

# Concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$ e MCP-1 em crianças com excesso de massa corporal

## Concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$ and MCP-1 in children with excess of body mass

Juliano Magalhães Guedes<sup>1</sup>, José Botempo Mamêde Neto<sup>1</sup>, Jéssica de Fátima Xavier dos Santos<sup>1</sup>, Rafael Frata Cândido<sup>1</sup>, Alyne Chrystian Ribeiro Andaki<sup>2</sup>, Edmar Lacerda Mendes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciências do Esporte, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) – Uberaba, (MG), Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Ciência da Nutrição, UFTM – Uberaba, (MG), Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Biologia Celular e Estrutural, UFTM – Uberaba, (MG), Brasil.

DOI: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v40i2.736>

### RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática foi verificar a relação das concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 em crianças com excesso de massa corporal. As bases de dados investigadas PUBMED, SciELO, LILACS e Periódico Capes foram consultadas retrospectivamente para os últimos seis anos (2009 a 2014) utilizando combinações de palavras chaves como inflamação, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 combinadas com crianças e escolares. Foram analisados 21 artigos. Foi encontrado associação entre sobrepeso/obesidade com IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 em 73,3% (11/15), 80% (12/15) e 60% (3/5) dos estudos que analisaram tais marcadores, respectivamente. Crianças com excesso de massa corporal possuem concentrações elevadas de IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 resultando em inflamação sistêmica crônica e aumentando o risco de desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** inflamação; obesidade; criança; saúde escolar.

### ABSTRACT

This systematic review aimed to verify the relationship of IL-6, TNF- $\alpha$  and MCP-1 concentrations in children with excess of body mass. The databases PUBMED, SciELO, LILACS and Periódicos Capes were consulted retrospectively for the last 6 years (2009 to 2014) using combined of keywords like inflammation, IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 combined with children and schoolers. A total of 21 articles were analyzed. We found an association between overweight/obesity with IL-6, TNF- $\alpha$  and MCP-1 in 73.3% (11/15), 80% (12/15) and 60% (3/5) in the studies that analyzed these markers, respectively. Children with excess of body mass have high concentrations of IL-6, TNF- $\alpha$  and MCP-1 resulting in chronic systemic inflammation and increasing the risk of developing other cardiovascular diseases.

**Keywords:** inflammation; obesity; child; school health.

**Recebido em:** 10/12/2014

**Revisado em:** 05/03/2015

**Aprovado em:** 13/03/2015

**Autor para correspondência:** Juliano Magalhães Guedes – Universidade Federal do Triângulo Mineiro – Rua Frei Paulino, 30 – Abadia – CEP: 38025-180 – Uberaba (MG), Brasil – E-mail: [juliano\\_mguedes@yahoo.com.br](mailto:juliano_mguedes@yahoo.com.br)

**Conflito de interesses:** nada a declarar

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica poligênica e ocorre quando a quantidade de calorias ingeridas supera a quantidade de calorias gastas, resultando na hiperplasia ou hipertrofia do tecido adiposo subcutâneo e visceral<sup>1</sup>. Cerca de 4,6 bilhões de pessoas no mundo vivem em países onde o número de óbitos por sobrepeso e obesidade é maior que o número de óbitos por desnutrição<sup>2</sup>. No Brasil, essa doença gera sérios problemas de saúde pública e elevado custo social<sup>3</sup>.

A obesidade pode estar presente em várias etapas da vida. Porém, é cada vez mais evidente que seu desenvolvimento se inicie na infância e adolescência<sup>4</sup>. O excesso de gordura corporal na infância está associado ao risco aumentado de obesidade na vida adulta, bem como no desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas<sup>5</sup>, como obesidade, diabetes e aterosclerose<sup>6</sup>. Embora não existam diagnósticos precisos, a inflamação tem papel fundamental na fisiopatologia da obesidade<sup>7</sup>. Estudo de Chizzolini *et al.*<sup>8</sup> demonstrou que a obesidade modula respostas inflamatórias com liberação de mediadores inflamatórios do tipo pró-inflamatório e anti-inflamatório. Interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) são mediadores pró-inflamatórios que estão correlacionados positivamente com a gordura corporal e obesidade<sup>8</sup>.

Ademais, pouco é discutido sobre mecanismos efetivos de detecção e controle da obesidade infantil por meio de respostas inflamatórias. Muito do que se conhece a respeito de respostas inflamatórias em crianças obesas são estimativas provenientes de estudos com indivíduos adultos obesos<sup>9-12</sup>. Estudos com crianças com excesso de massa corporal demonstraram resultados contraditórios entre a associação de marcadores inflamatórios como IL-6, TNF- $\alpha$  e/ou MCP-1 com a massa corporal<sup>13-16</sup>.

É fundamental o conhecimento a respeito da associação entre marcadores inflamatórios e obesidade, possibilitando assim, o desenvolvimento de novas alternativas de controle e tratamento de doenças que podem afetar o desenvolvimento psicológico e fisiológico saudável de crianças.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo verificar a relação entre as concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 em crianças com excesso de massa corporal.

## MÉTODOS

### Critério de elegibilidade

Realizamos revisão sistemática entre outubro e dezembro de 2014. As fontes de informações utilizadas foram as bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Periódico Capes, consultadas retrospectivamente sobre os últimos cinco anos (2009 a 2013). A busca limitou-se aos artigos escritos em português e inglês.

### Fontes de Informação

Os autores dos estudos indisponíveis na íntegra foram contatados por e-mail para enviarem os artigos para serem analisados.

## Busca

Após acesso a uma das fontes de informações (por exemplo, PubMed), selecionamos “busca avançada”, no campo de consulta selecionamos “and” e definimos duas palavras-chave no campo “title” (por exemplo, cytokines and children) em cada campo de busca. Todas as palavras-chave que utilizamos no campo de busca foram: marcadores inflamatórios (*inflammatory markers*), inflamação (*inflammation*), inflamação de baixo grau (*low grade inflammation*), citocinas (*cytokines*), interleucina-6 (*interleukin 6*), IL-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), TNF- $\alpha$ , proteína quimiotática de monócitos 1 (*monocyte chemotactic protein1*) e MCP-1 em pares com: sistema imune (*immune system*), criança (*child*), crianças (*children*), escolares (*schoolchildren*).

## Seleção dos estudos

Ao término da coleta de dados definida pelos critérios de busca, para seleção dos estudos, aplicamos critérios específicos de exclusão e inclusão. Como primeiro critério de exclusão, descartamos artigos duplicados entre as quatro bases de dados. Posteriormente, excluímos os artigos que abordaram os seguintes assuntos: doenças infectocontagiosas, doenças congênitas, processos cirúrgicos, reações alérgicas, doenças adquiridas, doenças autoimunes, bem como dissertações, monografias ou teses. Para critério de inclusão, selecionamos os artigos que atenderam aos seguintes critérios: população alvo do estudo de crianças, análise de marcadores inflamatórios como a IL-6, TNF- $\alpha$  e/ou MCP-1; medidas (prevalência ou associação); artigos originais.

## Síntese de resultados

Após a leitura completa de todos os artigos, os mesmos foram agrupados em duas tabelas categorizadas pelos seguintes critérios de análises: Tabela 1 – Autoria e ano de publicação, tamanho da amostra, delineamento, técnica de análise, faixa etária (anos); Tabela 2 – Estudo, medida de associação, resultado, intervalo de confiança de 95% (IC95%) \*( $p < 0,05$ ).

## Risco de viés entre estudos

Com o intuito de preservar a relevância do estudo e redução dos riscos de vieses em questão, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, dois pesquisadores revisaram em conjunto os artigos selecionados para solução de possíveis desacordos na seleção dos estudos. Os artigos que não apresentaram mais de um viés de discordância entre os pesquisadores foram considerados de alta expressividade metodológica.

## RESULTADOS

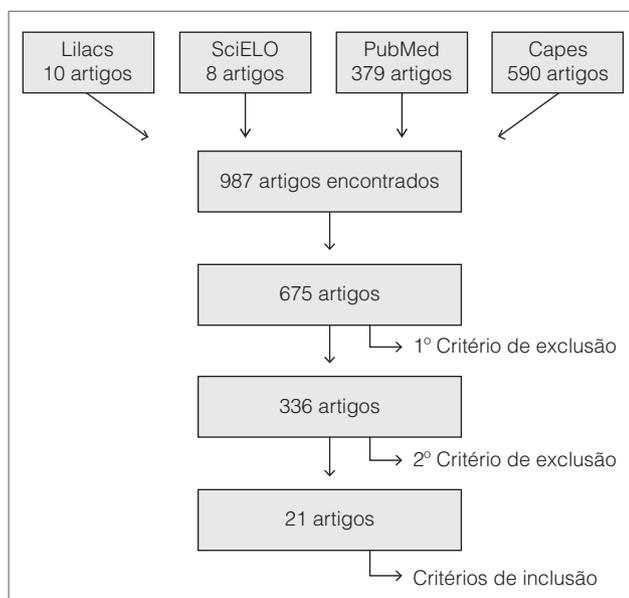
Ao final da busca, permaneceram 21 artigos, os quais foram analisados conforme esquema apresentado na Figura 1.

Todos os artigos analisados foram publicados no período de 2009 a 2014. Em relação ao tipo de estudo, os artigos foram de delineamento de corte transversal (76,2%), experimental

**Tabela 1:** Artigos incluídos na revisão

Artigo	Amostra	Delineamento	Técnica de Análise	Faixa etária (anos)
Tam <i>et al.</i> , 2010 <sup>12</sup>	177 crianças e adolescentes, sendo 118 eutróficos e 59 obesos	Transversal	PCR	8 a 15
Dixon <i>et al.</i> , 2009 <sup>14</sup>	112 crianças, sendo 63 eutróficos e 49 obesos	Caso-controle	ELISA	5 a 10
Kim <i>et al.</i> , 2010 <sup>15</sup>	704 crianças, sendo 350 eutróficos controle e 354 obesos	Tranversal	ELISA	7
Breslin <i>et al.</i> , 2012 <sup>16</sup>	128 crianças, sendo 66 eutróficas, 23 sobrepeso e 39 obesos	Transversal	PCR	11
Codoner-Franch <i>et al.</i> , 2012 <sup>17</sup>	105 crianças e adolescentes, sendo 39 eutróficos controle e 66 obesos	Transversal	ELISA e PCR	7 a 14
Tsaoussoglou <i>et al.</i> , 2010 <sup>18</sup>	150 crianças e adolescentes, sendo 76 controle eutróficos e 74 obesos	Coorte	ELISA	5 a 17
Elshorbagy <i>et al.</i> , 2012 <sup>19</sup>	984 crianças e adolescentes, sendo 288 eutróficos e 696 obesos	Transversal	ELISA	4 a 19
Alvarez <i>et al.</i> , 2009 <sup>20</sup>	59 crianças e adolescentes, sendo 37 eutróficos e 22 sobrepeso	Transversal	ELISA	7 a 12
Bugge <i>et al.</i> , 2011 <sup>21</sup>	387 crianças	Transversal	ELISA	6 e 13
Chirico <i>et al.</i> , 2013 <sup>22</sup>	122 crianças, sendo 122 obesos	Transversal	PCR	10
Andersen <i>et al.</i> , 2010 <sup>23</sup>	210 crianças eutróficas, com sobrepeso e/ou obesas	Transversal	ELISA e PCR	9 a 10
Garanty-Bogacka <i>et al.</i> , 2011 <sup>24</sup>	50 crianças e adolescentes, sendo 50 obesos	Randomizado	ELISA	8 a 18
Ben Ounis <i>et al.</i> , 2010 <sup>25</sup>	28 crianças, sendo 14 obesos e 14 controles	Randomizado	ELISA	13
Codoner-Franch <i>et al.</i> , 2011 <sup>26</sup>	110 crianças e adolescentes, sendo 50 eutróficos controle e 60 obesos	Transversal	ELISA e PCR	7 a 14
Metzig <i>et al.</i> , 2011 <sup>27</sup>	34 crianças, sendo 34 obesos	Transversal	ELISA	10 a 14
Roth <i>et al.</i> , 2011 <sup>28</sup>	145 crianças, sendo 30 eutróficos e 115 obesos	Randomizado		10 a 11
Pyrzak <i>et al.</i> , 2009 <sup>29</sup>	180 crianças, sendo 56 controle eutróficos e 124 obesos	Transversal	PCR	10 a 18
Giordano <i>et al.</i> , 2011 <sup>30</sup>	99 crianças, sendo 40 eutróficos controle e 59 obesos	Transversal	ELISA	9 a 11
Jermendy <i>et al.</i> , 2010 <sup>31</sup>	121 crianças, sendo 42 eutróficos controle e 79 obesos	Transversal	ELISA	10 a 16
Pyrzak <i>et al.</i> , 2010 <sup>32</sup>	180 crianças, sendo 56 controle eutróficos e 124 obesos	Transversal	PCR	10 a 18
Wasilewska <i>et al.</i> , 2012 <sup>33</sup>	79 crianças e adolescentes, sendo 27 controle eutróficos e 52 obesos	Transversal	ELISA e PCR	10 a 19

ELISA: Reação Imunoenzimática; PCR: Reação em cadeia da polimerase



**Figura 1:** Fluxograma do processo de busca realizado nas bases de dados

randomizado (14,3%), coorte (4,8%) e caso-controle (4,8%). Quanto ao gênero, todos os artigos avaliaram crianças de ambos os sexos. O número amostral variou entre  $n=28$  a  $n=984$  (média=200,1; DP=231,6) crianças.

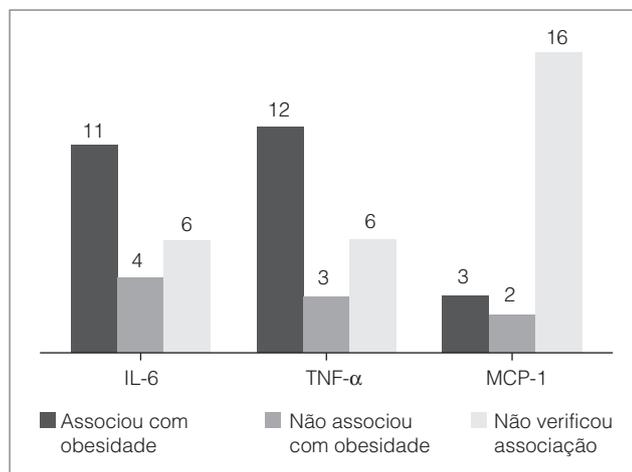
Para os marcadores inflamatórios analisados, 15 estudos investigaram associação entre IL-6 com obesidade infantil, sendo que 11 encontraram associação positiva<sup>12,15,17-25</sup> e 4 não encontraram<sup>26-29</sup>. Para o TNF- $\alpha$ , 12 estudos encontraram associação positiva<sup>15-18,21-23,25,26,30-32</sup> e 3 não encontraram<sup>14,19,28</sup>. Para a MCP-1, três estudos demonstraram associação positiva com obesidade infantil<sup>16,28,33</sup> e dois não mostraram<sup>15,19</sup> (Figura 2).

A Figura 3 apresenta os artigos que analisaram variáveis dislipidêmicas, *very low density protein* (VLDL), *low density protein* (LDL) e *high density protein* (HDL) associadas a IL-6, TNF- $\alpha$  ou MCP-1. Alguns estudos não encontraram associação entre dislipidemia com IL-6<sup>23,26,27</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>20,23,30</sup> ou MCP-1<sup>16,28</sup>.

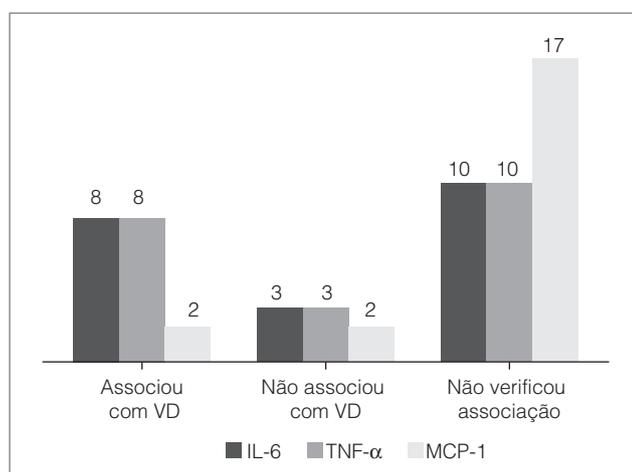
De todos os artigos analisados, quatro estudos (19,05%) não incluíram grupo controle em suas análises<sup>21,23,24,27</sup>. Informações gerais referentes aos resultados dos 21 artigos analisados encontram-se na

**Tabela 2:** Resultados encontrados nos estudos analisados

Autor/ano	Medida de associação	Resultado	Intervalo de confiança de 95% (IC95%) *(p<0,05)
Tam <i>et al.</i> , 2010 <sup>12</sup>	Mann-Whitney	Aos 8 anos de idade não houve diferença nas concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 entre crianças eutróficas e obesas de ambos os sexos. Entretanto, aos 15 anos, garotas obesas possuíam maiores concentrações de IL-6, IL-8 e IL-10 em relação a garotas eutróficas.	8 anos IL-6 (0,313) IL-8 (0,518) IL-10 (0,939) 15 anos *IL-6 (0,037) *IL-8 (0,011) *IL-10 (0,23)
Dixon <i>et al.</i> , 2009 <sup>14</sup>	Análise de regressão	Associação positiva entre IMC e TNF- $\alpha$ e estresse e TNF- $\alpha$ em crianças latinas pré-púberes obesas. O histórico de diabetes tipo 2 não modificou essa relação.	*IMC /TNF (<0,05) *Estresse/TNF (<0,01)
Kim <i>et al.</i> , 2010 <sup>15</sup>	Correlação de Spearman	Diferentemente da MCP1, houve associação positiva entre obesidade com IMC, HOMA-IR, PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$ .	MCP-1 (>0,05) *IMC (<0,05) *HOMA-IR (<0,05) *(<0,05) *PCR (<0,05) *IL-6 (<0,05) *TNF- $\alpha$ (<0,05)
Breslin <i>et al.</i> , 2012 <sup>16</sup>	Análise de variância	Concentrações de monócitos, MCP-1 e TNF- $\alpha$ são maiores em crianças obesas que em crianças eutróficas.	*Monócitos (0,012) *MCP-1 (0,015) *TNF- $\alpha$ (0,002)
Codoner-Franch <i>et al.</i> , 2012 <sup>17</sup>	Correlação de Pearson	Crianças obesas possuem baixas concentrações de 25hidroxi- de vitamina D, altas concentrações do hormônio da paratireoide, IL-6, e VCAM-1.	*25Hidroxi (0,002) *Paratireoide (0,011) *IL-6 (0,036) *VCAM (0,040) TNF- $\alpha$ (0,409)
Tsaoussoglou <i>et al.</i> , 2010 <sup>18</sup>	$\chi^2$ e Bom-Ferroni	Na obesidade, desordens respiratórias e apnéia durante o sono associaram positivamente com IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR e leptina, e negativamente com adiponectina	*IL-6 (0,012) *TNF- $\alpha$ (<0,01) *PCR (<0,01) *Leptina (0,01) *Adiponectina (-0,05)
Elshorbagy <i>et al.</i> , 2012 <sup>19</sup>	Correlação de Pearson	A concentração de cisteína, IL-6, leptina, glicose, insulina, HOMA-IR, adiponectina e PCR é maior em crianças e adolescentes obesos em relação a eutróficos.	*(p<0,001) para as correlações: IL-6, Leptina, glicose, HOMA-IR, adiponectina e PCR, TNF- $\alpha$ (p>0,05) MCP-1 (p>0,05)
Alvarez <i>et al.</i> , 2009 <sup>20</sup>	Correlação de Pearson	Em crianças obesas, houve correlação negativa entre PCR pós-prandial com gordura abdominal e correlação positiva de HOMA-IR em jejum com IL-6.	*PCR (-0,006) *HOMA-IR/IL-6 (-0,03)
Bugge <i>et al.</i> , 2011 <sup>21</sup>	OR=1 OR=3,23 IL-6=2,8 TNF- $\alpha$ =2,47	Crianças obesas possuem maiores chances de possuírem concentrações baixas de adiponectina e elevadas de PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$ .	*Adiponectina IC(1) *PCR- IC (1,75–5,95) *IL-6-IC (1,46–5,39) *TNF- $\alpha$ IC (1,27–4,8)
Chirico <i>et al.</i> , 2013 <sup>22</sup>	Correlação de Pearson	A prolactina apresentou maior sensibilidade e especificidade em predizer a síndrome metabólica em crianças obesas em relação a TNF- $\alpha$ e IL-6.	*Prolactina (p<0,0001) *TNF- $\alpha$ (0,02) *IL-6 (p<0,001)
Andersen <i>et al.</i> , 2010 <sup>23</sup>	OR=11,3 OR=0,6 OR=1,1	Crianças obesas possuem maiores chances de possuírem concentrações elevadas de PCR. Não houve associação entre riscos cardiovasculares com IL-6 e TNF- $\alpha$ .	*PCR- IC (2,5–52,4) *IL-6 – IC (0,2–1,9) *TNF- $\alpha$ IC (0,4–3,2)
Garanty-Bogacka <i>et al.</i> , 2011 <sup>24</sup>	Correlação de Pearson	Em obesos, seis meses de programa de intervenção composto por exercício físico e dieta reduziram concentrações de IL-6, PCR, células brancas e fibrinogênio.	*IL-6 (0,003); *PCR (0,02); *Células brancas (<0,001); *Fibrinogênio (0,01);
Ben Ounis <i>et al.</i> , 2010 <sup>25</sup>	Correlação de Pearson	Dois meses de programa de intervenção composto por exercício físico e dieta em crianças obesas reduziram o peso corporal, IGF-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR e leptina.	*IGF-1 (<0,05) *IL-6 (<0,01) *TNF- $\alpha$ (<0,05) *Leptina (<0,05)
Codoner-Franch <i>et al.</i> , 2011 <sup>26</sup>	Correlação de Pearson	A síntese de nitrato plasmático, ácido úrico e TNF- $\alpha$ em crianças obesas está associada a fatores de riscos cardiovasculares.	*Nitrato plasmático (0,003) *Ácido úrico (0,001) *TNF- $\alpha$ (0,021)
Metzig <i>et al.</i> , 2011 <sup>27</sup>	Correlação de Pearson	Em adolescentes obesos, não houve diferenças significativas nas concentrações de PCR, IL-6 e LDL após 2 horas de ingestão de glicose em relação ao período de jejum.	Todas as variáveis (PCR, IL-6, LDL)>0,05
Roth <i>et al.</i> , 2011 <sup>28</sup>	Correlação de Spearman	Crianças obesas possuem altas concentrações de resistina, MCP-1, baixas concentrações de adiponectina e nenhuma diferença na concentração de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-1-Beta em relação a crianças eutróficas.	*Resistina (0,034) *MCP-1 (0,009) *Adiponectina (-0,007) TNF- $\alpha$ (0,11) IL-6 (0,43) IL-8 (0,44) IL1- $\beta$ (0,40)
Pyrzak <i>et al.</i> , 2009 <sup>29</sup>	OR=0.32	Crianças obesas não possuem maiores chances de possuírem o gene 174C do poliformismo da IL-6.	IL-6- IC (0,14–0,75)
Giordano <i>et al.</i> , 2011 <sup>30</sup>	Correlação de Spearman	Crianças obesas possuem concentrações elevadas de TNF- $\alpha$ , PCR e baixas concentrações de adiponectina.	*TNF- $\alpha$ (0,031) *PCR (<0,001) *Adiponectina (-0,037)
Jermendy <i>et al.</i> , 2010 <sup>31</sup>	Correlação de Spearman	Associação positiva entre receptores do poliformismo do TNF- $\alpha$ e IMC em crianças obesas.	*TNF- $\alpha$ /IMC (<0,05)
Pyrzak <i>et al.</i> , 2010 <sup>32</sup>	OR=2.29 OR=1.38	Crianças obesas possuem maiores chances de possuírem o gene 308A do poliformismo do TNF- $\alpha$ . Todavia, esse gene não está associado a síndrome metabólica.	*Gene 308A do TNF- $\alpha$ IC (1,2–4,4) Síndrome metabólica (0,6-3,1)
Wasilewska <i>et al.</i> , 2012 <sup>33</sup>	Correlação de Spearman	Crianças obesas com hiperinsulinemia possuem altas concentrações de MCP-1 e PCR.	*MCP-1 (<0,01) *PCR (<0,01)



**Figura 2:** Associação entre obesidade infantil com IL- 6, TNF-  $\alpha$  e MCP-1, em valores absolutos



**Figura 3:** Associação entre variáveis dislipidêmicas (VD) com IL- 6, TNF-  $\alpha$  e MCP-1, em valores absolutos

Tabela 2. A Tabela 1 apresenta o tamanho amostral de cada estudo, o delineamento, as principais técnicas de análises e faixa etária da população estudada.

## DISCUSSÃO

Os principais achados dos 21 artigos analisados encontraram predominantemente, associação entre obesidade infantil com IL-6, TNF- $\alpha$  ou MCP-1, uma vez que, as concentrações dos marcadores inflamatórios em questão foram elevadas nas crianças com sobrepeso/obesas em relação às crianças eutróficas. A associação positiva entre sobrepeso/obesidade com IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 encontrada em 73,3, 80 e 60% dos estudos, respectivamente, reforçam as evidências sobre a associação desses marcadores com o metabolismo dos lipídeos. Portanto, as respostas metabólicas da IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 são, desde cedo, influenciadas pelo tecido adiposo.

Variáveis dislipidêmicas (VLDL, LDL ou HDL) associaram positivamente com IL- 6<sup>15,19,20,22,24,28,29,34</sup> e/ou TNF-  $\alpha$ <sup>14-16,26,28,31,32,34</sup>,

predominantemente. Para a MCP-1, ainda é contraditório se existe<sup>16,28</sup> ou não<sup>15,33</sup> associação positiva entre dislipidemia e obesidade infantil.

Entendemos como limitação desse estudo a determinação do período de busca pelos artigos nas bases de dados, restrita aos últimos 5 anos. Devido ao grande número de publicações encontradas com algumas das palavras-chaves e a necessidade de atualização do assunto, limitamos a busca pelo ano de publicação e não analisamos a concentração de mediadores inflamatórios especificamente por gênero. Para as contradições encontradas da associação entre IL-6, TNF- $\alpha$  ou MCP-1 com sobrepeso/obesidade, fatores como idade, gênero e metodologia utilizada contribuíram com resultados conflituosos.

Nesse sentido, estudos demonstraram que as concentrações de marcadores de inflamação sofreram influência da maturação sexual e gênero<sup>21</sup>. O estudo de Bugge *et al.*<sup>21</sup> com 292 crianças de ambos os sexos avaliou as concentrações de IL-6 na infância (9 anos de idade) e sua correlação com resistência à insulina na adolescência (13 anos de idade). Os resultados demonstraram que as concentrações de IL-6 correlacionaram positivamente com resistência à insulina apenas nas mulheres. Paralelamente, estudo de revisão demonstrou que as concentrações de IL-6 e TNF-  $\alpha$  aumentaram com a idade, sendo que os principais fatores envolvidos nesse processo foram redução dos hormônios sexuais e aumento do tecido adiposo visceral<sup>35</sup>.

Em outro estudo, os autores avaliaram longitudinalmente a concentração de IL-6, IL-8 e IL-10 em 177 crianças eutróficas ou com sobrepeso/obesas aos 8 e aos 15 anos de idade. Não houve associação significativa ( $p < 0,05$ ) entre marcadores inflamatórios e sobrepeso/obesidade aos 8 anos de idade. Porém, aos 15 anos de idade, houve associação significativa ( $p < 0,05$ ) positiva entre sobrepeso/obesidade com IL-6, IL-8 e IL-10 somente para as meninas<sup>12</sup>.

Nos estudos que analisaram MCP-1, as respostas inflamatórias sobre variáveis dislipidêmicas e metabolismo dos lipídeos ainda permanece tópico de discussão. A MCP-1 é um marcador inflamatório precoce de alto risco de lesão aterosclerótica<sup>36</sup>. Esse mecanismo é explicado pelo fato da MCP-1 atuar na migração de macrófagos para o tecido adiposo de indivíduos adultos obesos que, uma vez ativados, os macrófagos levam a produção de IL-6 e TNF-  $\alpha$ , podendo agravar o risco de lesão aterosclerótica<sup>37</sup>. Apesar da relação entre esses três mediadores inflamatórios com o processo aterosclerótico, ainda não é sabido se o mesmo mecanismo ocorre em crianças com excesso de tecido adiposo.

Com relação às associações encontradas entre variáveis dislipidêmicas com IL6, TNF-  $\alpha$  ou MCP-1, estudo de Chirico *et al.*<sup>22</sup> com indivíduos adultos, também demonstrou concentrações plasmáticas alteradas de LDL, HDL, e/ou triglicérides associados a IL-6, TNF-  $\alpha$  ou MCP-1 e a várias doenças cardiovasculares como aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes. Nesse sentido, estudo de Esteve *et al.*<sup>38</sup> verificou que o metabolismo lipídico fica alterado em função de respostas inflamatórias da fase aguda em situações de infecções ou excesso de massa corporal, ocorrendo aumento de triglicérides e redução de HDL. Portanto, alterações nas concentrações de HDL, LDL ou VLDL em crianças com sobrepeso/obesas contribui com o aumento de IL-6 e TNF-  $\alpha$ , aumentando o risco de doenças cardiovasculares como aterosclerose.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Crianças com excesso de massa corporal possuem concentrações elevadas de IL-6 e TNF- $\alpha$ , resultando em dislipidemia, inflamação sistêmica crônica e sinalizando o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares, como diabetes, aterosclerose, hipertensão arterial e infarto agudo do miocárdio. A MCP-1 também apresenta associação positiva com a obesidade infantil, no entanto, são necessárias mais pesquisas que verifiquem a

atuação da MCP-1 sobre o metabolismo dos lipídios, associados a obesidade na infância.

## AGRADECIMENTOS

Ao Departamento de Ciências do Esporte da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e aos membros do Núcleo de Estudo em Atividade Física & Saúde (NEAFISA) da UFTM.

## REFERÊNCIAS

- Ahuja B, Klassen AF, Satz R, Malhotra N, Tsangaris E, Ventresca M, *et al.* A review of patient-reported outcomes for children and adolescents with obesity. *Qual Life Res.* 2014;23(3):759-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-013-0459-9>
- World Health Organization (WHO). Childhood overweight and obesity. Resource Document. Geneva. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>. Acesso em: 19 maio 2015.
- Duncan BB, Chor D, Aquino EML, Bensenor IM, Mill JG, Schmidt MI, *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. *Rev Saúde Pública.* 2012;46(supl. 1):126-34. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102012000700017>
- Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, Barton BA, Morrison J, Biro FM, *et al.* Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatrics.* 2007;150(1):18-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.09.039>
- Sinaiko AR. Síndrome metabólica em crianças. *J Pediatr.* 2012;88(4):286-8. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2214>
- Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minin VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):537-49. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>
- Geraldo JM, Alfenas RCG. Papel da dieta na prevenção e no controle da inflamação crônica - evidências atuais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(6):951-67. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000600006>
- Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):246.
- Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine.* 2012;60(1):1-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.018>
- Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res.* 2009;58(11):727-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-009-0060-4>
- Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(3-4):222-31. <http://dx.doi.org/10.2119/2007-00119.Tilg>
- Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M, *et al.* IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(2):128-34. <http://dx.doi.org/10.1159/000277632>
- Maffei C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tato L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr.* 2007;151(6):647-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.053>
- Dixon D, Meng H, Goldberg R, Schneiderman N, Delamater A. Stress and body mass index each contributes independently to tumor necrosis factor-alpha production in prepubescent Latino children. *J Pediatr Nurs.* 2009;24(5):378-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2008.02.034>
- Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa A, Sans Capdevila O, Tauman R, *et al.* Insulin sensitivity, serum lipids, and systemic inflammatory markers in school-aged obese and nonobese children. *Int J Pediatr.* 2010;2010:846098. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/846098>
- Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, *et al.* Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatr.* 2012;129(5):e1180-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-2477>
- Codoner-Franch P, Tavarez-Alonso S, Simo-Jorda R, Laporta-Martin P, Carratala-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr.* 2012;161(5):848-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.04.046>
- Tsaoussoglou M, Bixler EO, Calhoun S, Chrousos GP, Sauder K, Vgontzas AN. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):143-50. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0435>
- Elshorbagy AK, Valdivia-Garcia M, Refsum H, Butte N. The association of cysteine with obesity, inflammatory cytokines and insulin resistance in Hispanic children and adolescents. *PLoS One.* 2012;7(9):e44166. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0044166>
- Alvarez JA, Higgins PB, Oster RA, Fernandez JR, Darnell BE, Gower BA. Fasting and postprandial markers of inflammation in lean and overweight children. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1138-44. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.26926>
- Bugge A, El-Naaman Hermansen B, Froberg K, McMurray RG, Andersen LB. Longitudinal Relationship between inflammatory markers in adolescents and childhood fatness, fitness and physical activity: 1351: board. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(5):273-4. <http://dx.doi.org/10.1249/01.MSS.0000400751.12462.bd>
- Chirico V, Cannavo S, Lacquaniti A, Salpietro V, Mandolino M, Romeo PD, *et al.* Prolactin in obese children: a bridge between inflammation and metabolic-endocrine dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2013;79(4):537-44. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.12183>

23. Andersen LB, Muller K, Eiberg S, Froberg K, Andersen JF, Bugge A, *et al.* Cytokines and clustered cardiovascular risk factors in children. *Metabolism*. 2010;59(4):561-6.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.08.019>
24. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, *et al.* Changes in inflammatory biomarkers in obese children. *Endocrinol Pol*. 2011;62 (6):499–505.
25. Ben Ounis O, Elloumi M, Zouhal H, Makni E, Denguezli M, Amri M, *et al.* Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Ann Nutr Metab*. 2010;56(4):260-6.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000275888>
26. Codoner-Franch P, Tavares-Alonso S, Murria-Estal R, Megias-Vericat J, Tortajada-Girbes M, Alonso-Iglesias E. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Atherosclerosis*. 2011;215(2):475-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.035>
27. Metzger AM, Schwarzenberg SJ, Fox CK, Deering MM, Nathan BM, Kelly AS. Postprandial endothelial function, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1279-83.  
<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.318>
28. Roth CL, Kratz M, Ralston MM, Reinehr T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism*. 2011;60(4):445-52.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.03.023>
29. Pyrzak B, Wisniewska A, Majcher A, Popko K, Wasik M, Demkow U. Association between metabolic disturbances and G-174C polymorphism of interleukin-6 gene in obese children. *Eur J Med Res*. 2009;14(supl. 4):196-200.
30. Giordano P, Del Vecchio GC, Cecinati V, Delvecchio M, Altomare M, De Palma F, *et al.* Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2011;170(7):845-50.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1356-7>
31. Jermendy A, Korner A, Kovacs M, Kaszas E, Balazsovcics J, Szocs A, *et al.* Association between toll-like receptor polymorphisms and serum levels of tumor necrosis factor-alpha and its soluble receptors in obese children. *Med Sci Monit*. 2010;16(4):CR180-5.
32. Pyrzak B, Wisniewska A, Popko K, Demkow U, Kucharska AM. Association between anthropometric measures of obesity, metabolic disturbances and polymorphism G-308A of the tumor necrosis factor-alpha gene in children. *Eur J Med Res*. 2010;15(Suppl 2):141-6.
33. Wasilewska A, Tenderenda E, Taranta-Janusz K, Tobolczyk J, Stypulkowska J. Markers of systemic inflammation in children with hyperuricemia. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):497-500.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02582.x>
34. Bugge A, El-Naaman B, McMurray RG, Froberg K, Nielsen CH, Muller K, *et al.* Inflammatory markers and clustered cardiovascular disease risk factors in Danish adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(5-6):288-96.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000345546>
35. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*. 2011;10(3):319-29.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>
36. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):74-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2005.10.016>
37. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):273-9.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200021>
38. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005;24(1):16-31.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2004.08.004>

