

MARCADORES INFLAMATÓRIOS, EXERCÍCIO FÍSICO E OBESIDADE INFANTIL: UMA REVISÃOJuliano Magalhães Guedes^{1,2}Edmar Lacerda Mendes^{1,2}Fúlvio Martins Ventura³Ricardo da Silva Luiz⁴Gustavo Ribeiro da Mota^{1,2}**RESUMO**

A obesidade é um tipo de doença inflamatória crônica (DIC) que mata milhões de pessoas no mundo. É alarmante nas últimas décadas como o público infantil vem sendo diagnosticado com sobrepeso e/ou obesidade. Marcadores Inflamatórios (MI) produzidos por várias células do nosso corpo estão associados ao excesso de gordura corporal e a outros fatores de risco para DIC. É importante que seja identificado precocemente o comportamento de MI em crianças obesas e associá-los a programas de exercício físico como medida preventiva de DIC. Visando preencher essa lacuna, essa revisão bibliográfica narra a atuação dos MI proteína c-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), IL-18, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e adiponectina em repouso e os efeitos crônicos do exercício em crianças obesas. Conclui-se que muitos MI apresentam comportamentos similares e diferentes nos nossos sistemas biológicos; Níveis de PCR e TNF- α estão elevados em crianças obesas durante o repouso. O mesmo, não ocorre em relação à concentração de IL-6; Não foram encontrados estudos sobre a expressão da IL-18 em crianças obesas em repouso ou submetidas em programas regulares de exercício físico; Níveis de adiponectina estão baixos em crianças obesas em repouso; Exercícios físicos regulares reduzem cronicamente níveis de TNF- α , IL-6 e PCR em crianças obesas e aumentam a concentração de adiponectina.

Palavras-chave: Exercício físico, Marcadores inflamatórios, Obesidade.

1-Programa de Mestrado em Educação Física da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM-Uberaba).

2-Departamento de Ciências do Esporte da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM-Uberaba).

ABSTRACT

Inflammatory biomarkers, physical exercise and childhood obesity: review

Obesity is a type of chronic inflammatory disease (CID) which kills millions of people in the world. It is alarming in recent decades as the number of children is being diagnosed with overweight and / or obesity. Inflammatory Markers (IM) produced by various cells of our body is associated with excess body fat and other CID risk factors. It is important to identify in early age IM behavior in obese children and associate them in physical exercise programs as a CID preventive measure. Aiming to fill this gap, this literature review talk about the IM behavior of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), IL-18, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and adiponectin at rest and chronic effects of exercise . It is concluded that many IM show in our biological systems similar and different behaviors; Levels of CRP and TNF- α are elevated in obese children. The same do not occur in relation to concentration of IL-6; It were not be found studies about the expression of IL-18 in obese children at rest or engaged in regular physical exercise; levels of adiponectin are low in obese children at rest; Regular physical exercise reduces chronically levels of TNF- α , IL-6 and CRP in obese children and increase levels of adiponectin.

Key words: Physical exercise, inflammatory markers, Obesity.

3-Fundação de Ensino Superior de Passos (FESP).

4-Universidade de Franca (UNIFRAN).

E-mail:

juliano_mguedes@yahoo.com.br

edmar@ef.uftm.edu.br

fulvio.ventura@gmail.com

ricardoguara@netsite.com.br

grmotta@gmail.com

INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias crônicas (DIC) é um termo utilizado para caracterizar doenças que afetam milhares de pessoas ao redor do mundo (Volp e colaboradores, 2008).

Artrite reumatóide, obesidade, tuberculose, asma, diabetes mellitus tipo 1 e 2 e aterosclerose são caracterizadas como esses tipos de doença. Apesar dessa classificação comum, a etiologia e patogênese de várias DIC ainda permanecem incertas (Volp e colaboradores, 2008).

Em resposta a essas doenças, cascatas de reações do sistema imunológico liberam substâncias conhecidas como Marcadores Inflamatórios (MI). Esses MI podem ser divididos em dois grandes grupos: pró-inflamatório e anti-inflamatório. Interleucinas 6 (IL-6), IL-18, Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Proteína C-reativa (PCR) e adiponectina são exemplos de MI que precedem o desenvolvimento de DIC (Darvall e colaboradores, 2007; Chizzolini, Dayer e Miossec, 2009). Indivíduos com diagnóstico de DIC apresentam quadro inflamatório constante conhecido como Inflamação Crônica e de Baixo Grau (ICBG).

A ICBG presente no tecido adiposo trouxe novo panorama no estudo da obesidade (Leite, Rocha e Brandão-Neto, 2009; Silva e colaboradores, 2009).

Considerada uma epidemia mundial (Caballero, 2007) a obesidade tem-se iniciado em um público cada vez mais jovem. Crianças obesas possuem sérios problemas de saúde relacionados à hiperlipidemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, apneia durante o sono, hipertensão e síndrome metabólica (Weiss e colaboradores, 2004).

Embora a literatura tenha demonstrado resultados positivos de programas de intervenção no controle do peso corporal e melhora do estado de saúde geral de indivíduos adultos, em crianças poucos estudos encontraram efeitos promissores (Johnston e colaboradores, 2007; Savoye e colaboradores, 2007).

Programas de exercícios físicos regulares trazem benefícios tanto para a saúde imunológica de indivíduos saudáveis como para indivíduos com DIC (Timmons, 2005; Nader e Lundberg, 2009).

Apesar da importância do exercício, o entendimento dos seus efeitos agudos e

crônicos nos MI ainda permanece em discussão (Ploeger e colaboradores, 2009).

Nesse sentido, é importante identificar precocemente o comportamento de MI em crianças obesas e associá-los a programas de exercício físico como medida preventiva de DIC.

Assim, esta revisão de literatura objetivou apresentar o comportamento da PCR, IL-6, TNF- α , IL-18 e adiponectina em repouso e os efeitos crônicos do exercício em crianças obesas.

MATERIAS E MÉTODOS

Foi utilizado busca na base de dados MEDLINE, LILACS e SCIELO no período de Março a Junho de 2013. Os descritores (em inglês e português) utilizados foram: Physical exercise, inflammatory markers, obesity, sedentarism and children. A partir da citação de outros estudos, também foram selecionados alguns artigos considerados importantes para desenvolvimento desse trabalho.

Marcadores Inflamatórios

MI são substâncias sinalizadoras liberadas durante o processo inflamatório. Quando a lesão ou infecção não é eliminada em curto espaço de tempo, muitos MI ficam aumentados conduzindo a um estado de ICBG, podendo persistir por longo período de tempo.

Esses MI podem ser divididos em dois grandes grupos: pró-inflamatório (aumentam o processo inflamatório) e anti-inflamatório (inibem o processo inflamatório) respectivamente. Entre os marcadores mais estudados atualmente, podemos destacar a PCR, IL-6, TNF- α , IL-18 e adiponectina.

Visando promissores meios de diagnóstico, combate e tratamento de inúmeras DIC, os MI constituem parâmetros biológicos das alterações fisiológicas e patológicas de vários tipos de doenças. A discussão do uso de biomarcadores tem sido direcionada aos aspectos de custo-benefício, especificidade, alta sensibilidade e reprodutibilidade (Lainscak, Von Haehling e Anker, 2009).

Nessa perspectiva, espera-se que MI sejam ferramentas úteis para estudiosos discutirem quais deles estariam envolvidos na

patogênese de uma série de DIC (Antuna-Puente e colaboradores, 2007).

Marcadores Inflamatórios e Obesidade

Reações inflamatórias ocorridas em nosso organismo são acompanhadas de respostas sistêmicas agudas levando a produção de MI. Muitos deles são específicas proteínas da fase aguda (PFA) produzidas pelo fígado, como a PCR, IL-6, e TNF- α . O pico de produção dessas PFA ocorre geralmente entre 12 a 24 horas após respostas inflamatórias (Bilate, 2007). Todavia, por diversos fatores, se o processo inflamatório agudo não for completamente solucionado, pode se instalar quadro de ICBG persistindo por dias, meses ou até anos.

Doenças como hiperlipidemia, resistência à insulina, intolerância a glicose, hipertensão, síndrome metabólica e obesidade em crianças estão associadas à ICBG (Weiss e colaboradores, 2004). Outros estudos também mostram que a obesidade possui associação direta com o processo inflamatório (Dubowsky e colaboradores, 2006; Rader, 2007) comprometendo o quadro de saúde do público infantil. Mazurek e colaboradores (2003) afirmam que o tecido adiposo além de ser um órgão responsável pelo armazenamento de triglicerídeos também é produtor de diversos MI pró-inflamatórios no organismo.

Proteína C-Reativa

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelos hepatócitos após estímulo como lesão tecidual, inflamação e/ou infecção (Ridker, 2005), embora o tecido adiposo e vascular também sejam fontes produtoras dessa proteína (Francisco, Hernandez e Simo, 2006). Sua concentração é regulada principalmente pelos níveis circulantes de IL-6, TNF- α e IL-1 (Abdellaoui e Al-Khaffaf, 2007), podendo chegar a ter aumento de até 1000 vezes em relação aos seus valores basais (Bilate, 2007). Apesar dessa amplitude de valores, a classificação de indivíduos com baixos riscos cardiovasculares apresentam valores abaixo de 1mg/L, médio risco cardiovascular valores entre 1 e 3mg/L e acima de 3mg/L alto risco cardiovascular (Ridker, 2005).

Essa proteína também está associada ao aumento do processo inflamatório e a fatores de risco para doenças cardiovasculares, hipertensão e acidente vascular cerebral (Pearson e colaboradores, 2003). Estudos demonstram que a PCR participa diretamente do processo aterosclerótico, modulação da função endotelial e induz a produção de várias moléculas de adesão leucocitária (ICAM-1, VCAM-1 e MCP-1).

Jovens americanos com idade entre 3 a 17 anos apresentaram valores de PCR variando entre 0,3 e 8,6 mg/L, com valores mais elevados para indivíduos com pressão arterial sistólica alta, IMC e gênero masculino (Ford e colaboradores, 2001). Nesse mesmo estudo, crianças britânicas obesas apresentaram valores de PCR entre 2,1 a 3,8 mg/L, diferentemente de crianças eutróficas que atingiram médias de 0,15 mg/L. No Brasil, estudos com crianças e adolescentes constataram valores médio de PCR de $1,43 \pm 2,74$ mg/L para crianças com sobrepeso e valores de $0,42 \pm 2,83$ mg/L para crianças eutróficas (Brasil e colaboradores, 2007).

Estudo longitudinal de Bugge e colaboradores (2011) procurou determinar se a aptidão física, nível de atividade física e gordura corporal na infância estão relacionados com MI durante a adolescência. Os resultados mostraram que a níveis de PCR correlacionou com a gordura corporal entre os 6 e 13 anos em ambos os sexos.

Interleucina-6

A IL-6 é uma glicoproteína produzida por várias células do fígado, músculo e principalmente pelo tecido adiposo. Essa citocina possui atuação tanto nas respostas imunes inatas como adaptativas e está envolvida numa série de atividades imunológicas, em especial na regulação da PCR pelos hepatócitos (Gomes, Neto e Bispo, 2009).

O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta-se elevado em sujeitos obesos e sua concentração correlaciona-se com o aumento do tecido adiposo (Ziccardi e colaboradores, 2002). A IL-6 possui ação inversa à sensibilidade à insulina por inibir a atuação do glut4 (Alexandraki e colaboradores, 2006). Além disso, níveis elevados desse MI pode ser preditor do

desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Pradhan e colaboradores, 2001) e fator de risco independente para mortalidade cardiovascular (Pedersen, 2007).

Estudo longitudinal de Tam e colaboradores (2010) encontraram níveis de IL-6 elevado em garotas de 15 anos com sobrepeso/obesas em relação a garotas eutróficas. Porém, nesse mesmo estudo, não foram observadas diferenças nos níveis de IL-6 entre crianças de 8 anos e em garotos de 15 anos. Para Mcfarlin e colaboradores (2007), crianças méxico-americanas com sobrepeso apresentaram altas concentrações dos marcadores inflamatórios, IL-6, PCR e TNF em relação a crianças eutróficas.

Entretanto, outros estudos demonstraram que níveis de IL-6 não estão aumentados em crianças obesas (Maffei e colaboradores, 2007; Caballero e colaboradores, 2008).

Fator de Necrose Tumoral-alfa

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória com ação autócrina, parácrina e endócrina (Ruan e Lodish, 2003). Produzido principalmente pelos monócitos e macrófagos tem papel fundamental em processos inflamatórios e doenças autoimunes (Ouchi e colaboradores, 2011). Esse MI em conjunto com a IL-1 e IL-6 são as primeiras citocinas que marcam o início do processo inflamatório (Fernandes e colaboradores, 2011). Níveis de TNF- α estão aumentados no tecido adiposo e no plasma de indivíduos obesos, e reduções do peso corporal nesses indivíduos estão associado à redução da expressão dessa citocina (Ziccardi e colaboradores, 2002).

Para Aygun e colaboradores (2005), níveis elevados de TNF- α foram observados em crianças obesas pré-pubescentes. Giordano e colaboradores (2011) compararam o estado inflamatório de 59 crianças italianas obesas e 40 não obesas respectivamente. Os resultados desse estudo demonstraram que crianças obesas apresentaram níveis mais elevados de TNF- α associando-se a um estado pró-inflamatório.

Caballero e colaboradores (2008) demonstraram que crianças hispânicas com sobrepeso/obesas apresentaram níveis elevados de PCR e TNF- α , e níveis normais de IL-6, sugerindo que diferenças étnicas poderiam influenciar a expressão de certos MI.

Muito ainda é preciso descobrir sobre o comportamento de diversos MI em crianças e adolescentes. Para Tam e colaboradores (2010a), a atuação da IL-6 e TNF- α em crianças obesas ainda apresentam resultados inconsistentes. Casimir e colaboradores (2010) afirmam que a concentração de diversos MI é influenciada pelo gênero e idade.

Interleucina-18

Essa citocina possui atuação pró-inflamatória sendo produzida pelo tecido adiposo (Wood e colaboradores, 2005). Possui ação pleiotrópica e importante função na regulação imunológica (Hung e colaboradores, 2005). A IL-18 estimula a produção de IL-6, TNF- α , IL-1 β e de moléculas de adesão endotelial (Francisco, Hernandez e Simo, 2006).

Estudos de Zilverschoon e colaboradores (2008) encontraram resultados interessantes da atuação da IL-18 em indivíduos obesos e com diabetes tipo 2. Nesse estudo, aumento dos níveis de IL-18 promoveram hiperinsulinemia e hiperlipidemia em todos os indivíduos, levando a explicação que a IL-18 pode ser o elo de associação da obesidade com a diabetes tipo 2.

Diversos estudos demonstraram que níveis séricos de IL-18 estão diretamente correlacionados com o IMC, tecido adiposo e resistência à insulina (Hung e colaboradores, 2005; Leick e colaboradores, 2007; Thompson e colaboradores, 2007), a patogênese de diversas doenças como aterosclerose, doenças coronárias e infecções (Dinarello, 2006), além de possuir importante função no controle da homeostase energética (Zorrilla e colaboradores, 2007).

Esposito e colaboradores (2002) demonstrou que mulheres obesas apresentavam altos níveis de IL-18. Após serem submetidas a uma dieta de restrição calórica, a concentração de IL-18 acompanhou a perda de peso.

Adiponectina

Outra proteína secretada pelos adipócitos e que atua em vários processos metabólicos é a adiponectina (Costa e colaboradores, 2011). Seus níveis plasmáticos variam entre 3 to 30 $\mu\text{g/mL}$ em pessoas saudáveis (Szmítka e colaboradores, 2007). Ao contrário

de outros MI a adiponectina tem propriedades anti-inflamatórias (Hung e colaboradores, 2010).

Considerada um marcador da síndrome metabólica, a concentração dessa proteína apresenta relação inversa com PCR, IL-6, e TNF- α . Níveis de adiponectina estão reduzidos em indivíduos obesos, apresentando assim, forte correlação inversa com o IMC (Cambuli e colaboradores, 2008; Nishimura e colaboradores, 2009).

Estudo com crianças obesas mostraram reduções nos níveis de adiponectina na ausência de alterações lipídicas, levando a suspeitar que alterações dessa proteína precedam as alterações dos lipídios na obesidade, o que as colocaria no topo da gênese da síndrome metabólica (Cianflone e colaboradores, 2005).

Nishimura e colaboradores (2009), ao realizarem estudo prospectivo de 3 anos com crianças japonesas entre 9-10 anos, encontraram pequenas concentrações de adiponectina nos indivíduos que apresentaram aumento de IMC ao final deste período, salientando a influência da composição corporal na concentração de adiponectina circulante.

Marcadores Inflamatórios e Exercício Físico

Respostas inflamatórias provenientes das mesmas células e citocinas de crianças e adultos podem apresentar magnitudes diferentes por diversos fatores, inclusive pelo exercício físico (Timmons, 2005).

Assim, pesquisador tem discutido sobre o comportamento do sistema imunológico de indivíduos de diferentes idades e sexo frente a respostas agudas e crônicas do exercício físico (Timmons, Tarnopolsky e Bar-Or, 2006), principalmente em parâmetros inflamatórios de crianças obesa (Sente e colaboradores, 2012).

É de conhecimento científico a redução no envolvimento das crianças, ao longo do tempo, em atividades físicas de intensidade moderada a vigorosa resultando no aumento da massa corporal (Basterfield e colaboradores, 2012).

A prática de exercícios físicos regulares desde a infância é de extrema importância no controle de parâmetros da obesidade (Garland e colaboradores, 2011; Barros e colaboradores, 2012), redução na

incidência de diabetes, osteoporose, hipertensão e melhora do perfil inflamatório (Cooper, Nemet e Galassetti, 2004; Brasil e colaboradores, 2007).

Nesse sentido, programas específicos de exercícios físico recomendados para crianças obesas visando melhoras da aptidão física ainda não estão estabelecidos (Chae e colaboradores, 2010).

Estudos de Halle e colaboradores (2004), com crianças obesas, demonstraram que respostas crônicas ao exercício aeróbico resultaram em menores concentrações de PCR, IL-6 e TNF- α .

Chae e colaboradores (2010), em estudo com crianças obesas coreanas submetidas a um programa regular de exercícios físico por 12 semanas demonstraram ter efeito positivo na redução do peso, composição corporal, níveis de lipídeos, resistência à insulina e PCR, mas nenhuma mudança foi observada nos níveis de adiponectina.

Entretanto, estudo com adolescentes obesos submetidos a um programa regular de exercício físico por dois meses (4 vezes por semana/ 90 minutos por dia) demonstrou aumento de 34,8% nas concentrações de adiponectina. Porém, não foram observados mudanças nas variáveis antropométricas desses adolescentes (Eloumi e colaboradores, 2009).

É sugerido que a prática regular de exercício físico combinada com intervenção nutricional seria uma excelente estratégia para prevenção do risco de doenças cardíacas e melhoras do perfil inflamatório (You e colaboradores, 2004).

Nessa perspectiva, Ben Ounis e colaboradores (2010) submeteram 28 crianças obesas em um programa regular de exercícios físico por 8 semanas combinado com restrição alimentar. Os resultados desse estudo demonstraram que reduções nos níveis de IL-6, TNF- α e PCR relacionaram positivamente com percentual de gordura corporal e inversamente com o $\text{VO}_2\text{máx}$.

Resultados similares foram encontrados nos estudos de Garanty-Bogacka e colaboradores (2011). Os pesquisadores avaliaram os efeitos da perda de peso em 59 crianças e adolescentes obesos sobre MI. Os indivíduos foram submetidos a um programa regular de exercícios físicos por 6 meses acompanhado de dieta hipocalórica, e, no final

do programa, foram observadas reduções significativas nos níveis de IL-6, PCR, contagem de células brancas, IMC e % de gordura, sugerindo melhoras nos MI em crianças e adolescentes obesos.

Estudo de Izadpanah e colaboradores (2012) com crianças com sobrepeso e/ou obesas investigou os efeitos de uma dieta com baixa ingestão de gordura associada a um programa regular de exercício físico por duas semanas sobre vários MI como IL-6, TNF- α , adiponectina e insulina. Os resultados demonstraram que IL-6, TNF- α e insulina reduziu significativamente e adiponectina aumentou.

Em estudo longitudinal de 1 ano, crianças obesas foram submetidas a um programa regular de exercícios físico e orientação nutricional para verificar o comportamento de parâmetros inflamatórios antes e depois da intervenção. A adiponectina correlacionou negativamente com resistência à insulina, IL-6 e TNF- α no período basal do programa. Após a intervenção, níveis de TNF- α e resistência à insulina reduziram significativamente e adiponectina aumentou significativamente (Roth e colaboradores, 2011).

CONCLUSÃO

Ao interpretar os estudos desta revisão, é preciso considerar as diferenças metodológicas entre os mesmos. Muitos MI apresentam comportamentos similares e diferentes nos nossos sistemas biológicos. Pretendemos que essa revisão seja ferramenta útil para direcionamento de futuras pesquisas sobre MI, especialmente com crianças obesas. Nessa perspectiva, alguns apontamentos foram levantados.

Em repouso, níveis de PCR e TNF- α estão elevados em crianças obesas. O mesmo, não pode ser dito em relação à concentração de IL-6. Resultados contraditórios das concentrações de IL-6 são encontrados em crianças de sexos diferentes e/ou sobrepeso e/ou obesas.

Em indivíduos adultos, a IL-18 está associada ao IMC, a quantidade de tecido adiposo e sua concentração está aumentada durante o repouso. Entretanto, não foram encontrados estudos sobre a expressão desse MI em crianças obesas em repouso e/ou

engajadas em programas regulares de exercício físico.

Antagonicamente a outros MI, a adiponectina apresenta correlação inversa com o IMC e obesidade. São observados em repouso baixos níveis de adiponectina em crianças obesas. Portanto, representam importante fator de risco para doenças cardiovasculares e ICBG.

Os efeitos crônicos do exercício reduzem níveis de TNF- α , IL-6 e PCR em crianças obesas contribuindo, dessa forma, com melhoras de processos inflamatórios crônicos. Diferentemente, a concentração plasmática de adiponectina aumenta cronicamente com o exercício físico e colabora como fator de prevenção de doenças cardiovasculares na infância.

Programas específicos de exercícios físicos devem ser fortemente investigados na obesidade infantil como alternativa de prevenção de inúmeras DIC, estilo de vida mais saudável e compreensão da ação anti-inflamatória do exercício físico.

REFERÊNCIAS

- 1-Abdellaoui, A.; Al-Khaffaf, H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Vol. 34. Núm. 1. 2007. p.18-22.
- 2-Alexandraki, K.; Piperi, C.; Kalofoutis, C.; Singh, J.; Alaveras, A.; Kalofoutis, A. Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. Vol. 1084. Núm. 2006. p.89-117.
- 3-Antuna-Puente, B.; Feve, B.; Fellahi, S.; Bastard, J. P. [Obesity, inflammation and insulin resistance: which role for adipokines]. *Therapie*. Vol. 62. Núm. 4. 2007. p.285-292.
- 4-Aygun, A. D.; Gungor, S.; Ustundag, B.; Gurgoze, M. K.; Sen, Y. Proinflammatory cytokines and leptin are increased in serum of prepubertal obese children. *Mediators Inflamm*. Vol. 2005. Núm. 3. 2005. p.180-183.
- 5-Barros, M.; Neves, A.; Correia, W.; Soares, M. Exergames: the role of ergonomics and design in helping to control childhood obesity through physical and functional exercise program. *Work*. Vol. 41 Suppl 1. Núm. 2012. p.1208-1211.

- 6-Basterfield, L.; Pearce, M. S.; Adamson, A. J.; Frary, J. K.; Parkinson, K. N.; Wright, C. M.; Reilly, J. J. Physical activity, sedentary behavior, and adiposity in English children. *Am J Prev Med.* Vol. 42. Núm. 5. 2012. p.445-451.
- 7-Ben Ounis, O.; Elloumi, M.; Zouhal, H.; Makni, E.; Denguezli, M.; Amri, M.; Lac, G.; Tabka, Z. Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory markers and IGF-1/IGFBP-3 in obese children. *Ann Nutr Metab.* Vol. 56. Núm. 4. 2010. p.260-266.
- 8-Bilate, A. M. B. Inflamação, citocinas, proteínas de fase aguda e implicações terapêuticas. *Temas de Reumatologia Clínica.* Vol. 8. Núm. 2. 2007. p.47-51.
- 9-Brasil, A. R.; Norton, R. C.; Rossetti, M. B.; Leao, E.; Mendes, R. P. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr (Rio J).* Vol. 83. Núm. 5. 2007. p.477-480.
- 10-Bugge, A.; El-Naaman, B.; Froberg, K.; McMurry, R.; Andersen, L. B. Longitudinal relationship between inflammatory markers in adolescents and childhood fatness, fitness and physical activity. *American College of Sports Medicine. Poster session.* 2011.
- 11-Caballero, A. E.; Bousquet-Santos, K.; Robles-Osorio, L.; Montagnani, V.; Soodini, G.; Porratikul, S.; Hamdy, O.; Nobrega, A. C.; Horton, E. S. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care.* Vol. 31. Núm. 3. 2008. p. 576-582.
- 12-Caballero, B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* Vol. 29. Núm. 2007. p. 1-5.
- 13-Cambuli, V. M.; Musiu, M. C.; Incani, M.; Paderi, M.; Serpe, R.; Marras, V.; Cossu, E.; Cavallo, M. G.; Mariotti, S.; Loche, S.; Baroni, M. G. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 93. Núm. 8. 2008. p. 3051-3057.
- 14-Casimir, G. J.; Mulier, S.; Hanssens, L.; Zylberberg, K.; Duchateau, J. Gender differences in inflammatory markers in children. *Shock.* Vol. 33. Núm. 3. 2010. p.258-262.
- 15-Chae, H. W.; Kwon, Y. N.; Rhie, Y. J.; Kim, H. S.; Kim, Y. S.; Paik, I. Y.; Suh, S. H.; Kim, D. H. Effects of a structured exercise program on insulin resistance, inflammatory markers and physical fitness in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Vol. 23. Núm. 10. 2010. p.1065-1072.
- 16-Chizzolini, C.; Dayer, J. M.; Miossec, P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther.* Vol. 11. Núm. 5. 2009. p.246.
- 17-Cianflone, K.; Lu, H.; Smith, J.; Yu, W.; Wang, H. Adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 are altered in obesity in very young children. *Clin Endocrinol (Oxf).* Vol. 62. Núm. 5. 2005. p.567-572.
- 18-Cooper, D. M.; Nemet, D.; Galassetti, P. Exercise, stress, and inflammation in the growing child: from the bench to the playground. *Curr Opin Pediatr.* Vol. 16. Núm. 3. 2004. p. 286-292.
- 19-Costa, M. C.; Brito, L. L.; Barbosa, P. J. B.; Lessa, I. Adiponectina e baixo risco cardiometabólico em obesas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 55. Núm. 2. 2011. p. 146-154.
- 20-Darvall, K. A.; Sam, R. C.; Silverman, S. H.; Bradbury, A. W.; Adam, D. J. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Vol. 33. Núm. 2. 2007. p. 223-233.
- 21-Dinarello, C. A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr.* Vol. 83. Núm. 2. 2006. p. 447S-455S.
- 22-Dubowsky, S. D.; Suh, H.; Schwartz, J.; Coull, B. A.; Gold, D. R. Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpfex.com.br

inflammation. *Environ Health Perspect.* Vol. 114. Núm. 7. 2006. p. 992-998.

23-Elloumi, M.; Ben, O.; Makni, E.; VanPraagh, E.; Tabka, Z.; Lac, G. Effect of individualized weight-loss programmes on adiponectin, leptin and resistin levels in obese adolescent boys. *Acta Paediatr.* Vol.98. Núm.1. 2009. p. 1487-1493.

24-Esposito, K.; Pontillo, A.; Ciotola, M.; Di Palo, C.; Grella, E.; Nicoletti, G.; Giugliano, D. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 87. Núm. 8. 2002. p. 3864-3866.

25-Fernandes, S. A.; Laterza, M. C.; Teodoro, B. G.; Natali, A. J.; Peluzio, M. C.G. Efeitos do exercício físico no processo inflamatório da aterogênese. *Brasília médica.* Vol. 48. Núm. 2. 2011. p.163-174.

26-Ford, E. S.; Galuska, D. A.; Gillespie, C.; Will, J. C.; Giles, W. H.; Dietz, W. H. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr.* Vol. 138. Núm. 4. 2001. p. 486-492.

27-Francisco, G.; Hernandez, C.; Simo, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clin Chim Acta.* Vol. 369. Núm. 1. 2006. p. 1-16.

28-Garanty-Bogacka, B.; Syrenicz, M.; Goral, J.; Krupa, B.; Syrenicz, J.; Walczak, M.; Syrenicz, A. Changes in inflammatory biomarkers after successful lifestyle intervention in obese children. *Endokrynol Pol.* Vol. 62. Núm. 6. 2011. p. 499-505.

29-Garland, T., Jr.; Schutz, H.; Chappell, M. A.; Keeney, B. K.; Meek, T. H.; Copes, L. E.; Acosta, W.; Drenowatz, C.; Maciel, R. C.; VanDijk, G.; Kotz, C. M.; Eisenmann, J. C. The biological control of voluntary exercise, spontaneous physical activity and daily energy expenditure in relation to obesity: human and rodent perspectives. *J Exp Biol.* Vol. 214. Núm. Pt 2. 2011. p. 206-229.

30-Giordano, P.; Del Vecchio, G. C.; Cecinati, V.; Delvecchio, M.; Altomare, M.; De Palma, F.; De Mattia, D.; Cavallo, L.; Faienza, M. F. Metabolic, inflammatory, endothelial and

haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. *Eur J Pediatr.* Vol. 170. Núm. 7. 2011. p. 845-850.

31-Gomes, M. A. M.; Neto, N. C. M.; Bispo, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *SOCERJ.* Vol. 22. Núm. 6. 2009. p. 398-403.

32-Gomes, F.; Telo, D. F.; Souza, H. P.; Nicolau, J. C.; Halpern, A.; Serrano Jr, C. V. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq. Bras. Cardiol.* Vol. 94. Núm. 2. 2010. p.273-279.

33-Halle, M.; Korsten-Reck, U.; Wolfarth, B.; Berg, A. Low-grade systemic inflammation in overweight children: impact of physical fitness. *Exerc Immunol Rev.* Vol. 10. Núm. 2004. p. 66-74.

34-Hung, J.; McQuillan, B. M.; Chapman, C. M.; Thompson, P. L.; Beilby, J. P. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Vol. 25. Núm. 6. 2005. p. 1268-1273.

35-Hung, W. C.; Wang, C. P.; Lu, L. F.; Yu, T. H.; Chiu, C. A.; Chung, F. M.; Chen, H. J.; Houg, J. Y.; Shin, S. J.; Lee, Y. J. Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocr J.* Vol. 57. Núm. 9. 2010. p. 793-802.

36-Izadpanah, A.; Barnard, R. J.; Almeda, A. J.; Baldwin, G. C.; Bridges, S. A.; Shellman, E. R.; Burant, C. F.; Roberts, C. K. A short-term diet and exercise intervention ameliorates inflammation and markers of metabolic health in overweight/obese children. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Vol. 303. Núm. 4. 2012. p. E542-50.

37-Johnston, C. A.; Tyler, C.; McFarlin, B. K.; Poston, W. S.; Haddock, C. K.; Reeves, R.; Foreyt, J. P. Weight loss in overweight Mexican American children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* Vol. 120. Núm. 6. 2007. p. e1450-1457.

- 38-Lainscak, M.; Von Haehling, S.; Anker, S. D. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP, and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol.* Vol. 132. Núm. 3. 2009. p. 303-311.
- 39-Leick, L.; Lindegaard, B.; Stensvold, D.; Plomgaard, P.; Saltin, L.; Pilegaard, H. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: effect of obesity and exercise. *Obesity* 2007. Vol. 15. Núm.2. 2007. p.356–363.
- 40-Leite, L. D.; Rocha, E. D. D. M.; Brandão-Neto, J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre.* Vol. 2. Núm. 2. 2009. p. 85-95.
- 41-Maffeis, C.; Silvagni, D.; Bonadonna, R.; Grezzani, A.; Banzato, C.; Tato, L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr.* Vol. 151. Núm. 6. 2007. p. 647-652.
- 42-Mazurek, T.; Zhang, L.; Zalewski, A.; Mannion, J. D.; Diehl, J. T.; Arafat, H.; Sarov-Blat, L.; O'Brien, S.; Keiper, E. A.; Johnson, A. G.; Martin, J.; Goldstein, B. J.; Shi, Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* Vol. 108. Núm. 20. 2003. p. 2460-2466.
- 43-McFarlin, B. K.; Johnston, C. A.; Tyler, C.; Hutchison, A. T.; Kueht, M. L.; Reeves, R.; Foreyt, J. P. Inflammatory markers are elevated in overweight Mexican-American children. *Int J Pediatr Obesit.* Vol. 2. Núm. 4. 2007. p. 235-41.
- 44-Nader, G. A.; Lundberg, I. E. Exercise as an anti-inflammatory intervention to combat inflammatory diseases of muscle. *Curr Opin Rheumatol.* Vol. 21. Núm. 6. 2009. p. 599-603.
- 45-Nishimura, R.; Sano, H.; Matsudaira, T.; Morimoto, A.; Miyashita, Y.; Shirasawa, T.; Kokaze, A.; Tajima, N. Changes in body mass index, leptin and adiponectin in Japanese children during a three-year follow-up period: a population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* Vol. 8. Núm. 2009. p. 30.
- 46-Ouchi, N.; Parker, J. L.; Lugus, J. J.; Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* Vol. 11. Núm. 2. 2011. p. 85-97.
- 47-Pearson, T. A.; Mensah, G. A.; Alexander, R. W.; Anderson, J. L.; Cannon, R. O.; Criqui, M.; Fadl, Y. Y.; Fortmann, S. P.; Hong, Y.; Myers, G. L.; Rifai, N.; Smith, S. C., Jr.; Taubert, K.; Tracy, R. P.; Vinicor, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* Vol. 107. Núm. 3. 2003. p. 499-511.
- 48-Pedersen, B. K. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports.* Vol. 17. Núm. 3. 2007. p. 196-204.
- 49-Ploeger, H. E.; Takken, T.; DeGreef, M. H.; Timmons, B. W. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev.* Vol. 15. Núm. 2009. p. 6-41.
- 50-Pradhan, A. D.; Manson, J. E.; Rifai, N.; Buring, J. E.; Ridker, P. M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* Vol. 286. Núm. 3. 2001. p. 327-334.
- 51-Rader, D. J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* Vol. 120. Núm. 3 Suppl 1. 2007. p. S12-18.
- 52-Ridker, P. M. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J.* Vol. 32. Núm. 3. 2005. p. 384-386.
- 53-Roth, C. L.; Kratz, M.; Ralston, M. M.; Reinehr, T. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children. *Metabolism.* Vol. 60. Núm. 4. 2011. p. 445-52.

- 54-Ruan, H.; Lodish, H. F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. *Cytokine Growth Factor Rev.* Vol. 14. Núm. 5. 2003. p. 447-455.
- 55-Savoye, M.; Shaw, M.; Dziura, J.; Tamborlane, W. V.; Rose, P.; Guandalini, C.; Goldberg-Gell, R.; Burgert, T. S.; Cali, A. M.; Weiss, R.; Caprio, S. Effects of a weight management program on body composition and metabolic parameters in overweight children: a randomized controlled trial. *JAMA.* Vol. 297. Núm. 24. 2007. p. 2697-2704.
- 56-Sente, J.; Jakonic, D.; Smajic, M.; Mihajlovic, I.; Vasic, G.; Romanov, R.; Maric, L. [Reduction of juvenile obesity by programmed physical exercise and controlled diet]. *Vojnosanit Pregl.* Vol. 69. Núm. 1. 2012. p. 9-15.
- 57-Silva, L. R.; Stefanello, J. M. F.; Pizzi, J.; Timossi, L. S.; Leite, N. Aterosclerose subclínica e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes obesos e não obesos. *Rev. bras. epidemiol.* Vol. 15. Núm. 4. 2009. p. 804-16.
- 58-Szmitko, P. E.; Teoh, H.; Stewart, D. J.; Verma, S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Vol. 292. Núm. 4. 2007. p. H1655-1663.
- 59-Tam, C. S.; Clement, K.; Baur, L. A.; Tordjman, J. Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. *Obes Rev.* Vol. 11. Núm. 2. 2010. p. 118-126.
- 60-Tam, C. S.; Garnett, S. P.; Cowell, C. T.; Heilbronn, L. K.; Lee, J. W.; Wong, M.; Baur, L. A. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Horm Res Paediatr.* Vol. 73. Núm. 2. 2010a. p. 128-134.
- 61-Thompson, S. R.; Sanders, J.; Stephens, J. W.; Miller, G. J.; Humphries, S. E. A common interleukin 18 haplotype is associated with higher body mass index in subjects with diabetes and coronary heart disease. *Metabolism.* Vol. 56. Núm. 5. 2007. p. 662-9.
- 62-Timmons, B. W. Paediatric exercise immunology: health and clinical applications. *Exerc Immunol Rev.* Vol. 11. Núm. 2005. p. 108-144.
- 63-Timmons, B. W.; Tarnopolsky, M. A.; Bar-Or, O. Sex-based effects on the distribution of NK cell subsets in response to exercise and carbohydrate intake in adolescents. *J Appl Physiol.* Vol. 100. Núm. 5. 2006. p. 1513-1519.
- 64-Volp, A. C. P.; Alfenas, R. C. G.; Costa, N. M. B.; Minim, V. P. R. Stringueta, P. C. Bressa, J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. End. Metab.* Vol. 52. Núm. 3. p.537-549. 2008.
- 65-Weiss, R.; Dziura, J.; Burgert, T. S.; Tamborlane, W. V.; Taksali, S. E.; Yeckel, C. W.; Allen, K.; Lopes, M.; Savoye, M.; Morrison, J.; Sherwin, R. S.; Caprio, S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* Vol. 350. Núm. 23. 2004. p.2362-2374.
- 66-Wood, I. S.; Wang, B.; Jenkins, J. R.; Trayhurn, P. The pro-inflammatory cytokine IL-18 is expressed in human adipose tissue and strongly upregulated by TNFalpha in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* Vol. 337. Núm. 2. 2005. p. 422-429.
- 67-You, T.; Berman, D. M.; Ryan, A. S.; Nicklas, B. J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 89. Núm. 4. 2004. p. 1739-1746.
- 68-Ziccardi, P.; Nappo, F.; Giugliano, G.; Esposito, K.; Marfella, R.; Cioffi, M.; D'Andrea, F.; Molinari, A. M.; Giugliano, D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* Vol. 105. Núm. 7. 2002. p. 804-809.
- 69-Zilverschoon, G. R.; Tack, C. J.; Joosten, L. A.; Kullberg, B. J.; VanderMeer, J. W.; Netea, M. G. Interleukin-18 resistance in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes (Lond).* Vol. 32. Núm. 9. 2008. p. 1407-1414.

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpex.com.br / www.rbpex.com.br

70-Zorrilla, E. P.; Sanchez-Alavez, M.; Sugama, S.; Brennan, M.; Fernandez, R.; Bartfai, T.; Conti, B. Interleukin-18 controls energy homeostasis by suppressing appetite and feed efficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. Vol. 104. Núm. 26. 2007. p. 11097-11102.

Endereço para correspondência:

Juliano Magalhães Guedes

Rua Nicolau Cherem, 70, Centro, Lavras-MG.

CEP: 37.200-000.

Recebido para publicação 05/09/2013

Aceito em 23/10/2013