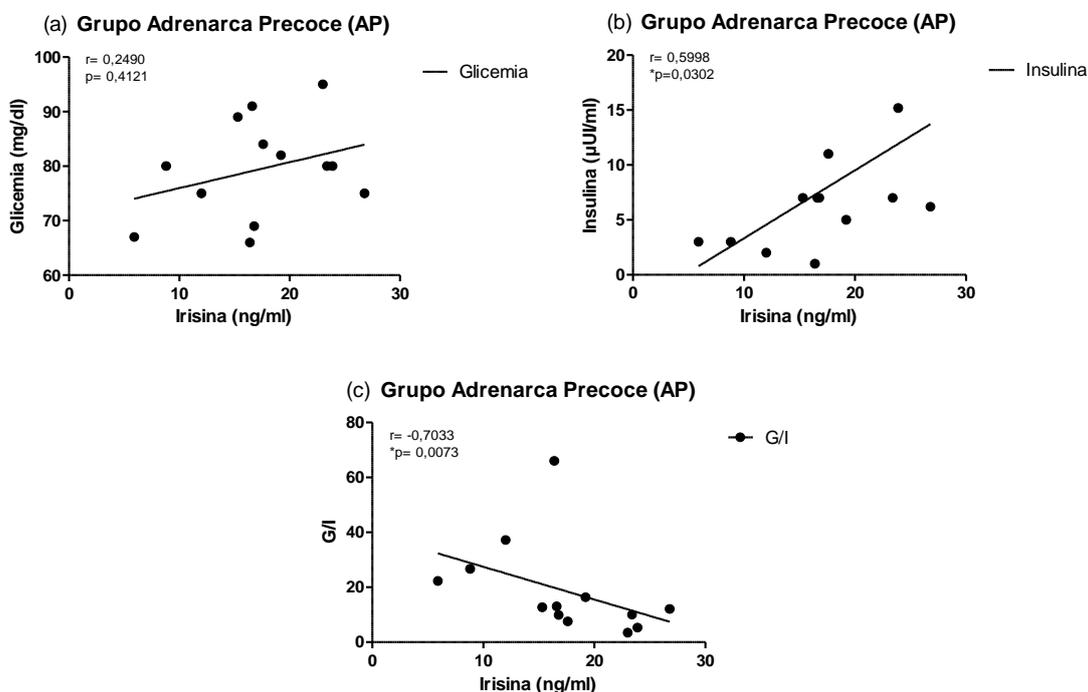


Figura 27- Correlação entre irisina e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre irisina e glicemia ($r = 0,2490$ e $p = 0,4121$), (b) Correlação entre irisina e insulina ($r = 0,5998$ e $*p = 0,0302$) e (c) Correlação entre irisina e relação glicemia/insulina (G/I) ($r = -0,7033$ e $*p = 0,0073$).

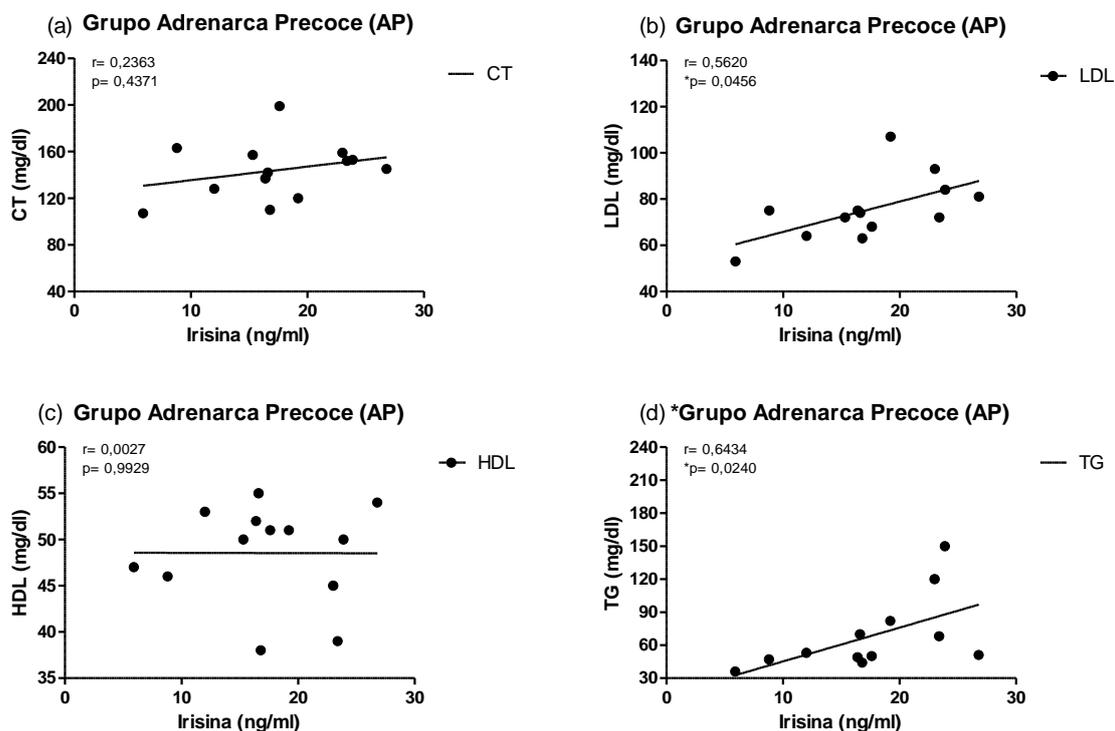


Figura 28– Correlação entre irisina e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre irisina e colesterol total (CT) ($r = 0,2363$ e $p = 0,4371$), (b) Correlação entre irisina e fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($r = 0,5620$ e $*p = 0,0456$), (c) Correlação entre irisina e fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (AP) ($r = 0,0027$ e $p = 0,9929$) e (d) Correlação entre irisina e triglicerídeos (TG) ($r = 0,6434$ e $*p = 0,0240$).

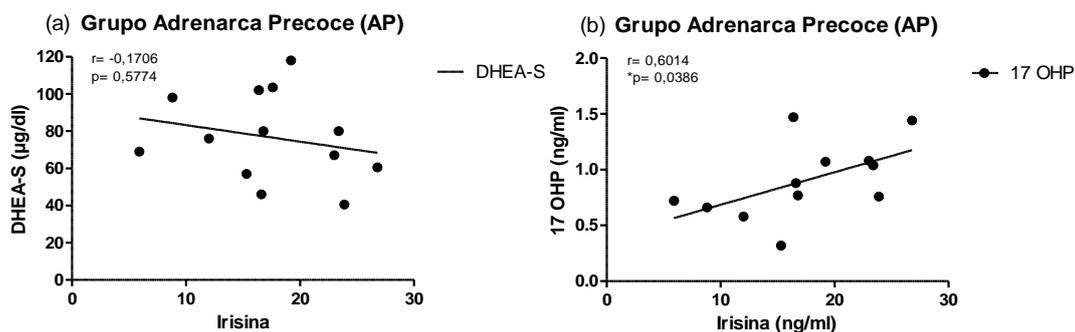


Figura 29 – Correlação entre irisina e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre irisina e dehidroepiandrosterona (DHEA-S) entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP) ($r = -0,1706$ e $p = 0,5774$) e (b) Correlação entre irisina e 17-hidroxi progesterona (17OHP) entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP) ($r = 0,6014$ e $*p = 0,0386$).

Não houve dado antropométrico dos indivíduos do grupo C (figuras 30 e 31) que se correlacionou com a vitamina D. Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

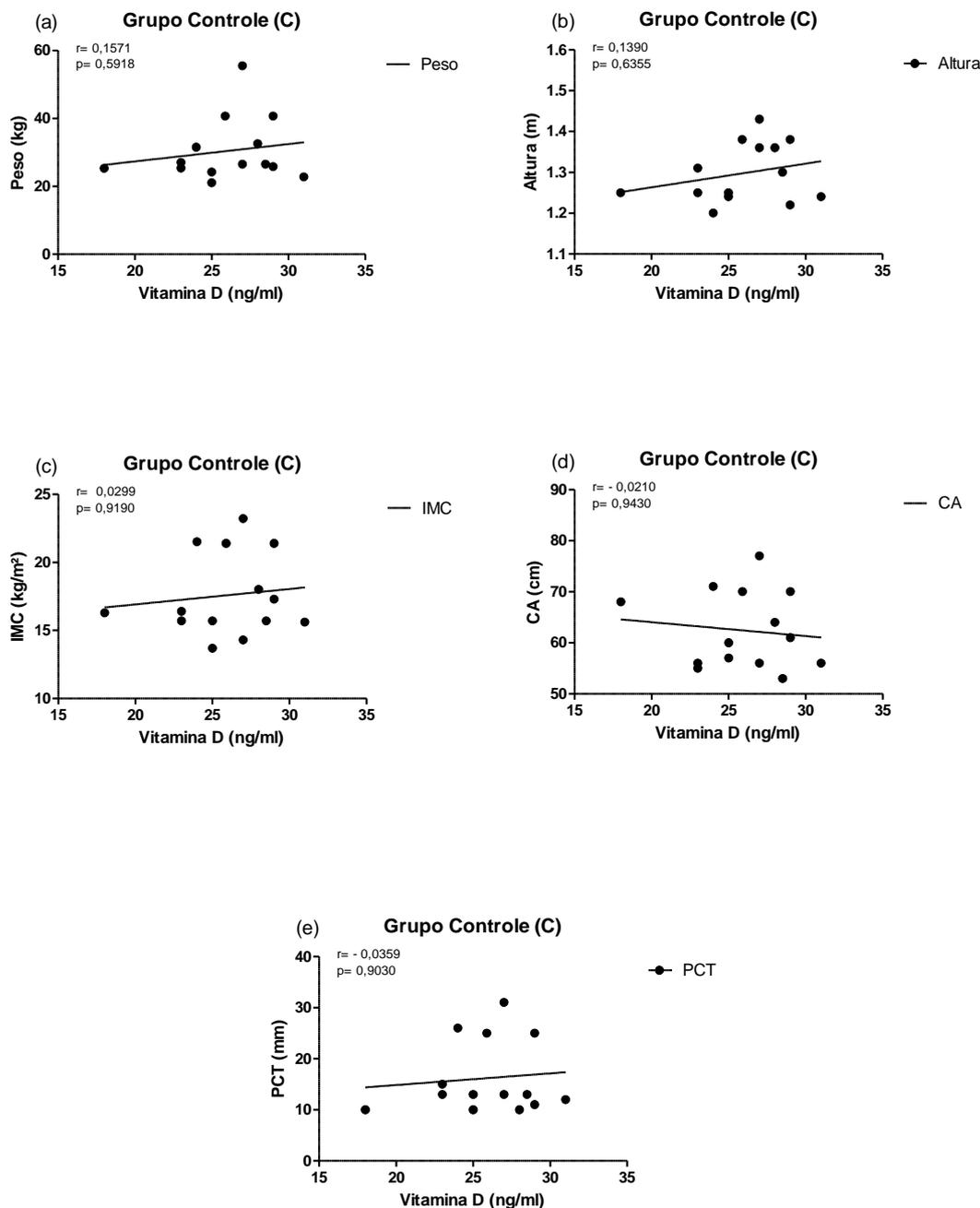


Figura 30– Correlação entre vitamina D e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre vitamina D e peso ($r = 0,1571$ e $p = 0,5918$), (b) Correlação entre vitamina D e altura ($r = 0,1390$ e $p = 0,6355$), (c) Correlação entre vitamina D e índice de massa corporal (IMC) ($r = 0,0299$ e $p = 0,9190$), (d) Correlação entre vitamina D e circunferência abdominal (CA) ($r = -0,0210$ e $p = 0,9430$) e (e) Correlação entre vitamina D e espessura de prega cutânea tricípital (PCT) ($r = -0,0359$ e $p = 0,9030$).

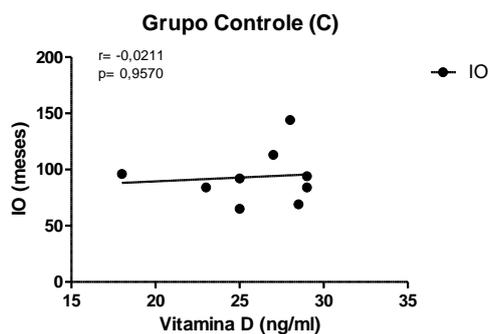


Figura 31- Correlação entre vitamina D e idade óssea (IO) ($r = -0,0211$ e $p = 0,9570$) entre os indivíduos do grupo controle (C).

Os dados hormonais e metabólicos dos indivíduos do grupo C (figuras 32, 33, 34 e 35) que mais se correlacionaram com a vitamina D foram: irisina ($r = -0,9358$), DHEA-S ($r = 0,4172$), TG ($r = 0,3661$) e CT ($r = -0,3492$). Houve significância estatística no parâmetro irisina ($***p < 0,001$).

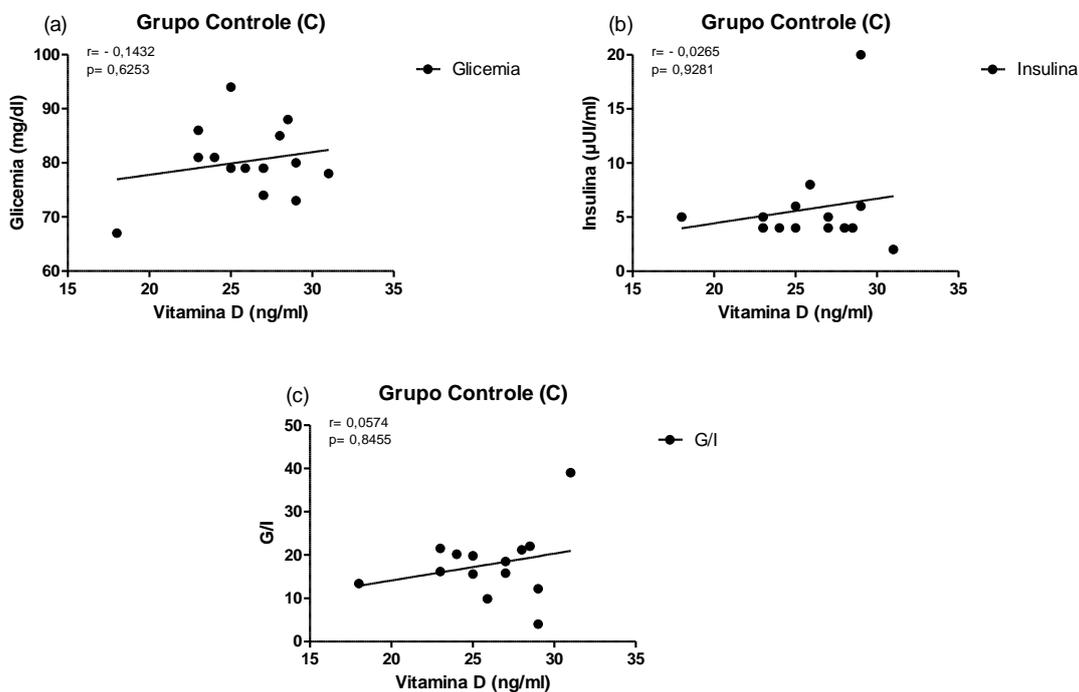


Figura 32- Correlação entre vitamina D e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre vitamina D e glicemia ($r = -0,1432$ e $p = 0,6253$), (b) Correlação entre vitamina D e insulina ($r = -0,0265$ e $p = 0,9281$) e (c) Correlação entre vitamina D e relação glicemia/insulina (G/I) ($r = 0,0574$ e $p = 0,8455$).

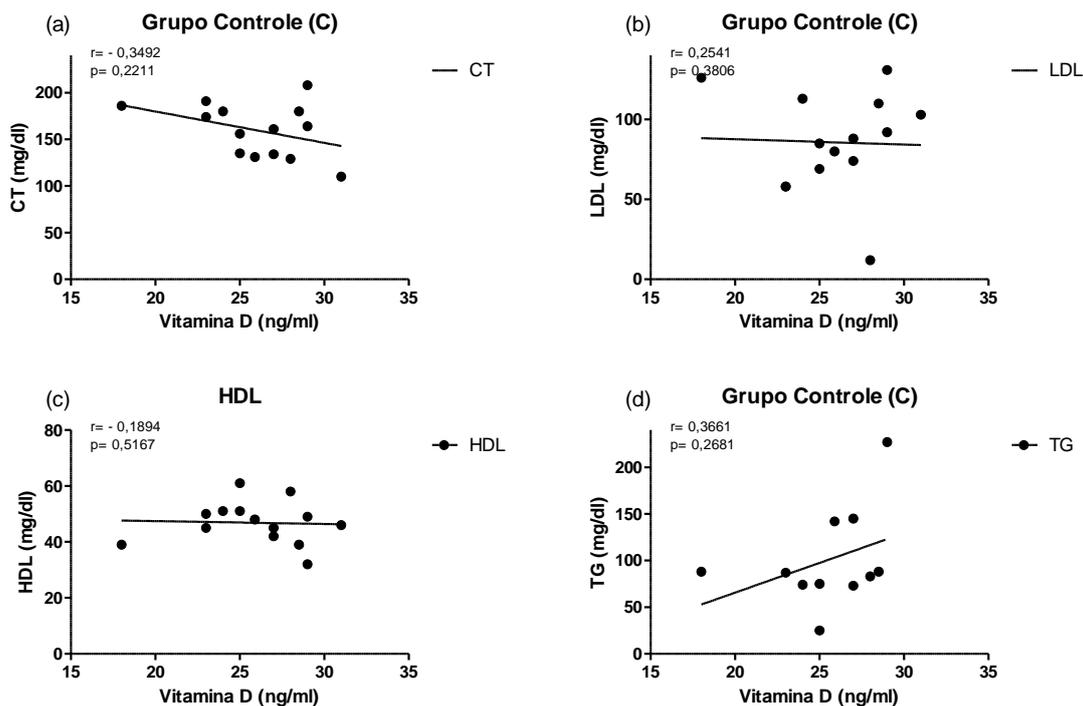


Figura 33– Correlação entre vitamina D e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre vitamina D e colesterol total (CT) ($r = -0,3492$ e $p = 0,2211$), (b) Correlação entre vitamina D e fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($r = 0,2541$ e $p = 0,3806$), (c) Correlação entre vitamina D e fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (AP) ($r = -0,1894$ e $p = 0,5167$) e (d) Correlação entre vitamina D e triglicerídeos (TG) ($r = 0,3661$ e $p = 0,2681$).

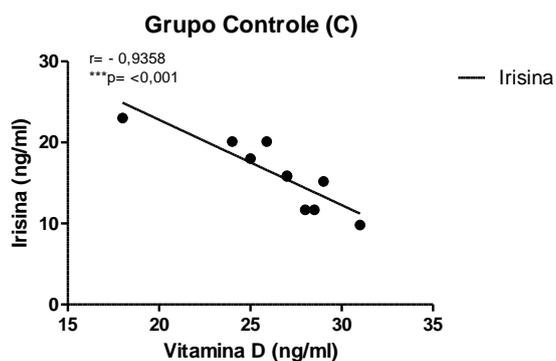


Figura 34– Correlação entre vitamina D e irisina entre os indivíduos do grupo controle (C) ($r = -0,9358$ e $***p < 0,001$).

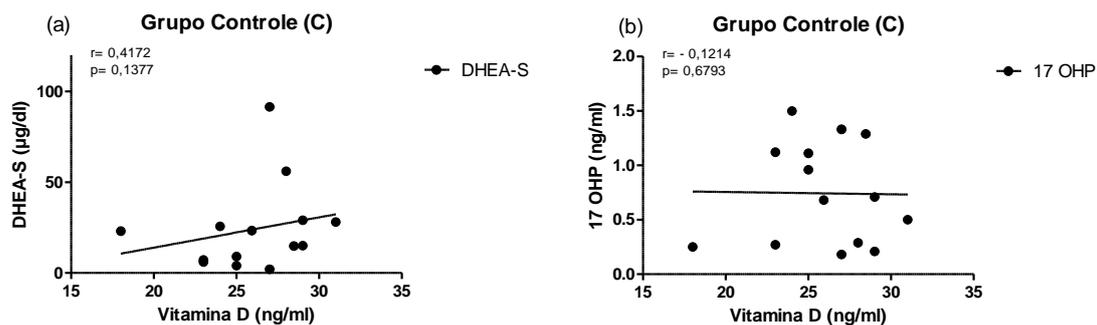


Figura 35 – Correlação entre vitamina D e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo controle (C). (a) Correlação entre vitamina D e dehidroepiandrosterona (DHEA-S) ($r = 0,4172$ e $p = 0,1377$) e (b) Correlação entre vitamina D e 17-hidroxiprogesterona (17OHP) ($r = -0,1214$ e $p = 0,6793$).

A variável e dado antropométrico dos indivíduos do grupo AP (figuras 36 e 37), que mais se correlacionou com a vitamina D foi a IO ($r = -0,5801$). Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

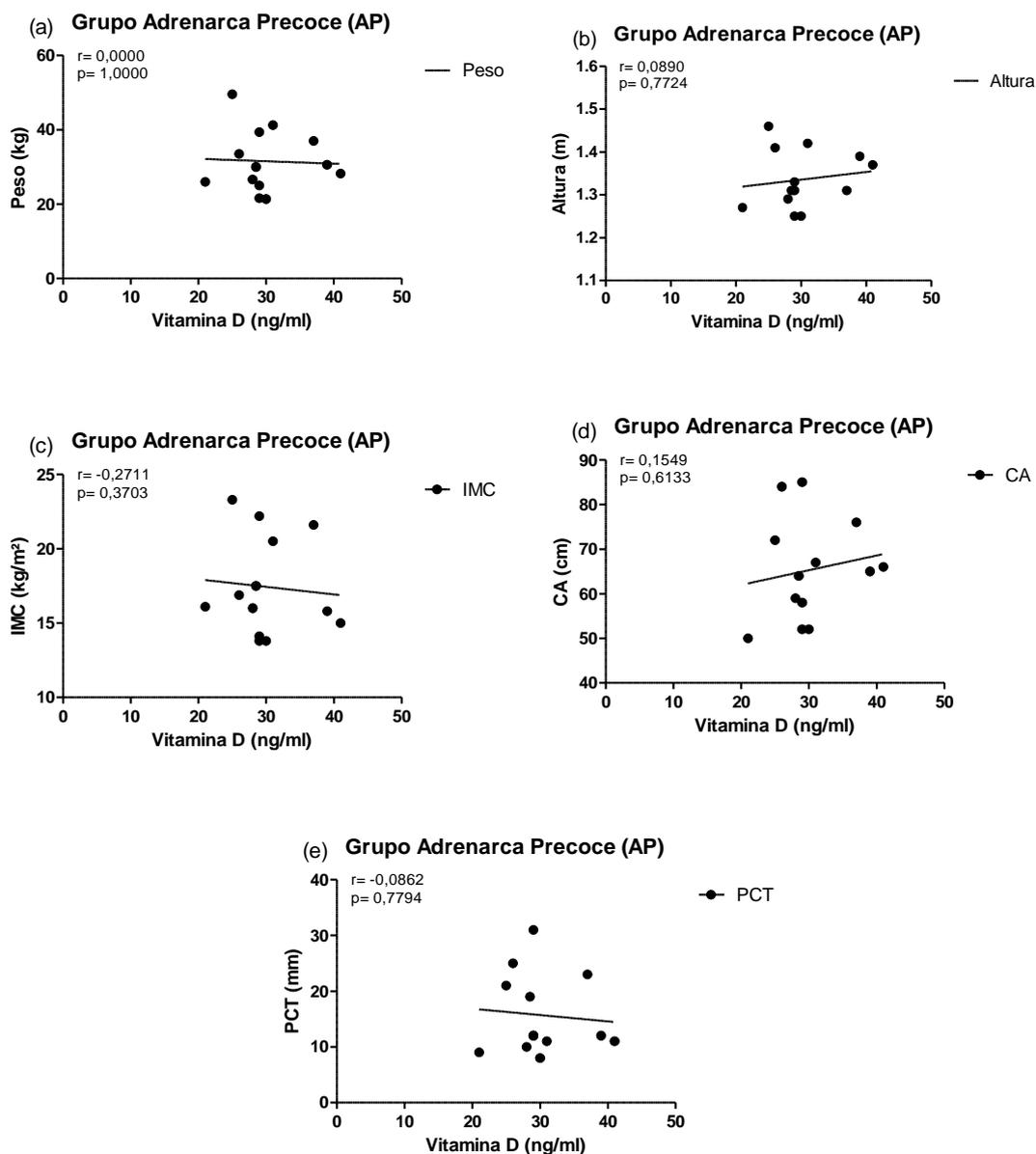


Figura 36– Correlação entre vitamina D e dados antropométricos entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre vitamina D e peso ($r = 0,0000$ e $p = 1,0000$), (b) Correlação entre vitamina D e altura ($r = 0,0890$ e $p = 0,7724$), (c) Correlação entre vitamina D e índice de massa corporal (IMC) ($r = -0,2711$ e $p = 0,3703$), (d) Correlação entre vitamina D e circunferência abdominal (CA) ($r = 0,1549$ e $p = 0,6133$) e (e) Correlação entre vitamina D e espessura de prega cutânea tricipital (PCT) ($r = -0,0862$ e $p = 0,7794$).

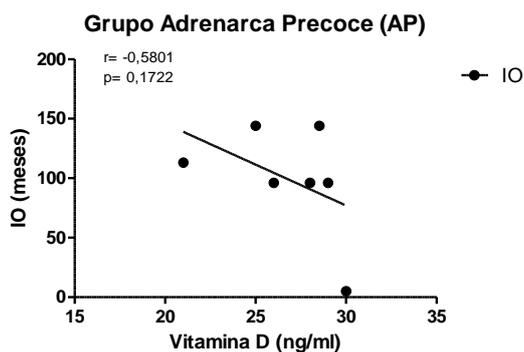


Figura 37- Correlação entre vitamina D e idade óssea (IO) ($r = -0,5801$ e $p = 0,1722$) entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP).

Os dados hormonais e metabólicos dos indivíduos do grupo AP (figuras 38,39,40,41) que mais se correlacionaram com a vitamina D foram: CT ($r = 0,5173$), TG ($r = -0,3873$), LDL ($r = -0,3435$) e 17OHP ($r = -0,3240$). Não houve significância estatística nas correlações analisadas.

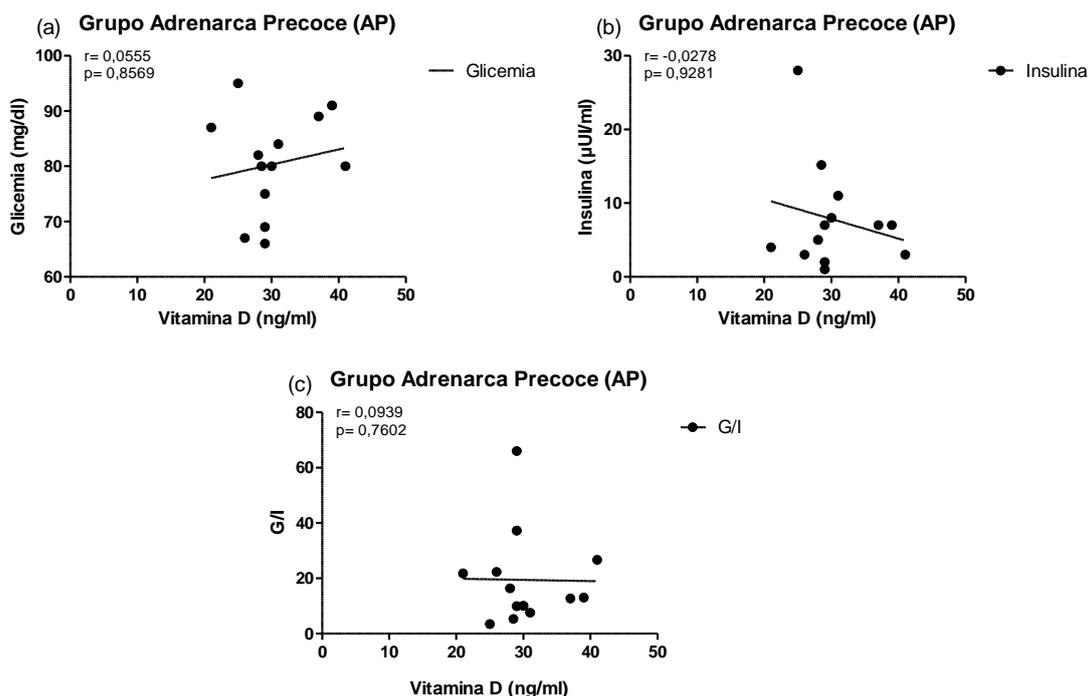


Figura 38– Correlação entre vitamina D e perfil glicêmico entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre vitamina D e glicemia ($r = 0,0555$ e $p = 0,8569$), (b) Correlação entre vitamina D e insulina ($r = -0,0278$ e $p = 0,9281$) e (c) Correlação entre vitamina D e relação glicemia/insulina (G/I) ($r = 0,0939$ e $p = 0,7602$).

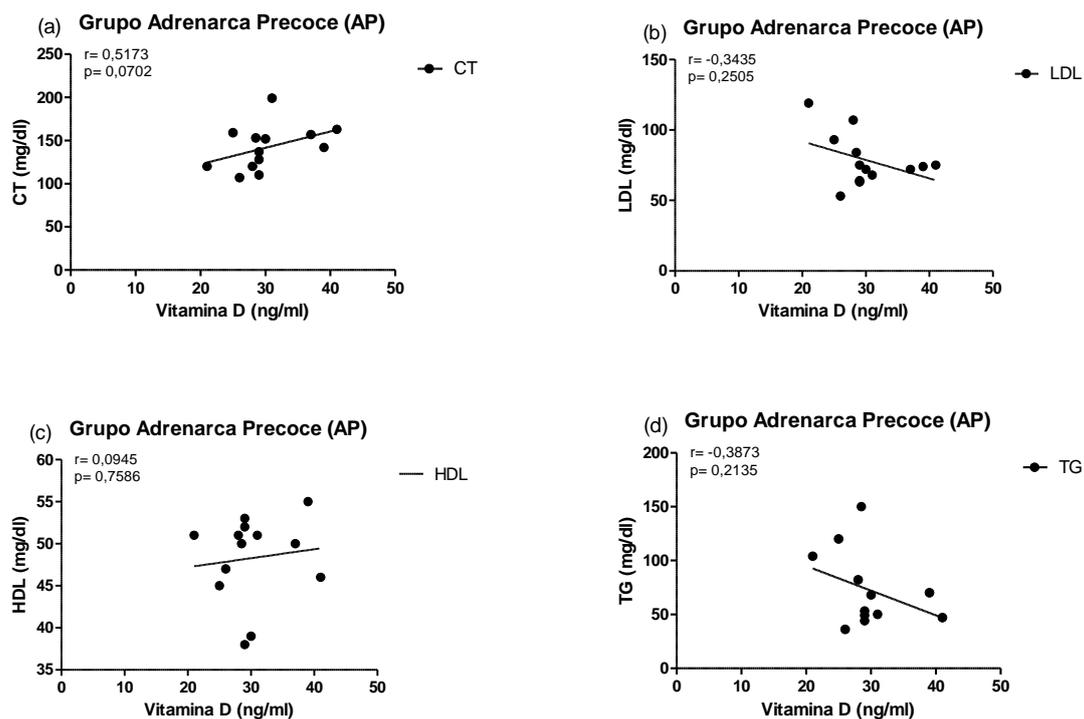


Figura 39- Correlação entre vitamina D e perfil lipídico entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre vitamina D e colesterol total (CT) ($r = 0,5173$ e $p = 0,0702$), (b) Correlação entre vitamina D e fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) ($r = -0,3435$ e $p = 0,2505$), (c) Correlação entre vitamina D e fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (AP) ($r = 0,0945$ e $p = 0,7586$) e (d) Correlação entre vitamina D e triglicerídeos (TG) ($r = -0,3873$ e $p = 0,2135$).

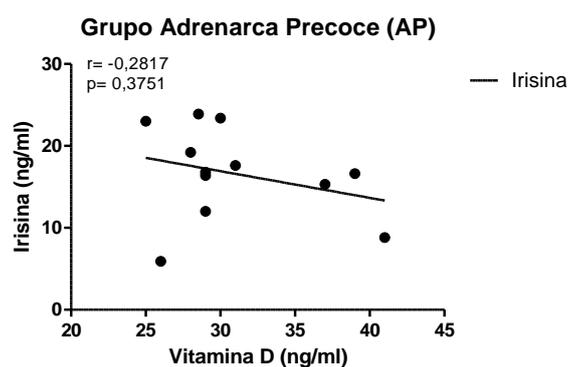


Figura 40- Correlação entre vitamina D e irisina entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP) ($r = -0,2817$ e $p = 0,3751$).

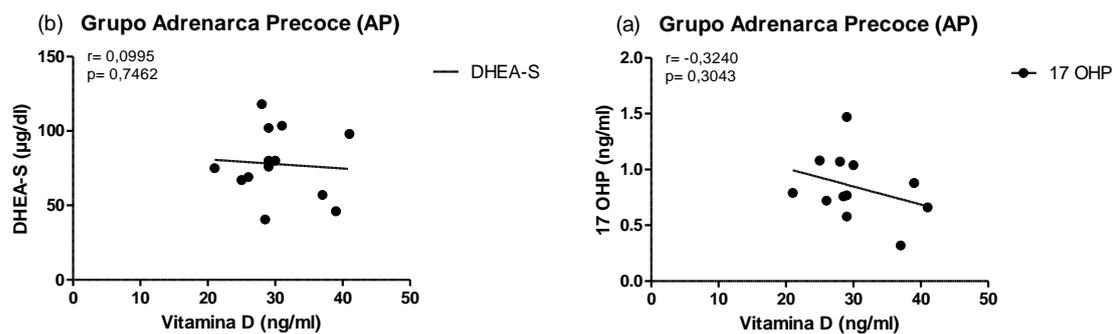


Figura 41– Correlação entre vitamina D e hormônios adrenais entre os indivíduos do grupo adrenarca precoce (AP). (a) Correlação entre vitamina D e dehidroepiandrosterona (DHEA-S) ($r = 0,0995$ e $p = 0,7462$) e (b) Correlação entre vitamina D e 17-hidroxiprogesterona (17OHP) ($r = -0,3240$ e $p = 0,3043$).

6. DISCUSSÃO

6.1. Antecedentes pessoais e familiares

O histórico familiar traz informações que visam caracterizar as possíveis influências genéticas no desenvolvimento da AP. Dados do presente estudo evidenciaram que apenas em crianças do grupo AP foram relatados antecedentes familiares de AP, sugerindo que a presença desse evento na família pode elevar o risco da criança desenvolver essa patologia. A idade da menarca das mães ou irmãs também já foi descrita como um fator de risco para o aparecimento de AP, sugerindo uma influência da hereditariedade na cronologia de eventos da puberdade (SUDHA, 2011). No entanto, no presente estudo, não houve diferença significativa na idade da menarca das mães entre os grupos estudados.

Barker e colaboradores (1989) propuseram que a desnutrição na vida pré-natal pode levar a alterações metabólicas com posterior desenvolvimento de RI e SM. A nutrição gestacional inadequada reduz a oferta de nutrientes necessários ao desenvolvimento adequado do feto levando ao BPN (UTRIAINEN et al., 2009; FRANCIOTTI et al., 2010). Em crianças com AP, o BPN foi associado à maturação antecipada da zona reticular, determinando o início prematuro da adrenerca e o desenvolvimento de hiperinsulinemia, dislipidemia e hiperresponsividade dos ovários (IBÁÑEZ et al., 1998a; 2000; 2009a). Um estudo de coorte produzido por Ong e colaboradores (2004) reportaram correlação inversa entre peso ao nascer e níveis de androgênios, reforçando a associação, pois crianças com BPN desenvolveram maiores níveis de DHEA-S entre 6 e 8 anos (IBÁÑEZ et al., 1998a; 2000; 2003; GHIRRI et al., 2001). Por outro lado, no presente estudo, embora não tenha sido encontrada diferença significativa do PN em relação aos grupos estudados, a porcentagem de indivíduos BPN no grupo AP foi maior. Esses dados sugerem que pode haver ligação entre o PN e os androgênios, no entanto, o número reduzido de crianças que compuseram esse estudo é insuficiente para estabelecer tal associação. Os dados corroboram estudos anteriores em crianças com AP finlandesas (UTRIAINEN et al., 2009b) e em crianças brasileiras (FERRAN et al., 2011; SANTOS, 2011), no entanto, esses estudos não acharam associação de AP e maturação da glândula adrenal antecipada com o PN dos indivíduos.

6.2. Dados clínicos e antropométricos

A única variável que exibiu diferença significativa entre os grupos foi à idade. No entanto, isso não tem significado clínico, uma vez que o período limite considerado para pareamento efetivo entre os indivíduos com AP e seus controles foi de 0 a 12 meses e todas as diferenças de IO encontram-se neste intervalo.

A proporção de meninas *versus* meninos com AP na população estudada, de aproximadamente 1,6% de meninas acometidas *versus* 0,3% de meninos, confirma a maior prevalência da patologia em meninas, demonstrada previamente (MÄNTYSELKÄ et al., 2014). Em estudo de Mäntyselkä e colaboradores (2014) foi encontrada uma prevalência de 1,8% em meninos e 8,6% em meninas, no entanto, o estudo avaliou uma quantidade elevada de crianças em relação ao presente estudo. A maior prevalência de AP entre as meninas pode ser explicada pelo fato das meninas possuírem elevados índices de IMC em relação a meninos, o que pode levar a uma elevação de DHEA-S (MÄNTYSELKÄ et al., 2014). No presente estudo, apenas 4 crianças do sexo feminino eram obesas e o número reduzido de participantes com obesidade talvez tenha sido insuficiente para estabelecer a relação entre DHEA-S e IMC.

Por ter sido durante muito tempo considerada uma situação que não trazia prejuízos à saúde da criança e sem repercussões futuras, a AP não foi colocada em evidência como questão de saúde pública. Desse fator decorre o desconhecimento e a falta de informações de muitos profissionais do setor de saúde e principalmente dos pais e responsáveis das crianças que são acometidas por AP, o que justificaria a menor demanda de procura por atendimento para essa população nas USFs e UBSs. Ademais, a falta de conhecimento de pais e responsáveis a respeito do início da puberdade, especialmente do sexo masculino, faz com que a procura especializada nos serviços de saúde também diminua e, portanto, justifique o público de sexo masculino reduzido no presente estudo e a menor prevalência dessa patologia no ambulatório de especialidade pediátrica, em relação ao que era esperado pela sua prevalência (CAVALCANTE, 2012).

Foi observado que a distribuição étnica dos participantes desse estudo foi de encontro aos achados prévios (IDKOWIAK et al., 2011), em que as crianças afrodescendentes evidenciaram uma frequência maior que as caucasianas. Estudos

prévios demonstraram que crianças com AP são mais altas e mais pesadas que controles (OPPENHEIMER et al., 1995; VUGUIN et al., 2006; UTRIAINEN et al., 2007; 2009b; SONTAG-PADILLA et al., 2012; DE SALVO et al., 2013). Uma possível conversão do DHEA-S em andrógenos (e estrógenos) tem sido apontado como fator causal desses achados. Essa conversão altera o padrão de crescimento de forma transitória, acelerando a maturação óssea e o acúmulo de tecido adiposo, especialmente as crianças com AP obesas (UTRIAINEN et al., 2009b; SOPHER et al., 2011; SONTAG-PADILLA et al., 2012; CORVALÁN et al., 2013). As crianças do presente estudo, não apresentaram diferença de estatura, peso e IMC quando comparadas a controles, o que era esperado, pois os indivíduos desse estudo foram pareados por IMC. Os dados são consistentes com achados de Sopher e colaboradores (2011), que embora não tivessem evidenciado diferenças significativas entre crianças com AP não pareadas, identificaram uma tendência a médias elevadas de peso, altura e IMC em crianças com AP, reportando diferença média entre peso e altura próximos aos achados deste estudo.

Em indivíduos com avanço de IO, a previsão da altura final é reduzida em relação àqueles em que a IO corresponde à IC (IBÁÑEZ et al., 2009b). Evidências apontaram avanço da IO (> 1 ano) com maior frequência em crianças com AP em relação a seus controles (SONTAG-PADILLA et al., 2012), achado reforçado por um grande coorte de 427 crianças com AP que demonstrou avanço ósseo de 2 anos em mais de 30% dos indivíduos (DE SALVO et al., 2013). Os dados do presente estudo, não evidenciaram diferença significativa entre os grupos em relação à IO, no entanto o risco para avanço ósseo foi maior nas crianças com AP. Semelhantes achados foram encontrados em um estudo de Sopher e colaboradores (2011), quando ajustados pelo peso, apenas crianças com AP obesas apresentaram IO avançada significativa em relação ao grupo com AP não obesas. Os dados reforçam a hipótese de que a obesidade é o preditor principal do avanço ósseo. A frequência de mais da metade dos indivíduos com avanço ósseo no grupo AP do presente estudo, alerta para o risco de perda estatural final nessas crianças que, desta forma, devem ser acompanhadas regularmente até o término de seu crescimento.

Inicialmente, meninas catalãs com AP exibiram médias elevadas de CA em relação a seus controles, que se mantiveram aumentadas até os estágios finais da puberdade (IBÁÑEZ et al., 2003). Esses dados sugeriram correlação positiva da CA com o DHEA-S e AP confirmados por estudos subsequentes (CORVALÁN et al., 2013;

CEBECI; TAS, 2015; WILLIAMS et al., 2015). Outros estudos, porém, não encontraram aumento significativo de CA em crianças com AP (UÇAR et al., 2013; WILLIAMS et al., 2015). Embora o percentual de gordura visceral seja significativamente maior nas crianças com AP, o padrão de distribuição de gordura é influenciado diretamente pela etnia e hábitos alimentares (STAIANO; KATMARZYK, 2012; NURUL-FADHILAH et al., 2013). Em consonância com os achados anteriores o presente estudo não encontrou diferença significativa entre os grupos em relação a CA, mas os indivíduos com AP exibiram maior frequência de valores de CA acima do percentil 90. Dessa forma, crianças com AP podem constituir um grupo de risco para desenvolver DCV e alterações negativas relacionadas ao perfil lipídico. O sobrepeso ou excesso de peso e especialmente a gordura localizada na cavidade abdominal exibem correlação positiva com fatores determinantes para o risco de DCV, como aumento do TG, redução dos níveis de HDL e elevação da pressão arterial na idade adulta (GUEDES; GUEDES, 1998; VALERIO et al., 2006). Adicionalmente estudos mostram que a presença desses fatores concomitantes resulta em uma frequência de aproximadamente de 31% de SM nos sexos feminino e masculino, particularmente em indivíduos com sobrepeso e obesidade que possuem maiores valores de CA (VALERIO et al., 2006).

A espessura da PCT tem sido uma medida eficiente para avaliar os valores de adiposidade corporal, por ser rápido, barato e de fácil acesso (ZAMBON et al., 2003). As crianças desse estudo que foram avaliadas quanto à espessura de PCT não expressaram valores significativamente diferentes entre os grupos AP e C. O único estudo encontrado que teve como objetivo investigar a relação de espessura da PCT em crianças com AP foi produzido por Žukauskaitė e colaboradores (2005). Foram avaliadas 1231 crianças escolares pré-púberes, púberes, com adrenarca isolada e telarca precoce isolada. As medidas de pregas cutânea subescapular e tricípital foram significativamente maiores em meninas com adrenarca isolada do que em crianças pré-púberes, no entanto, não houve pareamento dos indivíduos desse estudo por IMC, diferente do presente estudo.

Estudos que observaram valores superiores de PAD e PAS em crianças com AP já foram descritos na literatura e mostram que crianças com AP tem maior probabilidade de desenvolver pressão arterial elevada na vida adulta, quando comparadas a indivíduos controles (IBÁÑEZ et al., 1998b; GÜVEN et al., 2005;

UTRIAINEN et al., 2013). Teixeira e colaboradores (2004) concordam com os achados do presente estudo, ao evidenciar médias estatisticamente iguais de PAD e PAS entre grupos controle e AP. Ademais, os indivíduos do grupo C e AP nesse estudo, não tinham PAS e PAD acima do percentil 90 para idade e estatura, sugerindo que não há ligação de AP com o aumento de PAS e PAD nessa faixa etária e que o risco aumentado para hipertensão possa se manifestar apenas na idade adulta. Nesse sentido, no estudo de Mathew e colaboradores (2012) também não foram encontradas diferenças entre crianças com AP e controles saudáveis ao se avaliar o diâmetro da artéria carótida, outro indicador de risco associado a DCV.

6.3. Perfil hormonal e metabólico

Em relação às variáveis hormonais e metabólicas analisadas, TG e 25(OH)D foram os únicos parâmetros que mostraram diferença significativa entre os grupos, com médias menores de TG e maiores de 25(OH)D no grupo AP. Os valores de DHEA-S maiores observados no grupo AP, eram previstos pelos critérios de inclusão para pacientes com AP. A análise dos dados também mostrou maior porcentagem de hiperinsulinemia e RI em crianças com AP quando comparadas a seus controles. Os métodos utilizados por diferentes laboratórios para avaliar a vitamina D foram similares e utilizaram os mesmos valores de referência, o que reduz a possibilidade de viés na apresentação desses resultados.

Hiperinsulinemia tem sido sugerida na origem de eventos como AP e SOP e já foi demonstrado que fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II) têm a capacidade de estimular a esteroidogênese em células adrenais fetais e adultas humanas *in vitro* (BARKER et al., 1999; IBÁÑEZ et al., 2000). A insulina pode desempenhar um papel permissivo e funcionar como um gatilho para o início da AP em meninas, pois elevados índices de insulina favoreceriam a secreção elevada de andrógenos (IBÁÑEZ et al., 1998b). Desde então pesquisas mostram níveis elevados de insulina em crianças com AP em relação a controles, além de maiores chances de desenvolver RI (OPPENHEIMER et al., 1995; IBÁÑEZ et al., 1998; DENBURG et al., 2002; UTRIAINEN et al., 2007; UTRIAINEN et al., 2009b; UÇAR et al., 2013), especialmente em crianças com AP obesas (LIVADAS et al., 2009). Por outro lado, Güven e colaboradores (2005) embora tenham encontrado maiores níveis de insulina em crianças com AP, não evidenciaram RI na maioria dos indivíduos. Dados mais recentes

do estudo de Uçar e colaboradores (2013) ao avaliar crianças finlandesas AP e controles pareados por idade, evidenciou valores de insulina significativamente diferentes entre os grupos, com valores maiores atribuídos a crianças com AP. A análise de insulina e glicemia dos participantes do nosso estudo mostrou que não houve diferença entre os grupos, no entanto, o risco de desenvolver RI se mostrou maior nos indivíduos com AP. Os achados de glicemia corroboram os achados em crianças turcas (UÇAR et al., 2013) e norte-americanas (WILLIAMS et al., 2015). Outros estudos subsequentes em crianças com AP reforçaram o achado de risco para RI nessa população (OPPENHEIMER et al., 1995; SOPHER et al., 2011). Dois diferentes estudos em meninas brasileiras comparando AP e controles concordaram com nossos resultados e apresentaram valores de insulina e glicemia próximos aos encontrados no presente estudo, porém sem risco aumentado para RI (TEIXEIRA et al., 2004; FERRAN et al., 2011). O mecanismo que explica o desenvolvimento de hiperinsulinemia na AP ainda precisa ser investigado, pois o padrão de secreção da insulina ainda permanece indefinido em crianças com AP (TEIXEIRA et al., 2003).

O processo de aterosclerose tem origem na infância e baixos valores de HDL e elevados de CT e LDL, hipertensão e obesidade constituem fatores de risco para o desencadeamento desse processo (GÜVEN et al., 2005). Perfil lipídico desfavorável tem sido atribuído a crianças com AP e Ibáñez e colaboradores (1998a) e Güven e colaboradores (2005) encontraram níveis maiores de TG, CT e LDL em crianças com AP em relação a seus controles pareados além de aumento significativo do índice aterogênico (IA) (UÇAR et al., 2013) e do risco cardiovascular (ANDIRAN; YORDAM, 2008). Denburg e colaboradores (2002) encontraram valores aumentados de TG em crianças com AP. Dislipidemia também foi constatada em um coorte de crianças com AP brasileiras (TEIXEIRA, 2004). Em contraste, dados mais recentes não evidenciaram diferenças entre crianças com AP e controles não pareados em relação ao perfil lipídico (ANDIRAN; YORDAM, 2008; LIVADAS et al., 2009; UTRIAINEN et al., 2010) e outros evidenciaram, assim como o presente estudo, níveis de TG significativamente elevados em crianças controle (UÇAR et al., 2013; WILLIAMS et al., 2015). Os achados do presente estudo corroboram dados mais recentes, pois não foram evidenciadas diferenças em relação à maioria dos componentes do perfil lipídico entre os grupos, no entanto os níveis de TG foram mais elevados nos indivíduos do grupo C, que está relacionado ao metabolismo de carboidratos. Níveis elevados de HDL

diminuem o risco para DCV, devido ao mecanismo de transporte do colesterol que ocorre de forma reversa, e previne, a agregação de partículas de LDL na parede arterial, reduzindo os efeitos aterogênicos da fração lipoprotéica (RAMOS et al., 2011). Neste estudo não foram encontradas diferenças nos valores de HDL entre os grupos C e AP, porém o conjunto de alterações metabólicas de crianças com AP sugere que estas devem ser acompanhadas regularmente para potencializar a detecção de DCV.

Não foram encontrados na literatura estudos que trouxessem qual a relação da irisina com a AP, sendo esse o primeiro estudo a investigar tal associação. No presente estudo, crianças com AP não evidenciaram diferença nos níveis séricos de irisina em relação a controles. Reihner e colaboradores (2015) propuseram que a irisina pode ter correlação com estágio puberal, pois encontraram valores mais elevados de irisina associados a crianças púberes obesas quando comparada a crianças pré-púberes obesas. As concentrações de irisina permaneceram inalteradas em crianças pré-púberes e aumentaram significativamente em indivíduos que atingiram a puberdade, sugerindo correlação de irisina com hormônios de origem ovariana. O mesmo não foi evidenciado no estudo de Löffler e colaboradores (2015) que não mostrou correlação do hormônio com estágio puberal em crianças obesas. Nossa investigação trabalhou apenas com indivíduos pré-púberes e as crianças com AP desse estudo exibiram correlação positiva significativa de 17OHP com o hormônio irisina. Uma hipótese é que, de forma independente, o hormônio 17OHP, que tem em média valores maiores nas crianças com AP, possa modular as concentrações séricas de irisina, porém são necessários mais estudos que investiguem essa associação.

Os dados antropométricos dos indivíduos do presente estudo não influenciaram as concentrações séricas de irisina no organismo e nenhuma variável exibiu associação estatisticamente significativa com o hormônio. Quando analisada a correlação entre irisina e IMC, resultados divergentes foram observados em diferentes estudos. Na população adulta, estudos mostraram correlação negativa em indivíduos com DM2 e obesidade (MORENO- NAVARRETE et al., 2013; HOU et al., 2014), correlação positiva em indivíduos obesos e sedentários (STENGEL et al., 2013; MORENO et al., 2015) e saudáveis (HUH et al., 2012) e, correlação nula em adultos obesos mesmo após uma série de exercícios físicos programados (TIMMONS et al., 2012; PARK et al., 2013; SANCHIS-GOMAR et al., 2014) e em pacientes com DM2 e obesos (LÖFFLER et al., 2015). Dados obtidos na população pediátrica mostraram

correlação positiva entre irisina e IMC em crianças obesas (PALACIOS-GONZÁLEZ et al., 2015) e em crianças saudáveis (AL-DAGHRI et al., 2014a) ou nula em crianças obesas após uma série de exercícios programados (BLÜHER et al., 2014).

Estudos que tentaram elucidar o papel da irisina frente ao perfil lipídico se fundamentaram nas pesquisas em adultos, que trazem associação negativa de irisina e CT em mulheres saudáveis (HUH et al., 2012) e indivíduos com doença renal crônica (WEN et al., 2013), positiva em adultos com Síndrome de Prader-Willi (HIRSCH et al., 2015) e em adultos sedentários (MORENO et al., 2015), especialmente naqueles com perfil metabólico desfavorável, como indivíduos com DM2 (TANG et al., 2015). Associação positiva foi descrita também em crianças com sobrepeso/obesidade (BLÜHER et al., 2014; VIITASALO et al., 2015), mas não em um grupo de crianças saudáveis (AL-DAGHRI et al., 2014a). No presente estudo, crianças com AP exibiram correlação positiva com o perfil lipídico, especialmente com CT, TG e LDL, o que não foi evidenciado nos controles reforçando os resultados descritos acima. O vínculo entre irisina e perfil lipídico pode ter origem genética. Um único estudo que se propôs a investigar a hereditariedade da irisina foi produzido por Al-Daghri e colaboradores (2014b) em 120 famílias gregas. As características hereditárias que mais se correlacionaram com a irisina nesse estudo foram: PAS, CT e LDL. Os autores concluíram que os níveis de irisina circulantes são de herança materna e regulados principalmente por HDL em adultos e angiotensina II em crianças, ambos influenciados pelo gasto energético. Outra hipótese é que a irisina pode influenciar diretamente os níveis de LDL, HDL, CT e TG, agindo como um “ativador do metabolismo” no entanto o mecanismo através do qual a irisina participa nesse processo permanece incerto (IGLESIA et al., 2014).

Embora estudos tivessem postulado efeitos benéficos da irisina sobre o metabolismo, recentes publicações trazem inesperados resultados da associação entre o hormônio e perfil metabólico desfavorável. Os achados iniciais demonstraram que os pacientes com SM, ou apresentam níveis circulantes reduzidos de irisina (YAN et al., 2014) ou apresentam níveis mais elevados quando comparados a indivíduos sem SM (PARK et al., 2013). A mesma associação foi verificada em estudos com indivíduos com SOP, que mostraram níveis maiores de irisina em relação a sujeitos saudáveis (CHANG et al., 2014a). Esses dados sugerem que o hormônio irisina em pacientes com SM e SOP pode funcionar como um mecanismo protetor ao influxo excessivo de

energia, uma vez que a irisina atua como regulador energético de forma a aumentar o seu gasto. Ademais, um estado de resistência à irisina aparece como outra hipótese para esses achados. Outros autores sugerem que o aumento da irisina exerce um mecanismo similar ao desenvolvido pela leptina na SM, isto é, buscando controlar a obesidade, SM e a resistência à irisina, o organismo aumentaria os níveis basais do hormônio (XIONG et al., 2015). No presente estudo, tal associação não foi confirmada e crianças com AP e controles não evidenciaram diferenças significativas entre os grupos, assim como, um estudo por Sanchis-Gomar e colaboradores (2014) que não evidenciou diferenças entre controles saudáveis em pacientes obesos e com DM2 e, indivíduos com PCOS (GAO et al., 2015). O reduzido número de participantes pode ser insuficiente para estabelecer alguma hipótese, no entanto, outros estudos exploratórios sobre a irisina que trazem achados inovadores também contam com a quantidade de participantes próxima à do nosso estudo (CAVALIER et al., 2014; HUH et al., 2015).

Quando Boström e colaboradores (2012) publicaram os primeiros resultados sobre irisina e metabolismo de carboidratos, os valores do hormônio eram associados com efeitos benéficos à saúde do indivíduo, como redução do peso corporal e aumento da sensibilidade insulínica. A hipótese foi reforçada por recentes achados de Kurdiova e colaboradores (2014) ao observar valores maiores de irisina circulantes em indivíduos magros e saudáveis quando comparados a indivíduos com DM2, além do mais, a irisina se mostrou reduzida em 40% dos pacientes com DM2. Nesses indivíduos o efeito da glicose pode ser mais significativo e já foi observado que as células de cultura, tratadas com glicose reduzem de 20% a 40% a expressão do gene FNDC5 (KURDIOVA et al., 2014). Desde então alguns estudos demonstraram que indivíduos com DM2 mostraram níveis circulantes de irisina reduzidos (CHOI et al., 2013; LIU et al., 2014; ZHANG et al., 2015). No entanto, outros estudos mostraram que indivíduos com perfil glicêmico desfavorável expressavam valores maiores de irisina circulantes, especialmente indivíduos com DM2 (GARCÍA-FONTANA et al., 2015), SM (PARK et al., 2013) e obesos (HOU et al., 2014; STENGEL et al., 2013). Os achados do presente estudo reforçam a associação da irisina com a insulina e com a sensibilidade do organismo a seus efeitos. Esses dados sugerem que a irisina pode desempenhar um papel compensador no que diz respeito à regulação do gasto energético e metabolismo da glicose nesses indivíduos, sugerindo um estado de resistência à irisina (HUH et al., 2012; PARK et al., 2013). García-Fontana e colaboradores (2015) verificaram uma

associação da irisina e miostatina que podem agir de forma interligada sobre os mesmos alvos em resposta a um estado metabólico desfavorável, aumentando a absorção de glicose e formação de adipócitos bege ativando o metabolismo energético e termogênese, especialmente em indivíduos diabéticos. Adicionalmente, o perfil metabólico desfavorável cria um estresse oxidativo elevado, liberando elementos inflamatórios que aumentam a expressão de PGC1- α no músculo e FNDC5/irisina, estimulando a produção de adipócitos marrons induzindo a termogênese e reduzindo a resistência à insulina (SANCHIS-GOMAR et al., 2014).

Poucos estudos se propuseram a avaliar os valores de vitamina D em crianças com AP, porém indivíduos com perfil metabólico similar tem sido estudados, o que pode esclarecer algumas associações encontradas neste estudo. Acredita-se que a insuficiência de vitamina D em pessoas acima do peso, pode estar presente como consequência, ou como fator responsável pelo acúmulo de gordura corporal. Ao se depositar nos adipócitos, a vitamina D reduziria sua disponibilidade no organismo e induziria uma série de reações a nível hipotalâmico que resultariam no aumento da sensação de fome e diminuição do gasto energético. Tal situação também geraria aumento nos níveis de paratormônio (PTH), diminuição da sensibilidade à insulina e aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular (SCHUCH et al., 2009).

A literatura sugere níveis diminuídos de vitamina D em indivíduos com SM (PACIFICO et al., 2011; WILLIAMS et al., 2011; LEE et al., 2013; KIM et al., 2015; CEDIEL et al., 2016), DM2 (NSIAH-KUMI et al., 2012; SADIYA et al., 2014) e obesos (OLSON et al., 2012; SETTY-SHAH et al., 2014; MANGGE et al., 2015). Nesse contexto, era esperado que crianças com AP do presente estudo apresentassem níveis reduzidos de 25(OH)D, mas surpreendentemente evidenciaram níveis maiores em relação aos controles. O mesmo não foi verificado em crianças com AP brasileiras (SANTOS, 2011) e finlandesas (UTRIAINEN et al., 2009a) que reportaram menores valores de 25(OH)D em crianças com AP. Por outro lado, em um estudo transversal com crianças inglesas (WILLIAMS et al., 2015) não houve diferença significativa entre crianças com AP e controles. Em apoio aos dados de seu estudo, Utriainen e colaboradores (2009a) atribuem essa redução da 25(OH)D ao elevado percentual de gordura nas crianças com AP, que sequestraria a vitamina D da circulação, reduzindo seus níveis plasmáticos. As crianças do presente estudo, entretanto, não evidenciaram diferença em relação aos indicadores de adiposidade, não reproduzindo tal associação.

A etnia aparece como um dos fatores que influenciam as concentrações de 25(OH)D no organismo e indivíduos afrodescendentes tem risco maior para apresentar valores reduzidos de vitamina D (CASTRO, 2011), no entanto, os dados não concordam com o presente estudo, em que as concentrações reduzidas de vitamina D foram associadas ao grupo C, que tem em sua maioria indivíduos caucasianos.

A não associação do perfil lipídico com 25(OH)D do presente estudo já foi verificada em estudos anteriores desenvolvidos com crianças obesas e pré-púberes (CREO et al., 2013; AYPAK et al., 2014; CHEN et al., 2014; KWON et al., 2015). Por outro lado a significância estatística pode não ter sido alcançada neste estudo devido ao número de participantes que tiveram sua dosagem de vitamina D realizada. Estudos trazem associação de 25(OH)D com andrógenos, exceto com DHEA-S (CHANG et al., 2014b) e 17OHP (TORIOLA et al., 2011), o que corrobora o presente estudo, em que não houve associação de DHEA-S e 17OHP com os níveis plasmáticos de 25(OH)D (HOLICK, 2007).

Evidências de estudos observacionais e prospectivos em crianças e adolescentes mostraram relação negativa da 25(OH)D com níveis de glicose e insulina (RODRIGUEZ-RODRIGUEZ et al., 2011; CASTANEDA et al., 2012; CEDIEL et al., 2016). Baixos níveis de vitamina D também foram associados com RI (GANJI et al., 2011; OLSON et al., 2012) e a deficiência de vitamina D mostrou aumentar em até 4 vezes a chance de desenvolver RI em crianças pré-púberes (CEDIEL et al., 2016). No presente estudo, os níveis plasmáticos de vitamina D, não foram associados com índices do metabolismo glicêmico em ambos os grupos e corroboram estudos em crianças com AP brasileiras (SANTOS, 2011), crianças saudáveis iranianas (MELLATI et al., 2015) e em crianças turcas em que não foi demonstrada relação entre a sensibilidade insulínica e os níveis de vitamina D (ERDÖNMEZ et al., 2011). Adicionalmente, outros estudos não encontraram associação significativa entre os valores de vitamina D e RI (DEL GOBBO et al., 2011; BRIL et al., 2015; POOMTHAVORN et al., 2012; PETERSEN et al., 2015). Em crianças com perfil metabólico adverso, também não foram encontradas associação da vitamina D com RI e glicemia, como em crianças com SM (MAKARIOU et al., 2012), crianças obesas (POOMTHAVORN et al., 2012; GUTIÉRREZ MEDINA et al., 2015) e em crianças e adultos com DM2 (HAMDY AL-SAID et al., 2015; CALVO-ROMERO et al., 2015). Billaudel e colaboradores (1993) sugeriram inicialmente que, embora os receptores de vitamina D sejam expressos em células

pancreáticas secretoras de insulina, não há evidências do papel da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na regulação da produção e secreção de insulina. Esses dados foram recentemente reforçados por pesquisadores ao evidenciar que o calcitriol não teve impacto sobre a liberação de insulina em ilhotas pancreáticas saudáveis (WOLDEN-KIRK et al., 2013).

No presente estudo não foi evidenciada correlação entre as variáveis antropométricas e os valores de $25(\text{OH})\text{D}$. Os resultados corroboram um estudo desenvolvido com crianças com AP brasileiras (SANTOS et al., 2011) e crianças saudáveis pré-púberes (AYPAK et al., 2014). Ainda que as repercussões metabólicas de crianças com AP apontem para aumento do risco para RI, SOP e SM é possível que essas alterações não sejam evidentes em idade peripuberal, mas que se desenvolvam com o avanço da IC e desenvolvimento da puberdade (SANTOS, 2011). Nesse caso, o acompanhamento das crianças desse estudo se faz necessário, de forma a detectar precocemente impactos negativos à saúde ao longo do crescimento.

Em crianças obesas sugere-se que o tecido adiposo sequestra os níveis circulantes de $25(\text{OH})\text{D}$ e reduz sua biodisponibilidade (WORTSMAN et al., 2000). Essa associação foi sugerida por estudos que mostram diminuição nas concentrações séricas de $25(\text{OH})\text{D}$ na população obesa pediátrica (RAJAKUMAR et al., 2011) e adulta (HOLICK, 2007; ROSEN et al., 2011). Indicadores utilizados para avaliar o padrão e a distribuição de gordura como IMC, CA, peso, altura e PCT tem sido associados com os níveis plasmáticos de vitamina D. O IMC, não teve associação com vitamina D, no presente estudo. A maioria dos estudos mostram relação inversa de níveis séricos de $25(\text{OH})\text{D}$ e IMC em crianças obesas (WENG et al., 2007; RAJAKUMAR et al., 2011; GUASCH et al., 2012; MIÑAMBRES et al., 2012; KHORVASH et al., 2013), no entanto, pesquisadores já encontraram correlação positiva em populações saudáveis (MANSOOR et al., 2010; MELLATI et al., 2015). Em crianças pré-púberes não foi encontrada associação do IMC com a $25(\text{OH})\text{D}$ (STEIN et al., 2006), corroborando com os achados do presente estudo. Foi sugerido que o melhor preditor antropométrico para avaliação de $25(\text{OH})\text{D}$ seria a CA, pois serve como indicador de gordura visceral e distribuição de gordura abdominal (MELLATI et al., 2015), ao invés do IMC que indica apenas a gordura total ou periférica (KAHN et al., 2005; PACIFICO et al., 2011). Em relação à CA também não foi evidenciada sua associação com os valores de vitamina D nesse estudo, corroborando outros estudos prévios em crianças (AYPAK et al., 2014; KWON et al., 2015).

Diferenças significativas em relação a 25(OH)D foram evidenciadas no estudo, com valores menores nas crianças controle com perfil lipídico desfavorável. Adicionalmente, os níveis plasmáticos de 25(OH)D, não apresentaram associação com as variáveis antropométricas. Em relação à associação entre valores reduzidos de vitamina D e elevados de TG, foi sugerido em metanálise e revisão recente que valores maiores de vitamina D estejam associados a um perfil metabólico mais favorável em crianças (KELISHADI et al., 2014), o que justificaria a associação entre valores menores de vitamina D e maiores de TG encontrados nas crianças do grupo controle. O principal achado desse estudo foi a forte correlação negativa de irisina com vitamina D, que necessita ser confirmada e mais profundamente investigada, através de novos estudos sobre o tema. Apenas um estudo descrito na literatura investigou a associação entre os valores de irisina e vitamina D em 29 adultos jovens, porém este não foi realizado em condições fisiológicas. No estudo não foram encontrados valores aumentados de irisina em pacientes submetidos à suplementação com alta dosagem de vitamina D (100,000UI), o que poderia sugerir uma baixa correlação entre o hormônio e o esteroide (CAVALIER et al., 2014). Uma hipótese para os achados do presente estudo, é que os valores de vitamina D possam influenciar de forma direta os níveis circulantes de irisina. Outra hipótese é que essa associação possa ocorrer através da PGC1- α , que tem ação em comum na 25(OH)D e irisina por um mecanismo ainda desconhecido e uma terceira hipótese pode envolver uma ação via tecido adiposo. Um aumento do tecido adiposo levaria a uma maior secreção de irisina, de forma compensatória e a uma menor biodisponibilidade da 25(OH)D, justificando os achados do presente trabalho. No entanto, essas hipóteses são apenas exploratórias e mais estudos são necessários para investigar tal associação.

7. CONCLUSÃO

Embora este estudo não tenha evidenciado diferenças significativas no perfil glicêmico e dados antropométricos entre os grupos C e AP e os valores de lipídeos tenham se mostrado menores nos indivíduos com AP, foi evidenciado maior risco para hiperinsulinemia, RI e CA elevada em crianças do grupo AP. Estes parâmetros são importantes marcadores de SM e DCV futuras.

Nesse sentido, mostram-se extremamente importantes e necessários a atenção e acompanhamento especializados desses pacientes para prevenção, detecção e tratamento precoce de repercussões metabólicas como dislipidemia, aumento da pressão arterial, aumento da gordura abdominal e RI que fazem da criança com AP um adulto com potencial aumento do risco cardiovascular.

Um resultado inovador deste estudo foi demonstrar a forte correlação negativa entre o hormônio irisina e níveis plasmáticos de 25(OH)D em crianças do grupo controle, reforçando a tese de que, nessas crianças em que o perfil lipídico se mostrou mais desfavorável, os níveis reduzidos de vitamina D podem ter contribuído para as alterações encontradas e os valores de irisina possam ser reflexo de uma modulação compensatória. Por outro lado, em crianças com AP, a maior correlação dos parâmetros metabólicos com a irisina pode representar uma modulação fisiológica desse hormônio por fatores relacionados ao metabolismo de carboidratos, como a insulina (o que também foi evidenciado nas crianças C, porém com menor significância) e uma modulação específica pelos lipídeos na AP, que pode ser decorrente da mesma fisiopatologia que determina nesses indivíduos um perfil metabólico desfavorável. Como a AP pode levar a um risco aumentado de DCV a longo prazo, essa associação merece maior investigação.

As repercussões metabólicas da AP são objeto de investigação de muitos estudos, no entanto, são necessários maiores esforços não somente na expansão do conhecimento dentro da ciência, mas também fora da comunidade científica, a fim de se detectar precocemente a AP e realizar seu acompanhamento clínico adequado para que os impactos futuros advindos dessa situação clínica possam ser melhor elucidados e minimizados.

8. REFERÊNCIAS

1. AL-DAGHRI N.M., ALKHARFY K.M., RAHMAN S., AMER O.E., VINODSON B., SABICO S., MILAN P., HARTE A.L., MCTERNAN P.G., ALOKAIL M.S., CHROUSOS G.P. Irisin as a Predictor of Glucose Metabolism in Children: Sexually Dimorphic Effects. **Eur J Clin Invest.**,v. 44, n.2, p. 119-24, fev. 2014.
2. AL-DAGHRI N.M., AL-ATTAS O.S., ALOKAIL M.S., ALKHARFY K.M., YOUSEF M., VINODSON B., AMER O.E., ALNAAMI A.M., SABICO S., TRIPATHI G., PIYA M.K., MCTERNAN P.G., CHROUSOS G.P. Maternal inheritance of circulating irisin in humans. **Clin Sci.**, v.126, n.12, p.837-844, jun., 2014.
3. ALENCAR, A. J., SCHMITZ, E. A., Análise de Risco em Gerência de Projetos. 2ª ed. Rio de Janeiro: **Brasport**, 2010. 256p.
4. ALVES M., BASTOS M., LEITÃO F., MARQUES G., RIBEIRO G., CARRILHO F. Vitamina D–importância da avaliação laboratorial. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.**, v. 8, n. 1, p. 8-32, jan./jun. 2013.
5. ANDIRAN N., YORDAM N. Lipoprotein(a) levels in girls with premature adrenarche. **J Paediatr Child Health.**, v.44, n.3, p. 138-142, mar., 2008.
6. AUCHUS R.J., RAINEY W.E. Adrenarche -physiology, biochemistry and human disease. **Clin Endocrinol.**, v. 60, n.3, p. 288–296, mar. 2004.
7. AYDIN S., KULOGLU T., AYDIN S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. **Peptides** 2013;v. 47, p. 66–70, set., 2013.
8. AYPAK C., TÜREDI O., YÜCE A. The association of vitamin D status with cardiometabolic risk factors, obesity and puberty in children. **Eur J Pediatr.**, v. 173, n.3, p. 363-373, mar., 2014.
9. BAKA S., MALAMITSI-PUCHNER A., MARMARINOS A., HASSIAKOS D., GOURGIOTIS D., BRIANA D.D. Cord blood irisin at the extremes of fetal growth. **Metabolism.**, S0026-0495, jul., 2015.
10. BANDEIRA F., GRIZ L., DREYER P., EUFRAZINO C., BANDEIRA C., FREESE E. Vitamin D deficiency: A global perspective. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, São Paulo, v.50, n.4, p. 640-646, ago., 2006.
11. BARKER D.J., WINTER P.D., OSMOND C., MARGETTS B., SIMMONDS S.J.. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **Lancet.**, v.9, n.2, p. 577-580, set., 1989.
12. BENER A., ALSAIED A., AL-ALI M., AL-KUBAISI A., BASHA B., ABRAHAM A., GUITER G., MIAN M. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. **Diabetes Res Clin Pract.**, v.84, n.1, p. 99-106, abril, 2009.

13. BILLAUDEL B.J., DELBANCUT A.P., SUTTER B.C., FAURE A.G. Stimulatory effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on calcium handling and insulin secretion by islets from vitamin D3-deficient rats. **Steroids.**, v. 58, n.7, p. 335-341, jul., 1993.
14. BLAND R., MARKOVIC D., HILLS C.E., HUGHES S.V., CHAN S.L., SQUIRES P.E., HEWISON M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v.89-90, v.1-5, p. 121-125, maio, 2004.
15. BLÜHER S., PANAGIOTOU G., PETROFF D., MARKERT J., WAGNER A., KLEMM T., FILIPPAIOS A., KELLER A., MANTZOROS C.S. Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. **Obesity**, v.22, n.5, p. 1701-1708, mar., 2014.
16. BLUM M., DOLNIKOWSKI G., SEYOUM E., HARRIS S.S., BOOTH S.L., PETERSON J., SALTZMAN E., DAWSON-HUGHES B. Vitamin D(3) in fat tissue. **Endocrine.**, v.33, n. 1, p. 90-94, fev. 2008.
17. BOSTRÖM P., WU J., JEDRYCHOWSKI M.P., KORDE A., YE L., LO J.C., RASBACH K.A., BOSTRÖM E.A., CHOI J.H., LONG J.Z., KAJIMURA S., ZINGARETTI M.C., VIND B.F., TU H., CINTI S., HØJLUND K., GYGI S.P., SPIEGELMAN B.M. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature.**, v. 481, n. 7382, p.463–468, jan., 2012.
18. BOUILLON R., BISCHOFF-FERRARI H., WILLETT W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. **J Bone Miner Res.**, v.23, n.7, p. 973-979, jul., 2008.
19. BRIL F, MAXIMOS M, PORTILLO-SANCHEZ P, BIERNACKI D, LOMONACO R., SUBBARAYAN S., CORREA M., LO M., SUMAN A., CUSI K. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. **J Hepatol.**v.62, n.2,p.405–411, fev., 2015.
20. CALVO-ROMERO J.M., RAMIRO-LOZANO J.M. Metabolic effects of supplementation with vitamin D in type 2 diabetic patients with vitamin D deficiency. **Diabetes Metab Syndr.** out., 2015.
21. CASTANEDA R.A., NADER N., WEAVER A., SINGH R., KUMAR S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. **Horm Res Paediatr.**, v.78, n.4, p. 226-231, out., 2012.
22. CASTILLO-QUAN J.I. From white to brown fat through the PGC-1 alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. **Dis Model Mech.**, v.5, n.3, p. 293-295, maio, 2012.
23. CASTRO, L.C.G. **O sistema endocrinológico vitamina D.** 2011, vol.55, n.8 pp. 566-575 .
24. CAVALCANTE C.J.W. **Puberdade precoce central em crianças atendidas em serviço especializado de Fortaleza: características epidemiológicas e**

- perspectiva em saúde pública. 2012. 94f.** Dissertação. (Centro de Ciências em Saúde)- Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.
25. CAVALIER E., MISMETTI B., SOUBERBIELLE J. Evaluation of circulating irisin levels in healthy young individuals after a single 100,000 IU vitamin D dose **Annales d'Endocrinologie** v.75, n.13, p. 162–164, abril, 2014.
 26. CEBECI A.N., TAS A. Higher Body Fat and Lower Fat-Free Mass in Girls with Premature Adrenarche Kocaeli, Turkey. **J Clin Res Pediatr Endocrinol.**, v.7, n.1, p. 45-48, mar., 2015
 27. CEDIEL G., CORVALÁN C., AGUIRRE C, DE ROMAÑA D.L., UAUY R. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal chilean children. **Int J Obes.**, v. 40, n.1, p. 147-152, jan., 2016.
 28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). National Center for Health Statistics. **CDC growth charts: United States.** Hyaltsville, 2002.
 29. CHANG C..L., HUANG S.Y., SOONG Y.K., CHENG P.J., WANG C.J., LIANG I.T. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.99, n.12, dez. 2014.
 30. CHANG E.M., KIM Y.S., WON H.J., YOON T.K., LEE W.S. Association between sex steroids, ovarian reserve, and vitamin D levels in healthy nonobese women. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 99, n.7, p. 2526-2532, jul., 2014.
 31. CHEN W.R., SHA Y., CHEN Y.D., SHI Y., YIN DA W., WANG H. Vitamin d, parathyroid hormone, and serum lipid profiles in a middle-aged and elderly chinese population. **Endocr Pract.**, v.20, n.6, p.556-565, jun., 2014.
 32. CHEN N., LI Q., LIU J., JIA S., Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. **Diabetes Metab Res Rev.**, v. 32, n.1, p. 51-59, jan., 2016.
 33. CHOI H.Y., KIM S., PARK J.W., LEE N.S., HWANG S.Y., HUH J.Y., HONG H.C., YOO H.J., BAIK S.H., YOUN B.S, MANTZOROS C.S., CHOI K.M. Implication of circulating irisin levels with brown adipose tissue and sarcopenia in humans. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.99, n.8, p. 2778-2785, abril, 2014.
 34. CHRISTAKOS S., DELUCA H.F. Minireview: vitamin d: is there a role in extraskkeletal health? **Endocrinology.** V.152, n.8, p.2930-2936, ago., 2011.
 35. CIZZA G., DORN L.D., LOTSIKAS A., SEREIKA S., ROTENSTEIN D., CHROUSOS G.P., Circulating plasma leptin and IGF-1 levels in girls with premature adrenarche: potential implications of a preliminary study. **Horm Metab Res.**, v.33, n.3, p. 138-143, mar., 2001.
 36. COLE T.J., BELLIZZI M.C., FLEGAL K.M., DIETZ W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ.**, v.320, n. 7244, p. 1240-1243; maio, 2000.

37. CORVALÁN C., UAUY R., MERICQ V. Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight¹⁻³. **Am J Clin Nutr.**, v.97, n.2, p.318-325, fev., 2013.
38. COUSIN B., CINTI S., MORRONI M., RAIMBAULT S., RICQUIER D., PÉNICAUD L., CASTEILLA L. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. **J Cell Sci.**, v.103, n.4, p. 931-942, dez., 1992.
39. CREO A.L., ROSEN J.S., ARIZA A.J., HIDAKA K.M., BINNS H.J. Vitamin D levels, insulin resistance, and cardiovascular risks in very young obese children. **J Pediatr Endocrinol Metab.** v.26, n.1-2, p.97-104, 2013.
40. DAMIANI D., KUBA V.M., COMINATO L., DICHTCHEKENIAN V., MENEZES FILHO H.C. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, vol.55, n.8, pp. 576-582., nov., 2011.
41. DE SALVO D.J., MEHRA R., VAIDYANATHAN P., KAPLOWITZ P.B. In children with premature adrenarche, bone age advancement by 2 or more years is common and generally benign. **J Pediatr Endocrinol Metab.** v.26, n. 3-4, p. 215-21, abril, 2013.
42. DEL GOBBO L.C., SONG Y., DANNENBAUM D.A., DEWAILLY E., EGELAND G.M. Serum 25-hydroxyvitamin D is not associated with insulin resistance or β cell function in Canadian Cree. **J Nutr.**, v. 141, n.2, p.290-295, fev., 2011.
43. DELUCA H.F. Evolution of our understanding of vitamin D. **Nutr Rev.**, v.66, (10 Suppl 2) S73-87, out 2008.
44. DENBURG M.R., SILFEN M.E., MANIBO A.M., CHIN D., LEVINE L.S., FERIN M., MCMAHON D.J., GO C., OBERFIELD S.E. Insulin Sensitivity and the Insulin-Like Growth Factor System in Prepubertal Boys with Premature Adrenarche. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.**, v.87, n.12, p.5604-5609, fev., 2002.
45. DIAZ A., BHANDARI S., SISON C., VOGIATZI M. Characteristics of children with premature pubarche in the New York Metropolitan Area. **Horm Res.** v. 70, n.3, p.150-154, jul., 2008.
46. DIÓGENES M.A.R., MOURÃO A.R.B., PIMENTEL M.A., MOREIRA M.J.B., REBELLO M.M.C. Puberdade precoce em meninas atendidas em um ambulatório especializado. **Rev. Rene**, Fortaleza. v. 10, n. 4, p. 37-44, out./dez., 2009.
47. DONG Y., STALLMANN-JORGENSEN I.S., POLLOCK N.K., HARRIS R.A., KEETON D., HUANG Y., LI K., BASSALI R., GUO D.H., THOMAS J., PIERCE G.L., WHITE J., HOLICK M.F., ZHU H. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D₃ supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. **J Clin Endocrinol Metab.** v.95, n.10, p. 4584-4591, out. 2010.

48. EBERT T., KRALISCH S., WURST U., SCHOLZ M., STUMVOLL M., KOVACS P., FASSHAUER M., TÖNJES A. Association of metabolic parameters and rs726344 in FNDC5 with serum irisin concentrations. **Int J Obes.**, ago., 2015.
49. ELAMIN M.B., ABU ELNOUR N.O., ELAMIN K.B., FATOURECHI M.M., ALKATIB A.A., ALMANDOZ J.P., LIU H., LANE M.A., MULLAN R.J., HAZEM A., ERWIN P.J., HENSRUD D.D., MURAD M.H., MONTORI V.M. Vitamin d and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.96, n.7, p. 1931-1942, jul. 2011.
50. EL-FAKHRI N., DEVITT H., SHAIKH M.G., HALSEY C., AHMED S.F. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. **Horm Res Pediatr.**, v.8, n.1, p. 363-378, abril, 2014.
51. ERDÖNMEZ D., HATUN S., ÇIZMECIOĞLU F.M., KESER A. No relationship between vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. **J Clin Res Pediatr Endocrinol.**, v. 3, n.4, p. 198-201, 2011.
52. FARIA F.R., GUSMÃO L.S., FARIA E.R., GONÇALVES V.S.S., CECON R.S., FRANCESCHINI S.C.C., PRIORE S.E. Síndrome do ovário policístico e fatores relacionados em adolescentes de 15 a 18 anos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.9, n.4, p. 341-346, jul-ago, 2013.
53. FERRAN K., PAIVA I.A., GARCIA L. dos S., GAMA M.de P., GUIMARÃES M.M. Isolated premature pubarche: report of anthropometric and metabolic profile of a Brazilian cohort of girls. **Horm Res Paediatr.**, v.75, n.5, p. 367-373, abril, 2011.
54. FRANCIOTTI D.L., MAYER G.N., CANCELIER A.C.L. Fatores de risco para baixo peso ao nascer: um estudo de caso-controle. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 39, n. 3, p.63-69, mar., 2010.
55. FREEDMAN D.S., SERDULA M.K., SRINIVASAN S.R., BERENSON G.S. Relation of circumferences and skinfold thickness to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **Am J Clin Nutr.**, v. 69, n.2, p.308-317, fev., 1999.
56. GAMAS L., MATAFOME P., SEIÇA R. Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue: Muscle Crosstalk . **Journal of Diabetes Research**, v.2015, abril 2015.
57. GANDINI S, RAIMONDIA S, GNAGNARELLA P, DORE JF. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. **Eur J Cancer.**, v.45, n.4, p. 634-641, mar 2009.
58. GANJI V., ZHANG X., SHAIKH N., TANGPRICHA V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006. **Am J Clin Nutr.**, v.94, n.1, p. 225-233, jul., 2011.

59. GAO S., CHENG Y., ZHAO L., CHEN Y., LIU Y. The relationships of irisin with bone mineral density and body composition in PCOS patients. **Diabetes Metab Res Rev.**, nov., 2015.
60. GARCIA, A.A. **Niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y sus efectos en adolescentes: estudio de polimorfismos genéticos relacionados con dichos niveles.** 2012. 138 f. Tese (Doutorado em Medicina)- Instituto de Investigación- Fundación Jimenez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, 2012.
61. GARCÍA-FONTANA B., REYES-GARCÍA R., MORALES-SANTANA S., ÁVILA-RUBIO V., MUÑOZ-GARACH A., ROZAS-MORENO P., MUÑOZ-TORRES M. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? **Endocrine**, out., 2015.
62. GHIRRI P., BERNARDINI M., VUERICH M., CUTTANO A.M., COCCOLI L., MERUSI I., CIULLI C., D'ACCAVIO L., BOTTONE U., BOLDRINI A. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. **Gynecol Endocrinol.**, v.15, n.2, p.91-97, abril, 2001.
63. GORDON GB., BUSH W., WISMAN HF. Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. **J Clin Invest.**, 82, p. 712-720, ago., 1988.
64. GUASCH A., BULLÓ M., RABASSA A., BONADA A., DEL CASTILLO D., SABENCH F., SALAS-SALVADÓ J. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. **Cardiovasc Diabetol** ;v11, n.149, dez., 2012.
65. GUEDES D.P., GUEDES J.E.R.P. Distribuição de Gordura Corporal, Pressão Arterial e Níveis de Lipídios-Lipoproteínas Plasmáticas. **Arq Bras Cardiol**, v. 70, n.2, p. 93-98, nov., 1998.
66. GUTIÉRREZ MEDINA S., GAVELA-PEREZ T, DOMINGUEZ-GARRIDO MN, GUTIÉRREZ-MORENO E., ROVIRA A., GARCÉS C., SORIANO-GUILLÉN L. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. **J Pediat Endocrinol Metab.**, v.28, n.1-2, p.105–110, jan., 2015.
67. GÜVEN A., CINAZ P., BIDECCI A. Is premature adrenarche a risk factor for atherogenesis? **Pediatr Int.**, v.47, n.1, p. 20-25, fev., 2005.
68. HAMDY AL-SAID N., ABD EL GHAFAR MOHAMED N., SALAM R.F., FAWZY M.W. Vitamin D as a risk factor for premature atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Ther Adv Endocrinol Metab.**, v. 6, n.6, p. 249-257, dez., 2015.
69. HECKSTEDEN A., WEGMAN M., STEFFEN A., KRAUSHAAR J., MORSCH A., RUPPENTHAL S., KAESTNER L., MEYER T. Irisin and exercise training in

- humans – Results from a randomized controlled training trial. **BMC Medicine.**, v.5, n.11, p.235, nov. 2013.
70. HIRSCH H.J., GROSS I., POLLAK Y., ELДАР-GEVA T., GROSS-TSUR V. Irisin and the Metabolic Phenotype of Adults with Prader-Willi Syndrome. **PLoS One**, v.10, n.3, e0136864, set., 2015.
71. HOFMANN T., ELBELT U., STENGEL A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis – A critical update. **Peptides.**, v.54, p. 89-100, abril, 2014.
72. HOLICK M.F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med.**, v.357, n.3, p.266-281, jul. 2007.
73. HOLICK M.F., BINKLEY N.C., BISCHOFF-FERRARI H.A., GORDON C.M., HANLEY D.A., HEANEY R.P., MURAD M.H., WEAVER C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.96, n.7, p.1911-1930, jul. 2011.
74. HOU N., HAN F., SUN X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. **Clin Endocrinol.**, v.83, n.3, p.339-343 dez., 2015.
75. HUH JY., PANAGIOTOU G., MOUGIOS V., BRINKOETTER M., VAMVINI MT., SCHNEIDER BR., MANTZOROS CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. **Metabolism.**, v.61, n.12, p. 1725-1738, dez., 2012.
76. HUH J.Y., SIOPI A., MOUGIOS V., PARK K.H., MANTZOROS C.S. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 100, n.3, e4537, mar., 2015.
77. HYPÖNEN E., LÄÄRÄ E., REUNANEN A., JÄRVELIN M.R., VIRTANEN S.M. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **Lancet.** v.358, n.9292, p.1500-1503, nov., 2001.
78. IBÁÑEZ L., VIRDIS R., POTAU N., ZAMPOLLI M., GHIZZONI L., ALBISU M.A., CARRASCOSA A., BERNASCONI S., VICENS-CALVET E. Nature history of premature pubarche: an auxological study. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.74, n.2, p. 254-257, fev., 1992.
79. IBÁÑEZ L., POTAU N., VIRDIS R., ZAMPOLLI M., TERZI C., GUSSINYÉ M., CARRASCOSA A., VICENS-CALVET E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.76, n.6, p. 1599-1603, jun., 1993.
80. IBÁÑEZ L., POTAU N., CHACON P., PASCUAL C., CARRASCOSA A. hyperinsulinemia, dyslipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. **Diabetologica**, v. 41, n.9, p. 1057–1063, ago., 1998.

81. IBÁÑEZ L., DE ZEGHER F., POTAU N. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. **J Endocrinol Invest.**, v.21, n.9, p.558-566, out., 1998.
82. IBÁÑEZ L., DIMARTINO-NARDI J., POTAU N., SAENGER P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? **Endocr Ver.**, v.21, n.16, p.671-696, dez., 2000.
83. IBÁÑEZ L., ONG K., ZEGHER F., MARCOS M.V., RIO L., DUNGERT D.B. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. **Clinical Endocrinol.**, v.58, n.3, p.372-379, mar., 2003.
84. IBÁÑEZ L., VALLS C., MARCOS M.V., ONG K., DUNGER D.B., DE ZEGHER F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.89, n.9, p. 4331-4337, set., 2004.
85. IBÁÑEZ L., DÍAZ R., LÓPEZ-BERMEJO A., MARCOS M.V. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. **Rev Endocr Metab Disord.**, v.10, n.1, p.63-76, mar., 2009.
86. IBÁÑEZ L., LOPEZ-BERMEJO A., DÍAZ M., SUÁREZ L., DE ZEGHER F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 94, n.10, p. 3696-3699, out., 2009.
87. IDKOWIAK J., LAVERY G.G., DHIR V., BARRETT T.G., STEWART P.M., KRONE N., ARLT W. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. **Eur J Endocrinol.** v.165, n.2, p.189-207, aug., 2011.
88. IGLESIA R., LOPEZ-LEGARREA P., CRUJEIRAS A.B., PARDO M., CASANUEVA F.F., ZULET M.A., MARTINEZ J.A. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. **Clin Endocrinol.**, v.81, n.2, p. 306-311, ago., 2014.
89. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.** The National Academy Press, Washington. 2011, 662p.
90. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico, 2010.** Diretoria de Pesquisas - DPE - Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS. 2010.
91. JEAN A.M., HASSOUN A., HUGHES J., POMERANZ C., FENNOY I., OBERFIELD S.E., McMAHON D.J. Utility of Early Insulin Response and Proinsulin to Assess Insulin Resistance. **J Pediatr.**, v.155, n.6, p.893-899, dez., 2009.

92. JORDE R. GRIMNES G. Vitamin D and lipids: do we really need more studies? **Circulation**, v.126, n.3, p. 252-254, jul., 2012.
93. JOUNG K.E., PARK K.H., FILIPPAIOS A., DINCER F., CHRISTOU H, MANTZOROS C.S. Cord blood irisin levels are positively correlated with birth weight in newborn infants. **Metabolism.**, v.64, n.11, p.1507-1514, nov., 2015.
94. KAHN H.S., IMPERATORE G., CHENG Y.J. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. **J Pediatr.**, v.164, n.4, p. 482–488, abr., 2005.
95. KATSUKI A., SUMIDA Y., MURASHIMA S., MURATA K., TAKARADA Y., ITO K., FUJII M., TSUCHIHASHI K., GOTO H., NAKATANI K., YANO Y. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.83, n.3, p. 859-62, mar., 1998.
96. KELISHADI R., FARAJZADEGAN Z., BAHREYNIAN M. Association between vitamin D. status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. **Int J Food Sci Nutr.**, v.65, n.4, p. 404-410, jun., 2014.
97. KHORVASH F., MOTTAGHI T., ASKARI G., MARACY M.R., GHIASVAND R., MAGHSOUDI Z., IRAJ B., NEJAD M.A. The association between serum vitamin D levels with general and abdominal obesity among patients with migraine. **Int J Prev Med.** v.4, s.2., p. 313-317, maio, 2013.
98. KIM J. Association between serum vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome in middle-aged and older Korean adults. **Eur J Clin Nutr.**,v.69, n.4, p. 425-430, abril, 2015.
99. KORTH-SCHUTZ S., LEVINE L.S., NEW M.I. Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children with precocious adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.42, n.1, p.117-124, jan., 1976.
100. KOUSTA E. Premature adrenarche leads to polycystic ovary syndrome? Long-term consequences. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 1092, p. 148-157, dez., 2006.
101. KRAEMER R.R., SHOCKETT P., WEBB N.D., SHAH U., CASTRACANE V.D. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. **Horm Metab Res.**, v. 46, n.2, p.150-154, fev., 2014.
102. KURDIOVA T., BALAZ M., VICIAN M., MADEROVA D., VLCEK M., VALKOVIC L., SRBECKY M., IMRICH,R. KYSELOVICOVA O., BELAN V., JELOK I.,WOLFRUM C., KLIMES I., KRSSAK M., ZEMKOVA E., GASPERIKOVA D., UKROPEC J., UKROPCOVA B. Effects of obesity, diabetes and exercise on *Fndc5* gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. **J Physiol.**, v. 592, pt 5, p. 1091-1107, mar., 2014.

103. KWON J.H, LEE S.E., LEE H.A., KIM Y.J., LEE H.Y., GWAK H.S., PARK E.A., CHO S.J., OH S.Y., HA E.H, PARK H., KIM H.S. Relationship of serum 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and components of metabolic syndrome in prepubertal children. **Nutrition**. V.31, n.11-12, p. 1324-1327, nov., 2015.
104. LAAKSO S., UTRIAINEN P., LAAKSO M., VOUTILAINEN R., JÄÄSKELÄINEN J. Polymorphism Pro12Ala of PPARG in prepubertal children with premature adrenarche and its association with growth in healthy children. **Horm Res Paediatr.**, v.74, n.5, p.365-371, jul. 2010.
105. LAGO, M.C., FAERSTEIN E., SICHIERI R., CLAUDIA S., LOPES C.S., WERNECK G.L. Associação entre idade da menarca e estatura definitiva no Estudo Pró-Saúde. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 53, n. 1, p. 20-24, fev., 2007 .
106. L'ALLEMAND D., PENHOAT A., LEBRETHON M.C., ARDEVOL R., BAEHR V., OELKERS W., SAEZ J.M. Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.81, n.11, p. 3892-3897, nov., 1996.
107. L'ALLEMAND D., SCHMIDT S., ROUSSON V., BRABANT G., GASSER T., GRÜTERS A. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. **Eur J Endocrinol.**, v.146, n.44, p.537-543, abril, 2002.
108. LAPPALAINEN S., UTRIAINEN P., KUULASMAA T., VOUTILAINEN R., JÄÄSKELÄINEN J. ACTH Receptor Promoter Polymorphism Associates With Severity of Premature Adrenarche and Modulates Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis in Children. **Pediatric Research**, V.64, n.4, p. 410-414, abril, 2008.
109. LEE S., CLARK S.A., GILL R.K., CHRISTAKOS S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. **Endocrinology.**, v.134, n.4, p. 1602-1610, abril, 1994.
110. LEE S.H., KIM S.M., PARK H.S., CHOI K.M., CHO G.J., KO B.J., KIM J.H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v.23, n.8, p. 785-91, abril., 2013.
111. LEE P., LIDERMAN J.D., SMITH S., BRYTCHA R.J., WANG J., IDELSON C., PERRON R.M., WERNER C.D., PHAN G.Q., KAMMULA U.S., KEBEBEW E., PACAK K., CHEN K.Y., CELI F.S. Irisin and FGF21 Are Cold-Induced Endocrine Activators of Brown Fat Function in Humans. **Cell Metabolism**, v.19, n.2, p. 302-309, fev., 2014.
112. LI Y.C., KONG J., WEI M., CHEN Z.F., LIU S.Q., CAO L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **J Clin Invest.**, v. 110, n.2, p. 229-238, jul., 2002.
113. LI M, HOSHIGA M, NEGORO N, RYOSUKE F., TAKAHIRO N., EIKO K., NOBUHIKO S., DAISUKE F., TADASHI I., TOSHIAKI H., LOSORDO

- D., NAKA AKI O. Adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate inhibits vascular remodeling following arterial injury. **Atherosclerosis**, v.206, n.1, p. 77-85, set., 2009.
114. LIVADAS S., DRACOPOULOU M., VASILEIADI K., LAZAROPOULOU C., MAGIAKOU M.A., XEKOUKI P., VOUTETAKIS A., KANAKA-GANTENBEIN C., PAPASSOTIRIOU I., STEFANADIS C., CHROUSOS G.P., DACOU-VOUTETAKIS C. A favorable metabolic and antiatherogenic profile in carriers of CYP21A2 gene mutations supports the theory of a survival advantage in this population. **Horm Res**. v.72., n.6., p. 337-343, abril, 2009.
115. LIU J.J., WONG M.D., TOY W.C., TAN C.S., LIU S., NG X.W., TAVINTHARAN S., SUM C.F., LIM S.C. 1. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. **J Diabetes Complications**., v.27, n.4, p.365-369, ago., 2013.
116. LÖFFLER D., MÜLLER U., SCHEUERMANN, K. FRIEBE D., GESING J., BIELITZ J., ERBS S., LANDGRAF K., WAGNER I.V., KIESS W., KÖRNER A. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise. **J Clin Endocrinol Metab**, v.100, n.4, p. 1289-1299, abril, 2015.
117. MAEDA S.S., KUNII I.S., HAYASHI L.F., LAZARETTI-CASTRO M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. **BMC Endocr Disord**. v.10, n.12, jun., 2010.
118. MAESTRO B., CAMPIÓN J., DÁVILA N., CALLE C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. **Endocr J**. v. 47, n.4, p. 383-391, ago., 2000.
119. MAESTRO B., MOLERO S., BAJO S., DÁVILA N., CALLE C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. **Cell Biochem Funct**., v.20, n.3, p. 227-232, set., 2002.
120. MAESTRO B., DÁVILA N., CARRANZA M.C., CALLE C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. **J Steroid Biochem Mol Biol**., v.84, n.2-3, p.223-230, fev., 2003.
121. MAKARIOU S., LIBEROPOULOS E., FLORENTIN M., LAGOS K., GAZI I., CHALLA A., ELISAF M. The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. **Arch Med Sci**. v.8, n.3, p. 437-443, jul., 2012.
122. MANGGE H., ZELZER S., MEINITZER A., STELZER I., SCHNEDL W.J., WEGHUBER D., FUCHS D., POSTOLACHE T.T., AIGNER E., DATZ C., REININGHAUS E.Z. 25OH-Vitamin D₃ Levels in Obesity and Metabolic Syndrome-Unaltered in Young and not Correlated to Carotid IMT in All Ages. **Curr Pharm Des**., v.21, n.17, p.2243-2249, 2015.

123. MANSOOR S, HABIB A, GHANI F, FATMI Z, BADRUDDIN S, MANSOOR S., SIDDIQUI I., JABBAR A.. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. **Clin Biochem.** v.43, n.18, p. 1431-1435, dez., 2010.
124. MÄNTYSELKÄ A., JÄÄSKELÄINEN J., LINDI V., VIITASALO A., TOMPURI T., VOUTILAINEN R., LAKKA T.A. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.99, n.10, p.3889-3894, out., 2014.
125. MARCH K.M., CHEN N.N., KARAKOCHUK C.D., SHAND A.W., INNIS S.M., VON DADELSZEN P., BARR S.I., LYON M.R., WHITING S.J., WEILER H.A., GREEN T.J. Maternal vitamin D₃ supplementation at 50 µg/d protects against low serum 25-hydroxyvitamin D in infants at 8 wk of age: a randomized controlled trial of 3 doses of vitamin D beginning in gestation and continued in lactation. **V.** 102, n.2, p. 402-410. **Am J Clin Nutr.**, jul., 2015.
126. MARCONDES E., BRICKS L.F. **Principais causas de Baixa Estatura.** In: Marcondes E.; et. al. (Orgs.). *Pediatria Básica: Pediatria Geral e neonatal.* 9.ed. São Paulo: Sarvier, 2006, 9p.
127. MATHEW R.P., HERNANZ-SCHULMAN M., WANG W., SAVILLE B., BREMER A. Changes in carotid artery sonogram in premature adrenarche. **J Pediatr Endocr Met.**, v.25, n.1-2, p.139-145, fev., 2012.
128. MEAS T, CHEVENNE D., THIBAUD E., LEGER J., CABROL S., CZERNICHOW P., LEVY-MARCHAL C. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. **Clin. Endocrinol.**, v.57, n.1, p. 101–106, jul., 2002.
129. MELLATI A.A., SHARIFI F., FAGHIHZADE S., MOUSAVIVIRI S.A., CHITI H., KAZEMI S.A. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. **J Pediatr Endocrinol Metab.**, v. 28, n. 5-6, p. 641-648, maio, 2015.
130. MESIANO S., KATZ S.L., LEE J.Y., JAFFE R.B. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.82, n.5, p. 1390-1396, maio, 1997.
131. MIÑAMBRES I, SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ J, SÁNCHEZ-QUESADA JL, RODRÍGUEZ J, DE LEIVA A, PÉREZ A. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. v., 2014, **J. Diab Res.**, set.,2012.
132. MORENO M., MORENO-NAVARRETE J.M., SERRANO M., ORTEGA F., DELGADO E., SANCHEZ-RAGNARSSON C., VALDÉS S., BOTAS P., RICART W., FERNÁNDEZ-REAL J.M. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. **PLoS One.** v.10, n.4, p. 1-11, abril, 2015.

133. MORENO-NAVARRETE J.M., ORTEGA F., SERRANO M., GUERRA E., PARDO G., TINAHONES F., RICART W., FERNÁNDEZ-REAL J.M. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab.** V.98, n.4, p. 769-778, abril, 2013.
134. MUSZKAT P., CAMARGO M.B., GRIZ L.H., LAZARETTI-CASTRO M. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** V.54, n.2, p. 110-117, mar., 2010.
135. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. **Pediatrics**, v. 89, n.3, p. 495 -501, mar., 1992.
136. NICANDRI K.F., HOEGER K. Diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescents. **Endocrinol Diabetes Obes.**, v.19, n.6, p. 497-504, dez., 2012.
137. NORHEIM F., LANGLEITE T.M., HJORTH M., HOLEN T., KIELLAND A., STADHEIM H.K., GULSETH H.L., BIRKELAND K.I., JENSEN J., DREVON C.A. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1alpha, irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. **FEBS J** v. 281, n.3 p. 739-49, fev., 2014.
138. NSIAH-KUMI P.A., ERICKSON J.M., BEALS E.A., WHITING M., BRUSHBREAKER C., BORGESON C.D., QIU F., YU F., LARSEN J.L. Vitamin D insufficiency is associated with diabetes risk in Native American children. **Clin Pediatr.**, v.,51, n.2, p. 146-153, out., 2012.
139. NURUL-FADHILAH A., TEO P.S., HUYBRECHTS I., FOO L.H. Infrequent breakfast consumption is associated with higher body adiposity and abdominal obesity in Malaysian school-aged adolescents. **PLoS One.**, v.8, n.3, e59297, mar., 2013.
140. NWOSU B.U., MARANDA L., CULLEN K., CICCARELLI C., LEE M.M. Vitamin D status is associated with early markers of cardiovascular disease in prepubertal children. **J Pediatr Endocrinol Metab.**, v.26, n.11-12, p. 1067-1075, 2013.
141. OBERFIELD S.E., SOPHER A.B., GERKEN A.T. Approach to the Patient Approach to the Girl with Early Onset of Pubic Hair. **J Clin Endocrinol Metab.** V.96, n.6, p.1610-1622, jun., 2011.
142. OLSON M.L., MAALOUF N.M., ODEN J.D., WHITE P.C., HUTCHISON M.R. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.97, n.1, p. 270-285, jan., 2012.
143. ONG K.K., POTAU N., PETRY C.J., JONES R., NESS A R., HONOUR J.W., DE ZEGHER F., IBÁÑEZ L., DUNGER D.B. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. **J Clin Endocrinol Metab.** v.89, n.6, p. 2647-2651, jun., 2004.

144. OPPENHEIMER E., LINDER B., DIMARTINO-NARDI J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.80, n.2, p.614-618, fev., 1995.
145. ORON T., LEBENTHAL Y., VRIES L., YACKOBOVITCH-GAVAN M., PHILLIP M., LAZAR L. Interrelationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome. **J Pediatr.**, v.160, n.2, p. 308-313, fev., 2012.
146. PACIFICO L., ANANIA C., OSBORN J.F., FERRARO F., BONCI E., OLIVERO E., CHIESA C. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. **Eur J Endocrinol.**, v.165, n.4, p. 603–611, out., 2011.
147. PALACIOS-GONZÁLEZ B., VADILLO-ORTEGA F., POLO-OTÉYZA E., SÁNCHEZ T., ANCIRA-MORENO M., ROMERO-HIDALGO S., MERÁZ N., ANTUNA-PUENTE B. Irisin levels before and after physical activity among school-age children with different BMI: a direct relation with leptin. **Obesity**, v.23, n.4, p. 729-732, abril, 2015.
148. PARK K.H., ZAICHENKO L., BRINKOETTER M., THAKKAR B., SAHIN-EFE A., JOUNG K.E., TSOUKAS M.A., GELADARI E.V., HUH J.Y., DINCER F., DAVIS C.R., CROWELL J.A., MANTZOROS C.S. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.98, n. 12, p. 4899-4907, dez., 2013.
149. PEARCE H.S.S. CHEETHAM T.D. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. **BMJ.**, v. 340, b5664, jan., 2010.
150. PEDERSEN B.K., FEBBRAIO M.A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev.**, v.88, .4, p.1379-1406, out., 2008.
151. PETERS B.S.E., OLIVEIRA P.M.P., FISBERG M. Ingestão de cálcio e vitamina D pela população infanto-juvenil. **Pediatr. Mod.**, v.49, n.2, p.51-56, fev., 2013.
152. PETERSEN R.A., DALSKOV S.M., SØRENSEN L.B., HJORTH M.F., ANDERSEN R., TETENS I., KRARUP H., RITZ C., ASTRUP A., MICHAELSEN K.F., MØLGAARD C., DAMSGAARD C.T. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. **Br J Nutr.**, v.114, n.10, p.1647-1655, nov. 2015.
153. PETERSON J.M., MART R., BOND C.E. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. **PeerJ.**, v. 2, e605, p.1-16, set., 2014.
154. POOMTHAVORN P., SAOWAN S., MAHACHOKLERTWATTANA P., CHAILURKIT L., KHLAIRIT P. Vitamin D status and glucose homeostasis in obese children and adolescents living in the tropics. **Int J Obesity.**, v. 36, n.4, p.491–495, abr., 2012.

155. PRADO W.L., DE PIANO A., LAZARETTI-CASTRO M., DE MELLO M.T., STELLA S.G., TUFIK S., DO NASCIMENTO C.M., OYAMA L.M., LOFRANO M.C., TOCK L., CARANTI D.A., DÂMASO A.R. Relationship between bone mineral density, leptin and insulin concentration in Brazilian obese adolescents. **J Bone Miner Metab.**, v.27, n.5, p.613-619, maio, 2009.
156. PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO CARLOS. **Centro Municipal de Especialidades –CEME**, 2015. Disponível em: <<http://www.saocarlos.sp.gov.br/index.php/saude/115414-centro-municipal-de-especialidades-ceme.html>> Acesso em jun. 2015
157. PREMAOR, M.O., FURLANETTO, T.W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.50, n.1, p. 25-37, fev., 2006.
158. RAJAKUMAR K., DE LAS HERAS J., CHEN T.C., LEE S., HOLICK M.F., ARSLANIAN S.A. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.96, n.5, p. 1560–1567, maio, 2011.
159. RAMOS A.T., CARVALHO D.F., GONZAGA N.C., CARDOSO A.S., NORONHA J.A.F., CARDOSO M.A.A. Perfil lipídico em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Rev bras crescimento desenvolv hum.** v.21, n.3, jul., 2011.
160. RANA K.S., ARIF M., HILL E.J., ALDRED S., NAGEL D.A., NEVILL A., RANDEVA H.S., BAILEY C.J., BELLARY S., BROWN J.E. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. **Age**, v.36, n.3, p. 995-1001, abril, 2014.
161. REGE J., RAINEY W. The Steroid Metabolome of Adrenarche. **J Endocrinol.**, v.214, n.2, p. 133-143, ago., 2012.
162. REIHNER T., ELFERS C., LASS N., ROTH C.L. Irisin and its relation to insulin resistance and puberty in obese children: a longitudinal analysis. **J Clin Endocrinol Metab.** v.100, n.5, p. 2123-2130, mar., 2015.
163. REMER T., SHI L., BUYKEN A.E., MASER-LUTH C., HARTMANN F., WUDY S.A. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.95, n.6, p.3002-3009, jun., 2010.
164. ROCA-RIVADA A., CASTELAO C., SENIN L.L., LANDROVE M.O., BALTAR J, CRUJEIRAS A. B., SEOANE L.M., CASANUEVA F.F., PARDO M. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. **PLoS One**, v.8, n.4: e60563, abril, 2013.
165. RODRIGUEZ E., NAVIA B., LOPEZ-SOBALER A.M., ORTEGA R.M. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. **Obesity**, v.17, n.4, p. 778-782, abril, 2009.
166. RODRIGUEZ-RODRIGUEZ E., ORTEGA R.M., GONZALEZ-RODRIGUEZ L.G., LÓPEZ-SOBALER A.M., Vitamin D deficiency is an independent predictor

- of elevated triglycerides in Spanish school children. **Eur J Nutr.**, v.50, n.5, p.373-378, ago., 2011.
167. ROSEN CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. **N Engl J Med.**, v.364, n.3, p.248-254, jan., 2011.
168. ROSENFELD R.L. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.92, n.3, p.787-796, mar., 2007.
169. SADIYA A., AHMED S.M., SKARIA S., ABUSNANA S. Vitamin D Status and Its Relationship with Metabolic Markers in Persons with Obesity and Type 2 Diabetes in the UAE: A Cross-Sectional Study. **J Diabetes Res.**, v.2014, out., 2014. 7p.
170. SADEGHI K., WESSNER B., LAGGNER U., PLODER M., TAMANDL D., FRIEDL J., ZÜGEL U., STEINMEYER A., POLLAK A., ROTH E., BOLTZNITULESCU G., SPITTLER A. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. **Eur J Immunol.**, v.36, n.2, p. 361-370, fev., 2006.
171. SALEHPOUR A., HOSSEINPANAH F., SHIDFAR F., VAFA M., RAZAGHI M., DEGHANI S., HOSHIARRAD A., GOHARI M. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. **Nutr J.** v.11, n.1, p.78. 2012.
172. SANCHIS-GOMAR F., ALIS R., PAREJA-GALEANO H., SOLA E., VICTOR V.M., ROCHA M., HERNÁNDEZ-MIJARES A., ROMAGNO LI M. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. **Endocrine.** v.46, n.3, p. 674-677, ago., 2014.
173. SANTOS, B. R. **Estudo da associação entre polimorfismos do gene do receptor de vitamina D (VDR) e do SNP-71 A/G do gene 17 beta-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 5 (HSD17B5) e variáveis clínicas, hormonais e metabólicas em pacientes com pubarca precoce e controles.** 2011. 91 f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Biológicas)- Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.
174. SARAIVA G.L., CENDOROGLO M.S., RAMOS L.R., ARAÚJO L.M., VIEIRA J.G., MAEDA S.S., BORBA V.Z., KUNII I., HAYASHI L.F., LAZARETTI-CASTRO M. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v.51, n.3, p. 437-442, abril, 2007.
175. SCHNEIDER L.E., SCHEDL H.P., MCCAIN T., HAUSSLER M.R. Experimental diabetes reduces circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the rat. **Science**, v. 196, n.4297, n.1452-1454, jun., 1977.
176. SCHUCH N.J., GARCIA V.C., MARTINI L.A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.53, n.5, p.625-633, jul.,

2009.

177. SCHUMACHER M.A., CHINNAM N., OHASHI T., SHAH R.S., ERICKSON H.P. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. **J Biol Chem.**, v.288, n.47, p. 33738-33744, nov., 2013.
178. SCRAGG R., HOLDAWAY I., SINGH V., METCALF P., BAKER J., DRYSON E. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose-tolerance and diabetes-mellitus. **Diabetes Res Clin Pract.**, v. 27, n.3, p. 181-188, mar., 1995.
179. SETTY-SHAH N., MARANDA L., NWOSU B.U. Increased risk for vitamin d deficiency in obese children with both celiac disease and type 1 diabetes. **Gastroenterol Res Pract.**, v. 2014, p., 1-7, dez., 2014.
180. SHAW N. Vitamin D and bone health in children. **BMJ.**, 342:d192, jan., 2011.
181. SILFEN M.E., MANIBO A.M., MCMAHON D.J., LEVINE L.S., MURPHY A.R., OBERFIELD S.E.. Comparison of Simple Measures of Insulin Sensitivity in Young Girls with Premature Adrenarche: The Fasting Glucose to Insulin Ratio may be a simple and useful measure. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.86, n.6, p. 2863-2868, jun., 2001.
182. SILVERMAN, S. H., MIGEON, C., ROSEMBERG, E., WILKINS, L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; 'premature pubarche', a constitutional variation of adolescence. **Pediatrics**, v.10, n.4, p. 426-432, out, 1952.
183. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Manual de orientação para alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. 2006. 64p.
184. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA): **Arq. Brasil. Cardio.**, v.97, n.3, set., 2011.
185. SOKOL S.I., TSANG P., AGGARWAL V., MELAMED M.L., SRINIVAS V.S. Vitamin D status and risk of cardiovascular events: lessons learned via systematic review and meta-analysis. **Cardiol Rev.** v.19, n.4, p.192-201, jul./aug., 2011.
186. SONG H., WU F., ZHANG Y., ZHANG Y., WANG F., JIANG M., WANG Z., ZHANG M., LI S., YANG L., WANG X.L., CUI T., TANG D. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. **PLoS One.**, v.9, n.10, e110273, out., 2014.
187. SONTAG-PADILLA L.M., DORN L.D., TISSOT A., SUSMAN E.J., BEERS S.R., ROSE S.R. Executive functioning, cortisol reactivity, and symptoms of

- psychopathology in girls with premature adrenarche. **Dev Psychopathol.**, v.24, n.1, p. 211-213, fev., 2012.
188. SOPHER A.B., JEAN A.M., ZWANY S.K., WINSTON D.M., POMERANZ C.B., BELL J.J., MCMAHON D.J., HASSOUN A., FENNOY I., OBERFIELD S.E. Bone age advancement in prepubertal children with obesity and premature adrenarche: possible potentiating factors. **Obesity**, v.19, n.6, p. 1259-1264, fev., 2011.
189. SPERLING M.A., *Pediatric Endocrinology*. 4 ed. Philadelphia: **Elsevier Saunders**, 2014, 1080 p.
190. STAIANO A.E., KATZMARZYK P.T. Ethnic and sex differences in body fat and visceral and subcutaneous adiposity in children and adolescents. **Int J Obes.**, v.36, n.10, p. 1261-1269, out., 2012.
191. STEIN E.M., LAING E.M., HALL D.B., HAUSMAN D.B., KIMLIN M.G., JOHNSON M.A., MODLESKY C.M., WILSON A.R., LEWIS R.D. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. **Am J Clin Nutr** ., v.83, n.1, p. 75-81, jan., 2006.
192. STENGEL A., HOFMANN T., GOEBEL-STENGEL M., ELBELT U., KOBELT P., KLAPP B.F. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index. **Peptides.**, v.39, n.1, p.125-130, jan., 2013.
193. SUDHA S. *Textbook of gynecology* 1sted. London: **Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd**, 2011.
194. TANG S., ZHANG R., JIANG F., WANG J., CHEN M., PENG D., YAN J., WANG S., BAO Y., HU C., JIA W. Circulating irisin levels are associated with lipid and uric acid metabolism in a Chinese population. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v.42, n.9, p.896-901, set., 2015.
195. TANNER JM. *Growth at adolescence*. 2nd ed. Oxford: **Blackwell Scientific Publications**, 1962.
196. TAYLOR C.E., CAMARGO JUNIOR C.A. Impact of micronutrients on respiratory infections. **Nutr Rev.**, v.69, n.5, p. 259-269, jun., 2011.
197. TEIXEIRA R.J., COELHO R.A., PERECMANIS T., MADEIRA I.R., BORDALLO MAN. Prevalência de obesidade e baixo peso ao nascer na pubarca precoce. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, São Paulo, v.47, n.2, abril, 2003.
198. TEIXEIRA R.J., GINZBARG D., RODRIGUES FREITAS J., FUCKS G., SILVA C.M., BORDALLO M.A.J. Serum leptin levels in premature pubarche and prepubertal girls with and without obesity. **Pediatr Endocrinol Metab**. V.17, n.10, p. 1393-1398, out., 2004.
199. THACHER T.D., FISCHER P.R., STRAND M.A., PETTIFOR J.M. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. **Ann Trop Paediatr.**, v.26,

- n.1, p.1-16, mar., 2006.
200. THACHER T.D., CLARKE B.L. Vitamin D insufficiency. **Mayo Clin Proc.**, v.86, n1, p.50-60, jan., 2011.
 201. TIMMONS J.A., BAAR K., DAVIDSEN P.K., ATHERTON P.J. Is irisin a human exercise gene? **Nature**, v.30, n.488: E9-10, ago., 2012.
 202. TORIOLA A.T., SURCEL H.M., HUSING A., GRANKVIST K., LAKSO H.A., SCHOCK H., LUNDIN E., LEHTINEN M., LUKANOVA A. Association of serum 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) concentrations with maternal sex steroids and IGF-1 hormones during pregnancy. **Cancer Causes Control**. v.22, n.6, p. 925-928, jun., 2011.
 203. TSIARAS W.G., WEINSTOCK M.A. Factors influencing vitamin D status. **Acta Derm Venereol.**, v.91, n.2, p.115-124 mar.,2011.
 204. TURER C.B., LIN H., FLORES G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. **Pediatrics**, v.131, n.1: e152-61, jan., 2012.
 205. UÇAR A., SAKA N., BAŞ F., BUNDAK R., GÜNÖZ H., DARENDELILER F. Precocious adrenarche in children born appropriate for gestational age: is there a difference between genders? **Eur J Pediatr.**, v.171, n.11, p. 1661-1666, nov., 2012.
 206. UÇAR A., SAKA N., BAŞ F., HATIPOĞLU N., BUNDAK R., DARENDELILER F. Reduced atherogenic indices in prepubertal girls with precocious adrenarche born appropriate for gestational age in relation to the conundrum of DHEAS. **Endocr Connect.**, v. 19, n.2, p. 1-10, nov, 2013.
 207. UÇAR A., YACKOBOVITCH-GAVAN M., EROL O.B., YEKELER E., SAKA N., BAÇ F., POYRAZOĞLU S., BUNDAK R., DARENDELILER F. Associations of size at birth and postnatal catch-up growth status with clinical and biomedical characteristics in prepubertal girls with precocious adrenarche: preliminary results. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.99, n.8 p. 2878-2886, ago., 2014.
 208. UNGER M.D., CUPPARI L., TITAN S.M., MAGALHÃES M.C., SASSAKI A.L., DOS REIS L.M., JORGETTI V., MOYSÉS R.M. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? **Clinical Nutrition.**, v.29, n.6, p. 784-788. dez., 2010.
 209. URASHIMA M, SEGAWA T, OKAZAKI M, KURIHARA M, WADA Y, IDA H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. **Am J Clin Nutr.**, v.91, n.5, p. 1255-1260, maio, 2010.
 210. UTRIAINEN P., JÄÄSKELÄINEN J., ROMPPANEN J., VOUTILAINEN R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.92, n.11, p. 4282-4285, nov., 2007.
 211. UTRIAINEN P., JÄÄSKELÄINEN J., SAARINEN A., VANNINEN E., MÄKITIE O., VOUTILAINEN R. Body composition and bone mineral density in children with premature adrenarche and the association of LRP5 gene

- polymorphisms with bone mineral density. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 94, n.11, p. 4144-4151, nov., 2009.
212. UTRIAINEN P., VOUTILAINEN R., JÄÄSKELÄINEN J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth. **JJ Pediatr.**, v.154, n.6, p. 882-887, jun., 2009.
213. UTRIAINEN P., JÄÄSKELÄINEN J., GRÖHN O., KUUSISTO J., PULKKI K., VOUTILAINEN R. Circulating TNF-Alpha and IL-6 Concentrations and TNF-Alpha -308 G>A Polymorphism in Children with Premature Adrenarche. **Front Endocrinol.**, v.21, n.1, p.6, nov., 2010.
214. UTRIAINEN P., JÄÄSKELÄINEN J., VOUTILAINEN R. Blood erythrocyte and hemoglobin concentrations in premature adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab.** v.98, n.1, E87-91, nov., 2013.
215. UTRIAINEN P., LAAKSO S., LIIMATTA J., JÄÄSKELÄINEN J., VOUTILAINEN R. Premature adrenarche--a common condition with variable presentation. **Horm Res Paediatr.**, v.83, n.4, p.221-231, fev., 2015.
216. VALERIO G., LICENZIATI M.R., IANNUZZI A., FRANZESE A., SIANI P., RICCARDI G., RUBBA P. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, v.16, n.4, p. 279–284, mar., 2006.
217. VALTUEÑA J, BREIDENASSEL C, FOLLE J, GONZÁLEZ-GROSS M. Retinol, β -carotene, α -tocopherol and vitamin D status in European adolescents; regional differences and variability: A review. **Nutr Hosp.**, v.26, n.2, p. 280-288, mar./abril, 2011.
218. VAN DER WIELEN R.P., LÖWIK M.R., VAN DEN BERG H., DE GROOT L.C., HALLER J., MOREIRA S.O., VAN STAVEREN W.A. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. **Lancet.**, v.346, n.8969, p. 207-210, jul., 1995.
219. VIITASALO A, ÅGREN J, VENÄLÄINEN T, PIHLAJAMÄKI J, JÄÄSKELÄINEN J, KORKMAZ A, ATALAY M., LAKKA T.A. Association of plasma fatty acid composition with plasma irisin levels in normal weight and overweight/obese children. **Pediatr Obes.**, ago., 2015
220. VUGUIN P., GRINSTEIN G., FREEMAN K., SAENGER P., NARDI J.D. Prediction Models for Insulin Resistance in Girls with Premature Adrenarche. **Horm Res.**, v.65, n.4, p. 185–191 mar., 2006.
221. WAGNER C.L., GREER F.R. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. **Pediatrics**, v.122, n.5, p.1142-1152, nov., 2008.

222. WAMBERG L., KAMPMANN U., STØDKILDE-JØRGENSEN H., REJNMARK L., PEDERSEN S.B., RICHELSEN B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — Results from a randomized trial. **Eur J Intern Med.** v.24, n.7, p. 644-649, out., 2013.
223. WEN M.S., WANG C.Y., LIN S.L., HUNG K.C. Decrease in Irisin in Patients with Chronic Kidney Disease. **PLoS ONE**, v.8, n.5, e64025, maio 2013.
224. WENG F.L., SHULTS J., LEONARD M.B., STALLINGS V.A., ZEMEL B.S. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. **Am J Clin Nutr.** v.86, n.1, p.150-158, jul., 2007.
225. WILLIAMS D.M., FRASER A., LAWLOR D.A. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. **Heart**, v.97, n.4, p. 315-320, dez., 2011.
226. WILLIAMS R.M., WARD C.E., HUGHES I.A. Premature adrenarche. **Arch Dis Child.**, v. 97, n.3, p. 250-254, mar., 2012.
227. WILLIAMS D.M., FRASER A., SAYERS A., FRASER W.D., HINGORANI A., DEANFIELD J., DAVEY SMITH G., SATTAR N., LAWLOR D.A.. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.97, n.5, p. 1563-1571, maio, 2012.
228. WILLIAMS K.M., OBERFIELD S.E., ZHANG C., MCMAHON D.J., SOPHER A.B. The Relationship of Metabolic Syndrome and Body Composition in Children with Premature Adrenarche: Is It Age Related? **Horm Res Paediatr.** v.84, n., 6, p. 401-407, out., 2015.
229. WOLDEN-KIRK H, OVERBERGH L., GYSEMANS C., BRUSGAARD K., NAAMANE N., VAN LOMMEL L., SCHUIT F., EIZIRIK D.L., CHRISTESEN H., MATHIEU C. Unraveling the effects of 1,25OH₂D₃ on global gene expression in pancreatic islets. **J Steroid Biochem Mol Biol.**, v. 136, p. 68-79, jul.,2013.
230. WORTSMAN J., MATSUOKA L.Y., CHEN T.C., LU Z., HOLICK MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr.**, v.72, n.3, p. 690-693, set., 2000.
231. XIONG X.Q., CHEN D., SUN H.J., DING L., WANG J.J., CHEN Q., LI H., ZHOU Y.B., HAN Y., ZHANG F., GAO X.Y., KANG Y.M., ZHU G.Q. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. **Biochim Biophys Acta.**, v.1852, n. 9, p. 1867-1875, set., 2015.

232. YAMAKAWA T., OGIHARA K., NAKAMURA M., UTSUNOMIYA H., KADONOSONO K., KISHIKAWA S., TERAUCHI Y. Effect of DHEA on atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. **J of Atherosclerosis and thrombosis.**, v. 16, n.4, p.501-508, ago., 2009.
233. YAN B., SHI X., ZHANG H., PAN L., MA Z., LIU S., LIU S., LI X.Y., YANG S., LI Z. Association of Serum Irisin with Metabolic Syndrome in Obese Chinese Adults. **PLoS One**, v.9, n.4, e94235, abril, 2014.
234. YANG Z., CHEN X., CHEN Y., ZHAO Q. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice. **Int J Clin Exp Pathol.**, v.8, n.6, p. 6490-6497., jun., 2015.
235. ZAMBON M.P., ZANOLLI M.L., MARMO D.B., MAGNA L.A., GUIMAREY L.M., MORCILLO A.M. Correlação entre o índice de massa corporal e a prega cutânea tricípital em crianças da cidade de Paulínia, São Paulo, SP. **Rev Assoc Med Bras.** São Paulo, v.49, n.2, p.137-140, abril/jun., 2003.
236. ZEITZ U., WEBER K., SOEGIARTO D.W., WOLF E., BALLING R., ERBEN R.G. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. **FASEB J.**, v.17, n.3, p. 509-511, mar., 2003.
237. ZHANG C., DING Z., LV G., LI J., ZHOU P., ZHANG J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. **J Diabetes.**, v. 8, n.1, p. 56-62, jan., 2015.
238. ŽUKAUSKAITĖ S., LAŠIENĖ D., LAŠAS L., URBONAITĖ B., HINDMARSH P. Onset of breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls. **Arch Dis Child.**, v.90, n.1, p.932-936, abril, 2005.

9. APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA DE AVALIAÇÃO INFANTIL

Nome: _____

Nome do responsável:

Data de Nascimento: __/__/__

Idade: _____

Endereço: _____

—

Telefone: () _____

Sinais Vitais

Pressão Arterial: _____ mmHg

Altura: _____ m

Peso: _____ kg

IMC: _____

Classificação: _____

Presença de pelos: () Axilares () Pubianos

APÊNDICE B

PROTOCOLO DE ADRENARCA PRECOCE**Dados da história e exame clínico à época do diagnóstico (atual ou pregressa)**

Data de primeira consulta: _____

Nome: _____

Cor: _____

Data de Nascimento: _____

Dados do exame físico atual

Peso: _____ Estatura: _____ IMC: _____

Medida de pregas cutâneas: _____ Pressão arterial: _____

Circunferência abdominal: _____

Estadiamento de Tanner: _____

Acantose nigricans: _____

Pubarca: _____ anos Telarca: _____ anos Menarca : _____ anos

Ciclos menstruais: _____ Seborreia/ Oleosidade: _____

Acne: _____ Hirsutismo: _____ Alopecia: _____

Diabetes _____ Dislipidemia _____

Obesidade _____

Ganho excessivo de peso: _____

História da moléstia atual: Início e distribuição de pelos pubianos, pelos/odor axilar. Teve surgimento de mamas? Teve sangramento (menarca)? Tem sinais de virilização, hirsutismo ou agressividade/mudança de comportamento?

Se houver evolução a ser referida: quando começaram a surgir as mamas? Quando foi a menarca?

Dados atuais

Doenças: _____ Quais: _____

Uso de medicamentos: _____

Uso de creme: _____ Qual: _____

Cefaleia: _____

Outras queixas: _____

Antecedentes pessoais:

Nome: _____

Cor: _____

Pubarca: _____ anos Telarca: _____ anos Menarca : _____ anos

Ciclos menstruais: _____ Seborreia/ Oleosidade: _____

Acne: _____ Hirsutismo: _____ Alopecia: _____

Dados perinatais

Paridade da mãe: _____

Ordenação do filho:

Pré-natal: _____

Doenças crônicas mãe:

Parto: _____

Peso: _____

Comprimento: _____

Capurro(IG): _____

Apgar: _____

Complicações na gestação: _____

Uso de medicamento na gestação: _____

Tabagismo : _____

Etilismo:

Amamentação: _____

Uso de medicamento na amamentação: _____

OBS:

História familiar

Menarca da mãe: _____ Doenças da mãe: _____

Doenças do pai: _____

Doenças em familiares: _____

Puberdade, pubarca precoce: _____ PCOS: _____

Hirsutismo: _____

Doenças endócrinas: _____ Distúrbios da determinação sexual

(DDS): _____

Infertilidade _____

Altura da mãe _____

Altura do pai _____

Altura alvo _____

Peso da mãe _____

Peso do pai _____

Exames Laboratoriais

FSH:

LH:

Estradiol (só para meninas):

Testosterona:

17OHP:

DHEA-S:

Glicemia em jejum:

Insulina em jejum:

Colesterol:

LDL:

HDL:

Triglicérides:

Raio-X de mão e punho para IO:

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Vanessa de Oliveira Furino, aluna do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos – São Carlos, venho por meio desta convidá-los a contribuir com a pesquisa: Valores plasmáticos de vitamina D e sua correlação com a composição corporal e os valores plasmáticos de irisina em crianças com pubarca precoce. Ela tem como objetivo: avaliar os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina de crianças com diagnóstico de pubarca precoce, atendidas pelo ambulatório de endocrinologia pediátrica, do município de São Carlos, SP. A importância da pesquisa possui relevância visando identificar estratégias de prevenção e contribuir para a melhoria de qualidade de vida da população infantil, pelos benefícios relacionados as ações da vitamina D e da irisina. Para obter estas informações, utilizaremos a coleta de dados na qual todos os participantes terão o peso aferido por balança digital, a circunferência abdominal será determinada com fita métrica, os valores de peso e estatura serão utilizados para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e sangue venoso será coletado sob vácuo em tubos próprios para a coleta. Os dados coletados, serão submetidos a análise quantitativa e o pesquisador ficará responsável por utilizar os resultados obtidos e apresentá-los no estudo. É possível que aconteçam os seguintes desconfortos ou riscos: dor à punção, inflamação do local puncionado e transfixação da veia, sendo que se justifica pelo benefício que esse exame trará para você, visto que podem ser identificadas deficiências de vitamina D e níveis baixos de irisina e que poderão resultar em intervenções precoce e melhora da qualidade de vida da criança. Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame laboratorial serão enviados para você e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo, sendo apenas eu e a minha orientadora, Professora Carla Maria Ramos Germano, professora do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos – SP responsáveis pelo resultado. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos e outra será fornecida a você. A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional. Em caso de dúvidas, favor entrar em contato comigo no e-mail vafurino@hotmail.com ou no telefone (16) 98877-6179, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar, através do telefone 016 3351 0000.

Declaração de Consentimento

Tendo lido as informações dadas sobre a pesquisa, e tendo tido a oportunidade de fazer perguntas e ter recebido respostas que me deixaram satisfeito, e tendo entendido que tenho o direito de recusar a participar da pesquisa, sem isso traga consequências para mim, aceito participar da pesquisa.

Aceito, de forma livre a participar da entrevista utilizada na presente pesquisa. Estou ciente que tenho o direito de recusar a participar em qualquer momento, sem que traga consequências para mim. Declaro que. Fui informado que não terei nenhum tipo de despesa, nem receberei nenhum pagamento pela minha participação nessa pesquisa.

A pesquisadora me ofertou uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo. Minha assinatura está sendo firmada por livre e espontânea vontade e expresso neste termo minha concordância com todos os itens citados.

São Carlos, ____ de _____ de 2014.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____

Vanessa de Oliveira Furino

Assinatura: _____

APÊNDICE D

Peso de nascimento (PN) (kg) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	3,17	3,10
2	3,10	3,80
3	3,70	3,63
4	3,20	3,20
5	2,66	3,22
6	2,65	1,89
7	2,40	3,20
8	3,25	3,05
9	3,20	3,40
10	3,20	2,56
11	2,70	1,76
12	3,22	2,70
13	3,10	2,80
14	2,47	1,12
15		1,76
Média	3,00	2,75
Desvio Padrão	0,37	0,78
Erro Padrão	0,10	0,20

APÊNDICE E

Idade da menarca das mães (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1		132
2	144	144
3	156	16
4	168	120
5	120	156
6		144
7	144	144
8	108	132
9	168	144
10	168	120
11	156	144
12	168	144
13	180	168
14	144	156
15		
Média	152,0	145,7
Desvio Padrão	21,3	18,7
Erro Padrão	6,2	5,0

APÊNDICE F

Idade (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena-rica precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	97	109
2	66	73
3	83	84
4	92	91
5	96	95
6	92	88
7	97	109
8	108	113
9	153	166
10	79	91
11	92	106
12	106	91
13	102	105
14	84	90
15	79	91
Média	95,1	100,1
Desvio Padrão	19,6	21,3
Erro Padrão	5,1	5,5

APÊNDICE G

Peso (kg) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	25,3	33,5
2	24,2	22,7
3	31,5	39,4
4	26,5	21,6
5	26,5	30,6
6	21,0	25,0
7	40,7	46,1
8	55,5	49,6
9	32,6	41,3
10	22,8	21,4
11	27,0	26,6
12	40,7	37,0
13	28,9	28,2
14	25,8	30,0
15	25,4	26,0
Média	30,2	32,0
Desvio Padrão	9,0	8,9
Erro Padrão	2,3	2,3

APÊNDICE H

Altura (m) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena-
 precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	1,25	1,41
2	1,25	1,21
3	1,20	1,31
4	1,36	1,25
5	1,3	1,39
6	1,24	1,33
7	1,38	1,39
8	1,43	1,46
9	1,36	1,42
10	1,24	1,25
11	1,31	1,29
12	1,38	1,31
13	1,35	1,37
14	1,22	1,31
15	1,25	1,27
Média	1,30	1,33
Desvio Padrão	0,07	0,07
Erro Padrão	0,02	0,02

APÊNDICE I

Valores do índice de massa corporal (IMC) (kg/m²) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	16,3	16,9
2	15,7	15,3
3	21,5	22,2
4	14,3	13,8
5	15,7	15,8
6	13,7	14,1
7	21,4	23,9
8	23,2	23,3
9	18,0	20,5
10	15,6	13,8
11	15,7	16,0
12	21,4	21,6
13	15,9	15,0
14	17,3	17,5
15	16,4	16,1
Média	17,4	17,7
Desvio Padrão	3,0	3,6
Erro Padrão	0,8	0,9

APÊNDICE J

Medidas da circunferência abdominal (CA) (cm) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena-rea precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	68	84
2	60	53
3	71	85
4	56	52
5	53	65
6	57	58
7	70	91
8	77	72
9	64	67
10	56	52
11	56	59
12	70	76
13	64	66
14	61	64
15	55	50
Média	63	66
Desvio Padrão	7,3	13,0
Erro Padrão	1,9	3,4

APÊNDICE L

Espessura da prega cutânea tricípital (PCT) (mm) dos indivíduos da amostra do grupo controle (C) e do grupo adrena-rea precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	10	25
2	10	10
3	26	31
4	13	12
5	13	12
6	13	12
7	25	24
8	31	21
9	10	11
10	12	8
11	13	10
12	25	23
13	12	11
14	11	19
15	15	9
Média	16	16
Desvio Padrão	7,0	7,2
Erro Padrão	1,8	1,9

APÊNDICE M

Valores de pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg) dos indivíduos da amostra do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	100	90
2	90	90
3	90	90
4	90	100
5	100	110
6	90	110
7	110	90
8	110	100
9	110	110
10	80	100
11	90	90
12	110	90
13	100	100
14	90	90
15	100	80
Média	97	96
Desvio Padrão	9,6	9,1
Erro Padrão	2,5	2,4

APÊNDICE N

Valores da pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg) indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	80	70
2	60	70
3	50	60
4	60	70
5	80	80
6	70	70
7	60	60
8	70	70
9	70	80
10	70	60
11	70	60
12	60	70
13	70	80
14	60	70
15	60	80
Média	66	70
Desvio Padrão	8,3	7,5
Erro Padrão	2,1	2,0

APÊNDICE O

Valores de glicemia em jejum (mg/dl) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	67	67
2	79	75
3	81	66
4	79	69
5	88	91
6	94	75
7	80	83
8	74	95
9	85	84
10	78	80
11	81	82
12	79	89
13	83	80
14	73	80
15	86	87
Média	80	79
Desvio Padrão	6,5	9,0
Erro Padrão	1,7	2,3

APÊNDICE P

Valores de insulina em jejum ($\mu\text{UI/ml}$) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	5,0	3,0
2	4,0	6,2
3	4,0	1,0
4	5,0	7,0
5	4,0	7,0
6	6,0	2,0
7	20,0	16,0
8	4,0	28,0
9	4,0	11,0
10	2,0	8,0
11	5,0	5,0
12	8,0	7,0
13	4,0	3,0
14	6,0	15,2
15	4,0	4,0
Média	5,7	8,2
Desvio Padrão	4,2	7,0
Erro Padrão	1,1	1,8

APÊNDICE Q

Valores da relação glicemia basal/insulina (G/I) em jejum dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	13,4	22,3
2	19,8	12,1
3	20,2	66,0
4	15,8	9,9
5	22,0	13,0
6	15,6	37,2
7	4,0	5,2
8	18,5	3,4
9	21,2	7,6
10	39	10
11	16,2	16,4
12	9,9	12,7
13	20,8	26,7
14	12,2	5,3
15	21,5	21,8
Média	18	18
Desvio Padrão	7,7	16
Erro Padrão	2,0	4,2

APÊNDICE R

Valores de colesterol total (CT) (mg/dl) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena-
carca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	186	107
2	135	145
3	180	137
4	134	110
5	180	142
6	156	128
7	208	163
8	161	159
9	129	199
10	110	152
11	174	120
12	131	157
13	130	163
14	164	153
15	191	120
Média	158	144
Desvio Padrão	28,6	24,3
Erro Padrão	7,4	6,3

APÊNDICE S

Valores da fração lipoproteína de baixa densidade (LDL) (mg/dl) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	126	53
2	69	81
3	113	75
4	74	63
5	110	74
6	85	64
7	131	91
8	88	93
9	12	68
10	103	72
11	58	107
12	80	72
13	106	75
14	92	84
15	58	119
Média	87	79
Desvio Padrão	30,7	17,3
Erro Padrão	8,0	4,5

APÊNDICE T

Valores da fração lipoproteína de alta densidade (HDL) (mg/dl) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	39	47
2	51	54
3	51	52
4	45	38
5	39	55
6	61	53
7	32	38
8	42	45
9	58	51
10	46	39
11	50	51
12	48	50
13	41	46
14	49	50
15	45	51
Média	46	48
Desvio Padrão	7,5	5,8
Erro Padrão	1,9	1,5

APÊNDICE U

Valores de triglicerídeos (TG) (mg/dl) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	88	36
2	75	51
3	74	49
4	73	44
5	88	70
6	25	53
7	227	49
8	145	120
9	83	50
10		68
11		82
12	142	
13	78	47
14		150
15	87	104
Média	99	68
Desvio Padrão	51,2	34,0
Erro Padrão	14,8	9,1

APÊNDICE V

Valores de irisinina (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenalectomia precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	23,0	5,9
2	18,0	26,8
3	20,1	16,4
4	15,9	16,8
5	11,7	16,6
6		12,0
7	15,2	
8	15,8	23,0
9	11,7	17,6
10	9,8	23,4
11		19,2
12	20,1	15,3
13		8,8
14		23,9
15		
Média	16,1	17,3
Desvio Padrão	4,3	6,0
Erro Padrão	1,3	1,7

APÊNDICE X

Valores de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	18,00	26,00
2	25,00	
3	24,00	29,00
4	27,00	29,00
5	28,47	39,00
6	25,00	29,00
7	29,00	
8	27,00	25,00
9	28,00	31,00
10	31,00	30,00
11	23,00	28,00
12	25,93	37,00
13		41,00
14	29,00	28,50
15	23,00	21,00
Média	26,00	30,20
Desvio Padrão	3,3	5,6
Erro Padrão	0,9	1,6

APÊNDICE Z

Valores de dehidroepiandrosterona (DHEA-S) ($\mu\text{g/dl}$) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaça precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	23,0	69,0
2	4,0	60,5
3	25,6	102,0
4	2,0	80,0
5	14,9	46,0
6	9,0	76,0
7	15,0	102,0
8	91,5	67,0
9	56,0	103,5
10	28,0	80,0
11	6,0	118
12	23,4	57,0
13	27,0	98,0
14	29,0	40,5
15	7,2	75
Média	24,1	78,3
Desvio Padrão	23,1	22,7
Erro Padrão	6,0	5,9

APÊNDICE W

Valores de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) (ng/ml) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	0,25	0,72
2	1,11	1,44
3	1,50	1,47
4	0,18	0,77
5	1,29	0,88
6	0,96	0,58
7	0,21	2,36
8	1,33	1,08
9	0,29	1,40
10	0,50	1,04
11	0,27	1,07
12	0,68	0,32
13	0,34	0,66
14	0,71	0,76
15	1,12	0,79
Média	0,72	1,02
Desvio Padrão	0,47	0,50
Erro Padrão	0,12	0,13

APÊNDICE Y

Valores de idade óssea (meses) dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrenaarca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	96	96
2	65	
3		96
4	113	
5	69	
6	92	
7	94	144
8		144
9	144	
10		65
11	84	96
12		
13		
14	84	144
15		113
Média	93	105
Desvio Padrão	24	46
Erro Padrão	8	16

APÊNDICE K

Valores da relação entre idade óssea e idade cronológica dos indivíduos do grupo controle (C) e do grupo adrena- rca precoce (AP). São Carlos, SP, Brasil, 2015.

Indivíduos	Grupo C	Grupo AP
1	0	0
2	0	
3		0
4	2	
5	0	
6	0	
7	0	2
8		2
9	0	
10		1
11	0	0
12		
13		
14	0	2
15		2

Foi aplicado o valor inteiro 2 para avanço ósseo (maior que 1 ano), valor 1 para atraso ósseo (maior que 2 anos) e 0 para sem atraso e sem avanço ósseo .

10. ANEXOS

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VALORES PLASMÁTICOS DE VITAMINA D E SUA CORRELAÇÃO COM A COMPOSIÇÃO CORPORAL E OS VALORES PLASMÁTICOS DE IRISINA EM CRIANÇAS COM PUBARCA PRECOCE

Pesquisador: Vanessa de Oliveira Furino

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26562014.5.0000.5504

Instituição Proponente: Departamento de Enfermagem

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 712.011

Data da Relatoria: 08/04/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma pesquisa de Mestrado que busca relacionar os valores de vitamina D e irisina em crianças com diagnóstico de pubarca precoce e também analisar a relação entre os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina com a composição corporal e o perfil metabólico. Para isso, todos os participantes terão peso, estatura e circunferência determinados e os valores de peso e estatura serão utilizados para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). Sangue venoso (5mL) será coletado sob vácuo em tubos heparinizados, para dosagem de 25(OH)D e irisina. O presente projeto pesquisa está apresentado de forma adequada e com todos os elementos necessário para ser julgado como tal.

Objetivo da Pesquisa:

O presente projeto de pesquisa tem por objetivo determinar os valores de vitamina D e irisina em crianças com diagnóstico de pubarca precoce e também analisar a relação entre os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina com a composição corporal e o perfil metabólico dessas crianças, à luz das repercussões desses parâmetros sobre a saúde global dos indivíduos, e em particular de crianças com pubarca precoce, que parecem ter um prognóstico metabólico desfavorável, a longo prazo. Para alcançar os objetivos expostos acima o autor do projeto pretende: a) avaliar os valores

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 712.011

plasmáticos de 25(OH)D e irisina de crianças com diagnóstico; de pubarca precoce, atendidas pelo ambulatório de endocrinologia pediátrica, do município de São Carlos, SP; b) correlacionar os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina com a composição corporal da população de estudo; c) Apreender quais os impactos metabólicos sofridos por indivíduos com PP, quando definido como tema central a correlação entre o hormônio irisina e a vitamina D; c) Identificar estratégias de prevenção e contribuir para a melhoria de qualidade de vida da população infantil, pelos benefícios relacionados a multiplicidade de ações da vitamina D e da irisina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora aponta como possíveis riscos o desconforto a dor causada pela punção, inflamação do local puncionado e transfixação da veia, durante a coleta de sangue para realização dos exames laboratoriais, mas justifica a minimização desses riscos por sua experiência no procedimento de coleta de sangue; pois a coleta de sangue será realizada exclusivamente por ela; uma profissional formada em Enfermagem, com conhecimento e experiência para essa prática.

Os benefícios dessa pesquisa podem ter um impacto na saúde pública, pois poderão, servir de base para a elaboração de estratégias de caráter preventivo e terapêutico para melhoria da saúde de indivíduos na faixa etária pediátrica. O projeto também tem caráter inovador, uma vez que a irisina é um hormônio recém-descoberto pelo Instituto do Câncer Dana-Farber, na cidade de Boston, em 2012, e não há estudos sobre o seu papel na saúde infantil em periódicos nacionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa visa contribuir com a ampliação dos estudos a respeito das relações de um novo hormônio, sua associação com a vitamina D e com a pubarca precoce e os impactos gerados à saúde da criança. Além disso, tem um caráter inovador uma vez que esse hormônio (irisina) foi recém descoberto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A proponente do projeto apresentou Folha de Rosto preenchida e devidamente assinada. O TCLE foi apresentado apontando os riscos e os benefícios para o objeto da pesquisa.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto possui conteúdo e hipótese de trabalho consistente. Não há pendências e lista de inadequações a serem apontadas.

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235
Bairro: JARDIM GUANABARA **CEP:** 13.565-905
UF: SP **Município:** SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9683 **E-mail:** cephumanos@ufscar.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SÃO CARLOS/UFSCAR



Continuação do Parecer: 712.011

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO CARLOS, 08 de Julho de 2014

Assinado por:
Ricardo Carneiro Borra
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

UF: SP

Município: SAO CARLOS

CEP: 13.565-905

Telefone: (16)3351-9683

E-mail: cephumanos@ufscar.br

ANEXO B- PARECER DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE



Prefeitura Municipal de São Carlos
 Secretaria Municipal de Saúde
 Departamento de Gestão do Cuidado Ambulatorial
 Rua São Joaquim, 1233 - São Carlos-SP
 CEP. 13560-300- Fone (16) 3419-1287

PARECER Nº 10/2015

Trata-se de solicitação de autorização para o desenvolvimento do Projeto de Pesquisa intitulado: **“Valores plasmáticos de vitamina D e sua correlação com a composição corporal e os valores plasmáticos de irisina em crianças com adrenarca precoce”**, a ser desenvolvido pela aluna Vanessa de Oliveira Furino do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UFSCar, sob orientação da Profa. Dra. Carla Maria Ramos Germano, tendo como objetivo geral determinar os valores de vitamina D e irisina em crianças com diagnóstico de adrenarca precoce e também analisar a relação entre os valores plasmáticos de 25(OH)D e irisina com a composição corporal dessas crianças, à luz das repercussões desses parâmetros sobre a saúde global dos indivíduos, e em particular de crianças com adrenarca precoce, que parecem ter um prognóstico metabólico desfavorável, a longo prazo.

Considerando que a metodologia proposta apresenta alguns riscos aos participantes, visto que o estudo prevê anamnese completa, aferição de peso, altura, circunferência abdominal e coleta de sangue para dosagem de irisina e 25(OH)D que serão todos de responsabilidade da pesquisadora, vale ressaltar também o risco de desconforto pela participação, desta forma deverá ser dada liberdade de escolha aos sujeitos da pesquisa, em não participarem do estudo ou desistirem de participar a qualquer momento, bem como as atividades serem imediatamente suspensas, caso se percebam riscos ou danos à sua pessoa, não previstos no TCLE.

A pesquisadora deve garantir sigilo das informações colhidas, de modo a não divulgar os nomes dos sujeitos da pesquisa mantendo uma relação empática e respeitosa, explicitando os objetivos e finalidade desta pesquisa.

O produto das entrevistas deverá ser única e exclusivamente utilizado para o presente projeto, para fins estatísticos, científicos ou didáticos sem divulgação e utilização para outros fins.

Considerando que os resultados da pesquisa certamente contribuirão para o fortalecimento das ações que objetivam a construção da Rede Saúde Escola em nosso município, este Departamento nada tem a opor e faz as seguintes considerações:

- Considerando que o Projeto apresentado aponta que a coleta dos dados será realizada junto a crianças acompanhadas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do CEME e em todas UBS e USF, caso haja necessidade de utilização dos espaços das Unidades afetas ao DGCA para o desenvolvimento de alguma das etapas do trabalho, as atividades deverão ser pactuadas de forma a não causar prejuízos ao cotidiano da equipe;
- O contato e formalização do convite aos sujeitos da pesquisa, assim como a coleta de todos os dados incluindo a coleta de sangue, deverão ser realizados pela pesquisadora ou profissional competente para tal, sob sua total responsabilidade sem qualquer ônus para o serviço;
- A pesquisadora deverá se apresentar e pactuar com a gestão da equipe portando cópia deste parecer;
- O projeto só poderá ser iniciado após parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa em seres Humanos, e após a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelos participantes;
- Após a conclusão do projeto os resultados deverão ser enviados para que possamos socializar com os demais profissionais do Departamento de Gestão do Cuidado Ambulatorial.

São Carlos, 06 de Abril de 2015.

Micheline Fiorim Líbero
 Diretora do Departamento de Gestão do Cuidado Ambulatorial
 Secretaria Municipal de Saúde – São Carlos - SP