

Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children

O impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e as adipocitoquinas em crianças pré-púberes

Isabel R. Madeira¹, Cecília N. M. Carvalho², Fernanda M. Gazolla³,
Liana W. Pinto⁴, Marcos A. Borges⁵, Maria Alice N. Bordallo⁶

Resumo

Objetivo: Verificar o impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de adipocitoquinas em crianças pré-púberes.

Métodos: Estudo transversal comparando 30 crianças obesas, 31 com sobrepeso e 33 eutróficas, oriundas do ambulatório de pediatria geral de um hospital universitário, quanto às médias de glicose, lipídios séricos, insulina, HOMA-IR (*homeostasis model assessment-insulin resistance*), relação glicose/insulina, adiponectina e leptina. Compararam-se as frequências de acantose nigricans e das alterações de cintura, pressão arterial, glicose, lipídios séricos e insulina. Avaliou-se a correlação entre escore z de índice de massa corporal (IMC) e adipocitoquinas.

Resultados: Houve diferença nas médias dos obesos, quanto a HDL-colesterol e adiponectina, e nas dos eutróficos, quanto a insulina, HOMA-IR, relação glicose/insulina e leptina ($p < 0,001$). O mesmo ocorreu em relação às frequências dos obesos quanto a acantose nigricans e alteração de cintura e HDL-colesterol ($p < 0,005$). O escore z de IMC se correlacionou positivamente com leptina ($p < 0,001$) e negativamente com adiponectina ($p = 0,001$). Na regressão linear múltipla, esta correlação se manteve apenas para leptina; o HDL-colesterol se correlacionou com adiponectina ($p = 0,007$) e o HOMA-IR com ambas ($p < 0,05$).

Conclusão: Os achados comprovam a influência da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de adipocitoquinas já nas crianças pré-púberes e apontam para a importância destas na gênese da doença cardiovascular.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):261-268: Adiponectina, doenças cardiovasculares, fatores de risco, homeostase, índice de massa corporal, insulina, leptina, resistência à insulina.

Abstract

Objective: To verify the impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokine levels in prepubertal children.

Methods: This cross-sectional study compared 30 obese, 31 overweight and 33 eutrophic children attending a university hospital-based outpatient pediatric clinic. Parameters assessed included glucose, serum lipids, insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), glucose/insulin relation, adiponectin, and leptin. We compared the frequency of acanthosis nigricans and changes in waist, blood pressure, glucose, serum lipids, and insulin. The correlation between body mass index (BMI) z score and adipokines was evaluated.

Results: Among obese children, there was a difference in the mean values of HDL cholesterol and adiponectin, whereas among the eutrophic children, there was a difference in the mean values of insulin, HOMA-IR, glucose/insulin relation, and leptin ($p < 0.001$). A difference was also observed regarding the frequency of acanthosis nigricans and alteration in waist and HDL cholesterol ($p < 0.005$) in the obese group. The BMI z score showed a positive correlation with leptin ($p < 0.001$) and a negative correlation with adiponectin ($p = 0.001$). In multiple linear regression, this correlation was maintained only for leptin; HDL-cholesterol correlated with adiponectin ($p = 0.007$) and HOMA-IR correlated with both variables ($p < 0.05$).

Conclusion: These findings provide evidence of the influence of obesity on metabolic syndrome components and on adipokine levels in prepubertal children, indicating that these components may contribute to the beginning of cardiovascular diseases.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):261-268: Adiponectin, cardiovascular diseases, risk factors, homeostasis, body mass index, insulin, leptin, insulin resistance.

1. Mestre. Professora assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.
2. Doutora. Professora adjunta, Departamento de Nutrição Aplicada, Instituto de Nutrição (INU), UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
3. Médica pediatra e endocrinologista, Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia e Metabologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
4. Doutora. Professora convidada, Departamento de Tecnologias da Informação e Educação em Saúde, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
5. Biólogo, Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia e Metabologia, HUPE, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.
6. Doutora. Professora adjunta, Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, UERJ, Rio de Janeiro, RJ.

O trabalho é parte do projeto de tese de doutoramento da autora principal, Isabel R. Madeira, sob orientação da coautora Maria Alice N. Bordallo.

Instituição: Trabalho realizado no Ambulatório de Pesquisa em Obesidade Infantil, projeto de pesquisa de parceria entre a Unidade Docente Assistencial de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Medicina Interna, o Departamento de Pediatria, ambos da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, e o Departamento de Nutrição Aplicada do Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.

Fonte financiadora: O projeto de tese do qual este trabalho é parte recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), protocolo nº 170491 de 2007.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Pinto LW, Borges MA, Bordallo MA. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepubertal children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):261-268.

Artigo submetido em 23.09.08, aceito em 01.04.09.

doi:10.2223/JPED.1873

Introdução

A obesidade é prevalente na sociedade atual. No Brasil, nos anos recentes, foi observado declínio da desnutrição em crianças e adolescentes. Nestes últimos, a Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística encontrou prevalência de excesso de peso de 16,7%¹.

O distúrbio é associado a um conjunto de doenças, quais sejam, hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes melito tipo 2, na denominada síndrome metabólica, onde a resistência insulínica e a hiperinsulinemia explicam a relação entre a obesidade e as outras anormalidades².

Suspeita-se de resistência insulínica em face de evidências clínicas. A confirmação se faz através de índices de resistência insulínica, que têm sido bastante estudados em crianças³, sendo os mais empregados aqueles baseados em dosagens de glicose e insulina após jejum, como o método da homeostase glicêmica (*homeostasis model assessment-insulin resistance*, HOMA-IR) e a relação entre glicose e insulina, já validados para a faixa etária⁴.

Na faixa etária pediátrica, a obesidade parece ser importante gatilho de resistência insulínica³, o que torna as crianças obesas um grupo de risco. A despeito disso, não existe consenso para a definição da síndrome metabólica em crianças. Uma revisão recente sobre o tema encontrou 40 diferentes definições adaptadas a partir daquelas propostas para adultos⁵.

Os componentes dessa síndrome são fatores de risco para doenças cardiovasculares. Alguns estudos epidemiológicos de caráter longitudinal, como o *Bogalusa Heart Study*, têm conduzido pesquisas sobre fatores de risco cardiovascular. Esse estudo mostrou que já havia presença de aterosclerose na aorta e nas artérias coronárias de crianças, notadamente nas que já apresentavam os ditos fatores de risco, sugerindo que a doença se inicia na infância⁶. Assim, tais fatores de risco já estariam atuando desde a faixa etária pediátrica³.

A fisiopatologia da obesidade envolve desequilíbrio energético entre ingestão e gasto. Vários fatores neuroendócrinos têm sido envolvidos nesse desequilíbrio, como as adipocitoquinas, proteínas produzidas pelo tecido adiposo visceral. Exemplos de tais proteínas são a leptina e a adiponectina, reguladoras de processos fisiológicos ligados ao metabolismo de carboidratos e gorduras⁷.

A leptina estaria relacionada à regulação do peso, já que aumento de peso causa elevação dos níveis de leptina, sendo isso possivelmente sentido pelo hipotálamo como sinal para diminuição da ingestão de alimentos e aumento do dispêndio energético e do tônus simpático. De forma oposta, diminuição do peso leva a menores níveis de leptina, e, assim, o hipotálamo responderia com aumento de ingestão de alimentos, diminuição de dispêndio energético e aumento de hormônios liberadores de corticotrofina, hormônio do crescimento e gonadotrofinas, além do aumento do tônus parassimpático⁸. Nos obesos são encontrados níveis elevados de leptina. O defeito seria possivelmente de resistência a essa substância, ou no transporte dela para o sistema nervoso central⁹.

A adiponectina seria uma citoquina sensibilizadora para insulina, que teria ainda propriedades anti-inflamatórias e

antiaterogênicas¹⁰. Seus níveis se correlacionam negativamente com obesidade, hiperinsulinismo, resistência à insulina, níveis de triglicérides e LDL-colesterol e, positivamente, com HDL-colesterol^{10,11}.

Estudos com crianças obesas em idade tenra mostraram alterações nos níveis de adiponectina na ausência de alterações lipídicas, levando a suspeitar que as alterações nas citoquinas precedam as dos lipídios na obesidade, o que as colocaria no topo da gênese da síndrome metabólica¹².

Frente a esse contexto, o objetivo do presente trabalho foi verificar o impacto da obesidade sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de leptina e adiponectina em crianças impúberes.

Métodos

O estudo foi de observação, transversal, realizado num ambulatório de pesquisa em obesidade infantil de um hospital público universitário, com crianças oriundas do ambulatório de pediatria geral do mesmo hospital. Foram estudadas crianças com obesidade e com sobrepeso, com idades entre 2 e 11 anos, impúberes segundo o critério de Tanner¹³. Para definição de obesidade e risco para obesidade, se utilizaram os padrões do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadunidense, de 2000, que define obesidade e sobrepeso de acordo com o índice de massa corporal (IMC). Tal índice é calculado dividindo-se peso (kg), por estatura (m) ao quadrado. O critério estabelecido para obesidade é o de IMC \geq percentil 95, sendo que para sobrepeso é o de IMC \geq percentil 85, mas < 95 ¹⁴. As crianças eram saudáveis sob outros aspectos, não estavam incluídas em qualquer programa para perda de peso, e foram selecionadas por ordem de admissão ao ambulatório de pesquisa em obesidade infantil. Um grupo de crianças eutróficas, também impúberes, foi constituído de crianças saudáveis, com IMC \geq percentil 10 e < 85 para a idade e o sexo, provenientes do mesmo ambulatório. O tamanho amostral utilizado, de 94 crianças, foi suficiente para um poder estatístico de 80%, com nível de significância de 5%, para um erro de 5%, tomando-se como base a população de crianças atendidas no ambulatório de pediatria geral¹⁵.

As crianças recrutadas para o ambulatório de pesquisa foram atendidas com data marcada. O responsável legal foi informado e esclarecido previamente à realização de qualquer procedimento e assinou um termo de consentimento livre e esclarecido. Naquela data, todas as crianças foram submetidas a avaliação clínica completa, segundo um protocolo que incluiu avaliação visual de acantose nigricans em pescoço, axilas, falanges, cotovelos e joelhos¹⁶.

A pesagem foi sem sapatos e com roupas leves, em balança da marca Filizola®. As estaturas foram medidas sem sapatos, em estadiômetro de parede do tipo Harpenden-Holtain, da marca Tonelli®. A medida da circunferência da cintura foi tomada a uma altura logo acima da borda lateral mais alta do ilíaco, ao final de uma expiração normal, segundo recomendações da *Third National Health and Nutrition Examination Survey* estadunidense¹⁷, com fita antropométrica milimetrada, da marca Mabbis®, modelo Gulik.

A medida da pressão arterial foi tomada no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro da marca Tycos®, usando-se manguitos de tamanhos adequados. O método empregado foi o auscultatório, com as pressões sistólica e diastólica correspondendo às fases I e V de Korotkoff. Para definição de pressão arterial aumentada, adotou-se o critério recomendado pela I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹⁸.

Os pontos de corte adotados para glicemia, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos e insulina, todos em jejum, foram os recomendados na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia: glicemia aumentada, valores de 100 a 125 mg/dL; colesterol alterado, valores ≥ 150 mg/dL, sendo que valores de 150 a 169 são considerados limítrofes e ≥ 170 , aumentados; LDL-colesterol alterado, valores ≥ 100 mg/dL, sendo que valores de 100 a 129 são considerados limítrofes e ≥ 130 , aumentados; HDL-colesterol baixo, valores < 45 mg/dL; triglicerídeos alterados, valores ≥ 100 mg/dL, sendo que valores de 100 a 129 são considerados limítrofes e ≥ 130 , aumentados; insulina aumentada, valores ≥ 15 μ IU/mL¹⁸.

O índice HOMA-IR foi calculado multiplicando-se a glicose de jejum (mmol/L) pela insulina de jejum (μ IU/mL) e dividindo-se por 22,5¹⁹. A relação glicose/insulina foi calculada pela simples divisão da glicose de jejum (mg/dL) pela insulina de jejum (μ IU/mL)⁴.

A coleta de sangue para os exames laboratoriais foi feita num dia próximo, posteriormente à avaliação clínica, após jejum de 12 horas. Os exames realizados foram dosagem sérica de glicose, colesterol total e HDL-colesterol, triglicerídeos, insulina, leptina e adiponectina.

Para os quatro primeiros, foram utilizados métodos laboratoriais automatizados rotineiros, no laboratório geral do hospital do estudo. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald: LDL-colesterol = colesterol total - (HDL-colesterol + triglicérides/5)²⁰.

A bioquímica foi realizada no equipamento Konelab, com o kit BT 3000 Winer, que utiliza: para glicose, o método enzimático GOD-PAP (oxidase); para colesterol, o método enzimático CHOP-POD (estearase-oxidase); para triglicerídeos, o método enzimático GPO/PAP (oxidase); e para HDL-colesterol, o método colorimétrico sem precipitação (enzimático colorimétrico) (Winterlab, Rosário, Santa Fé, Argentina).

A insulina foi dosada no laboratório de endocrinologia do hospital do estudo, no equipamento GAMA-C12, por meio de um kit que utiliza o método Coat-A-Count, um radioensaio fase sólida marcado com 125 I (DPC, Los Angeles, CA, EUA).

A leptina e a adiponectina foram dosadas por radioensaio, no mesmo laboratório, no equipamento GAMA-C12, com kits que utilizam o método de duplo anticorpo PEG (Linco Research, St. Charles, MO, EUA), em soro adequadamente armazenado para tal. O Kit para leptina utiliza leptina humana marcada com 125 I e um antissoro de leptina humana, e o da adiponectina utiliza adiponectina de coelho marcada

com 125 I e um antissoro de coelho para adiponectina multi-espécie.

Os dados coletados foram arquivados em planilhas do Excel versão 7 (MapInfo Corporation, Troy, NY, EUA). O cálculo do escore z do IMC foi feito no programa Epi Info, versão 3.4.1 (CDC, Atlanta, GA, EUA). As análises estatísticas de regressão, no programa SPSS versão 15.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). As demais análises estatísticas, no programa Statistica versão 7.1 (Stat Soft Inc, Teusa, OK, EUA).

Foram calculados, para cada grupo, média e desvio padrão das seguintes variáveis contínuas: idade, escore z de IMC, glicose, colesterol, triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, insulina, relação glicose/insulina e HOMA-IR.

Para as variáveis categóricas, foram calculadas, por grupo, as frequências de sexo, cor e acantose nigricans. Foram calculadas, também por grupo, as frequências de aumentado para: pressão arterial, circunferência da cintura, glicose e insulina. Calcularam-se ainda as frequências de cada grupo de alterado para: colesterol, triglicerídeos, HDL-colesterol e LDL-colesterol.

Foram comparadas as médias das variáveis contínuas entre os grupos de obesos, com sobrepeso e controle, utilizando ANOVA, seguido de teste de Fisher para identificação dos grupos diferentes, com exceção da leptina, para a qual foi utilizado na comparação das médias o teste de Kruskal Wallis seguido do teste de Mann-Whitney para a identificação dos grupos diferentes.

Foram comparadas também as frequências de acantose nigricans e das classificações aumentado e alterado das variáveis categóricas entre os mesmos grupos, utilizando-se o qui-quadrado de Pearson.

Avaliou-se ainda a correlação do escore z de IMC com leptina e com adiponectina, através de regressão linear simples. Foi ainda realizada regressão linear múltipla tomando-se como variável dependente a leptina e também a adiponectina, e como variáveis independentes escore z de IMC, HDL-colesterol, HOMA-IR, cintura, idade e sexo.

Considerou-se significância estatística um valor de p menor que 0,05.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, onde está cadastrado sob o número 173-CEP/HUPE - CAEE; 0020.0.228.000-07.

Resultados

O grupo do estudo constituiu-se de 94 crianças, sendo 11 com sobrepeso, 30 obesas e 33 eutróficas.

O grupo de obesos constituiu-se de 22 (73,33%) meninos e 8 (26,67%) meninas, com média de idade de 6,3 \pm 2,6 anos (idade mínima 2 e máxima 11 anos), sendo 11 (36,67%) brancos e 19 (63,33%) não-brancos. O grupo de crianças com sobrepeso constituiu-se de 14 (45,16%) meninos e 17 (54,84%) meninas, com média de idade de 6,2 \pm 2,2 anos (idade mínima 2 e máxima 10 anos), sendo 17 (54,84%) brancas e 14 (45,16%) não-brancas,

com média de idade de $6,4 \pm 2,7$ anos (idade mínima 2 e máxima 11 anos). No grupo eutrófico, 20 (60,61%) eram meninos e 13 (39,39%) eram meninas, sendo 13 (39,39%) brancos e 20 (60,61%) não-brancos.

As comparações entre os valores das médias das variáveis contínuas clínicas e metabólicas entre os grupos com obesidade, sobrepeso e eutrófico estão na Tabela 1.

As comparações das frequências de alterações de cada variável categórica clínica e metabólica entre os grupos estão na Tabela 2.

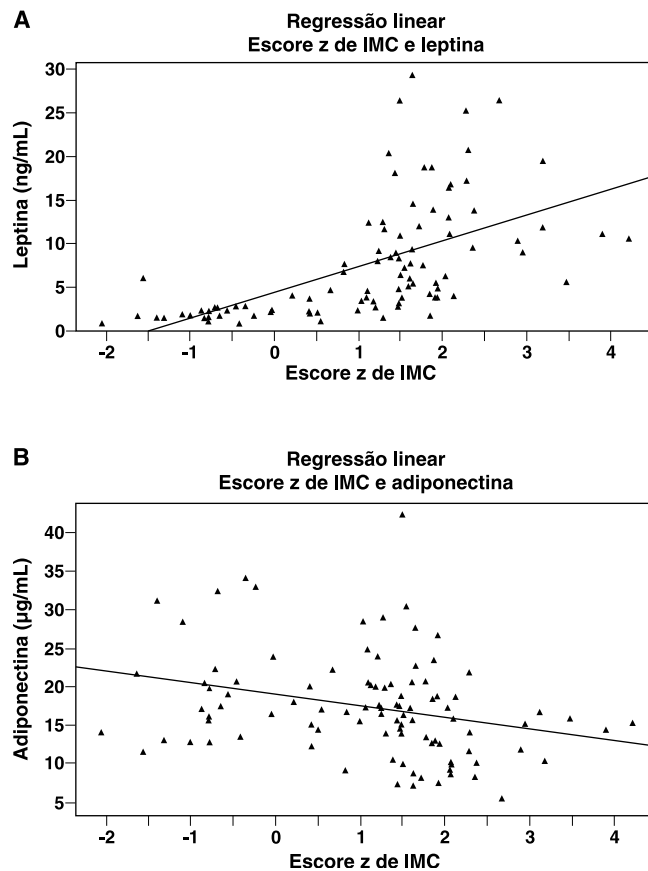
O escore z de IMC do grupo completo correlacionou-se positivamente com a leptina ($p < 0,001$, $r^2 = 0,535$), e negativamente com a adiponectina ($p = 0,001$, $r^2 = 0,123$), conforme se pode observar na Figura 1. Na regressão linear múltipla, quando se ajustou por HDL-colesterol, HOMA-IR, cintura, idade e sexo, a correlação se manteve significativa para a leptina ($p < 0,001$). O mesmo não ocorreu para a adiponectina, onde as variáveis com significância foram HOMA-IR, idade e HDL-colesterol (Tabela 3).

Discussão

O grupo estudado foi de crianças em idade tenra, onde a obesidade não é tão grave, o que o torna um grupo ideal para o estudo da fase inicial da síndrome metabólica, apesar das dificuldades técnicas inerentes à idade. Adicionalmente, o achado de fatores de risco para doenças cardiovasculares nesse grupo, conforme foi observado, é preocupante.

Ao se analisar aumento de cintura, observou-se alta prevalência no grupo obeso e baixa naquele com sobrepeso, enquanto que o eutrófico não apresentou essa alteração. Tal resultado corrobora a importância dessa medida como indicadora de obesidade em crianças, conforme já mencionado na literatura¹⁷.

A alta prevalência no grupo obeso de acantose nigricans, marcador de resistência insulínica mesmo em crianças²¹, também chama atenção. Poucas crianças no grupo estudado apresentaram pressão arterial elevada e hiperglicemia, o que é explicado pela idade tenra e pela obesidade não ser tão grave.



IMC = índice de massa corporal.

Figura 1 - Regressão linear: A) escore z de IMC e leptina; B) escore z de IMC e adiponectina

Tabela 1 - Comparações das médias das variáveis contínuas clínicas e metabólicas entre os grupos de crianças obesas, com sobrepeso e eutróficas

Variáveis	Grupos de crianças			p
	Obesas	Com sobrepeso	Eutróficas	
Escore z de IMC	2,3±0,6*	1,3±0,1*	-0,3±0,8*	< 0,001
Glicose (mg/dL)	83±8,3	83±5,9	87±8,4	0,05
Colesterol (mg/dL)	168±32,3	166±30,1	162±30,6	0,72
HDL-colesterol (mg/dL)	38±9,3*	51±13,7	48±11,4	< 0,001
LDL-colesterol (mg/dL)	110±31	99±30,7	97±25,7	0,17
Triglicerídeos (mg/dL)	93±41	81±36,7	78±28,7	0,19
Insulina (µIU/mL)	9,2±6,3	7,9±5,4	3,5±2,1*	< 0,001
HOMA-IR	1,9±1,3	1,6±1,1	0,7±0,4*	< 0,001
Relação glicose/insulina	16,7±19,7	16,2±11,6	38,9±34,9*	< 0,001
Adiponectina (µg/mL)	13,3±4,3*	19,3±7,6	19,2±6,5	< 0,001
Leptina (ng/mL)	10,89±6,28	8,18±4,8	2,58±1,61*	< 0,001

HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance; IMC = índice de massa corporal.

* Médias que apresentam diferença estatística em relação às outras.

Tabela 2 - Comparações das frequências de alterações de cada variável categórica clínica e metabólica, entre os grupos de crianças obesas, com sobrepeso e eutróficas

Variáveis	Grupos de crianças (%)			p
	Obesas	Com sobrepeso	Eutróficas	
Cintura*	66,67	12,90	-	< 0,001
Pressão arterial*	6,67	3,23	-	0,32
Acantose nigricans†	30	16,13	-	0,004
Glicemia‡	3,33	-	9,09	0,403
Colesterol total‡	73,33	70,97	60,61	0,510
HDL-colesterol§	80	32,26	42,42	< 0,001
LDL-colesterol‡	60	45,16	51,51	0,834
Triglicerídeos‡	40	25,81	21,21	0,234
Insulina*	13,33	12,90	-	0,094

* Aumentada.

† Presente.

‡ Alterado = limitrofe + aumentado.

§ Diminuído.

Tabela 3 - Modelos finais das análises de regressão linear múltipla em crianças pré-púberes obesas, com sobrepeso e eutróficas, tomando-se como variável dependente leptina (análise A) e adiponectina (análise B)

Variáveis independentes	Análise A			Análise B		
	Variável dependente - leptina			Variável dependente - adiponectina		
	β^*	EP [†]	Valor p	β^*	EP [†]	Valor p
HOMA-IR	2,096	0,502	< 0,001	-1,288	0,599	0,034
ZIMC [‡]	2,084	0,414	< 0,001	-	-	-
Idade [§]	0,580	0,206	0,006	-0,596	0,272	0,031
HDL-colesterol	-	-	-	0,141	0,051	0,007

* Coeficiente de regressão (se refere a quanto a variável dependente varia quando a variável independente em questão varia em uma unidade, e todas as outras variáveis independentes são constantes).

† Erro padrão.

‡ Escore Z de IMC.

§ Idade em meses; foram incluídas no modelo final apenas as variáveis que tinham um valor p significativo na análise de regressão linear múltipla; r² do modelo final para leptina = 0,519, para adiponectina = 0,181.

Não houve diferença estatística entre as médias de colesterol, LDL-colesterol e triglicérides em três grupos estudados. No entanto, as médias de colesterol dos três grupos se situaram acima do ponto de corte recomendado para a faixa de normalidade para crianças no Brasil¹⁸, embora abaixo do ponto de corte estadunidense²². As prevalências de colesterol, LDL-colesterol e triglicérides alterados também foram importantes, sem diferença estatística entre os grupos estudados. Ao se comparar as médias de colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides da referência estadunidense (153, 55, 90 e 48 mg/dL, respectivamente) com as do grupo eutrófico, são observados piores valores em nossa amostra. Esses dados apontam para a inadequação da dieta contemporânea mesmo em crianças sem obesidade³ e para a possibilidade da dislipidemia preceder a obesidade²³. A dislipidemia seria um marcador do metabolismo alterado, o qual resultaria, posteriormente, em excesso de adiposidade²⁴.

Em relação ao HDL-colesterol, houve diferença estatisticamente significativa entre a média do grupo obeso e a do grupo com sobrepeso, bem como entre a média daquele e a do eutrófico. O mesmo se deu em relação à adiponectina, que apresentou média mais baixa nos obesos. A prevalência de HDL-colesterol alterado foi muito maior no grupo obeso, ao se comparar com o grupo de sobrepeso e com o eutrófico. Tais achados se somam à obesidade como fator de risco para aterogênese, pois é sabido, de longa data, que a fração HDL-colesterol é antiaterogênica², e estudos recentes demonstram o mesmo papel em relação à adiponectina¹², embora essa última ainda não tenha sido muito bem estudada em crianças pré-púberes.

Na análise da insulinemia, as médias foram mais altas, com significância estatística, nos grupos obeso e com sobrepeso ao serem comparadas com a do grupo eutrófico, mas não na comparação entre o obeso e o com sobrepeso. Isso também ocorreu em relação ao HOMA-IR e à leptina. Essa mostrou média mais baixa nos eutróficos. Para a relação glicose/insulina, a média foi mais baixa nos obesos e nos com sobrepeso, também com significância estatística somente entre o grupo eutrófico e os outros dois. Não foi encontrada nenhuma criança com hiperinsulinemia no grupo eutrófico, ao contrário do que se viu no grupo com sobrepeso, onde esse achado estava presente sem diferença estatisticamente significativa com o grupo de obesos. Esse perfil de semelhança entre o grupo obeso e de sobrepeso poderia ser explicado também pelo fato de a obesidade não ser tão grave nesses obesos, mas também reforça a hipótese de que a resistência insulínica já se inicia nas crianças com sobrepeso, contribuindo na gênese dos múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares^{3,25}. O achado de correlação positiva do escore z de IMC com a leptina nas regressões lineares simples e múltipla, em consonância com dados da literatura²⁶, corrobora as assertivas anteriores.

O mesmo não ocorreu na análise da adiponectina. Nesta, a regressão linear simples mostrou correlação negativa com o escore z de IMC, em concordância com outros estudos^{11,12}, mas na regressão linear múltipla a correlação perdeu significância estatística, possivelmente pela presença de confundimento estatístico entre estas variáveis. A dificuldade em elucidar essa questão passa pelo fato de que as relações entre os fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares e a

adiponectina ainda não foram bem esclarecidas. No entanto, algumas dessas fontes de confundimento são conhecidas, como a idade e o sexo, pois é sabido que crianças mais jovens têm níveis mais altos de adiponectina¹², e que meninas têm níveis mais altos que meninos²⁷.

A correlação positiva da adiponectina com o HDL-colesterol ($p = 0,034$) na regressão linear múltipla, independente de escore z de IMC, HOMA-IR, leptina, cintura, idade ou sexo, está de acordo com outros estudos que também mostraram que a hipoadiponectinemia está mais fortemente relacionada com dislipidemia que com grau de obesidade²⁸. Assim, a adiponectina exerceria seu papel antiaterogênico através de interação com o metabolismo lipídico.

Ambas, leptina e adiponectina, se correlacionaram nas respectivas análises de regressão multivariável, com HOMA-IR, apontado para a importância das adipocitoquinas na fisiopatologia da resistência insulínica, conforme destaca a literatura^{7,8}.

O presente estudo também confirma os dados da literatura em relação às variações das adipocitoquinas com a idade^{12,29}, mostrando, nas respectivas análises de regressão linear multivariável, que a idade se correlaciona positivamente com a leptina e negativamente com a adiponectina.

O perfil encontrado mostra que a obesidade tem impacto notório sobre os componentes da síndrome metabólica e sobre os níveis de adipocitoquinas nas crianças pré-púberes, apontando para alguma repercussão inclusive no grupo com sobrepeso.

A peculiaridade desta pesquisa é a idade tenra do grupo estudado, que inclui apenas crianças pré-púberes, diferentemente da maioria dos trabalhos realizados sobre o tema, notadamente os que avaliam o papel das adipocitoquinas. Particularmente, contribui para elucidar o papel das adipocitoquinas enquanto novas candidatas a fator de risco para DCV, embora maiores esclarecimentos só sejam possíveis a partir de estudos prospectivos.

Como a definição de síndrome metabólica ainda não é consensual na infância, os trabalhos com indivíduos dessa faixa etária podem contribuir substancialmente para tal propósito, de forma a melhor identificar crianças em maior risco cardiovascular e, a partir daí, melhor definir os componentes da síndrome e seus pontos de corte. Tais crianças seriam candidatas a maior vigilância e intervenção, no sentido de maior ênfase nas mudanças de estilo de vida. Isso porque já se tem demonstrado, através de estudos longitudinais, que crianças com características da síndrome metabólica se tornam adultos com a síndrome³⁰.

O número pequeno de crianças estudado impôs limitações metodológicas ao estudo, bem como pressupõe cautela na generalização das conclusões para a população geral. A dosagem de adipocitoquinas em grupos maiores que o do presente estudo pode trazer mais luz sobre o assunto.

Agradecimentos

O projeto recebeu Auxílio à Pesquisa (APQ1) da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), protocolo de número 170491 de 2007.

Referências

1. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [página na internet]. <http://ibge.gov.br>. Acesso: 4/9/2008.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
3. Ten S, MacLaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
4. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J, Elberg J, Parikh SJ, Yanovski JA. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care*. 2002;25:2081-7.
5. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152:160-4.
6. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338: 1650-6.
7. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:S192-203.
8. Negrão AB, Licino J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000;44:205-14.
9. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348:159-61.
10. Yamamoto Y, Hirose H, Saito H, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:87-90.
11. Stefan N, Bunt JC, Salbe AD, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentrations in children: relationships with obesity and insulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4652-6.
12. Cianflone K, Lu H, Smith J, Yu J, Wang H. Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:567-72.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
14. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr*. 1998;132:211-22.
15. Fleiss JL, Levin BA, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions. 3rd ed. Oxford: Wiley-InterScience; 2003.
16. Burke JP, Hale DE, Hazuda HP, Stern MP. A quantitative scale of acanthosis nigricans. *Diabetes Care*. 1999;22:1655-9.
17. Fernández JR, Redden DT, Pietrobello A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145: 439-44.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Supl 6:1-36.
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
20. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifugate. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
21. Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int*. 2003;45:701-5.
22. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in children. *Pediatrics*. 2008;122:198-208.
23. Friedland O, Nemet D, Gorodnitsky N, Wolach B, Eliakin A. Obesity and lipid profiles in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1011-6.
24. Tershakovec AM, Jawad AF, Stouffer NO, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent hypercholesterolemia is associated with the development of obesity among girls: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:730-5.
25. Ferreira AP, Oliveira CE, França NM. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:21-6.

26. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. [Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:948-54.
27. Tsou P, Jiang Y, Chang C, Wei J, Sung F, Lin C, et al. [Sex-related differences between adiponectin and insulin resistance in schoolchildren.](#) Diabetes Care. 2004;27:308-13.
28. Pilz S, Horejsi R, Möller R, Almer G, Scharnagl H, Stojakovic T, et al. [Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin.](#) J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4792-6.
29. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, Tillman V, Whatmore AJ, Prince DA. [Serum leptin through childhood and adolescence.](#) Clin Endocrinol (Oxf). 1997;46:727-33.
30. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. [Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later.](#) J Pediatr. 2008;152:201-6.

Correspondência:
Isabel Rey Madeira
Rua João da Mata, 128
CEP 20511-260 - Rio de Janeiro, RJ
Tel.: (21) 2238.4906, (21) 9994.8572, (21) 2587.6447
E-mail: isamadeira@oi.com.br