

COMO AVALIAR O PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO?

HOW TO EVALUATE THE INFLAMMATORY PROCESS IN CHILDREN WITH EXCESS WEIGHT?

Fernanda Miraglia^{1,2}, Elza Daniel de Mello^{3,4}

Revista HCPA. 2012;32(3):332-339

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Curso de Nutrição, Centro Universitário La Salle.

³ Serviço de Nutrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

⁴ Departamento de Pediatria e Puericultura, Faculdade de Medicina, UFRGS, HCPA.

Contato:

Fernanda Miraglia
fernandamiraglia@terra.com.br
Porto Alegre, RS, Brasil

RESUMO

A obesidade é um fenômeno mundial com o aumento da prevalência especialmente em áreas urbanas e na população infantil. O tecido adiposo não é mais considerado apenas como um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas um órgão endócrino que libera adipocinas de ação pró-inflamatória, formando um elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares e a inflamação é um estado consequente à obesidade. O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo, especialmente pelo depósito de gordura abdominal, que contribuem para a resistência à insulina. A leptina e adiponectina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo tecido adiposo que tem atuação no metabolismo dos lipídeos e carboidratos, regulando os processos metabólicos. A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é um biomarcador do processo aterosclerótico, e também está envolvida na patogênese da aterosclerose, pois é produzida no fígado em resposta a citocinas inflamatórias. O tecido adiposo em excesso promove o aumento das adipocinas circulantes, as quais desencadeiam uma série de alterações corporais, relacionados a eventos cardiovasculares. O tratamento da obesidade que acarrete em mudanças no estilo de vida, com a redução da gordura visceral, ainda são as medidas mais eficazes para diminuição do processo inflamatório, especialmente na população infantojuvenil.

Palavras-chave: Obesidade; genética

ABSTRACT

Obesity is a global phenomenon with increasing prevalence, especially in urban areas and in children. Adipose tissue is no longer considered only as a regulator of body temperature or shield mechanic, but an endocrine organ that releases pro-inflammatory adipokines, forming a link between adiposity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases and inflammation is a consequence of obesity. The TNF- α , IL-6 and PAI-1 are examples of substances released by adipose tissue, especially the deposition of abdominal fat, which contribute to resistance to insulin. Leptin and adiponectin are the most abundant adipokines synthesized by adipose tissue that is active in carbohydrate and lipid metabolism, regulating metabolic processes. hs-CRP is a biomarker of atherosclerosis, and also is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, it is produced in the liver in response to inflammatory cytokines. The excess fat promotes the increase of circulating adipokines which trigger a series of body changes, related to cardiovascular events. The treatment of obesity which leads to changes in lifestyle, with the reduction of visceral fat, are still, the most effective measures for reducing inflammation, especially among young children.

Keywords: Obesity; genetics

A obesidade é um fenômeno mundial com o aumento da prevalência, especialmente em áreas urbanas (1) e na população infantil (2,3). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), através da Pesquisa de Orçamentos Familiares POF 2008-2009, uma em cada três crianças de 5 a 9 anos está acima do peso recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Nos adolescentes do sexo masculino, nas últimas décadas, houve aumento da prevalência de excesso de peso de 3,7% (1973/1974) para 21,7% (2008/09). Já no sexo feminino o aumento foi de 7,6 para 19,4% neste mesmo período. Entre os adultos da região Sul, a prevalência de excesso de peso foi de 56,8 nos homens e 51,6% nas mulheres (4).

O tecido adiposo não é mais considerado apenas um regulador de temperatura corporal ou um protetor mecânico, mas sim um órgão endócrino, especialmente o Tecido Adiposo Branco (TAB). O TAB é altamente ativo, liberando adipocinas de ação pró-inflamatória, considerados um elo entre adiposidade, síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (5).

As crianças e adolescentes obesos são considerados um grupo de risco para o desenvolvimento de SM, pois a obesidade parece ser um precursor da resistência à insulina (RI). Embora não exista consenso para determinação da SM no grupo infantojuvenil, sabe-se que ela tem início na infância quando associado ao excesso de peso, havendo necessidade de tratamento precoce (5,6).

A literatura ainda dispõe de informações limitadas acerca da relação do processo inflamatório oriundo da obesidade na população infantojuvenil. Em adultos, esta associação parece já estar estabelecida, onde tempo de exposição ao excesso de peso contribuem para este processo. Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura pediátrica concernente às inter-relações entre obesidade, inflamação e síndrome metabólica, através de revisão de literatura, artigos de revisão e originais publicados em revistas nacionais e internacionais. Para isso buscou-se na base de dados PUBMED/MEDLINE e SCIELO, artigos de revisão e originais com metodologia transversal, dando preferência para publicações nos idiomas inglês, espanhol e português, a partir do ano 2000, utilizando como principais descritores os termos obesity, inflammatory cytokines, adipokines, adipose tissue, metabolic syndrome.

Obedecendo à metodologia proposta foram encontrados 78 artigos que serviram para o embasamento teórico desta revisão, entretanto foram selecionados para a citação os estudos com melhor metodologia e didática publicados em periódicos de maior impacto.

Tecido adiposo como órgão endócrino

O tecido adiposo é o principal órgão de reserva energética, e basicamente, nos mamíferos, se divide entre TAB e Tecido Adiposo Marrom (TAM). O TAM é mais vascularizado e apresenta principalmente a função termogênica, estando basicamente presente em fetos e recém-nascidos (7). O TAB têm funções mais abrangentes, como: proteção, isolante térmico, produtor de energia e função endócrina (8).

O TAB é um órgão metabolicamente ativo que secreta, através de seus adipócitos, substâncias bioativas, como proteínas e peptídeos de ação local ou sistêmica chamadas de adipocinas (9,10). Cada adipócito secreta pequenas quantidades destas substâncias, mas por ser um dos maiores órgãos do corpo humano, sua produção gera um grande impacto nas funções corporais. Estas adipocinas têm ação pró-inflamatória e correlação positiva com o grau de obesidade e o tipo de distribuição de gordura corporal (11).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6) e Fator Inibidor do Plasminogênio (PAI-1) são exemplos de substâncias liberadas pelo tecido adiposo (12) que contribuem para a RI, especialmente pelo depósito de gordura abdominal. A gordura visceral representa um papel importante na gênese das doenças cardiovasculares, pois as citocinas inflamatórias são liberadas no organismo via veia porta, chegando ao fígado rapidamente, acelerando o processo inflamatório (11).

Marcadores inflamatórios e adipocinas na obesidade

Os termos adipocitocinas e adipocinas são usados e por vezes se confundem na literatura. Ambas são proteínas ou peptídeos secretados pelo tecido adiposo. As adipocitocinas, como o TNF- α e a IL-6, atuam como citocinas, respondendo com aumento na sua secreção ao excesso de peso. Nem todas as adipocitocinas têm esta função, elas são altamente diversificadas em termos de estrutura e funcionalidade, atuando como citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares, além de proteínas envolvidas na regulação de pressão arterial, homeostase vascular, angiogênese e metabolismo de lipídeos e glicídeos (13). Desta forma, o termo que parece ser mais adequado como referência é adipocina, pois engloba todas as proteínas e peptídeos secretados pelos adipócitos, independente de sua função (8,14).

A leptina e adiponectina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo TAB (15), atuando no metabolismo dos lipídeos e carboidratos e regulando os processos metabólicos. As outras adipocinas são TNF- α , IL-6, e interleucina-1 (IL-1), CC – chemokine ligand 2

(CCL2) e visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor (vaspin) (9).

Leptina

A leptina é um hormônio polipeptídico com 167 aminoácidos do tecido adiposo que age em feedback, regulando o apetite e o tamanho dos adipócitos através de mecanismos hipotalâmicos, controlando a ingestão alimentar e a taxa metabólica basal (16). Os altos níveis de leptina inibem o apetite, a menos que exista uma resistência a ela. A proporção de leptina livre e ligada é dependente do índice de massa corporal (IMC), da quantidade de gordura corporal e dos níveis iniciais de leptina. Os indivíduos obesos apresentariam uma redução no número de receptores de leptina, desencadeando uma resistência à sua ação periférica, e explicando o aumento de peso. Os fatores ambientais, como ingestão alimentar e atividade física, também parecem estar envolvidos na sensibilidade à leptina (13).

Adiponectina

A adiponectina é uma proteína expressa exclusivamente pelo tecido adiposo e diminui à medida que o tecido adiposo aumenta, apresentando efeito antiaterogênico, inibindo a adesão de monócitos ao endotélio vascular. Evidências disponíveis sugerem que os indivíduos que apresentam concentrações circulantes aumentadas desta proteína estão menos sujeitos a diabetes tipo 2, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas (13). São efeitos vasculares da adiponectina: 1) função antiateroesclerótico; 2) redução da expressão do TNF- α e diminuição desta adipocina sobre a resposta inflamatória do endotélio; 3) inibição dos efeitos das lipoproteínas de baixa densidade oxidadas; e 4) inibição de migração e proliferação de células endoteliais. Modificações dietéticas, visando diminuir a RI, aumentam a expressão gênica da adiponectina, bem como seu conteúdo circulante (18).

Segundo Prado (2009), diversos estudos têm investigado a associação entre adiponectina e marcadores inflamatórios em diferentes populações. A resposta anti-inflamatória da adiponectina parece ser mediada por outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, o TNF- α e a proteína C reativa (13).

TNF- α

O TNF- α é uma citocina com ação autócrina, parácrina e endócrina produzida pelo tecido adiposo, relacionado a processos metabólicos e processos crônicos de inflamação, podendo inibir a proliferação de células tumorais e promover a apoptose celular (19,20). Ela age nos adipócitos, regulando o acúmulo de gordura corporal,

pela inibição da lipogênese e aumento da lipólise (21,22).

Evidências científicas têm demonstrado correlação positiva entre TNF- α e os componentes da SM, visto que ele induz à diminuição significativa dos transportadores de glicose e à hipertrigliceridemia, por estímulo à síntese de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), danificando a estrutura dos receptores de insulina (23). Há, ainda, evidências de que o aumento da expressão gênica da TNF- α , bem como sua elevada concentração plasmática, pode alterar a liberação de outras adipocinas, como adiponectina, contribuindo para a indução da obesidade (24).

IL-6

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos, que atua no desenvolvimento da hiperinsulinemia na SM. Ela ainda pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica pelo seu efeito parácrino, autócrino e endócrino (25).

A IL-6 tem sua concentração proporcional à quantidade de tecido adiposo e sua localização principal é na região abdominal (23), e o tecido adiposo visceral produz cerca de três vezes mais de IL-6 do que o subcutâneo (26). O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta correlação positiva com o aumento da superfície corporal, e inversa à sensibilidade à insulina. Esta proteína é capaz de reduzir a lipase lipoproteica, estimular a síntese hepática de triacilglicerol, contribuindo para o aumento dos ácidos graxos livres e a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral (23).

PCR-us

A proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta às citocinas inflamatórias, especialmente o TNF- α , a IL-6 e a IL-1 (27). Ela é considerada um biomarcador do processo aterosclerótico, e também está envolvida na patogênese da aterosclerose (28).

Estudos epidemiológicos recentes têm documentado que discretas elevações nas concentrações de PCR-us, mesmo dentro da faixa de referência, podem prever o aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes (29;30). Nos últimos 12 anos, alguns estudos vêm relacionando obesidade e PCR-us, principalmente em adultos. Questiona-se se a elevação de PCR-us é consequência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia de doenças crônicas. Na infância, como a prevalência de doenças crônicas é menor, a associação entre este marcador inflamatório e obesidade ainda é pouco conhecido (9).

Ferritina

Recentemente, um pequeno número de estudos tem demonstrado o aumento dos níveis séricos de ferritina como resposta à inflamação, na presença de excesso de peso (31), confirmando que a absorção de ferro é prejudicada pelo aumento da adiposidade e pelo processo inflamatório. Podendo, desta forma, a ferritina

ser considerada uma medida imperfeita, que ao mesmo tempo reflete as reservas de ferro, e está aumentada em estados inflamatórios, tais como obesidade e SM(32). A Figura 1 apresenta as principais adipocinas e suas categorias funcionais e o Quadro 1 apresenta as principais adipocinas, e o PCR-us e apresenta suas características na presença de excesso de peso..

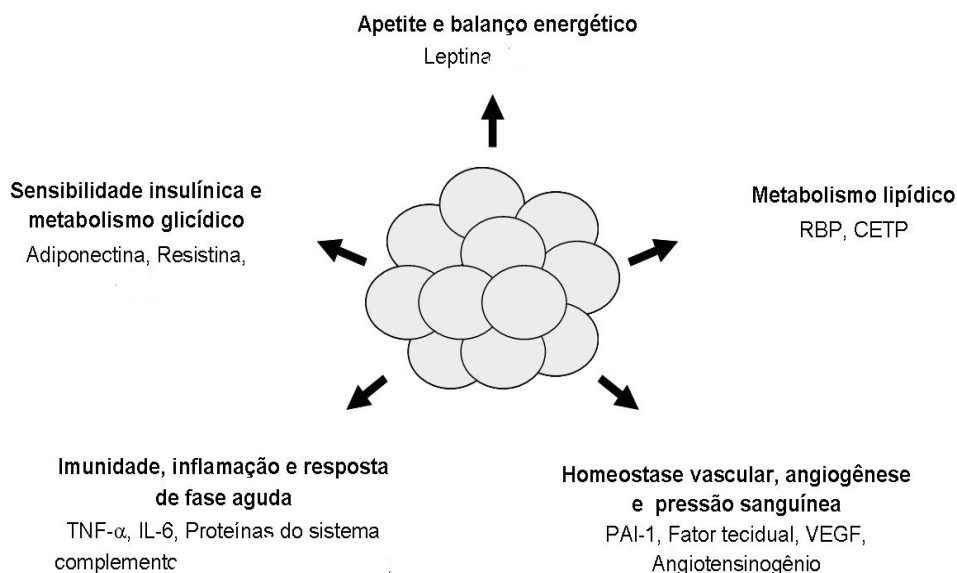


Figura 1 - Principais adipocinas e suas categorias funcionais. Modificado de Leite LD, 2009.

TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa; *IL-6*: Interleucina-6; *CETP*: Proteína de transferência de colesterol éster; *PAI-1*: Inibidor da ativação de plasminogênio; *VEGF*: Fator de crescimento endotelial vascular.

Quadro 1- Principais adipocinas e o PCR-us e suas características no excesso de peso

| Nome | Principais características | Fonte |
|---------------|---|--------------|
| Leptina | Regula tamanho dos adipócitos Controla a ingestão alimentar Controla a taxa de metabolismo basal | 9,16 |
| Adiponectina | Inversamente proporcional ao tecido adiposo Possui efeito antiinflamatório e antiesclerótico | 13,18 |
| TNF-α | Regula o acúmulo de gordura corporal Diminui os transportadores de glicose Aumenta os triglicerídeos Danifica a estrutura dos receptores de insulina | 21,22, 23,24 |
| Inteleucina-6 | Principal concentração na gordura visceral Contribui para desenvolvimento lesão aterosclerótica Atua no desenvolvimento da hiperinsulinemia | 23,25 |
| PCR-us | Envolvido na aterosclerose Associado ao aparecimento de doença cardiovascular e diabetes mellitus | 29,30 |

Inflamação, obesidade e componentes da síndrome metabólica

A inflamação é um estado consequente à obesidade, embora alguns autores (12,13) defendam que a obesidade seja resultado da doença inflamatória. Evidências sugerem que o processo inflamatório pode ser consequência de distúrbios provenientes da obesidade, como RI, hiperlipidemia ou SM (12,13). Ao certo, sabe-se que a obesidade e a inflamação estão associadas e uma contribui para o agravamento da outra (15).

O excesso de peso na infância é considerado um fator de risco para SM e diabetes tipo 2 tanto na adolescência como na idade adulta (3), em especial pela hiperinsulinemia e intolerância à glicose. Evidências disponíveis indicam, de modo ainda não totalmente claro, que a presença de gordura visceral interfere negativamente no metabolismo e na hemodinâmica, representando um elo entre as diversas facetas da SM (33).

Apesar de ainda não haver consenso no diagnóstico de SM na população infantojuvenil, diversos estudos apontam seu surgimento na infância, especialmente na presença de excesso de peso (34). Desde 2004, muitas entidades vêm trabalhando de forma a padronizar e simplificar os critérios diagnósticos desta enfermidade na infância e adolescência, buscando critérios menos sofisticados e que venham a atender diferentes centros. Desta forma, a medida da Circunferência Abdominal (CA) foi adotada como método mais prático e econômico para avaliação dos fatores de risco de desenvolvimento da SM, especialmente pela correlação com a

hiperinsulinemia. Embora haja variação de acordo com a etnia e a precisão do avaliador, a CA é considerada o melhor parâmetro clínico para determinar o grau de gordura abdominal (35), e crianças com valores de CA acima do P90 (quadro 2) apresentariam maior predisposição ao desenvolvimento de inúmeros fatores de risco para a SM (36).

Na puberdade, em consequência da modificação nas taxas de estrogênio e testosterona, ocorre uma redistribuição na gordura corporal de forma diferente entre os sexos. No sexo masculino, a gordura das extremidades concentra-se no tronco e no feminino ocorre o inverso (37). Entretanto, alguns pesquisadores afirmam que, na população infantojuvenil com excesso de peso, a gordura concentra-se na região abdominal, independente do sexo (38).

A hiperinsulinemia é um fator relevante no desenvolvimento de componentes para a SM, como a dislipidemia, a hipertensão arterial sistêmica e a hiperuricemia. A RI também contribui para alterações no metabolismo dos lipídeos, especialmente por alterar as enzimas que fazem parte deste contexto, como aumento do VLDL-c, diminuição do HDL-c e mudança na densidade e tamanho do LDL-c, tornando-as mais ricas em apolipoproteína B (39).

A disfunção endotelial pode ser uma consequência da RI e inflamação e ocorre por um desequilíbrio da homeostase vascular, tornando-se parte da patogênese e do curso clínico das doenças cardiovasculares, e ao risco futuro de eventos cardiovasculares (40,41).

Quadro 2 - Valores em centímetros de circunferência abdominal em crianças e adolescentes correspondentes ao percentil 90.

| Etnia | Branco | | Negro | |
|--------------|---------|---------|---------|---------|
| | Meninas | Meninos | Meninas | Meninos |
| Idade (anos) | | | | |
| 5 | 59 | 57 | 56 | 56 |
| 6 | 61 | 60 | 60 | 59 |
| 7 | 61 | 64 | 61 | 67 |
| 8 | 75 | 73 | 67 | 65 |
| 9 | 77 | 73 | 74 | 78 |
| 10 | 88 | 75 | 79 | 79 |
| 11 | 90 | 83 | 79 | 87 |
| 12 | 89 | 83 | 87 | 84 |
| 13 | 95 | 94 | 87 | 81 |
| 14 | 99 | 96 | 85 | 92 |
| 15 | 99 | 88 | 81 | 85 |
| 16 | 97 | 93 | 91 | 90 |
| 17 | 90 | 86 | 101 | 105 |

Fonte: Freedman et al(42).

Implicações práticas

A obesidade configura um dos principais problemas de saúde pública no mundo, acarretando modificações metabólicas, como a RI e alterações endoteliais, por meio de efeitos pró-inflamatórios das adipocinas (43,44).

O tecido adiposo em excesso promove o aumento das adipocinas circulantes que desencadeiam uma série de alterações corporais, como o controle da ingestão alimentar e o balanço energético, a imunidade, a sensibilidade à insulina, os níveis de pressão arterial, o metabolismo lipídico e a angiogênese. Estas alterações estão fortemente relacionadas ao surgimento de eventos cardiovasculares (13).

Avaliar as adipocinas necessita de padrões de referência para esta população que nem sempre estão disponíveis, sendo, apenas, os valores de PCR-us, os padronizados. Além disso, devemos considerar que poucos centros fora do âmbito da pesquisa estão preparados para realizar as análises desses marcadores de inflamação, sendo seu custo também elevado (5,13).

Alguns medicamentos, como as estatinas, o ácido acetilsalicílico e os inibidores de conversão de angiotensina também estão sendo testados com bons resultados na diminuição da secreção das adipocinas (45). O conhecimento que a obesidade e o excesso de gordura visceral acarretam o aumento das adipocinas pró-inflamatórias poderiam indicar a necessidade de tratamento mais agressivo, visando a prevenir eventos cardiovasculares (43).

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença crônica que desencadeia não só a RI como a secreção de marcadores inflamatórios, tais como adipocinas e PCR-us, que cursam com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e aumento da mortalidade. Fazer o diagnóstico precoce e tratar a obesidade são desafios latentes dos profissionais da saúde. O tratamento da obesidade que acarrete em mudanças no estilo de vida, com redução da gordura visceral, ainda são as medidas mais eficazes para diminuição do processo inflamatório, especialmente na população infantojuvenil.

REFERÊNCIAS

- Livingstone MB. Childhood obesity in Europe: a growing concern. *Public Health Nutr.* 2001;4(1A):109-16.
- Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ.* 2000;163(11):1429-33.
- Abrantes MM, Lamounier JA, Colosimo EA. [Overweight and obesity prevalence among children and adolescents from Northeast and Southeast regions of Brazil]. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(4):335-40.
- IBGE POF 2008 -2009. Desnutrição cai e peso das crianças ultrapassa padrões internacionais- Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos do Brasil. IBGE. 2010.
- Bastos DHM, Rogero MM, Áreas JAG, Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2009;53(5):646-56.
- Moraes ACF, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2009;25(6):1195-202.
- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Supl):S192-203.
- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo, *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):216-29.
- Leite L, Rocha EDM, Brandão-Neto J. Obesidade uma doença inflamatória *Revista Ciência & Saúde.* 2009;2(2):85-95.
- Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.
- Franco RR. Marcadores Inflamatórios e infecciosos em pacientes com Síndrome metabólica. Tese de Doutorado, Porto Alegre, 2010.
- Das UM. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001;17:953-66.
- Prado WL, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte.* 2009;15(5):378-83.
- Wajchenberg BL, Nery M, Cunha MR, da Silva MER. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arq Bras Metab.* 2009; 53(2):145-50.

15. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1785-8.
16. Campos LA, Leite AJM, Almeida PC. Prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes escolares do município de Fortaleza, Brasil. *Rev Bras Saúde Materno Infantil.* 2007;7(2):183-90.
17. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-56
18. Spranger J, Kroke A, Mohling B, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361 (9353) :226-8.
19. Lee EC, Zhan P, Schallhom R, Packman K, Tenniswood M. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death Differ.* 2003;10:761-71.
20. Coppack SW. Pro-inflammatory and cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):349-56.
21. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, et al. Depot -related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes.* 1998;47:1384-90.
22. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:447-55.
23. Guimarães EDD, Sardinha CLF, Mizurini DM, Tavares do Carmo MG. Adipocinas: uma nova visão de tecido adiposo. *Rev. Nutr, Campinas ,* 2007;20(5):549-59.
24. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefski JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor – α : implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51(11):3175-88.
25. Rexrode KM, Pradhan A, Mansos JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol.* 2003;13:1-9.
26. Danesh J, Wincup P, Walker M, Lennon L, Thompson A, Appleby P et al. Low grade inflammation and coronary disease : prospective study and update meta-analyses. *BMJ.* 2000;321:199-204.
27. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369:1-16.
28. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;20:1-5.
29. Ribeiro RA, Mello RG, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. [Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective]. *Arq Bras Cardiol* 2005 Jul ;85(1):3-8.
30. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual –energy X –ray absorptiometry, in children aged 3-19y. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72:490-5.
31. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes (Lond).* 2007;31:1412-9.
32. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani n, Dahman M, Ramesh B et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131(3):788-96.
33. De Oliveira AD. Aspectos epidemiológicos da obesidade em escolares - O Estudo de Belo Horizonte. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Minas Gerais, 2000.
34. Cruz ML, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr Diab Rep.* 2004;4(1):53-62.
35. Damiani D, Kuba VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekian V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(8):576-82.
36. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tatol L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepubertal children. *Obes Res.* 2001;9(3):179-87.
37. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev. Nutr., Campinas,* 2004;17(2):237-45.
38. Moreno LA. Fat distribution in obese and nonobese children and adolescents. *J Gastroenterol Nutr.* 1998;27(2):176-80.
39. Després JP, Lemieux I, Tchernof A, Couillard C, Pascot A, Lemieux S. Distribution et metabolism des masses grasses. *Diabetes Metab.* 2001;27(2):209-14.
40. Esposito K, Nicoletti G, Giuliano D. Obesity, cytokines and endothelial dysfunction: A link for de raised cardiovascular risk associated with visceral obesity. *J. Endocrinol. Invest.* 2002;25:646-9.

-
41. Steinberger J, Stephen R. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association Scientific Statement from the Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in the Young Committee (Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism). *Circulation*. 2003;107:1448-53.
42. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:308-17.
43. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vasular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):273-9.
44. Comitee on nutrition. Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics*. 2003;112:424-30.
45. Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:S111.

Recebido: 17/05/2012

Aceito: 18/08/2012