



C-REACTIVE PROTEIN, METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS: A SYSTEMATIC REVIEW

PROTEÍNA C-REATIVA, SÍNDROME METABÓLICA E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

PROTEÍNA C-REATIVA, SYNDROME METABOLICO AND FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Anajás da Silva Cardoso¹, Caroline Evelin Nascimento Kluczynik Vieira², Suellen Dantas de Amorim³, Carla Campos Muniz Medeiros⁴

ABSTRACT

Objective: to assess the relationship of C-reactive protein (CRP), metabolic syndrome (MS) and cardiovascular risk factors in overweight children and adolescents. **Method:** this is a systematic review, conducted in the Publisher Medline (PubMed) database, Virtual Health Library (VHL) through the base Scientific Electronic Library Online (SciELO) and the very Scielo and Scopus, through the descriptors: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome X" and "cardiovascular diseases" in journals published between January 2006 and June 2011. We evaluated the studies emphasized the association between CRP and metabolic syndrome with cardiovascular disease were excluded or revisions that addressed medication or had a different focus of the goal. Proceeded with a critical reading of the manuscripts found by peers for inclusion in the study. **Results:** the 11 selected studies evaluated individuals between 1 and 19 years, the most were conducted in Europe, the predominant design was cross. The most of the studies concerned to verify the relationship between inflammatory markers and development of MS or cardiovascular diseases, only one study looked if at whether the patterns of adiponectin are related to the phenotype of obesity. **Conclusion:** most studies evaluated suggested an influence of CRP in the onset of MS and cardiovascular diseases. **Descriptors:** c-reactive protein; metabolic syndrome x; cardiovascular diseases; obesity.

RESUMO

Objetivo: verificar a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso. **Método:** estudo de revisão sistemática, realizada nas bases de dados Publisher Medline (Pubmed), Scopus, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) por meio da Scientific Electronic Library Online (SciELO) com emprego dos descritores: "C-reactive protein" and "metabolic syndrome X" and "cardiovascular diseases", em periódicos publicados entre janeiro de 2006 e junho de 2011, com vista a responder a seguinte questão de pesquisa: qual a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso? Foram avaliados os estudos que enfatizaram a associação entre a PCR e SM com o risco cardiovascular, sendo excluídos revisões ou os que tratassem de medicação ou tivessem um foco diferente do objetivo. Procedeu-se com a leitura crítica por pares dos manuscritos encontrados para inclusão no estudo. **Resultados:** os 11 estudos selecionados avaliaram indivíduos entre 1 e 19 anos, a maioria foi realizado na Europa, o delineamento predominante foi o transversal. A maioria dos estudos preocupou-se em verificar a relação entre os marcadores inflamatórios e o desenvolvimento da SM ou de doenças cardiovasculares, apenas um dos estudos observou se os padrões de adiponectinas se relacionavam com o fenótipo de obesidade. **Conclusões:** a maioria dos estudos avaliados sugeriu haver influência da PCR no aparecimento de SM e doenças cardiovasculares. **Descritores:** proteína c-reativa; síndrome x metabólica; doenças cardiovasculares; obesidade.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la relación entre la proteína C-reativa (PCR), el síndrome metabólico (SM) y factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos o con sobrepeso. **Método:** se trata de una revisión sistemática, realizada en la bases de datos Publisher Medline (PubMed), Biblioteca Virtual en Salud, través de la base Scientific Electronic Library Online (SciELO) y la muy Scielo y Scopus, através de los descriptores: "la proteína C reactiva" y "síndrome metabólico X" y "las enfermedades cardiovasculares en revistas publicadas entre enero de 2006 y junio de 2011. Se evaluaron los estudios puso de relieve la asociación entre la PCR y el síndrome metabólico con la enfermedad cardiovascular, fueron excluidas o revisiones que abordaron la medicación o tiene un enfoque diferente de la meta. Procedió a una lectura crítica de los manuscritos encontrados por sus compañeros para su inclusión en el estudio. **Resultados:** los 11 estudios seleccionados evaluaron individuos de 1 y 19 años, la mayoría se llevaron a cabo en Europa, el diseño predominante fue cruz. La mayoría de los estudios correspondientes para verificar la relación entre los marcadores inflamatorios y el desarrollo de SM o enfermedad cardiovascular, sólo un estudio analizó si los patrones de adiponectinas estaban relacionados con el fenotipo de la obesidad. **Conclusión:** la mayoría de los estudios revisados sugiere una influencia de la PCR en la aparición de la esclerosis múltiple y la enfermedad cardiovascular. **Descriptores:** proteína c-reativa; syndrome x metabólico; enfermedades cardiovasculares; obesidad.

¹Enfermeira, mestranda em Saúde Pública pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Campina Grande (PB), Brasil. E-mail: ajajas-cardoso@hotmail.com; ²Enfermeira, mestranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Natal (RN), Brasil. E-mail: carolinekluczynik@gmail.com; ³Graduanda em Enfermagem pela UEPB. Campina Grande (PB), Brasil. E-mail: suellen_amorim16@hotmail.com; ⁴Médica endocrinologista/pediatra. Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente. Professora do Mestrado em Saúde Pública UEPB e Mestrado em Enfermagem UEPB/UPE. Campina Grande (PB), Brasil. E-mail: carlamunizmedeiros@hotmail.com

INTRODUÇÃO

Considera-se síndrome metabólica (SM) um conjunto de fatores de risco cardiovascular, tais como: deposição central de gordura, dislipidemia, resistência à insulina (RI) e hipertensão arterial. O desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) representa, atualmente, uma das principais causas de morbimortalidade no mundo.¹ Recente revisão sistemática de literatura examinou a prevalência mundial de SM e encontrou valores entre 0,1% e 49,7%, concentrados principalmente nos indivíduos com excesso de.²

Além dos componentes da SM, na gênese da doença aterosclerótica, estão também envolvidos fatores inflamatórios e suas complicações têm despertado a atenção dos pesquisadores e das entidades de saúde.³ Nesse sentido, tem se buscado resposta a algumas perguntas que ainda não foram completamente esclarecidas: a inflamação é resultado de alguns ou de todos os componentes associados com a SM? A inflamação é consequência ou causa da SM? Tem sido sugerido que o aumento de citocinas inflamatórias derivadas de adipócitos pode ser parcialmente responsável por alterações metabólicas observada em pacientes obesos.⁴

O primeiro trabalho relacionando obesidade e proteína C-reativa (PCR) foi publicado em 1999.⁵ A partir desta publicação várias outras pesquisas vêm sendo realizadas para elucidar a relação entre o aumento dos níveis de PCR em resposta ao aumento na secreção de citocinas de origem adiposa, detectada em indivíduos obesos. Outros estudos encontraram valores elevados de PCR em crianças e adolescentes obesos, indicando que nas fases iniciais, já existe um certo grau de inflamação em relação à população não-obesa. No entanto, não há relatos suficientemente disponíveis e condensados que garantam a sua utilidade como marcador de risco cardiovascular e diabetes na infância.⁶⁻⁷

A inflamação desempenha papel relevante na aterogênese, por meio da expressão de adipócitos humanos e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6), que são responsáveis por produzir um estado de inflamação de baixo grau. A IL-6 estimula a produção hepática da PCR, a qual é uma proteína de fase aguda e um marcador sensível de inflamação sistêmica. Estudo realizado com crianças e adolescentes norte americanos demonstrou que o fibrinogênio e a PCR estão associados ao risco aumentado para

doença arterial coronariana.⁸

O papel da PCR na predição do risco cardiovascular em adultos já se encontra na literatura bem consolidada, porém não existe ainda consenso sobre o seu uso na estratificação de risco cardiovascular na infância. Desta forma, com vista a responder a questão de pesquisa: qual a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso? Foi elaborado o seguinte objetivo:

- Verificar a relação da proteína c-reativa (PCR), síndrome metabólica (SM) e fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso.

MÉTODO

Estudo de revisão sistemática da literatura, nacional e internacional, realizado entre os meses de maio a junho de 2011. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados no período de janeiro de 2006 a junho de 2011.

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Publisher Medline (Pubmed), *Scopus*, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através da base Scientific Electronic Library Online (*Scielo*) e a própria *Scielo*. Foram estabelecidos para pesquisa e utilizados para cruzamento os seguintes descritores no *Medical Subject Headings*: "*C-reactive protein*" and "*metabolic syndrome x*" and "*cardiovascular diseases*".

Foram rastreados 102 artigos; em seguida procedeu-se à leitura dos títulos, resumos e foram selecionados aqueles que atenderam aos limites assim definidos: artigos com seres humanos, na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, disponíveis on-line completos e que investigassem os indivíduos na faixa etária inferior a 19 anos. Posteriormente procedeu-se a leitura dos artigos na íntegra, para analisar se os mesmos abordavam a relação da PCR com SM e fatores cardiovasculares em crianças e adolescentes. Ao final da seleção foram selecionados: um artigo na BVS, cinco no *Pubmed*, 10 no *Scopus* e um no *Scielo*. O artigo encontrado na BVS, *Scielo* e os cinco publicados no *Pubmed* também estavam presentes no *Scopus*, de forma que foram selecionados 11 artigos de interesse para o estudo. O processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Para a análise do material coletado, dois revisores leram criticamente, de maneira independente, para eleger os artigos que relacionassem concomitantemente PCR, SM e

doenças cardiovasculares. A discordância quanto aos artigos a participarem da análise foi resolvida por consenso entre os autores, considerando-se estudos que avaliassem concomitantemente SM, e não apenas seus componentes, fatores de risco cardiovasculares e a PCR. Tais unidades foram padronizadas e agrupadas conforme a

correlação das ideias centrais apresentadas: características do artigo (periódico e ano de publicação); localidade e ano de desenvolvimento do estudo; características da população estudada (sujeitos, número e faixa etária); desenho do estudo; metodologia utilizada; objetivos e principais resultados.

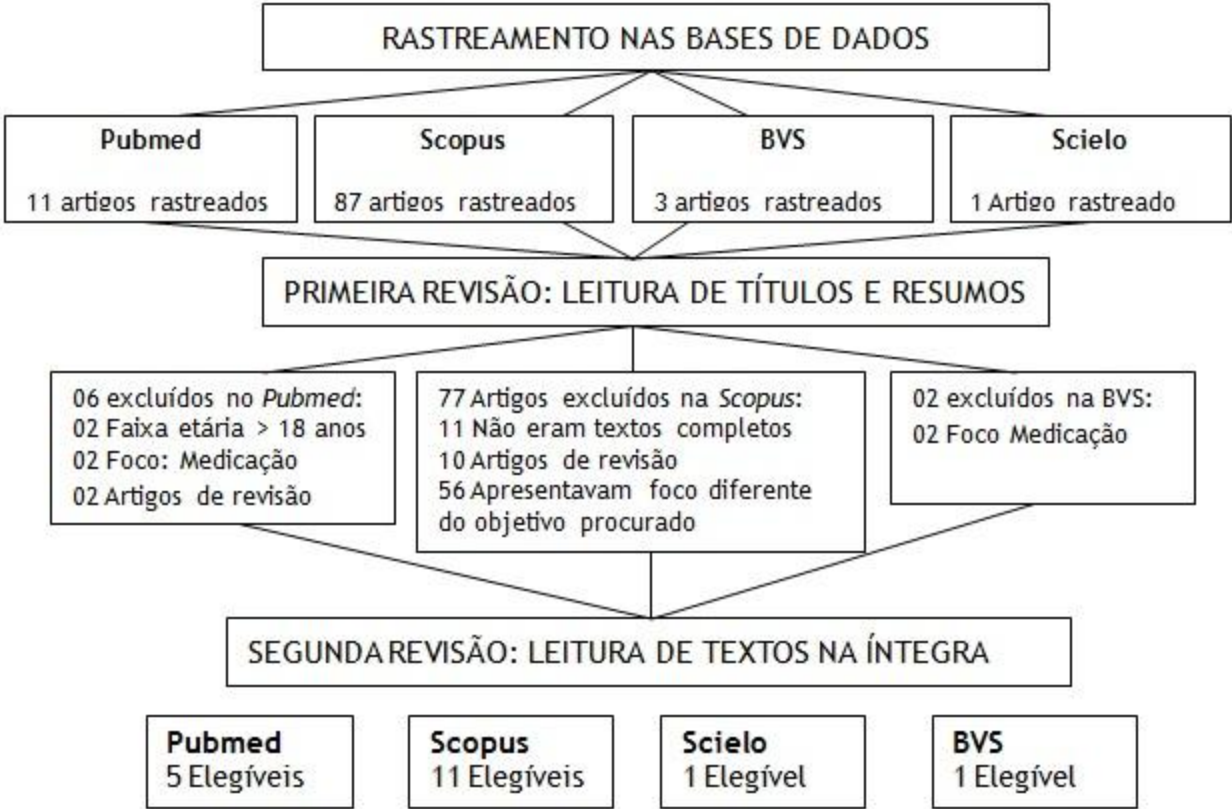


Figura 1. Fluxograma de etapas da revisão sistemática.

RESULTADOS

Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 112 resumos nas bases de dados BVS, Pubmed, Scielo e Scopus. Foram excluídos 85 estudos, desses: 60 apresentavam foco diferente do objetivo procurado, 11 artigos não estavam disponíveis, completos e on-line, 12 eram revisão da literatura e dois não se referiram ao grupo etário em estudo (>19 anos). Dos 18 artigos elegíveis para o estudo, sete foram excluídos, pois estavam presentes em duas bases de dados, sendo selecionados no final 11 artigos para análise.^{3,8-18}

A figura 1 apresenta as principais características dos artigos sobre a influência da PCR no desenvolvimento da SM e DCV em crianças e adolescentes obesas ou com sobrepeso. Dos 11 estudos selecionados quatro foram realizados na Europa. As publicações concentraram-se em periódicos sobre pediatria, diabetes e endocrinologia. O desenho predominante foi o transversal, apesar de ter sido encontrado três caso-controle.

Em relação aos critérios de inclusão dos participantes, cinco estudos selecionaram participantes agrupados em obesos e eutróficos, três envolveram a população geral, em um estudo os participantes apresentaram excesso de peso e um avaliou crianças indígenas. A idade das crianças e adolescentes variou entre 1 e 19 anos.

A maioria dos estudos preocupou-se em verificar a relação entre os marcadores inflamatórios e o desenvolvimento da SM ou de doenças cardiovasculares, apenas um dos estudos observou se os padrões de adiponectinas se relacionam com o fenótipo de obesidade.

O objetivo e principais resultados estão descritos na figura 2. Os critérios mais utilizados para diagnosticar a SM foram obtidos com base na classificação proposta pelo NCEP-ATP III para adultos, mas os pontos de corte são adaptados para crianças e adolescentes.

Referências	Local	Sujeitos (n)	Idade (Anos)	Delineamen-to	Metodologia
Al-Daghri et al., 2011	Arabia Saudita	Geral (403)	1-80	Transversal	Antropometria, PA e exames (insulina, leptina, adiponectina, PCR, resistina e PAI-1)
Silva et al., 2010	Brasil	Adoles-centes (84)	10-15	Transversal	Antropometria, CA, CB, exames (CT, HDL, LDL, Triglicerídeos, Anti-LDLox e PCR)
Mauras et al., 2010	EUA	Obesos e eutrófi-cos (623)	7-18	Caso-controle	PA, CA e exames (glicose, lipídeos, PCR, fibrinogênio, adiponectina, testosterona, insulina, IGF-1, transaminases hepáticas, DEXA)
Huang et al., 2009	Austrália	Geral (1377)	14	Transversal	Antropometria, PA, exames (insulina, glicose, triglicerídeos, CT, HDL, LDL, PCR e ácido úrico)
Soriano-Guillén et al., 2008	Espanha	Obesos (115)	6-18	Transversal	Antropometria, PA, exames (PCR, perfil lipídico, função hepática, glicose, insulina basal)
Yoshinaga et al., 2008	Japão	Obesos e eutrófi-cos (321)	6-12	Transversal	Antropometria, PA e exames (adiponectina, leptina, resistina e PCR)
Lin et al., 2008	Taiwan	Geral (993)	12-19	Transversal	Questionário sociodemográfico, PA, CA, frequência cardíaca e exames (glicose, triglicerídeos, HDL e PCR)
Oliveira et al., 2008	Brasil	Obesos e eutrófi-cos (407)	4-18	Transversal	Antropometria, CA, PA e exames (lipídeos, insulina, PCR e aminotransferase)
Gilardini et al., 2006	Itália	Obesos (162)	9-18	Transversal	História familiar), antropometria, PA e exames (adiponectina, PAI-1, IL-18, PCR, fibrinogênio, ácido úrico, lipídeos, insulina e glicose)
Retnakaran et al., 2006	Canadá	Indígenas (236)	10-19	Transversal	Antropometria, CA, % de gordura corporal, exames (insulina, PCR, IL-6, adiponectina, leptina, CT, triglicérides, HDL, LDL, apoB e apoA1) e diagnóstico de SM
Martos et al., 2006	Espanha	Obesos e eutrófi-cos (43)	6-9	Caso-controle	Exames: PCR, IL-6, folato, leptina, vitamina B12, insulina, lipídeos, LDL, HDL, glicose, CT, triglicérides, hemoglobina glicada e fibrinogênio
Invitti et al., 2006	Itália	Obesos e eutrófico (588)	6-16	Caso-controle	História familiar, antropometria, PA e exames (glicose, lipídeos, albumina, ácido úrico, fibrinogênio, PAI-1, PCR, IL-6)

Figura 1. Características dos estudos sobre associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011.

Legenda: pressão arterial (PA), circunferência abdominal (CA), circunferência do braço (CB), inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1), absorvimetria por dupla emissão de raios-X (DEXA), colesterol total (CT), proteína c-reativa (PCR), interleucina 18 (IL-18), interleucina 6 (IL-6), apolipoproteína B (apoB), apolipoproteína A1 (apoA1).

Referencias	Objetivos	Principais resultados
Al-Daghri et al., 2011	Relacionar o padrão de adiponectinas com a obesidade e verificar transmissão hereditária	O IMC foi influenciado por cinco hormônios (leptina, insulina, adiponectina, PAI-1 e PCR). As variáveis mostraram evidência de herança significativa, exceto o PCR.
Silva et al., 2010	Associar a PCR e os marcadores clássicos de risco cardiovascular em adolescentes brasileiros com diferentes estados nutricionais	CT, HDL, CT/HDL e LDL/HDL apresentaram diferenças entre os grupos. Os valores de PCR foram diferentes entre os três grupos (p < 0,01). PCR apresentou associação positiva com IMC, CB, CA, CT, LDL e anticorpos anti-LDLox e negativa para HDL.
Mauras et al., 2010	Investigar se os marcadores de inflamação e protrombose são anormais em crianças obesas sem SM	Indivíduos obesos com RI e sem SM apresentaram 10x maiores concentrações de PCR e maior de fibrinogênio, IL-6 e de PAI-1 (p<0,01). PCR e fibrinogênio correlacionam-se com a CA (r = 0,73 e 0,40) e o percentual de gordura (r 0,76 e 0,47) (p<0,0001).
Huang et al., 2009	Investigar a relação entre os marcadores inflamatórios e os componentes da SM	Marcadores inflamatórios e função hepática foram mais altos no grupo de alto risco metabólico: PCR (p <0,001), ácido úrico (p<0,001), ALT (p<0,001), GGT (P<0,001).
Soriano-Guillen et al., 2008	Avaliar a utilidade do PCR-ultra sensível como um marcador de risco cardiovascular	24% apresentavam SM e maiores níveis de PCR (3,8 +/- 2,8-4,8), em comparação com os pacientes obesos que não apresentam a SM (2 +/-1,5-2,5). Após análise multivariada,
		constatou-se que IMC, TG e HDL parecem influenciar as mudanças na PCR.
Yoshinaga et al., 2008	Relacionar adipocinas com fatores de risco cardiovascular ou SM	Níveis de PCR nos sujeitos eutróficos são preditivos independente para fatores de risco cardiovascular.
Lin et al., 2008	Analisar a associação entre a frequência cardíaca basal e riscos metabólicos	Frequência cardíaca basal foi inversamente correlacionada com a maioria dos riscos metabólicos e a CA foi o único parâmetro associado (p=0,038, 0,001) nos meninos. Nas meninas, a CA (P 0,001 e 0,001), PAS (p< 0,029), glicemia (p< 0,021) e PCR (p< 0,007) foram os determinantes mais importantes.
Oliveira et al., 2008	Avaliar a associação entre PCR e ALT.	O aumento de peso, PAS, PAD, TG, insulina, RI, PCR e ALT aumentaram com o número de componentes da SM (p <0,001).
Gilardini et al., 2006	Comparar biomarcadores para identificar crianças e adolescentes obesos com risco metabólico aumentado	25% apresentaram SM e tiveram elevação no PAI-1, IL-18 e ácido úrico. A hipoadiponectinemia foi independentemente associada com a SM.
Ketnakaran et al., 2006	Relacionar os fatores cardiovascular não-tradicionais e componentes da SM	18,6% das crianças tinham SM. Medidas de adiposidade (IMC, CA,% de gordura) aumentaram com o aumento do número de anormalidades metabólicas (p<0,0001).
Martos et al., 2006	Analisar a associação dos níveis de homocisteína total com a SM e vários biomarcadores inflamatórios e a leptina	Insulina (p = 0,003), PCR (p = 0,033), e a leptina (p<0,001) foram elevados nos obesos. A homocisteína no grupo obeso esteve correlacionada positivamente com PCR e IL-6, mas não no controle.
Invitti et al. 2006	Avaliar a prevalência de SM e sua associação com os riscos cardiovasculares	A prevalência de SM foi de 23,3%. Indivíduos com SM apresentaram ácido úrico (p<0.0001), PAI-1 (p<0.05) e microalbuminúria (p<0.05) maior do que aqueles sem SM. Houve relação entre PCR e SM apenas naqueles com alto grau de obesidade.

Figura 2. Principais resultados em ordem cronológica dos estudos com associação entre PCR e fatores de risco cardiovasculares, 2006/2011.

Legenda: índice de massa corporal (IMC), inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), proteína c-reativa (PCR), colesterol total (CT), *high density lipoprotein* (HDL), *low density lipoprotein* (LDL), circunferência do braço (CB), circunferência abdominal (CA), resistência à insulina (RI), síndrome metabólica (SM), interleucina 18 (IL-18), interleucina 6 (IL-6), glutamil transferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT), pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD).

DISCUSSÃO

observou-se concentração de estudos no continente europeu e dois no Brasil, embora também tenha havido aumento da prevalência de obesidade e suas comorbidades entre crianças e adolescentes brasileiros.¹⁹ Pesquisas sobre a variação da PCR na população brasileira infantojuvenil ainda são limitados e não favorecem o monitoramento desse marcador inflamatório e de risco cardiovascular, sobretudo em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Quanto à população adulta, não existe consenso se a elevação da PCR é consequência ou está diretamente envolvida na fisiopatologia das doenças crônicas.²⁰

A maior parte da presente revisão sistemática apontou associação dos valores da PCR no surgimento da SM e fatores de risco cardiovasculares, entretanto observou-se que em três dos manuscritos^{9,15,18} o aumento da PCR não correspondeu ao aparecimento de alterações metabólicas, exceto naqueles com maior grau de obesidade. De forma semelhante, estudo concluiu que a PCR pode não apresentar um papel tão relevante para prever doenças cardiovasculares.¹³

Estudo caso-controle com crianças e adolescentes da Flórida, Estado Unidos, constatou que indivíduos obesos com RI, mas sem SM tem 10 vezes maiores concentrações de PCR do que os indivíduos controle. Por esse motivo, biomarcadores como a PCR estão associados ao risco cardiovascular desde a infância, independente da presença de SM.⁸ Por outro lado, outros estudos afirmaram que valores mais altos da PCR são encontrados em indivíduos obesos com SM.^{11,14}

Outra pesquisa, realizada com crianças e adolescentes obesos italianos, investigou a relação entre a adiposidade e a SM. Seus resultados demonstraram que são sinergistas no processo inflamatório. Através da associação entre SM e biomarcadores, incluindo adiponectina, interleucina-18, PAI-1, PCR, ácido úrico e fibrinogênio. Estes autores afirmaram que um nível inferior de adiponectina esteve independentemente associado com a presença de SM em crianças e adolescentes caucasianos com média de idade de 14 anos.¹⁵

Nas populações obesas e entre indivíduos com maior número de componentes da SM, elevadas concentrações da PCR têm sido associadas a processos inflamatórios intracelulares, culminando com o desenvolvimento da aterosclerose e diabetes tipo 2 (DOWD 2010). Entre os estudos avaliados a maioria agrupou os participantes em obesos e eutróficos, para melhor comparação das variáveis, constatando em todos os casos que o grupo de indivíduos obesos apresentou maiores concentrações de PCR.^{8,12,14,17,18} Dado preocupante para saúde pública, uma vez que nos estudos analisados os participantes eram crianças ou adolescentes. Outro estudo, avaliou adolescentes com excesso de peso e constatou que esses indivíduos apresentaram características inflamatórias semelhantes à de adultos obesos.²²

No Brasil, estudo realizado com adolescentes de São Paulo, verificou que os níveis de PCR variaram nos três grupos (eutróficos, sobrepeso e obesos) e que os

valores observados no grupo obeso foram superiores aos valores de referência descritos na literatura para indivíduos adultos. Seus resultados indicaram ainda que, embora não haja um único *cut off* para PCR, os participantes apresentaram um processo inflamatório subclínico associado à obesidade, independentemente do ponto de corte adotado.¹⁰

Estudo realizado na Arábia Saudita buscou determinar se havia transmissão hereditária dos padrões de adiponectinas e a relação desses com os fenótipos relacionados à obesidade. O qual concluiu que o IMC foi influenciado por cinco hormônios (leptina, insulina, adiponectina, PAI-1 e PCR), com as variáveis evidenciando herança familiar significativa, exceto a PCR. Dessa forma, a PCR é um marcador sensível de risco metabólico, presente em indivíduos com excesso de peso, contudo seu nível elevado não teve relação com herança paterna ou materna.⁹ Os outros manuscrito não avaliaram a hereditariedade dos fenótipos relacionados à obesidade, entretanto cinco deles também concluíram influência das alterações dos hormônios no IMC.^{3,8,15-17}

Valores elevados da PCR também estiveram associados à circunferência abdominal (CA) aumentada e níveis elevados de enzima hepáticas.⁸ Corroborando com dados de outra pesquisa, que descreveu a associação entre valores elevados de CA em adolescentes e elevados níveis da PCR.²³

Considera-se que os níveis elevados de PCR associam-se ao acúmulo de tecido adiposo visceral e aos componentes da SM. Por isso, tem sido sugerido que existe um possível papel do tecido adiposo visceral na gênese da aterosclerose. Portanto, obesidade, SM e aterosclerose são intimamente relacionadas e podem ser determinantes de uma resposta aumentada da inflamação vascular.²⁴

Nesse sentido, outros estudos realizados com crianças e adolescentes observaram que o acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia se associam com um perfil trombogênico e inflamatório. Concentrações aumentadas de fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose. Outrossim, níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a IL-6, o TNF e a PCR também estão associados à obesidade abdominal.¹⁴

Destaca-se que hipertrigliceridemia, alteração nos níveis de PCR, estado pré-

Cardoso AS, Vieira CENK, Amorim SD de et al.

C-reactive protein, metabolic syndrome and...

diabético e esteatose hepática podem desempenhar um papel no desenvolvimento da SM e diabetes tipo 2.²⁵ Esta relação pode envolver elevação dos níveis de enzimas hepáticas como o ALT.^{3,14} Estudo brasileiro realizado na Bahia, concluiu que a relação entre altos níveis de PCR e ALT estão associados com ácido úrico, SM e aterosclerose coronariana subclínica. O que enfatiza o potencial uso destes marcadores, combinados como método de rastreamento, para identificar crianças com risco para doenças cardiovasculares.¹⁴

O uso quase exclusivo do delineamento transversal trouxe algumas limitações. As alterações metabólicas e antropométricas que compõem a SM são mutáveis, principalmente no período da puberdade, podendo haver mudanças na classificação de um mesmo indivíduo em curto espaço de tempo.²⁶

A demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que esses fatores de risco sejam amplamente investigados nesse período, com o objetivo de planejar intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbimortalidade.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos avaliados sugeriu existir relação entre a PCR, a SM e os fatores de risco cardiovasculares. Contudo, observou-se que alguns estudos relataram que a elevação dos níveis da PCR não correspondeu ao aparecimento de alterações metabólicas, exceto naqueles com maior grau de obesidade. Desta forma, o excesso de peso, a SM e aterosclerose parece estar diretamente ligado ao aumento da resposta vascular inflamatória.

Considerando esses achados e a demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência, é necessário que esses fatores de risco sejam investigados nesse período, de forma a contribuir com intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbimortalidade. Além disso são necessários para elucidação destas questões novos estudos, especialmente na população pediátrica, objeto de pesquisa das autoras desse artigo.

REFERÊNCIAS

1. 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 [Internet]. 2008 [cited 2011 Oct 28];152:201-6. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0022347607008566/1-s2.0-S0022347607008566main.pdf?_tid=35438d7d8e67175981b935c91f072917&acdnat=13357959665090940fe3646f470716efd695b292e9

2. Moraes ACF, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, Reichert FF. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. Cad Saúde Pública [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 28];25(6):1195-1202. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000600002

3. Huang RC. Synergy between adiposity, insulin resistance, metabolic risk factors and inflammation in adolescents. Diabetes Care [Internet]. 2009 [cited 2011 Oct 30];32(4):695-701. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/32/4/695.full>

4. Greenfield JR, Campbell LV. Relationship between inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes: 'cause or effect'? Curr Diabetes Rev [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 03];2:195-211. Available from: <http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CDR/2006/00000002/00000002/D0006D.SGM>

5. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA [Internet]. 1999 [cited 2011 Nov 03];282:2131-5. Available from: <http://jama.ama-assn.org/content/282/22/2131.long>

6. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. Am J Prev Med [Internet]. 2010 [cited 2011 Sep 29];39:314-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379710003879>

7. Yeh ET. High-sensitivity c-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. Clin Cardiol [Internet]. 2005 [cited 2011 Sep 29];28:408-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250263>

8. Mauras N, Delgiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, et al. Obesity without established comorbidities of the metabolic syndrome is associated a proinflammatory and prothrombotic state, even before the onset of puberty in children. J Clin Endocrinol Metab. [Internet]. 2010 [cited 2011 Nov 10];95(3):1060-8. Available from:

<http://jcem.endojournals.org/content/95/3/1060.full.pdf>

9. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Yakout SM, Sabico SB, et al. Parent-Offspring Transmission of Adipocytokine Levels and Their Associations with Metabolic Traits. PLoS ONE. [Internet]. 2011 [cited 2011 Nov 10];6(4):e18182. Available from: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018182>

10. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da proteína-C reativa no risco cardiovascular de adolescentes. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2010 [cited 2011 Nov 10];94(5):585-91. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2010000500003&script=sci_arttext

11. Soriano-Guillen'n L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Río-Camacho GD, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. Eur J Endocrinol [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 11];159:R1-R4. Available from: <http://ejonline.org/content/159/1/R1.long>

12. Yoshinaga M, Koji S, Yuji T, Akihiro W, Jun H, Hirofumi T, et al. Adipokines and the prediction of the accumulation of cardiovascular risk factors or the presence of metabolic syndrome in elementary school children. Circ J [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 11];72:1874-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812676>

13. Lin YL, Kuo HK, Lai LP, Lin JL, Tseng CD, Hwang JJ. Inverse correlation between heart rate recovery and metabolic risks in healthy children and adolescents. Diabetes Care [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 12];31:1015-20. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/31/5/1015.full>

14. Oliveira C, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L, Ladeia AM. Alanine aminotransferase and high sensitivity c-reactive protein: correlates of cardiovascular risk factors in youth. J Pediatr [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 12];152:337-42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347607006658>

15. Gilardini L, McTernan PG, Girola A, da Silva NF, Alberti L, Kumar S, et al. Adiponectin is a candidate marker of metabolic syndrome in obese children and adolescents. Atherosclerosis [Internet]. 2006

[cited 2011 Nov 10];189:401-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021915005008440>

16. Retnakaran R, Ziman B, Connelly PW, Harris SB, Hanley AJG. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. J Pediatr [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 12];148:176-82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347605007705>

17. Martos R, Valle M, Morales R, Cañete R, Gavilan MI, Sánchez-Margalet V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. Metabolism [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 10];55:72-7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049505002970>

18. Invitti C, Maffei C, Gilardini L, Pontiggia B, Mazzilli G, Girola A, et al. Metabolic syndrome in obese caucasian children: prevalence using WHO-derived criteria and association with nontraditional cardiovascular risk factors. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2006 [cited 2011 Nov 15]; 30(4):627-33. Available from: <http://www.nature.com/ijo/journal/v30/n4/full/0803151a.html>

19. Bezerra SMMS, Araújo EC, Linhares FMP, Azevedo JMP, Gouveia VA, Correa MSM. Risk factors for coronary diseases in children from 3 to 12 years old children of fathers with hypertension. J Nurs UFPE on line [Internet]. 2009 [cited 2011 Nov 10];3(4):848-56. Available from: http://www.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/93/pdf_950

20. Campbell P, Blake GJ. C-reactive protein and hypertension. In: Ridker PM, Rifai N, eds. C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. St Laurent, Canada: MediEdition; 2006.

21. Dowd JB, Zajacova A, Aiello AE. Predictors of inflammation in U.S. children aged 3-16 years. Am J Prev Med [Internet]. 2010 [cited 2011 Nov 15];39:314-20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379710003879>

22. Roh EJ, Lim JW, Ko KO, Cheon EJ. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. J Korean Med Sci [Internet]. 2007 [cited 2011 Nov 10]; 22(2):192-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693580/pdf/jkms-22-192.pdf>

Cardoso AS, Vieira CENK, Amorim SD de et al.

C-reactive protein, metabolic syndrome and...

23. Denney-Wilson E, Hardy LL, Dobbins T, Okely AD, Baur LA. Body mass index, waist circumference, and chronic disease risk factors in Australian adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2008 [cited 2011 Nov 10];162(6):566-73. Available from: <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/162/6/566.pdf>
24. Junqueira ASM, Filho Romêo LJM, Junqueira CLC. Avaliação do grau de inflamação Vascular em Pacientes com Síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2009 [cited 2011 Nov 12];93(3):360-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2009001000008&script=sci_arttext
25. Oliveira BL, Siqueira CF, Cordeiro KL, Guerra MAA, Diniz AS, Barreto Neto AC. Adolescent's profile with overweight and obesity from municipal school system. J Nurs UFPE on line [Internet]. 2011 [cited 2011 Dez 06];5(2):205-12. Available from: http://www.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/1407/pdf_426
26. Tavares LF, Yokoo EM, Rosa MLG, Fonseca SC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes brasileiros: revisão sistemática. Cad Saúde Colet [Internet]. 2010 [cited 2011 Dez 06];18(4):469-76. Available from: http://www.iesc.ufrj.br/cadernos/images/csc/2010_4/artigos/CSC_v18n4_469-476.pdf

Sources of funding: No

Conflict of interest: No

Date of first submission: 2012/03/10

Last received: 2012/08/13

Accepted: 2012/08/13

Publishing: 2012/07/01

Corresponding Address

Carla Campus Muniz Medeiros
Avenida das Baraúnas, 351
Cidade Universitária
Prédio dos Mestrados - 2º andar
CEP: 58429-500 – Campina Grande (PB), Brazil