

Dissertação - Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

Síndrome metabólica e lesão renal em crianças e adolescentes obesos ou com excesso de peso.

Experiência da Consulta Pediátrica do Centro
Hospitalar do Porto.

Cecília Maria de Melo Alvim Moreira

Orientadora: Professora Doutora Helena Jardim

Coorientadoras: Doutora. Teresa Costa; Doutora. Helena Ferreira Mansilha

Porto, Junho de 2013

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar
da Universidade do Porto.

Orientadora: Professora Doutora Helena Maria Pereira Faria
Jardim

Categoria: Professora Associada

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da
Universidade do Porto.

Coorientadora: Doutora. Teresa Maria Tavares Vieira da Costa
Tavares

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada em Nefrologia
Pediátrica

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

Coorientadora: Doutora. Helena Maria Costa Ferreira Mansilha

Categoria: Assistente Hospitalar Graduada em Pediatria

Afiliação: Centro Hospitalar do Porto

Símbolos e Abreviaturas

SM - Síndrome Metabólica

HDL - Lipoproteínas de alta densidade (*High-density lipoproteins*)

CHP - Centro Hospitalar do Porto

IMC – Índice de massa corporal

DP – Desvio padrão

kD - Kilodaltons

Resumo

Introdução: Nas últimas décadas a percentagem de crianças obesas tem aumentado rapidamente, aumentando também as implicações para a saúde devido às diversas comorbilidades que esta acarreta, como é exemplo a alteração da função renal. É assim importante o estudo de potenciais marcadores de lesão renal precoce (microalbuminúria) de forma a potenciar medidas preventivas.

Objetivos: Caracterizar os doentes seguidos na consulta pediátrica do Centro Hospitalar do Porto em relação à presença ou ausência de critérios para síndrome metabólica, assim como de microalbuminúria procurando uma associação entre estes.

Metodologia: O estudo foi desenvolvido em duas fases. Na primeira fase foi feita a revisão casuística de crianças e adolescentes obesos ou com excesso de peso seguidos numa consulta de Pediatria – Nutrição do Centro Hospitalar do Porto e retirada informação sobre dados sociodemográficos e antropométricos, tensão arterial, glicemia, perfil lipídico e creatinina, tendo os participantes com síndrome metabólica sido convocados para avaliar o desenvolvimento pubertário e presença de microalbuminúria. Na segunda fase, um subgrupo de crianças/adolescentes seguidos em consulta foi avaliado quanto à existência de microalbuminúria e sua relação com os parâmetros que definem síndrome metabólica.

Resultados: Foi detetada síndrome metabólica em 6,8 e 6,7 % dos participantes da primeira e segunda fase respetivamente. Foi encontrada, na primeira fase, uma associação do índice de massa corporal com a creatinina e os critérios para síndrome metabólica exceto com o valor da glicemia. Na segunda fase essa associação apenas se verificou entre o perímetro abdominal e tensão arterial sistólica. Não foi detetada a presença de microalbuminúria nem uma associação entre este valor e os componentes da síndrome metabólica e o índice de massa corporal.

Conclusão: É necessário mais pesquisa sobre a presença de síndrome metabólica e microalbuminúria na população pediátrica, uniformizando os critérios de diagnóstico para ambas, pois só assim será possível retirar a máxima aplicabilidade das mesmas na prática clínica.

Palavras-chave: Obesidade; Síndrome Metabólica; Microalbuminúria; Crianças; Adolescentes

Abstract

Background: In the last decades the percentage of obese children has grown rapidly, leading to an increase in health implications, due to its numerous comorbidities, such as renal function changes. It is thus important to study potential early markers of kidney damage (microalbuminuria) in order to maximize preventative measures.

Objectives: Characterize patients from the Pediatric Unit of the Centro Hospitalar of Porto for the presence or absence of criteria for metabolic syndrome, as well as microalbuminuria, and to attempt to establish an association between these two factors.

Methods: The study was conducted in two phases. In the first phase, a detailed collection of data regarding obese or overweight children and adolescents from the Pediatrics - Nutrition Unit of Centro Hospitalar of Porto was performed. Information on sociodemographic status, anthropometric measurements, blood pressure, fasting glucose, lipid profile, creatinine, was acquired and participants with metabolic syndrome were furthermore evaluated on pubertal development and the presence of microalbuminuria. In the second phase, a subgroup of children/adolescents was assessed for the presence of microalbuminuria and its relationship with risk factors for metabolic syndrome.

Results: Metabolic syndrome was detected in 6.8% and 6.7% of the participants in the first and second phases, respectively. In the first phase, associations between body mass index and creatinine as well as the criteria for metabolic syndrome (except the value of fasting glucose) were observed. In the second phase, this association was only found between waist circumference and systolic blood pressure. No associations were found regarding the presence of microalbuminuria or its value and the components of metabolic syndrome and body mass index.

Conclusion: More research on the presence of metabolic syndrome and microalbuminuria in the pediatric population is needed, to standardize their diagnostic criteria. Only then will be possible maximize their applicability in clinical practice.

Keywords: Obesity, Metabolic Syndrome, Microalbuminuria, Children, Adolescent

Introdução

A obesidade infantil é um dos mais sérios desafios de saúde pública do século XXI, tendo atingido proporções epidémicas e sendo considerada a doença pediátrica mais comum a nível mundial. Estima-se que, em todo o mundo, cerca de 155 milhões de crianças em idade escolar apresentam excesso de peso ou obesidade. Destes 3% entre os 5 e os 17 anos são obesas. Neste contexto, Portugal encontra-se como um dos cinco países da Europa com maior prevalência de obesidade infantil, com mais de 30% de crianças portuguesas entre os 7 e 9 anos com excesso de peso e cerca de 11% obesas.^[1]

O excesso de massa gorda acarreta consequências deletérias evidentes para a saúde, com o aparecimento em idade pediátrica de patologias até há pouco consideradas como típicas da população adulta, como a hipertensão arterial ou a diabetes mellitus tipo 2. A obesidade está igualmente associada ao aumento do risco de lesão renal seja por estar relacionada com as duas principais causas de doença renal terminal, a hipertensão arterial e a diabetes mellitus ou pelo aparecimento da Síndrome Metabólica (SM), ou seja, um *cluster* de complicações da obesidade, que apesar de ainda não ter uma definição consensual na população pediátrica, pode ser considerada quando presentes critérios como: aumento do perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL, *High-density lipoproteins*), hipertensão arterial e alteração da homeostase de glicose (hiperinsulinémia, diminuição da tolerância à glicose ou aumento da glicemia em jejum). As alterações na homeostase da glicose estão entre os fatores da SM que mais contribuem para a lesão renal e o risco de lesão aumenta progressivamente, à medida que aumenta o número de parâmetros que definem SM presentes num indivíduo.^[2-6]

O mecanismo exato pelo qual a obesidade leva a lesão renal não está inteiramente esclarecido, especulando-se que na base esteja na hiperfiltração e na hiperperfusão renal resultantes da vasodilatação da arteríola aferente. Outros possíveis mecanismos são o aumento de leptina, que além de estimular a proliferação celular juntamente com outras citocinas inflamatórias, ativa também o sistema nervoso simpático e tem efeito direto na angiotensina II e na insulina. A diminuição dos níveis de adiponectinas pode igualmente contribuir para o dano renal provocado pelo excesso de massa gorda. A perpetuação destas alterações hemodinâmicas conduz a um processo não adaptativo que culmina na

diminuição da função renal, denominando-se de glomerulopatia relacionada com a obesidade.^[2;7-11]

Esta entidade é caracterizada histologicamente como um alargamento do glomérulo, com leve hiper celularidade, modificação de certas regiões mesangiais e espessamento da membrana basal, chegando mesmo por vezes a ocorrer esclerose segmentar e focal.^[2;3;7;8]

As lesões renais podem ocorrer em doentes obesos ainda com função renal inalterada, sendo importante a utilização de marcadores de lesão renal precoce de forma a potenciar medidas de prevenção. Os marcadores atualmente utilizados são a proteinúria e a microalbuminúria, sendo esta considerada como um marcador precoce de lesão renal e de risco cardiovascular. Contudo, estudos pediátricos sobre o tema não têm chegado a um consenso, com alguns a mostrar que crianças com excesso de peso têm níveis menores de microalbuminúria quando comparados com crianças sem excesso de peso, enquanto que outros mostram uma associação positiva entre o aparecimento de microalbuminúria e a presença de fatores de risco cardiovascular.^[3;5;12;13]

Este trabalho de investigação tem dois objetivos principais: a) caracterizar, do ponto de vista clínico e laboratorial, crianças obesas ou com excesso de peso seguidas na consulta pediátrica do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e b) avaliar a existência de uma possível associação da obesidade com a microalbuminúria, bem como determinar a sua relação com a SM.

Metodologia

População do Estudo:

Este estudo foi desenvolvido em duas fases. Uma primeira, de revisão casuística e uma segunda de estudo prospetivo e laboratorial.

A primeira fase tratou-se de um estudo descritivo, observacional e retrospectivo, cuja população englobou todas as crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesas seguidas numa consulta de Pediatria - Nutrição do CHP durante o primeiro semestre de 2012. Os critérios de inclusão nesta fase foram ter idade compreendida entre os 3 e os 18 anos e índice de massa corporal (IMC) igual ou superior ao percentil 85 de acordo com o género e idade.

A segunda fase do estudo foi analítica, observacional e transversal, tendo como população alvo crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesos que frequentaram a consulta Pediatria - Nutrição entre o período de 1 de Setembro de 2012 e 31 de Dezembro de 2012. Desta população foi escolhida uma amostra de 30 crianças por conveniência e de forma não aleatória.

Os critérios de inclusão nesta fase do estudo foram ter idade compreendida entre os 3 e os 18 anos, IMC igual ou superior ao percentil 85 e a assinatura, de forma livre e esclarecida, do termo de consentimento informado por parte do representante legal e, no caso dos adolescentes, consentimento do próprio. Foram excluídos todos os participantes que apresentassem patologia do foro nefrológico, urológico ou endócrino, história de albuminúria prévia ou que participassem em atividades físicas intensas, nomeadamente desporto de alta competição.

A realização deste estudo foi aprovada pela Comissão de Ética do CHP.

Métodos:

Para a primeira fase do estudo foram consultados os processos clínicos dos participantes para obter informação sobre idade, género, parâmetros antropométricos (peso, estatura, IMC e perímetro abdominal), tensão arterial, perfil lipídico, glicose em jejum e creatinina sérica. Após a consulta dos processos, foram convocados os participantes que apresentavam SM. A estes foi avaliado o desenvolvimento pubertário e pedida a determinação ocasional de microalbuminúria na primeira urina da manhã.

Os participantes da segunda fase do estudo foram avaliados em consulta para a recolha de dados antropométricos, determinação do desenvolvimento pubertário assim como para a avaliação da tensão arterial, sendo depois pedida a determinação de microalbuminúria na primeira urina da manhã em duas amostras ocasionais com um intervalo de 3 meses, o perfil lipídico, glicose em jejum e creatinina sérica.

A medição da estatura foi efetuada uma única vez, com precisão até ao centímetro, com recurso a um estadiómetro da marca Seca®. O peso foi avaliado com uma balança de coluna mecânica da marca Seca® com graduação de 100 gramas. Para a determinação do perímetro abdominal foi utilizada uma fita métrica com resolução ao milímetro.

A tensão arterial foi avaliada três vezes, com os participantes sentados e após 15 minutos de descanso, sendo realizada a média entre as medições.^[14] O desenvolvimento pubertário foi avaliado com base nos estadios de Tanner.^[15]

A amostra de urina utilizada foi a primeira da manhã, tendo sido dadas informações aos participantes e aos seus representantes legais sobre o método adequado de colheita da amostra, assim como a evitar exercício físico excessivo nas 24h prévias à colheita da amostra. A determinação do valor da glicose em jejum, do perfil lipídico e da creatinina sérica foi realizada através da colheita de uma amostra de sangue venoso após jejum de 12 horas.

Definições:

Todos os participantes deste estudo foram selecionados com base no seu IMC, sendo divididos em obesos quando IMC igual ou superior ao percentil 95 e excesso de peso quando IMC entre o percentil 85 e 95 de acordo com a idade e género.^[15-16]

Apesar de não existir ainda consenso na definição da SM na população pediátrica, neste estudo a sua presença foi considerada, quando presentes pelo menos três de cinco critérios.^[3;5;6;13;17] A existência de hipertensão arterial foi considerada naqueles com tensão arterial sistólica e/ou diastólica igual ou superior ao percentil 95 para o género, idade e estatura assim como em todos os participantes sob medicação anti-hipertensora.^[14;15;18] Hipertrigliceridemia foi considerada quando o valor foi igual ou superior ao percentil 95 para o género e idade. Diminuição do valor de HDL foi encarado como critério quando se encontrava inferior ao percentil 5 para o género e idade. Foi igualmente considerado como critério a realização de medicação para tratamento de distúrbios do metabolismo lipídico.^[19] As alterações da glicose em jejum foram

consideradas quando apresentavam valores iguais ou superiores a 110 mg/dL.^[20] Aumento do perímetro abdominal foi valorizado quando igual ou superior ao percentil 90 para a idade e género.^[21]

A excreção normal de albumina foi estipulada quando o *rácio* albumina/creatinina foi inferior a 30 mg/g. A presença de microalbuminúria foi considerada positiva sempre que o *rácio* foi igual ou superior a 30 mg/g.^[3; 13]

Estudo laboratorial:

A concentração de albumina urinária foi determinada com base num ensaio imunoturbidimétrico.^[22] A creatinina foi avaliada através de ensaios colorimétricos cinéticos baseados no método Jaffé.^[23]

A determinação de HDL foi realizada com recurso a testes colorimétricos enzimáticos homogéneos^[24] enquanto que para a determinação do valor de triglicérideos utilizou-se métodos colorimétricos enzimáticos.^[25]

A glicose em jejum foi avaliada por métodos enzimáticos de referência com hexoquinase.^[26]

Análise estatística:

Na análise estatística deste estudo foi utilizado o SPSS versão 21 para o Windows. Esta teve um cariz descritivo e inferencial para ambas as fases. A falta de informação de algumas variáveis nos processos consultados foi considerada como *missing* não sendo incluída na análise estatística.

Na análise descritiva, para as variáveis quantitativas contínuas foram usadas medidas estatísticas de distribuição central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo). Para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A análise de correlação baseou-se na utilização dos coeficientes de correlação de Pearson, enquanto que a análise inferencial, para avaliar as relações entre variáveis categóricas usou o teste de Qui quadrado ou o teste de Fisher e tabelas de contingência. Para avaliar as variáveis contínuas utilizou-se o *t-test* para amostras independentes. O nível de significância considerado foi de 0.05.

Resultados

I. Fase 1:

a. Caracterização da população:

Da análise dos 234 processo clínicos dos participantes nesta fase do estudo 141 eram raparigas (60,3%) e 93 rapazes (39,7%) com uma média de idades de 12 anos (DP=3,22), não havendo diferenças entre os géneros. Destes, 22 (9,4%) apresentavam excesso de peso e 212 (90,6%) obesidade; 70 (49,3%) apresentavam perímetro abdominal acima do percentil 90; 39 (27,5%) hipertensão arterial, 27 (19%) aumento dos níveis de triglicerídeos acima do percentil 95, 17 (12%) diminuição do valor de HDL abaixo do percentil 5, nenhum apresentou alterações da glicose em jejum e 16 (6,8%) tinham critérios para inclusão na definição da síndrome metabólica.(Tabela I)

Tabela I – Tabela síntese de caracterização da população (Fase 1)

		Frequência (%)	n
Género	Masculino	39,7%	93
	Feminino	60,3%	141
Percentil IMC	P≥95	90,6%	212
	85<P<95	22,0%	9,4
Percentil Tensão Arterial	P≥95	27,5%	39
	P<95	72,5%	195
Percentil Perímetro Abdominal	P≥90	49,3%	70
	P<90	99,5%	164
Percentil Triglicerídeos	P≥95	19,0%	27
	P<95	81,0%	207
Percentil HDL	P≥5	88,0%	217
	P<5	12,0%	17
Glicose em Jejum >110 mg/dL		0%	0
Síndrome Metabólica	Sim	6,8%	16
	Não	93,2%	218

Analisando as variáveis definidoras da SM não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os géneros ($p>0,05$).

b. Análise da relação entre a idade e as variáveis definidoras da Síndrome Metabólica:

Para avaliar esta possível relação foi criada uma nova variável que reuniu os vários participantes em dois grupos, um com idades inferiores a 12 anos e outro com idades iguais ou superiores a 12 anos. A presença de hipertensão arterial (Gráfico 1) e a diminuição de HDL inferior ao percentil 5 (Gráfico 2), é mais frequente no grupo com idade igual ou superior a 12 anos sendo esta diferença estatisticamente significativa ($\chi^2_1=8,22$, $p=0,004$) e ($\chi^2_1=9,09$, $p=0,003$) respetivamente.

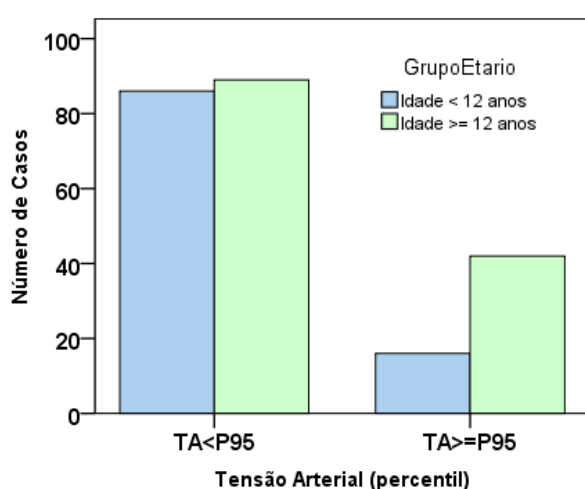


Gráfico 1 - Distribuição dos percentis de tensão arterial de acordo com o grupo etário ($p<0,05$)

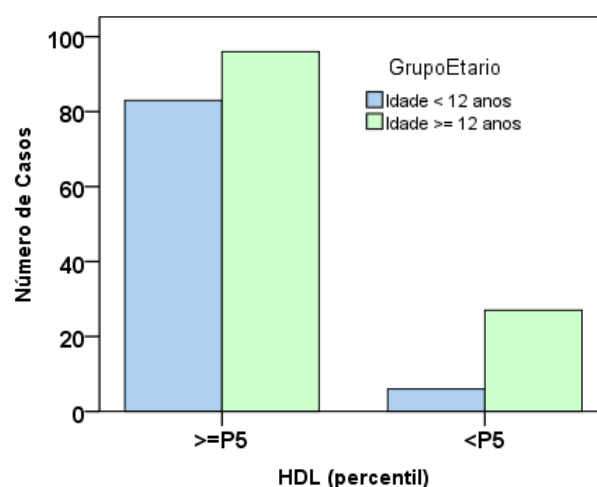


Gráfico 2 - Distribuição dos percentis de HDL de acordo com o grupo etário ($p<0,05$)

c. Correlação entre valor de Índice de massa corporal e variáveis definidoras de Síndrome Metabólica, Idade e Creatinina sérica:

Foram encontradas correlações positivas com um valor elevado de significância entre o IMC e a idade, perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e diastólica e creatinina sérica ($p<0,01$). Também se verificou uma correlação positiva estatisticamente significativa entre o valor de IMC e dos triglicerídeos ($p<0,05$).

Verificou-se de igual modo a existência de uma correlação negativa com um valor elevado de significância entre o valor de IMC e de HDL ($p<0,01$).

Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre o valor do IMC e de glicose em jejum ($p>0,05$). (Tabela II)

Tabela II – Associação do valor de IMC com variáveis definidoras de Síndrome Metabólica, Idade e Creatinina Sérica

		IMC	
		<i>r</i>	<i>p</i>
Idade		0,60	< 0,01
Perímetro Abdominal (cm)		0,80	< 0,01
Tensão arterial (mmHg)	Sistólica	0,53	< 0,01
	Diastólica	0,36	< 0,01
Triglicerídeos (mg/dL)		0,15	0,026
HDL (mg/dL)		-0,231	< 0,01
Creatinina sérica (mg/dL)		0,441	< 0,01
Glicose em Jejum (mg/dL)		0,019	0,781

d. Caracterização dos participantes com Síndrome Metabólica:

A caracterização da amostra com SM em relação às suas variáveis definidoras e IMC encontra-se resumida na tabela III.

Tabela III – Prevalência dos vários critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica e IMC numa população com diagnóstico de Síndrome Metabólica

		Frequência (%)		
		Rapazes (n=8)	Raparigas (n=8)	Total (n=16)
Percentil IMC	P≥95	100 (n=8)	100 (n=8)	100 (n=16)
	85<P<95	0	0	0
Percentil Tensão Arterial	P≥95	62,5 (n=5)	75 (n=6)	68,75 (n=11)
	P<95	37,5 (n=3)	25 (n=2)	31,25 (n=5)
Percentil Perímetro Abdominal	P≥90	100 (n=8)	100 (n=8)	100 (n=16)
	P<90	0	0	0
Percentil Triglicerídeos	P≥95	62,5 (n=5)	75 (n=6)	68,75 (n=11)
	P<95	37,5 (n=3)	25 (n=2)	31,25 (n=5)
Percentil HDL	P≥5	12,5 (n=1)	12,5 (n=1)	12,5 (n=2)
	P<5	87,5 (n=7)	87,5 (n=7)	87,5 (n=14)
Glicose em Jejum >110 mg/dL		0	0	0

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os géneros e a presença de SM. O mesmo resultado foi observado para a idade ($p>0,05$).

Nestes participantes foi determinado o valor de microalbuminúria numa amostra ocasional de urina. Em nenhuma das análises o valor de microalbuminúria obtido foi

considerado positivo. O gráfico 3 mostra a variação do valor de microalbuminúria de acordo com o género:

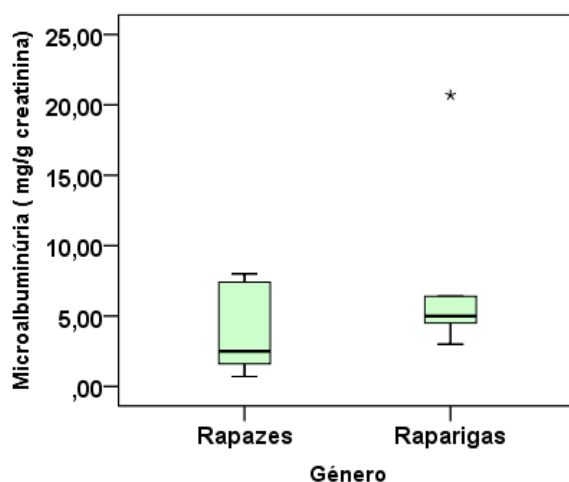


Gráfico 3 – Distribuição dos valores de Microalbuminúria por género (*- outlier extremo)

Da observação do gráfico 3 é importante ressaltar que as raparigas apresentam uma mediana superior ao do grupo dos rapazes (5,00 e 2,5 respetivamente) e que o grupo dos rapazes apresenta uma maior amplitude dos valores de microalbuminúria que o das raparigas. Também foi avaliada a existência de uma possível correlação entre valor de IMC e o valor de microalbuminúria, mas não foram encontrados resultados, estatisticamente significativos ($p>0,05$). O gráfico 4 ilustra a distribuição dos valores do IMC consoante o valor de microalbuminúria:

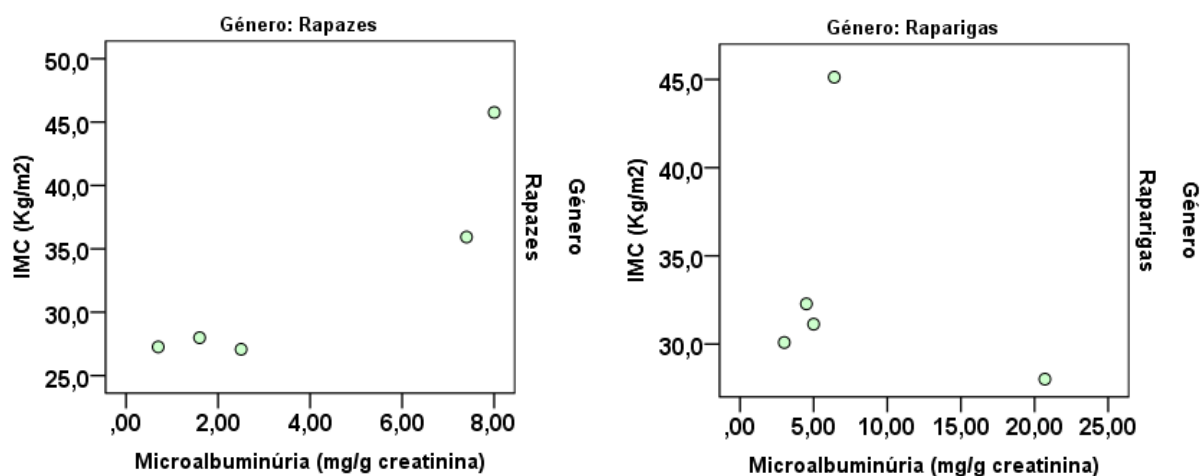


Gráfico 4 – Relação entre os valores de microalbuminúria e o valor de IMC consoante o género

Tabela IIIV - Associação do valor de Microalbuminúria com variáveis definidoras de Síndrome Metabólica

		Microalbuminúria (1º Colheita)	
		<i>r</i>	<i>p</i>
Perímetro Abdominal (cm)		-0,82	0,822
Pressão arterial (mmHg)	Sistólica	0,25	0,487
	Diastólica	0,2	0,573
Triglicérideos (mg/dL)		0,39	0,268
HDL (mg/dL)		-0,004	0,89
Glicose em Jejum (mg/dL)		0,43	0,22

A Tabela IV, avalia a possível associação das variáveis definidoras de SM e a microalbuminúria, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos componentes de SM e o valor de microalbuminúria.

Em relação ao estadio de Tanner, 6 rapazes e 7 raparigas já tinham iniciado o desenvolvimento pubertário, tendo um estadio de Tanner superior ou igual a 2. Apenas um rapaz estava num estadio pré-púbere (Tanner $\leq$ 1).

II. Fase 2:

a. Caracterização da população:

Dos 30 participantes nesta fase 19 eram raparigas (63,3%) e 11 rapazes (36,7%) com uma média de idades de 11 anos (DP=2,87). A média de idades para as raparigas era de 11 anos (DP=3,04) e para os rapazes de 12 anos (DP= 3,04). Destes, 1 (3,3%) apresentava excesso de peso e 29 (96,7%) obesidade; 20 (66,7%) apresentavam perímetro abdominal acima do percentil 90; 9 (30%) hipertensão arterial, 6 (20%) aumento dos níveis de triglicérideos acima do percentil 95, 2 (6,7%) diminuição do valor de HDL abaixo do percentil 5, nenhum tinha alterações da glicose em jejum, nem presença de microalbuminúria e 2 (6,7%) tinham critérios para inclusão na definição de síndrome metabólica. Em relação ao estadio de Tanner, 5 rapazes e 11 raparigas já tinham iniciado o desenvolvimento pubertário, tendo um estadio de Tanner superior ou igual a 2. Seis rapazes e raparigas estavam num estadio pré-púbere (Tanner $\leq$ 1).

Tabela V - Tabela síntese da caracterização da população (Fase 2)

Género		Frequência (%)	n
Género	Masculino	36,7%	11
	Feminino	63,3%	19
Percentil IMC	P≥95	96,7%	29
	85<P<95	3,3%	1
Percentil Tensão Arterial	P≥95	30,0%	9
	P<95	70,0%	21
Percentil Perímetro Abdominal	P≥90	66,7%	20
	P<90	33,3%	10
Percentil Triglicerídeos	P≥95	20,0%	6
	P<95	80,0%	24
Percentil HDL	P≥5	93,3%	28
	P<5	6,7%	2
Glicose em Jejum >110 mg/dL		0%	0
Síndrome Metabólica	Sim	6,7%	2
	Não	93,3%	28

Das variáveis definidoras de SM foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os percentis de triglicerídeos ($p=0,016$) e o valor médio de glicose ($t_{(25)}= 2,459$; $p=0,021$) e os géneros. Os gráficos 5 e 6 mostram a distribuição de glicose e valores de triglicerídeos em percentis para ambos os grupos, respetivamente.

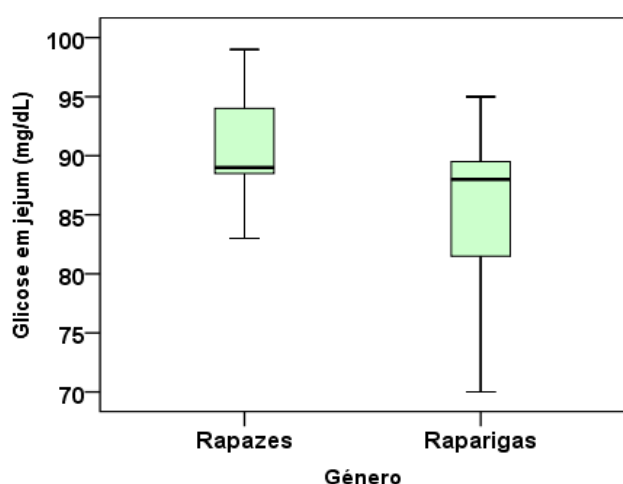


Gráfico 5 - Distribuição dos valores de glicose em jejum por género ($p<0,05$)

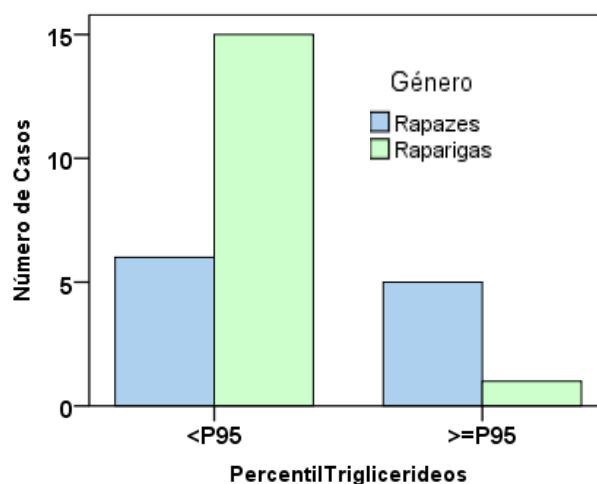


Gráfico 6 - Distribuição dos percentis de Triglicerídeos de acordo com o grupo etário ($p<0,05$)

Da observação do gráfico 5, é importante ressaltar que os rapazes apresentam maior mediana (89,0) comparativamente com o grupo das raparigas (88,0) e que estas apresentam maior amplitude de valores de glicose em jejum. No gráfico 6 é possível verificar que existem mais raparigas que rapazes com um percentil inferior ao 95 no entanto existem mais rapazes acima do percentil 95 para os valores de triglicédeos.

b. Análise da relação entre a idade e as variáveis para Síndrome Metabólica:

Para esta análise a amostra foi agrupada em dois grupos, um com idades inferior a 12 anos e outro com idades iguais ou superiores a 12 anos. Os resultados indicaram não existir diferenças estatisticamente significativas em relação à idade e às variáveis definidoras de SM ($p>0,05$).

c. Correlação entre valor de Índice de massa corporal e variáveis definidoras de Síndrome Metabólica, Idade e Creatinina sérica:

Foram encontradas correlações positivas com um valor elevado de significância entre o valor de IMC e idade, perímetro abdominal e pressão arterial sistólica ($p<0,01$).

Não foram encontradas correlações estatisticamente significativas entre o valor do IMC e de glicose em jejum, creatinina sérica, HDL, triglicédeos e pressão arterial diastólica ($p>0,05$). (Tabela VI)

Tabela IVI - Associação do valor de IMC com variáveis definidoras de Síndrome Metabólica, Idade e Creatinina Sérica

		IMC	
		<i>r</i>	<i>p</i>
Idade		0,64	< 0,01
Perímetro Abdominal (cm)		0,67	< 0,01
Tensão arterial (mmHg)	Sistólica	0,47	< 0,01
	Diastólica	0,31	0,094
Triglicédeos (mg/dL)		0,15	0,43
HDL (mg/dL)		- 0,30	0,882
Creatinina sérica (mg/dL)		0,38	0,053
Glicose em Jejum (mg/dL)		- 0,259	0,192

d. Caracterização dos participantes com Síndrome Metabólica:

A caracterização da amostra com SM em relação às suas variáveis definidoras e IMC encontra-se resumida na tabela VII.

Tabela VII - Prevalência dos vários critérios de diagnóstico para Síndrome Metabólica e IMC numa população com diagnóstico de Síndrome Metabólica

		Frequência (%)		
		Rapazes (n=1)	Raparigas (n=1)	Total (n=2)
Percentil IMC	P≥95	100 (n=1)	100 (n=1)	100 (n=2)
	85<P<95	0	0	0
Percentil Tensão Arterial	P≥95	100 (n=1)	100 (n=1)	100 (n=2)
	P<95	0	0	0
Percentil Perímetro Abdominal	P≥90	100 (n=1)	100 (n=1)	100 (n=2)
	P<90	0	0	0
Percentil Triglicerídeos	P≥95	100 (n=1)	100 (n=1)	100 (n=2)
	P<95	0	0	0
Percentil HDL	P≥5	100 (n=1)	100 (n=1)	100 (n=2)
	P<5	0	0	0
Glicose em Jejum >110 mg/dL		0	0	0

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os géneros e a presença de SM. O mesmo resultado foi observado para a idade ($p>0,05$).

e. Caracterização da amostra quanto à presença de microalbuminúria:

Neste grupo de participantes foi determinada o valor de microalbuminúria em duas amostras ocasionais de urina com um intervalo de 3 meses. Os gráficos 7 e 8 mostram a variação do valor de microalbuminúria de acordo com o género, nas várias colheitas.

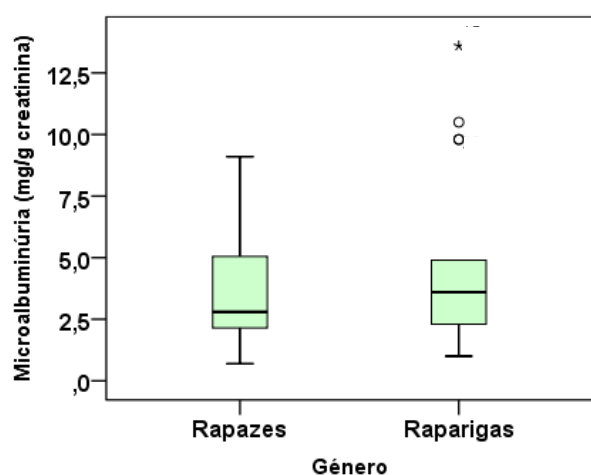


Gráfico 7 - Distribuição dos valores de Microalbuminúria por género – 1ª Colheita (* - outlier extremo; ° - outlier significativo)

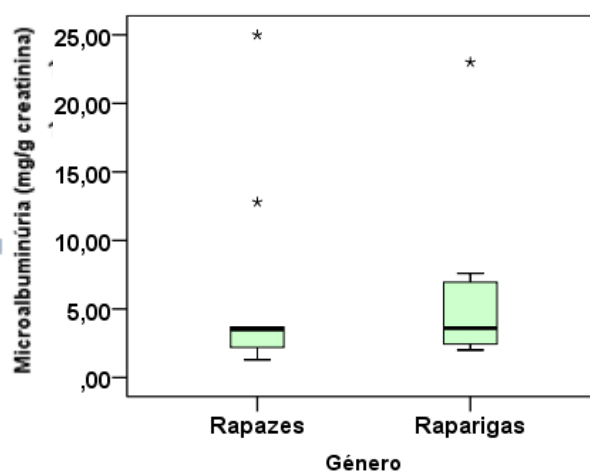


Gráfico 8 - Distribuição dos valores de Microalbuminúria por género – 2ª Colheita (* - outlier extremo)

Da observação do gráfico da primeira colheita de microalbuminúria (gráfico 7), é importante ressaltar que as raparigas apresentam maior mediana (3,6) comparativamente com o grupo dos rapazes (2,8) e que estes apresentam maior amplitude de valores de microalbuminúria. No gráfico da segunda colheita de microalbuminúria (gráfico 8), a mediana de valor no grupo das raparigas volta a ser maior que a dos rapazes contudo essa diferença não é tão marcada como na primeira amostra (3,6 e 3,5 respetivamente). Neste gráfico também é possível verificar que as raparigas apresentam uma maior amplitude de valores de microalbuminúria.

Também foi avaliada a existência de uma possível correlação entre valor de IMC e o valor de microalbuminúria. Apesar de não terem sido estatisticamente significativas as diferenças encontradas ($p>0,05$), é de ressaltar que o coeficiente de correlação em ambas as amostras de urina é negativo ($r= -0,256$ e $r= -0,175$) para primeira e segunda colheita respetivamente. O gráfico 9 ilustra a distribuição dos valores do IMC consoante o valor de microalbuminúria.

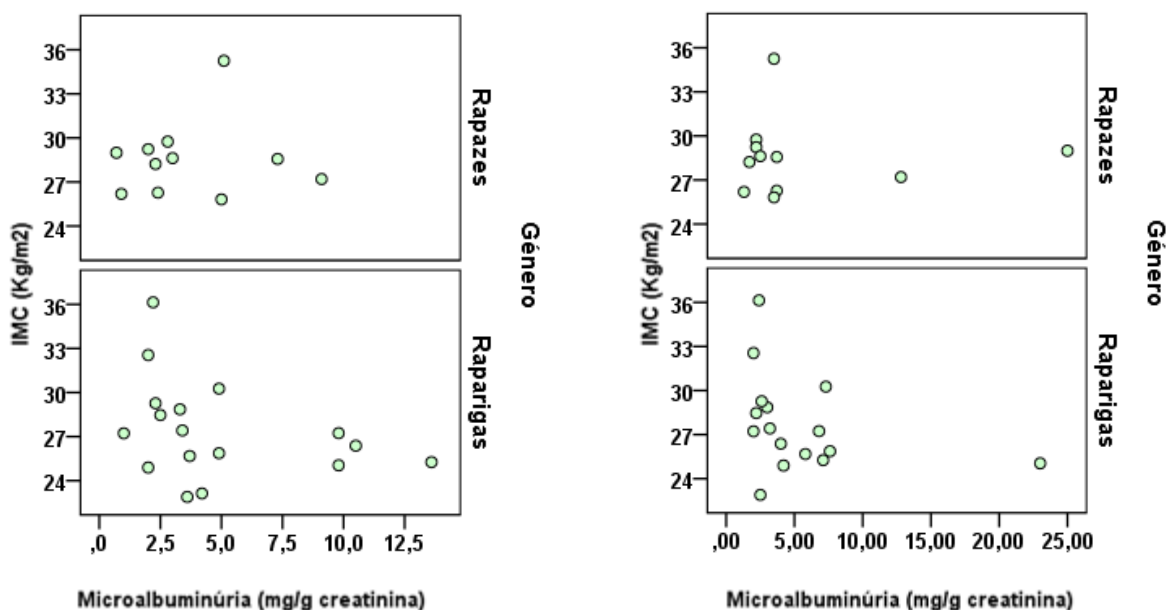


Gráfico 9 - Relação entre os valores de microalbuminúria e o valor de IMC consoante o género, nas duas colheitas de microalbuminúria

A Tabela VIII avalia a possível associação das variáveis definidoras de SM e a microalbuminúria em ambas as amostras, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos componentes de SM e o valor de microalbuminúria.

Tabela VIII - Associação do valor de Microalbuminúria com variáveis definidoras de Síndrome Metabólico

	Microalbuminúria (1º Colheita)		Microalbuminúria (2º Colheita)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Perímetro Abdominal (cm)	-0,153	0,436	0,62	0,757
Tensão arterial (mmHg)	Sistólica		0,18	0,376
	Diastólica		0,3	0,127
Triglicerídeos (mg/dL)	0,31	0,115	0,24	0,233
HDL (mg/dL)	-0,002	0,9	0,12	0,561
Glicose em Jejum (mg/dL)	0,38	0,85	-0,26	0,192

Discussão

Um dos objetivos deste trabalho foi caracterizar uma amostra de crianças e adolescentes com excesso de peso quanto à presença de critérios para Síndrome Metabólica. Apesar dos avanços na compreensão da sua etiologia e impacto dos seus componentes no risco cardiovascular ainda há dificuldade na sua definição, em especial na população pediátrica. Vários são os obstáculos à existência de uma definição coerente e consensual nesta população, muito devido às alterações fisiológicas que se verificam durante o crescimento, nomeadamente na puberdade, e às diferenças que se encontram entre os géneros e as diversas etnias, que dificultam a escolha de pontos de corte para os vários critérios de SM.^[27-28]

Reverendo a bibliografia, verifica-se que a maioria dos trabalhos recorre às definições descritas para a população adulta, com a correção de alguns dos critérios de SM, através de percentis específicos para a idade e para o género, estando descritas 46 definições, muitas delas originais. Esta variabilidade nas definições e critérios utilizados, dificulta a comparação dos diferentes estudos e a determinação da verdadeira prevalência de SM na idade pediátrica.^[27-36] Num estudo comparativo entre oito definições, verificou-se uma variação da presença de SM entre 6% a 39% em crianças e adolescentes obesos.^[30] Neste estudo a prevalência de SM em ambas as fases não ultrapassou os 7% (6,8 e 6,7 na fase 1 e 2 respetivamente). Esta baixa prevalência pode dever-se, ao facto deste estudo ter considerado somente como alteração do metabolismo da glicose, o valor da glicemia em jejum e não a resistência à insulina, que é por muitos considerada como o fator chave na fisiopatologia da SM.^[27-28]

Este estado de hiperinsulinismo associado à resistência à insulina, pode preceder qualquer outra alteração da homeostase da glicose em anos, permanecendo deste modo o valor da glicemia dentro da normalidade. Para além disso, alterações de glicose em jejum são raras na infância.^[33] Por outro lado, a consideração da resistência à insulina como critério para SM, não é isenta de limitações, uma vez que durante a puberdade ocorre um período de transição normal de resistência à insulina, possivelmente devido ao aumento da produção da hormona de crescimento e hormonas sexuais, que dificulta o consenso sobre os valores de referência para este fator de risco.^[20;27-36] Também existem estudos que não mostraram diferenças na incidência de SM nas várias definições, usando como critério resistência à insulina, hiperinsulinismo ou alterações na glicose em jejum.^[33]

Esta instabilidade na definição de critérios e a grande variabilidade de resultados encontrados na literatura, coloca em causa a utilidade clínica da SM na população pediátrica, uma vez que dificulta a correta realização do diagnóstico e estratificação da população em risco, assim como a uniformização de medidas terapêuticas. É urgente mais investigação nesta área de forma a se encontrar consenso sobre pontos de *cut-off* específicos para idade, sexo e etnia dos diferentes componentes da SM e qual o papel da terapêutica médica nos mesmos.^[20; 27-36]

Considerando os vários componentes de SM isoladamente, a primeira fase deste estudo comprovou, tal como descrito na literatura, uma correlação positiva entre a obesidade, traduzida pelo valor de IMC e o perímetro abdominal, tensão arterial e alterações do perfil lipídico com diminuição de HDL e aumento dos triglicerídeos.^[3] A inexistência de uma correlação entre o excesso de peso e alterações do metabolismo da glicose, pode dever-se ao facto deste estudo ter considerado apenas como alterações o valor de glicose em jejum e este parâmetro necessitar de uma exposição mais prolongada até surgirem alterações como já foi referido.^[20;27-28;33] Verificou-se igualmente uma correlação positiva do IMC com a idade e o valor de creatinina. Esta associação positiva entre IMC e creatinina pode corroborar artigos que mostraram haver dano renal relacionado com a obesidade, independentemente da presença das suas complicações associadas, como hipertensão ou resistência à insulina. Contudo, este não é o melhor marcador uma vez que é influenciado por muitos fatores como idade, género, altura e composição corporal.^[4;6]

A segunda fase apoiou a associação entre obesidade e perímetro abdominal, tensão arterial sistólica e idade, mas ao contrário da primeira fase não mostrou haver relação com a pressão arterial diastólica, HDL, triglicerídeos e creatinina. As discrepâncias entre as duas fases, apesar dos participantes de ambas terem sido retirados da mesma população, pode dever-se ao facto de todas as variáveis serem dependentes de outros fatores, como idade, género ou desenvolvimento pubertário, que podem confundir os resultados. Por outro lado o fato dos participantes da segunda fase terem sido selecionados com base na assinatura do consentimento informado, o que pode ter enviesado a seleção da amostra em estudo.

Foram encontradas diferenças significativas, na primeira fase, entre a presença de hipertensão arterial e o grupo etário com mais de 12 anos, quando comparado com o grupo de idades inferiores. Tal diferença pode estar relacionada com o facto da idade se correlacionar de forma positiva com o valor de IMC, como referido anteriormente, aumentando assim o risco de aparecimento de complicações associadas à obesidade como a hipertensão. A diminuição do valor de HDL mais significativa em idades mais

velhas pode estar relacionada com uma exposição temporal mais prolongada ao excesso de peso, que contribuirá para um maior risco cardiovascular. Contudo, seria importante em estudos *à posteriori* recolher informação sobre o “tempo de obesidade” de cada participante de forma a confirmar esta hipótese. Também seria interessante em estudos futuros avaliar a atividade física destes doentes e verificar o seu impacto no valor de HDL. É igualmente importante referir que o metabolismo lipídico é muito influenciável pelo desenvolvimento pubertário, podendo encontrar-se em valores mais baixos entre os 14 e 16 anos.^[19]

Relativamente às diferenças entre géneros encontradas na segunda fase em que o número de raparigas com triglicerídeos superior ao percentil 95 foi inferior ao esperado, não é possível apresentar uma justificação para tal, uma vez que a literatura tem mostrado que as raparigas têm níveis mais elevados de colesterol, comparativamente com os rapazes.^[19] O mesmo se aplica para as diferenças entre géneros e o valor de glicose em jejum, uma vez que ambos apresentam valores dentro da faixa do normal, apenas com uma maior variabilidade de valores nos rapazes. Mais uma vez, ao analisar as diferenças entre os resultados de ambas as fases, deve-se ter em conta a possível heterogeneidade entre as amostras.

Outro objetivo deste trabalho foi avaliar a existência de uma possível associação da obesidade com a microalbuminúria, bem como determinar a sua relação com a SM. Em ambas as fases do estudo, nenhum dos participantes apresentou microalbuminúria. Tais resultados levam à necessidade de discutir a validade do tipo de amostra de urina e método laboratorial usado, assim como do valor para qual foi considerada a presença de microalbuminúria, podendo cada uma destas problemáticas ter contribuído para a não deteção da mesma.^[37]

Não existe acordo sobre valores de excreção normal da albumina urinária, sendo que os escassos artigos publicados em populações pediátricas tendem a utilizar os valores aceites para a população adulta. Outra problemática do valor de microalbuminúria utilizado em estudos, é que este é fixo não considerando características especiais relacionadas como por exemplo com o género, idade ou estadio pubertário. Além disso, o valor de microalbuminúria, na bibliografia disponível, foi obtido pela utilização de técnicas laboratoriais de nefelometria ou radioimunoensaios, que deteta apenas complexos imunorreativos com tamanho superior a 12 Kd (Kilodaltons). Novas pesquisas têm mostrado que a cromatografia líquida de alta pressão permite detetar não só complexos com tamanho superior a 12 kD, mas também de menor dimensão, identificando assim mais pessoas com microalbuminúria do que através dos métodos convencionais. Neste estudo o *rácio* albumina creatinina foi detetado por ensaios imunoturbidimétricos, um tipo

de ensaio semelhante à nefolometria, que apesar de aprovado para uso em crianças, pode ter levado a uma subestimação do valor correto de microalbuminúria na amostra.^[37]

Em relação ao tipo de amostra utilizada, estudos clínicos tanto na população adulta como na pediátrica têm usado amostras de urina de 24h. Esta amostra, em especial na população pediátrica tem baixa adesão, sendo preferidas amostras de urina em colheita ocasional e quantificado à posteriori do *rácio* albumina-creatinina, tal como neste estudo. Apesar da maior adesão a este método de colheita, existe ainda escassez de estudos em pediatria, que comprovem que o *rácio* albumina-creatinina em amostra ocasional de urina é igualmente eficaz na determinação de microalbuminúria como a urina de 24h, como já foi provado em adultos. Outro fator que pode interferir com o valor de microalbuminúria é a hora de colheita, sendo recomendada a primeira urina da manhã.^[12;37]

Apesar de não ter sido detetada microalbuminúria em nenhuma amostra, estudos têm mostrado que níveis de albuminúria inferiores aos necessários para ser considerada a presença de microalbuminúria, são igualmente fatores preditivos independentes de risco cardiovascular. Esta associação está bem comprovada na população adulta, contudo este consenso ainda não foi atingido na população pediátrica com vários estudos contraditórios.^[3;5;12;13] Apesar disso, estão descritas associações em alguns estudos pediátricos entre microalbuminúria, hipertensão, dislipidémia, resistência à insulina e síndrome metabólico em crianças obesas. Neste estudo, no entanto, tais associações não foram estatisticamente significativas. Uma vez mais tais resultados podem dever-se a vieses de seleção da amostra, além da determinação do valor de microalbuminúria ter sido feita num número reduzido de participantes e como tal, não representativa da população em estudo. Outros motivos a ser questionados são a forma como foram avaliadas as alterações do metabolismo da glicose e da tensão arterial, mecanismos fundamentais para a disfunção endotelial responsável pelo maior extravasamento de proteínas para a urina e que podem ter subvalorizado os valores de microalbuminúria na amostra em estudo, sendo fundamental em estudos seguintes além da consideração do hiperinsulinismo referido anteriormente a monitorização ambulatória da pressão arterial que permitirá ter valores mais corretos sobre a mesma.^[38]

Contudo, é interessante constatar pela observação do gráfico 9, que parece haver uma relação inversa entre o valor de IMC e de microalbuminúria, relação essa que apesar de não ser estatisticamente significativa, se faz adivinhar devido ao coeficiente de correlação de Pearson ser negativo. Este resultado, um tanto paradoxal, já foi descrito em outros estudos que comparam a presença de microalbuminúria em crianças com e sem excesso de peso, tendo o grupo de crianças sem excesso de peso apresentado maior valor de microalbuminúria. A justificação para tais achados ainda não é

consensual, mas acredita-se que possa estar associada à maior presença de proteinúria ortostática nas crianças não obesas devido a níveis superiores de atividade física.^[12] Tais achados são controversos e o facto deste estudo ter utilizado a primeira urina da manhã como amostra diminuindo assim a interferência do ortostatismo, torna ainda mais difícil retirar ilações dos resultados, sugerindo-se a realização de um grupo de controlo de crianças sem excesso de peso, que sejam seguidas no CHP, de forma a verificar se existe ou não maior valor de microalbuminúria neste novo grupo.

Outra constatação interessante é a discrepância de valores apresentados pelos mesmos participantes em duas colheitas de urina distintas, o que coloca em causa a persistência da microalbuminúria ao longo do tempo. Em ambas as colheitas estão presentes *outliers* que não se mantêm constantes, sugerindo que a presença dos mesmos se pode dever a alterações transitórias do valor de albuminúria devido por exemplo a infeções ou ao não cumprimento da limitação da atividade física no dia anterior à colheita da amostra. Também é de referir que a *outlier* do Gráfico 3 é seguida em consulta de urologia devido a refluxo vesicoureteral o que pode ter interferido com o valor de microalbuminúria. No futuro de forma a tentar eliminar estas variações recomenda-se a realização de uroculturas das amostras para tentar diminuir a presença de variáveis confundidoras, neste caso a presença de infeções urinárias.^[37;39-40]

Existem também referências na bibliografia que mostraram a não persistência de microalbuminúria ao longo do tempo independentemente de um melhor controlo metabólico ou instituição de tratamento em crianças.^[41]

Em suma ainda há um longo caminho a percorrer até ao consenso sobre a utilidade da microalbuminúria em populações não diabéticas ser atingido. Para tal são precisos mais estudos comparativos em populações tanto como sem fatores de risco para lesão renal, sendo necessário seguimento desses participantes por longos períodos de tempo, de forma a se poder determinar se a microalbuminúria tem realmente um carácter progressivo e preditivo de dano renal que justifique a utilização de microalbuminúria na pratica clinica corrente da pediatria.

Referencias Bibliográficas

- [1] Rito AI, Paixão E, Carvalho MA, et al (2010) Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI Portugal 2008. Lisboa, Portugal
- [2] Srivastava T (2006) Nondiabetic consequences of obesity on kidney. *Pediatric Nephrology* 21: 463–470
- [3] Sanad M, Gharib A (2011) Evaluation of microalbuminuria in obese children and its relation to metabolic syndrome. *Pediatric Nephrology* 26:2193–2199
- [4] Savino A, Pelliccia P, Giannini C, et al (2011) Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 26:749–758
- [5] Burgert TS, Dziura J, Yeckel C, et al (2006) Microalbuminuria in pediatric obesity: prevalence and relation to other cardiovascular risk factors. *International Journal of Obesity* 30, 273–280
- [6] Koulouridis E, Georgalidis K, Kostimpa I, et al (2010) Metabolic syndrome risk factors and estimated glomerular filtration rate among children and adolescents. *Pediatric Nephrology* 25:491–498
- [7] Georgaki-Angelaki H, Stergiou N, Manolaki N, et al (2010) Histological deterioration of obesity-related glomerulopathy despite the loss of proteinuria with weight reduction. *Pediatric Nephrology* 25:1573–1574
- [8] Marcovecchio ML, Chiarelli F (2011) Microvascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes and obesity. *Pediatric Nephrology* 26:365–375
- [9] Wolf G (2003) After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrology Dialysis Transplant* 18: 2471–2474
- [10] Wahba IM, Mak RH (2007) Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clinical Journal American Society Nephrology* 2: 550-562

- [11] Sowers JR, Whaley-Connell A, Hayden, MR (2011) The Role of Overweight and Obesity in the Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal* 1:5–12
- [12] Singh A, Satchell SC (2011) Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatric Nephrology* 26:1957–1965
- [13] Nguyen S, McCulloch C, Brakeman, P, et al (2008) Being Overweight Modifies the Association Between Cardiovascular Risk Factors and Microalbuminuria in Adolescents. *Pediatrics* 121: 37-45
- [14] U.S. Department Of Health And Human Services (2005) The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.
- [15] Direcção-Geral da Saúde Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes (2012) Saúde Infantil e Juvenil Programa-tipo de Atuação. Direcção-Geral da Saúde, Lisboa, Portugal
- [16] Barlow SE, Expert Committee (2007) Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics* 10:164-192
- [17] Weiss R, et al (2004) Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine* 350:2362-74
- [18] Lurbe E, Cifkova R, et al (2009) Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 27: 1719-1742
- [19] McCrindle, et al (2012) Guidelines for Lipid Screening in Children and Adolescents: Bringing Evidence to the Debate *Pediatrics* 130:2 353-356
- [20] Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al (2009) Progress and Challenges in Metabolic Syndrome in Children and Adolescents - A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on

Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 119: 628-647

[21] Li C, Ford SF, Mokdad AH, Cook S. (2006) Recent Trends in Waist Circunference and Waist-Height Ratio Among US Children and Adolescents. Pediatrics 118:1390-1398

[22] Cobas Folheto informativo ALBT2 – Tina-quant Gen2 (2012)

[23] Cobas Folheto informativo CREAT – Creatinine (2010)

[24] Cobas Folheto informativo HDLC3 – HDL-Cholesterol plus 3rd generation (2012)

[25] Cobas Folheto informativo TRIGL – Triglycerides (2008)

[26] Cobas Folheto informativo GLUC3 – Glucose HK (2012)

[27] Silva L. (2009) A Importância dos critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica nas crianças e adolescentes. Mestrado Integrado em Medicina – 2008/2009, Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal

[28] Pedrosa C. (2010) Obesidade e Síndrome Metabólica em crianças pré-púberes dos 7 aos 9 anos de idade. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

[29] Goodman E, Daniels S, Meigs J, Dolan L (2007). Instability in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Adolescents. Circulation 115:2316-2322

[30] Reinehr T, Sousa G, Toshke A, Andler W (2007). Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. Archives Disease Childhood 92:1067-1072

[31] Jones KL (2006). The Dilemma of the Metabolic Syndrome in children and adolescents: disease or distraction?. Pediatric Diabetes 7:311-321

- [32] Jessup A, Harrel J (2005). The Metabolic Syndrome: Look for It in Children and Adolescents, Too!. *Clinical Diabetes* 1:26-32
- [33] Sewaybricker LE, Antonio MA, Mendes RT, et al (2013) Metabolic syndrome in obese adolescents: what is enough? *Revista Associação Médica Brasileira* 59(1): 64-71
- [34] Goodman E, Daniels S, Meigs J, Dolan L (2004). Instability in the Diagnosis of Metabolic Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 59:445-450
- [35] Ford ES, Li C (2007) Defining the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents Will the Real Definition Please Stand Up? *Pediatrics* 56:160-162
- [36] Jolliffe CJ, Janssen I (2007) Development of Age-Specific Adolescent Metabolic Syndrome Criteria That are Linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation Criteria. *Journal American College of Cardiology* Vol. 49 No, 8: 891-898
- [37] Tsioufis C, Mazaraki A, et al (2011) Microalbuminúria in the pediatric age: current knowledge and emerging questions. *Acta Paediatrica* 100:1180-1184
- [38] Radhakishun NNE, Vliet MV, et al (2013) Limited value of routine microalbuminuria assessment in multi-ethnic obese children. *Pediatric Nephrology* 28:1145–1149
- [39] Rademacher ER, Sinaiko AR (2009) Albuminuria in children. *Current Opinion Nephrology Hypertension* 18:246–251
- [40] Ruggenenti P, Remuzzi G (2006) Time to abandon microalbuminuria? *Kidney International* 70:1214–1222.
- [41] Shield JPH, Karachaliou F, et al (1995) Is microalbuminuria progressive? *Archives of Disease in Childhood* 73:512-514

Agradecimentos

À Prof. Doutora Helena Jardim, Dra. Teresa Costa e Dra. Helena Mansilha, um muito obrigada, não apenas pela curiosidade despertada para o tema e enquadramento científico do mesmo, mas também pela criação das condições de trabalho e disponibilização dos meios necessários à realização desta dissertação.

À Prof. Doutora Margarida Lima, por todo o apoio e orientação.

Ao Jorge Neto, dos arquivos do CHP, pois sem a sua ajuda este trabalho nunca se teria realizado.

À Carolina Lemos, não só pelo apoio estatístico, mas por todo o carinho e amizade.

Aos meus pais, ao Ricardo, ao André e às minhas Andreias sem os quais nada disto seria possível.