

C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity

Proteína C reativa como indicador de inflamação de baixa intensidade em crianças e adolescentes com e sem obesidade

Adriana R. Brasil¹, Rocksane C. Norton², Márcia B. Rossetti³, Ennio Leão⁴, Ricardo P. Mendes⁵

Resumo

Objetivos: Determinar as concentrações de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-US) em crianças/adolescentes com e sem obesidade e sua correlação com o índice de massa corporal (IMC) e variáveis clínico-laboratoriais.

Métodos: Estudo transversal comparativo de grupos paralelos, sendo um grupo de crianças/adolescentes com sobrepeso ou obesidade (grupo obesidade, n = 131) e grupo controle de crianças/adolescentes não obesos (grupo controle, n = 114). Os valores de PCR-US foram determinados através de nefelometria de alta sensibilidade.

Resultados: O grupo obesidade apresentou maiores concentrações de PCR-US que o grupo controle (p < 0,0005). Os valores de PCR-US relacionaram-se com IMC (p < 0,0001) e com dosagens de triglicérides (p = 0,05). Após ajuste pelo IMC, a relação entre PCR-US e triglicérides foi atenuada, deixando de ter significância estatística (p = 0,10).

Conclusões: Os valores da PCR-US elevaram-se à medida que o IMC se elevou. A maioria dos indivíduos sem excesso de peso apresentou concentrações de PCR-US abaixo de 2 mg/L.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5):477-480:Obesidade, sobrepeso, inflamação, proteína C reativa.

Introdução

Associação entre obesidade, doença cardiovascular e diabetes foi demonstrada em vários estudos, porém sem definição de causalidade. Recentes pesquisas têm apontado a reação inflamatória como fator comum entre essas doenças^{1,2}. O tecido adiposo secreta substâncias (fator de necrose

Abstract

Objectives: To determine the levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in children/adolescents with and without obesity and their correlation with body mass index (BMI) and clinical and laboratory variables.

Methods: A cross-sectional study comparing two parallel groups, one a group of overweight or obese children/adolescents (obesity group, n = 131) and the other a control group of children/adolescents without obesity (control group, n = 114). High sensitivity nephelometry was used to determine hsCRP concentrations.

Results: The obesity group exhibited greater hsCRP concentrations than the control group (p < 0.0005). There were relationships between hsCRP and BMI (p < 0.0001) and hsCRP and triglycerides (p = 0.05). The relationship between hsCRP and triglycerides was attenuated by adjustment for BMI, losing its statistical significance (p = 0.10).

Conclusions: The hsCRP concentrations increased as BMI increased. The majority of individuals who were not overweight exhibited hsCRP concentrations of less than 2 mg/L.

J Pediatr (Rio J). 2007;83(5):477-480:Obesity, overweight, inflammation, C-reactive protein.

tumoral- α , interleucina-6, adiponectina, resistina) que têm ação no endotélio vascular e no metabolismo da glicose e dos lipídeos^{3,4}.

A proteína C reativa (PCR) é produzida no fígado, em resposta ao estímulo das citocinas inflamatórias. Sua dosagem vem sendo utilizada, desde a década de 1970, para diagnóstico de estados inflamatórios e infecções⁵. Recentemente,

1. Mestre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

2. Doutora, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

3. Mestre, University of Alberta, Edmonton, Canada.

4. Professor titular, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

5. Médico residente, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte, MG.

O laboratório Dade Behring forneceu o kit para PCR ultra-sensível.

Como citar este artigo: Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):477-480.

Artigo submetido em 13.12.06, aceito em 30.05.07.

doi 10.2223/JPED.1690

estudos epidemiológicos têm documentado que discretas elevações das concentrações de PCR, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares^{6,7} e diabetes⁸.

Desde 1999, quando Visser et al.⁹ publicaram o primeiro trabalho relacionando obesidade e PCR, várias outras pesquisas vêm sendo realizadas para elucidar tal associação. Na população adulta, existem especulações se a elevação da PCR é conseqüência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia das doenças crônicas. Como na infância a prevalência de doenças degenerativas é baixa, a pesquisa dos marcadores de inflamação nesta faixa etária é de grande valor para o esclarecimento dessas questões.

Neste estudo, foram determinadas as concentrações de PCR em crianças e adolescentes com e sem obesidade e a sua correlação com o índice de massa corporal (IMC). As concentrações de PCR das crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade também foram relacionadas com variáveis clínicas e laboratoriais freqüentemente associadas com doenças cardiovasculares e diabetes.

Métodos

Trata-se de estudo transversal comparativo de grupos paralelos, sendo um grupo de crianças/adolescentes com sobrepeso ou obesidade (grupo obesidade) e grupo controle de crianças/adolescentes não-obesos (grupo controle). A amostra foi calculada com nível de confiança de 95% e poder estatístico de 80%, sendo necessários 224 pacientes para contemplar a estimativa do tamanho da amostra (112 em cada grupo). Foram incluídos no grupo obesidade 131 crianças/adolescentes encaminhados para avaliação de sobrepeso ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ - entre os percentis 85 e 95) ou obesidade (IMC acima do percentil 95 - referência NCHS-2000) no ano de 2004 (janeiro a dezembro) e que realizaram a dosagem da PCR ultra-sensível (PCR-US). O grupo controle foi constituído de 114 crianças/adolescentes com IMC abaixo do percentil 85, que realizariam coleta de sangue no Laboratório Central do HC-UFMG ou voluntários.

O estudo foi realizado no Ambulatório de Doenças Nutricionais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), teve aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os pais/responsáveis e as crianças/adolescentes foram informados da importância da pesquisa, seus objetivos e garantia de sigilo dos dados, através do termo de esclarecimento e consentimento.

Foram excluídos do estudo crianças/adolescentes com doenças cardíacas, renais, reumatológicas, neurológicas, respiratórias, infecciosas, endócrinas e metabólicas, com obesidade secundária ou que estavam em uso de antiinflamatórios (hormonais e não-hormonais) e estatinas. Também foram excluídos os pacientes que tiveram as concentrações da

PCR-US acima de 10 mg/L, por ser um valor sugestivo de inflamação ou infecção em atividade.

Os pacientes do grupo obesidade foram atendidos por pediatra para obtenção de anamnese, dados antropométricos, exame físico e estadiamento puberal. Foram classificados como pré-púberes os pacientes no estágio 1 de maturação sexual, e como púberes os com estágio acima de 2 de Tanner.

Os exames foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG. Dos pacientes do grupo obesidade foram solicitadas dosagens de colesterol total e frações (esterase oxidase, Johnson Vitros 750 XRC), triglicerídeos (Roche Cobas Mira/Mira Plus), glicemia de jejum (oxidase, Johnson Vitros 750 XRC), insulinemia de jejum (quimioluminescência), TSH (DPC) e PCR-US. As dosagens da PCR-US foram feitas por nefelometria, com *kit* Dade Behring, que detecta níveis acima de 0,16 mg/L. Valores indetectáveis foram considerados em 0,15 mg/L. Os exames foram colhidos após jejum de 12 horas.

Os componentes do grupo controle realizaram apenas a dosagem da PCR-US, não sendo necessário jejum.

Os valores da PCR-US e da insulina, por não apresentarem distribuição normal, foram transformados em escala logarítmica para comparação de médias.

Os dados foram analisados com os aplicativos Epi-Info e Minitab. Foram realizados testes qui-quadrado para variáveis categóricas, *t* de Student para comparação de médias, análise de correlação de Pearson e regressão linear simples entre variáveis.

Resultados

A faixa etária dos envolvidos no estudo variou de 2,3 a 19 anos. A média do percentil do IMC do grupo obesidade foi de $93,2 \pm 4,5$, e do grupo controle, $39,0 \pm 24,9$ ($p < 0,0005$). Não houve diferença com significância estatística entre o grupo obesidade e o grupo controle em relação ao sexo (48,9 e 57,9% masculino) e à média de idade ($10,3 \pm 3,5$ e $10,21 \pm 4,0$ anos). As concentrações da PCR-US foram significativamente maiores no grupo obesidade ($1,43 \pm 2,74$ mg/L) que no grupo controle ($0,42 \pm 2,83$ mg/L).

No grupo controle, 33 (28,9%) indivíduos tiveram valores de PCR-US abaixo do valor de detecção ($< 0,16$ mg/L), e 104 (91,2%) tiveram valores abaixo de 2 mg/L. No grupo obesidade apenas uma (0,8%) criança apresentou valor de PCR-US indetectável, e 82 (62,7%) abaixo de 2 mg/L (Figura 1).

Nos dois grupos, não houve diferença nas concentrações médias de PCR-US entre sexos (masculino 0,80 mg/L; feminino 0,81 mg/L; $p = 0,92$). No grupo obesidade, não houve diferença nas concentrações médias de PCR-US em relação ao estadiamento puberal (pré-púbere 1,82 mg/L; púbere 1,40 mg/L; $p = 0,14$).

Os pacientes do grupo obesidade apresentaram alterações metabólicas e de pressão arterial, como demonstrado na Tabela 1.

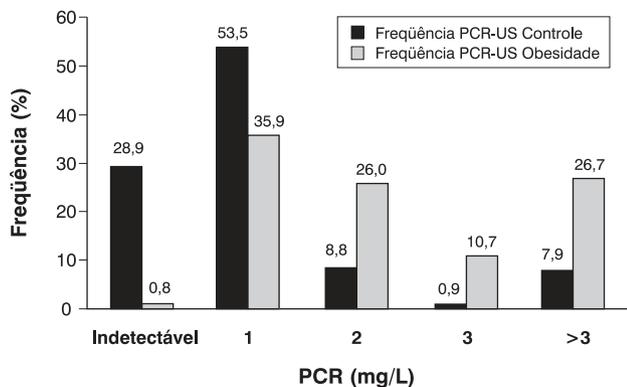


Figura 1 - Freqüência das concentrações de PCR-US nos grupos controle e obesidade

Os valores de PCR-US relacionaram-se com IMC ($r = 0,29$, $p < 0,0001$) e com concentração de triglicerídeos ($r = 0,18$, $p < 0,05$), mas não com outras variáveis. Após ajuste pelo IMC, a relação entre PCR-US e triglicerídeos foi atenuada, deixando de ter significância estatística ($p = 0,10$).

Discussão

Neste estudo comparando grupos de crianças/adolescentes, com e sem excesso de peso, as concentrações de PCR-US foram maiores no grupo com sobrepeso ou obesidade. No grupo controle, a maioria dos indivíduos teve concentrações de PCR-US abaixo de 2 mg/L. Os valores da PCR-US elevaram-se à medida que o IMC se elevou, como demonstrado em vários trabalhos.

Em 2000, Cook et al.¹² realizaram pesquisa em crianças (9-11 anos) para avaliar as concentrações de PCR e suas relações com adiposidade e fatores de risco cardiovascular. A concentração de PCR foi fortemente relacionada ao índice ponderal. A PCR também teve forte relação com fibrinogênio

e foi inversamente relacionada com HDL e com freqüência cardíaca. Outros fatores de risco cardiovascular (colesterol, triglicerídeos, glicose, insulina, pressão arterial) não se relacionaram com a PCR ou foram atenuados após ajuste para a adiposidade.

Visser et al.¹³, em 2001, avaliaram a concentração da PCR em 3.512 crianças/adolescentes (8-16 anos) que haviam participado da *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) (1988-1994). Foi observada maior prevalência de PCR elevada ($> 2,2$ mg/L) em crianças/adolescentes com sobrepeso ou obesidade, quando comparados com os situados abaixo do percentil 85 do IMC. Nas crianças/adolescentes com IMC $>$ percentil 85, 20,6% do sexo masculino e 18,7% do feminino apresentavam valores de PCR elevados.

Ford et al.¹⁴, em 2001, analisando dados do NHANES III (1988-1994), de 5.305 indivíduos entre 6 e 18 anos, encontraram em 90% deles concentrações de PCR $< 2,1$ mg/L. A porcentagem de participantes que apresentava PCR $> 2,1$ mg/L se elevava à medida que o IMC se elevava. Não houve associação com idade, sexo, raça e estadiamento puberal.

Além da inflamação, as crianças/adolescentes com excesso de peso do presente estudo apresentaram hipertensão arterial, elevação dos níveis de triglicerídeos, redução dos níveis de HDL e hiperinsulinemia, como também foi demonstrado em outro trabalho brasileiro¹⁵. A PCR-US não apresentou relação estatística com esses fatores de risco, em concordância com estudo de Weiss et al.¹⁶.

Em estudo com 100 crianças obesas comparadas a 50 não-obesas, Iannuzzi et al.¹⁷ demonstraram que, comparadas ao grupo controle, as crianças obesas têm valores mais elevados de pressão arterial, triglicerídeos, glicemia, insulinemia, resistência à insulina e PCR ($4,5 \pm 2,4$ e $3,5 \pm 0,3$ mg/L; $p < 0,001$).

Outras pesquisas na população pediátrica encontraram associação entre PCR e fatores de risco cardiovascular, porém

Tabela 1 - Características clínico-laboratoriais dos pacientes do grupo obesidade

	n	Média	Normal*, n (%)	Alterado, n (%)
Colesterol total	108	161±26 mg/dL	99 (91,7%)	9 (8,3%)
LDL	107	99±24 mg/dL	94 (87,9%)	13 (12,1%)
HDL	107	41±12 mg/dL	71 (66,4%)	36 (33,6%)
Triglicerídeo	109	107±52 mg/dL	73 (67,0%)	36 (33,0%)
Glicemia de jejum	105	79±6,5 mg/dL	105 (100,0%)	0
Insulinemia de jejum	106	9,3±1,9 µUI/mL	103 (97,2%)	3 (2,8%)
Pressão diastólica	116	65±10 mmHg	104 (89,7%)	12 (10,3%)
Pressão sistólica	116	110±17 mmHg	95 (81,9%)	21 (18,1%)

*Valores de referência¹⁰: colesterol total < 200 mg/dL; LDL < 130 mg/dL; HDL ≥ 40 mg/dL em menores 10 anos e ≥ 35 mg/dL em maiores 10 anos; triglicerídeo < 100 mg/dL em menores de 10 anos e < 130 em maiores de 10 anos. Glicemia < 110 mg/dL, insulinemia ≤ 27 µUI/mL. Pressão arterial: valores \leq percentil 90 para idade e sexo¹¹.

esta relação foi atenuada após ajuste pelos índices de adiposidade. Pesquisas com indivíduos adultos demonstraram associação entre PCR e altas concentrações de triglicédeos, LDL e insulina, baixas concentrações de HDL e hipertensão arterial.

A inflamação pode ser um fator inicial responsável pelas comorbidades associadas à obesidade. Grandes quantidades de citocinas inflamatórias, liberadas pelo tecido adiposo, estimulam a produção hepática de PCR e podem associar-se ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes através de diversos mecanismos: alteração da sensibilidade à insulina, aumento da liberação de moléculas de adesão pelo endotélio, aumento da liberação hepática de fibrinogênio e efeito pró-coagulante nas plaquetas.

Torna-se cada vez mais importante a prevenção da obesidade na infância, pois este estado metabólico/inflamatório desfavorável pode persistir ao longo dos anos, trazendo graves conseqüências na vida adulta. O tratamento precoce de indivíduos com excesso de peso pode diminuir a incidência de comorbidades na vida adulta. Novas pesquisas são necessárias para demonstrar a associação dos marcadores inflamatórios e as comorbidades relacionadas à obesidade na infância e adolescência. Também é necessário que se estabeleça um ponto de corte seguro da concentração de PCR para a predição de complicações.

Agradecimento

Aos patologistas do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, pela realização dos exames de PCR-US.

Referências

1. Das UN. *Is obesity an inflammatory condition?* Nutrition. 2001; 17: 953-66.
2. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC, et al. *Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19: 1986-91.
3. Pickup JC. *Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes.* Diabetes Care. 2004;27: 813-23.
4. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. *The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase.* J Clin Invest. 1995; 95: 2111-9.
5. Baumann H, Gauldie J. *The acute phase response.* Immunol Today. 1994;15: 74-80.
6. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. *C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study.* BMJ. 1996; 312: 1061-5.
7. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses.* BMJ. 2000;321: 199-204.
8. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. *Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study.* Diabetes Care 2002;25:2016-21.
9. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. *Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults.* JAMA. 1999;282: 2131-5.
10. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2001;77(supl III). <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/hipertensaodiabetes/documentos/publicacoes/diretrizcorreta.pdf>. Acesso: 7/27/2007.
11. Leão E, Viana MB, Corrêa EJ, Mota JAC. *Roteiro de anamnese e do exame físico.* In: Leão E, Viana MB, Corrêa EJ. *Pediatria ambulatorial 4ª ed.* Belo Horizonte: Coopmed; 2005. p25-8.
12. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. *C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors.* Atherosclerosis. 2000;149: 139-50.
13. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. *Low-grade systemic inflammation in overweight children.* Pediatrics. 2001;107:E13.
14. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. *C-reactive protein and mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.* J Pediatr. 2001;138:486-92.
15. 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.
16. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. *Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents.* N Engl J Med. 2004;350: 2362-74.
17. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, DeMarco D, Mayer MC, et al. *Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children.* Metabolism. 2004;53: 1243-6.

Correspondência:

Adriana Reis Brasil
Rua Alvarenga Peixoto, 1408/603
CEP 30180-121 – Belo Horizonte, MG
Tel.: (31) 3292.2725
Fax: (31) 3292.3477
E-mail: arbras@yahoo.com.br