



Artículo Original

Impacto de la Proteína-C Reactiva en el Riesgo Cardiovascular de Adolescentes

Isis Tande da Silva, Letícia Bertoldi Sanches, Ana Paula de Queiroz Mello, Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

Fundamento: Diversos estudios sugieren que la proteína-C reactiva (PCR) se correlaciona con la enfermedad arterial coronaria en adultos. Sin embargo, esta asociación es todavía poco explorada en adolescentes.

Objetivo: Evaluar la asociación entre la PCR y los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes obesos.

Métodos: Ochenta y cuatro adolescentes ($12,6 \pm 1,3$ años), de ambos sexos, se distribuyeron en los grupos Eutrófico ($n=28$), Sobrepeso ($n=28$) y Obeso ($n=28$), según el IMC. La concentración de PCR (ELISA ultrasensible), el perfil lipídico y el contenido de anticuerpos anti-LDLox (ELISA) fueron determinados tras ayuno de 12h.

Resultados: Los grupos se hallaron semejantes en cuanto a la edad ($p=0,13$) y sexo ($p=0,83$). Colesterol total, HDL-C, CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C expresaron diferencias significativas entre los grupos Eutrófico y Obeso. No hubo variación significativa en el contenido de anticuerpos anti-LDLox. Los valores de PCR fueron diferentes entre los tres grupos ($p<0,01$). La PCR expresó asociación significativa con IMC ($\beta=2,533$), CB ($\beta=2,645$) y CC ($\beta=2,945$), CT ($\beta=0,006$), LDL-C ($\beta=0,006$) y anticuerpos anti-LDLox ($\beta=0,383$) y negativa entre HDL-C ($\beta=-0,017$).

Conclusión: Los resultados indican que la PCR se asocia significativamente con marcadores de riesgo cardiovascular en adolescentes. (Arq Bras Cardiol 2010;94(5):567-573)

Palabras clave: Proteína C reactiva, adolescente, estado nutricional, factores de riesgo cardiovascular, sobrepeso, obesidad.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica, multifactorial, caracterizada por la acumulación de tejido adiposo en el organismo, con el gasto energético fuertemente influenciado por factores genéticos y ambientales¹.

La prevalencia de la obesidad presenta números cada vez más elevados². Kelly et al³ estimaron para 2030 una elevación del 25% y el 32% en los casos de sobrepeso y obesidad, respectivamente, en todo el mundo.

Según la Organización Panamericana de Salud (OPAS)⁴, la obesidad alcanza todas las franjas de edad. Sin embargo, en las últimas décadas el número de adolescentes obesos aumentó cerca del 70% en los Estados Unidos y el 240% en Brasil. Datos del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE) indicaron que el exceso de peso y la obesidad alcanzaron, respectivamente, el 16% y el 2% de los adolescentes brasileños⁵.

Este perfil se viene reflejando en la ocurrencia cada vez más precoz de eventos cardiovasculares⁶. Según Weiss et al⁷,

niños y adolescentes obesos expresan mayor prevalencia de resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes melito tipo 2, cuando comparados a los eutróficos.

En este sentido, se viene proponiendo que las reacciones inflamatorias, oxidativas y la resistencia a la insulina pueden representar el punto central entre la obesidad y la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares en los adultos⁸.

El tejido adiposo produce diversas adipocitocinas, tales como interlequina-6 (IL6), adiponectina, leptina y factor de necrosis tumoral (TNF- α)⁹, cuyo desbalance cambia varios factores asociados a las enfermedades cardiovasculares (apetito, balance energético, sensibilidad a la insulina, presión arterial, metabolismo lipídico, inmunidad y homeostasis)¹⁰. La activación de estos elementos favorece el desarrollo de un proceso inflamatorio de baja intensidad, caracterizado por un discreto aumento de biomarcadores inflamatorios (PCR) y oxidativos¹¹. Este aumento puede contribuir activamente al inicio de lesiones endoteliales, resultando en un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria^{8,12}. Sin embargo, estudios sobre la variación de la PCR en adolescentes brasileños todavía son limitados y no favorecen el monitoreo de este marcador inflamatorio y de riesgo cardiovascular en adolescentes, sobre todo con sobrepeso y obesidad.

Nuestro objetivo, por tanto, fue identificar la asociación entre la proteína-C reactiva y los marcadores clásicos de riesgo

Correspondencia: Nágila Raquel Teixeira Damasceno •

Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César - 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil
E-mail: nagila@usp.br

Artículo recibido el 31/10/08; revisado recibido el 23/08/09; aceptado el 21/10/09.

cardiovascular en adolescentes brasileiros con diferentes estados nutricionales.

Métodos

El estudio fue del tipo corte transversal e incluyó a individuos adolescentes reclutados de escuelas públicas ubicadas en el municipio de Piracicaba en São Paulo, y del Centro de Atención y Apoyo al Adolescente, vinculado a la Universidad Federal de São Paulo (Unifesp, São Paulo). Se consideraron como incluidos en el estudio a adolescentes de 10 a 15 años, de ambos sexos, y como excluidos a aquellos abajo del percentil 3, de acuerdo con el *Center Disease Control* (CDC)¹³.

Los responsables de los adolescentes pasaron por el proceso de esclarecimiento, después del cual firmaron el formulario de consentimiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Salud Pública de la Universidad de São Paulo (FSP/USP) (Proc. n.1223) y siguió las normas del Consejo Nacional de Ética en Investigación con Humanos¹⁴.

El tamaño de la muestra se determinó para un estudio aleatorizado, con la utilización de tres factores: grupo de edad (cuatro niveles), sexo (dos niveles: masculino y femenino) y grupo (tres niveles: eutrófico, sobrepeso y obeso). Se estableció un poder mínimo del 80%, nivel de significancia alfa menor que 0,05 para detectar una diferencia mínima entre los valores promedios de los extractos alrededor de tres unidades. A partir de este cálculo, se verificó que el mínimo de adolescentes por grupo debería ser 25.

Los adolescentes fueron sometidos, inicialmente, a una evaluación clínica, en la que se cuestionaron respecto a las enfermedades crónicas y agudas y al uso de medicamentos. Se investigó especialmente la presencia de afecciones relacionadas con las enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, diabetes, hipertensión y dislipidemias) presentes en los adolescentes y en los familiares de primer grado. Se excluyó a aquellos que relataron enfermedad o uso de medicamentos en las dos semanas anteriores al triaje. Posteriormente, se determinaron mediciones de altura y peso por medio del Estadiómetro AlturaExata[®] (TBW Brasil, São Paulo, Brasil) y de la balanza digital Control[®] (Plenna, São Paulo, Brasil), respectivamente. A partir de estas mediciones se calculó el índice de masa corporal [IMC = peso (kg)/altura² (m)], con el estado nutricional clasificado, segundo las Curvas de Crecimiento del CDC¹³ para sexo y edad. Las circunferencias del brazo (CB) y de la cintura (CC) se evaluaron utilizándose una cinta inelástica flexible con precisión de 1,0 mm (TBW Brasil[®], São Paulo, Brasil).

Cada adolescente se sometió a una recolección de sangre (20,0 ml), llevada a cabo por profesional capacitado y con materiales desechables. A partir del plasma se determinaron las concentraciones de colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-C) y triglicéridos (TG) mediante métodos enzimáticos colorimétricos. Para determinación del LDL-colesterol (LDL-C) se utilizó la fórmula de Friedwald¹⁵. El contenido de anticuerpos anti-LDLox se determinó, conforme Sanches et al¹⁶. La concentración de PCR se determinó mediante ELISA ultrasensible (Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Webster, Texas, USA). Todos los análisis se efectuaron en triplicata.

El análisis comparativo, correlaciones y posibles regresiones se evaluaron con la ayuda del programa *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS, versión 15.0)¹⁷. La distribución de las variables se evaluó por medio de la prueba *Kolmogorov Smirnov* ($p > 0,05$), con la transformación de las no paramétricas (por ejemplo, PCR) para la forma logarítmica. La diferencia entre los grupos se determinó por la ANOVA y las correlaciones por la prueba de *Pearson*. Para evaluar el efecto de las variables antropométricas (IMC, CB y CC) y bioquímicas (CT, HDL-C, LDL-C, TG y anticuerpos anti-LDLox) sobre la variación en la concentración de la PCR fueron probados modelos de regresión lineal univariada. El valor de significancia que se tuvo en cuenta fue de $p < 0,05$.

Resultados

Atendieron a los criterios de inclusión del presente estudio 84 adolescentes, con edad promedio de $12,6 \pm 1,3$ años ($12,3 \pm 1,1$, $12,7 \pm 1,3$ y $13,0 \pm 1,5$ años para los grupos Eutrófico, Sobrepeso y Obeso, respectivamente), con 40 (47,6%) del sexo masculino y 44 (52,4%) del sexo femenino. De acuerdo con la clasificación del estado nutricional por percentiles de IMC, los adolescentes se distribuyeron en tres grupos: Eutrófico ($n=28$; 33,3%); Sobrepeso ($n=28$; 33,3%) y Obeso ($n=28$; 33,3%). Los grupos Eutrófico, Sobrepeso y Obeso fueron estadísticamente semejantes entre sí para edad y sexo ($p=0,13$ y $p=0,83$, respectivamente). La distribución del sexo en los grupos se halló de la siguiente forma: Eutróficos, $n=14$ (50%) adolescentes del sexo masculino y 14 (50%) del sexo femenino; Sobrepesos, $n=12$ (42,9%) adolescentes del sexo masculino y 16 (57,1%) femenino y Obesos, $n=14$ (50%) adolescentes del sexo masculino y 14 (50%) femenino.

La Figura 1 detalla el perfil antropométrico (IMC, CB y CC) de los adolescentes e indica que todas las variables fueron diferentes entre los grupos (IMC: $p < 0,001$; CB: $p < 0,001$ y CC: $p < 0,001$). Se destaca que los valores promedios de CB y CC observados en los grupos Sobrepeso ($27,5 \pm 4,8$ cm y $82,2 \pm 12,5$ cm, respectivamente) y Obeso ($33,1 \pm 4,3$ cm y $99,2 \pm 13,6$ cm, respectivamente) confirmaron la clasificación utilizando el IMC e indicaron riesgo cardiovascular asociado a la CC mayor que el grupo Eutrófico ($22,0 \pm 3,0$ cm y $66,9 \pm 7,2$ cm, respectivamente).

El análisis del perfil lipídico reveló diferencias significativas entre los grupos Eutrófico y Obeso para CT ($p = 0,048$) y HDL-C ($p = 0,029$). Para los análisis de CT/HDL-C y LDL-C/HDL-C también se observaron diferencia significativas entre los grupos Eutrófico y Obeso ($p=0,001$ y $p=0,015$, respectivamente). El contenido de anticuerpos anti-LDLox no presentó diferencias significativas entre los grupos estudiados (tab. 1). De igual manera, se obtuvieron correlaciones positivas entre colesterol total y las siguientes mediciones antropométricas: IMC ($r=0,251$ y $p=0,021$), circunferencia de la cintura ($r=0,333$ y $p=0,002$) y circunferencia del brazo ($r=0,298$ y $p=0,006$).

La concentración de PCR presentó valores diferentes entre los grupos Eutrófico y Sobrepeso ($p < 0,001$) y Obeso ($p < 0,001$), aunque los grupos Sobrepeso y Obeso expresaron perfil semejante ($p > 0,05$) (fig. 2). Es importante observar que ningún de los valores de PCR estuvo arriba de 3,0 mg/

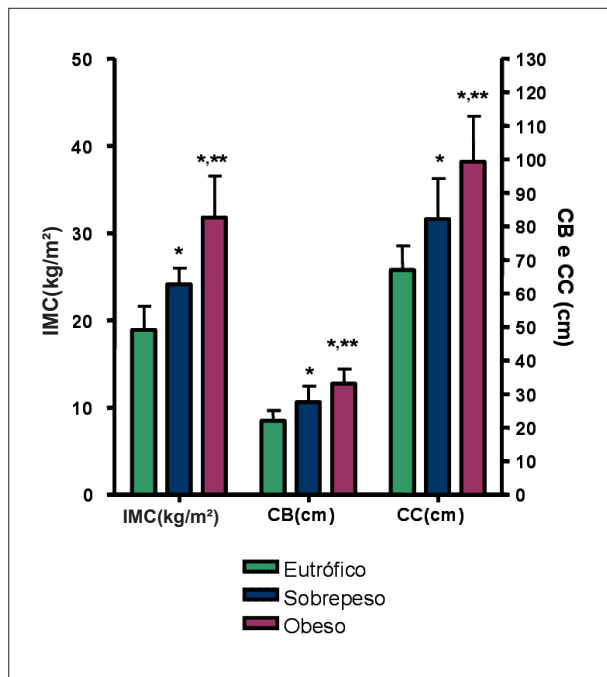


Fig. 1 - Perfil Antropométrico (IMC, CB y CC), según el estado nutricional. *Vs Grupo Eutrófico. **Vs Grupo Sobrepeso. ***Diferencias significativas se establecieron utilizando la prueba ANOVA, con nivel de significancia de $p < 0,001$.

Tabla 1 - Parámetros bioquímicos de adolescentes, según estado nutricional. São Paulo (2004-2006)

	Eutróficos (n=28)	Sobrepesos (n=28)	Obesos (n=28)
Colesterol total (mg/dl)	124,51 ± 24,78	137,73 ± 31,34	144,20 ± 35,03*
HDL-C (mg/dl)	39,59 ± 9,45	36,48 ± 7,08	33,00 ± 11,30*
LDL-C (mg/dl)	91,65 ± 21,08	99,51 ± 31,37	101,00 ± 30,10
Triglicéridos (mg/dl)	65,00 ± 31,07	84,99 ± 54,42	83,15 ± 46,96
CT/HDL-C	3,29 ± 0,90	3,93 ± 1,23	4,83 ± 2,11*
LDL-C/HDL-C	2,44 ± 0,75	2,83 ± 1,08	3,50 ± 1,92*
Anticuerpos anti-LDLox (Eq. IgG Humana mg/ml)	25,34 ± 18,78	32,57 ± 20,78	40,30 ± 22,35

n= 84. * Vs Grupo Eutrófico. Diferencias significativas se establecieron utilizando la prueba ANOVA, con nivel de significancia de $p < 0,05$.

dl, evidenciando que ningún de los adolescentes estaba con proceso infeccioso. Cuando evaluamos la variabilidad de la PCR en razón del sexo, independientemente del estado nutricional, verificamos que no hubo diferencia entre adolescentes masculinos ($7,6 \pm 1,4$ ng/ml) y femeninos ($7,6 \pm 1,5$ ng/ml, $p=0,87$). De esta forma, observamos que los grupos Eutrófico (masculino: $6,6 \pm 1,3$ ng/ml y femenino: $6,6 \pm 1,5$ ng/ml; $p=0,96$); Sobrepeso (masculino: $7,8 \pm 1,4$ ng/ml

y femenino: $7,8 \pm 1,5$ ng/ml; $p=0,83$) y Obeso (masculino: $8,3 \pm 0,9$ ng/ml y femenino: $8,2 \pm 1,2$ ng/ml; $p=0,84$) expresaron también un perfil semejante en cuanto al sexo.

Al evaluar las correlaciones entre la concentración de PCR y los datos antropométricos, verificamos que esta variable se correlacionó positivamente con IMC ($r=0,427$ y $p < 0,001$), CC ($r=0,418$ y $p < 0,001$) y CB ($r=0,403$ y $p < 0,001$) (fig. 3). Observamos también que el CT ($r=0,304$ y $p=0,005$) y el LDL-C ($r=0,226$ y $p=0,040$) expresaron correlación positiva con la concentración de PCR. Perfil inverso fue encontrado cuando evaluamos la correlación entre la PCR y el HDL-C ($r=-0,295$ y $p=0,007$) (fig. 4). Estos resultados se reforzaron por el análisis de regresión lineal univariado, en el que verificamos que el IMC ($b=2,533$; $p < 0,001$), la CB ($b=2,645$; $p < 0,001$) y la CC ($b=2,945$; $p < 0,001$) influenciaron positivamente la concentración de PCR. Verificamos aún la asociación positiva entre CT ($b=0,006$ y $p=0,003$), LDL-C ($b=0,006$ y $p=0,026$) y anticuerpos anti-LDLox ($b=0,383$; $p < 0,049$), y negativa entre HDL-C ($b=-0,017$ y $p=0,018$) y la concentración de PCR en los adolescentes.

Discusión

El exceso de peso se predispone al riesgo de enfermedades cardiovasculares, influyendo alteraciones en el metabolismo de lípidos y en la presión arterial¹⁸, con el monitoreo de estas alteraciones indicativo de riesgo cardiovascular aumentado y de morbilidades asociables a la obesidad¹⁹.

En el presente estudio, observamos que el colesterol total varió de modo creciente al estado nutricional y un perfil inverso se obtuvo con el HDL-C. Resultados semejantes fueron descritos por Carneiro et al²⁰ al verificarse que adolescentes obesos tenían mayores valores de circunferencia de la cintura, mientras que expresaban menores valores de HDL-C y mayores valores de triglicéridos en comparación con no obesos. Esta relación también se describió por Lima et al²¹ al referir que adolescentes obesos tienen mayores concentraciones de colesterol total y LDL-C, que adolescentes eutróficos. Reforzando los estudios mencionados anteriormente,

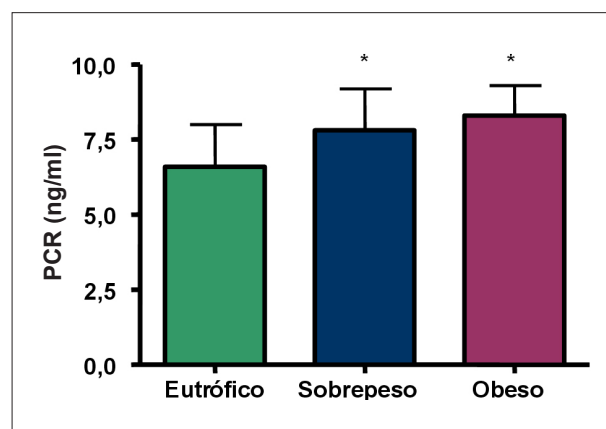


Fig. 2 - Concentración de proteína-C reactiva plasmática, según el estado nutricional. *Vs Grupo Eutrófico. Diferencias significativas se establecieron utilizando la prueba ANOVA, con nivel de significancia de $p < 0,001$. Valores de PCR expresados en Log.

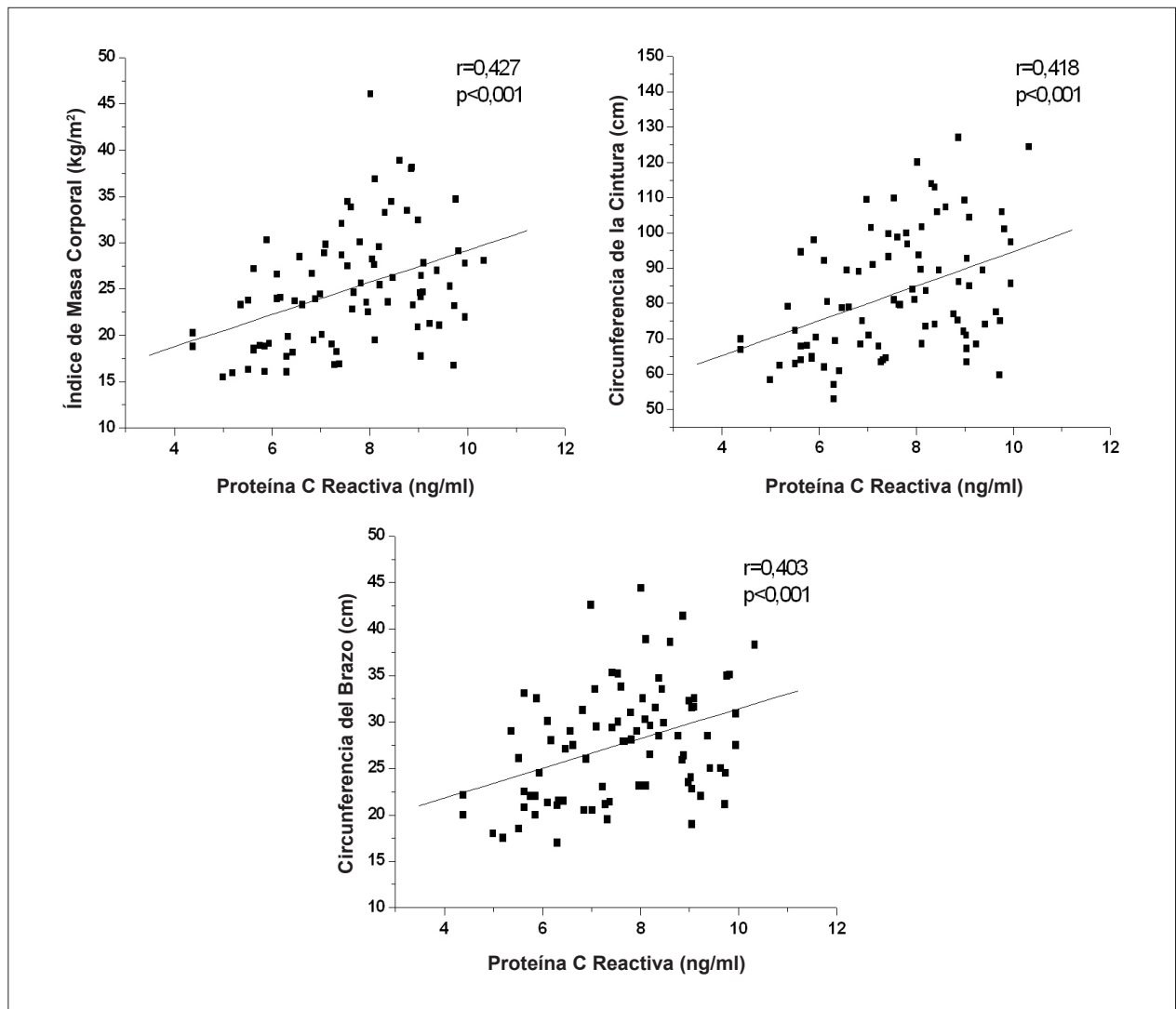


Fig. 3 - Correlaciones entre proteína-C reactiva y parámetros antropométricos. Correlaciones significativas se establecieron por medio de la prueba de Pearson, con nivel de significancia de $p<0,001$. Valores de PCR expresados en Log.

Sinaiko et al²² observaron que adolescentes con mayores valores de IMC expresaron una concentración más grande de lípidos séricos y disminución de HDL-C. Lambert et al²³ evidenciaron en estudio de base poblacional que el aumento de los cuartiles de IMC varió simultáneamente al aumento en los cuartiles de LDL-C, triglicéridos y disminución de los cuartiles de HDL-C. En nuestro estudio observamos también que aun con una correlación significativa entre los parámetros lipídicos y las mediciones antropométricas, el perfil lipídico promedio de los grupos presentó valores considerados como normales o próximos del *borderline*. A pesar de ello, observamos que un 84,5% de los adolescentes expresó valores abajo de lo recomendado para el HDL-C²⁴. Considerando como bajos valores de HDL-C obtenidos en nuestro estudio, independientemente del estado nutricional y, previamente, descritos por otros autores²⁵, se cuestiona si éste sería el punto de corte ideal para esta población o si el conjunto de estos resultados indica un severo problema de salud pública.

Asumiendo la posibilidad de que los bajos valores de HDL-C en adolescentes puedan estar sobrestimando la presencia de dislipidemias en esta población, verificamos que, excluyendo el HDL-C un 62,5% de los adolescentes obesos expresó todos los parámetros lipídicos dentro de las recomendaciones. Este hecho indica que aún presentando obesidad, un considerable número de adolescentes no tiene alteraciones en los marcadores cardiometabólicos clásicos (perfil lipídico), conforme propuesto recientemente por Lambert et al²⁶.

Al contrario, cuando comparamos los resultados de PCR entre los adolescentes teniendo en cuenta el estado nutricional, verificamos que los adolescentes obesos (0,63 mg/dl) presentaron valores superiores a los eutróficos (0,20 mg/dl). Destacamos todavía que los valores observados en el grupo obeso fueron superiores a los valores de referencia descritos en la literatura para individuos adultos: 0-0,5 mg/dl²⁷ y 0,22 mg/dl²⁸. Este análisis es reforzado por el estudio conducido por Larkin et al²⁹, en el que la concentración de PCR varió

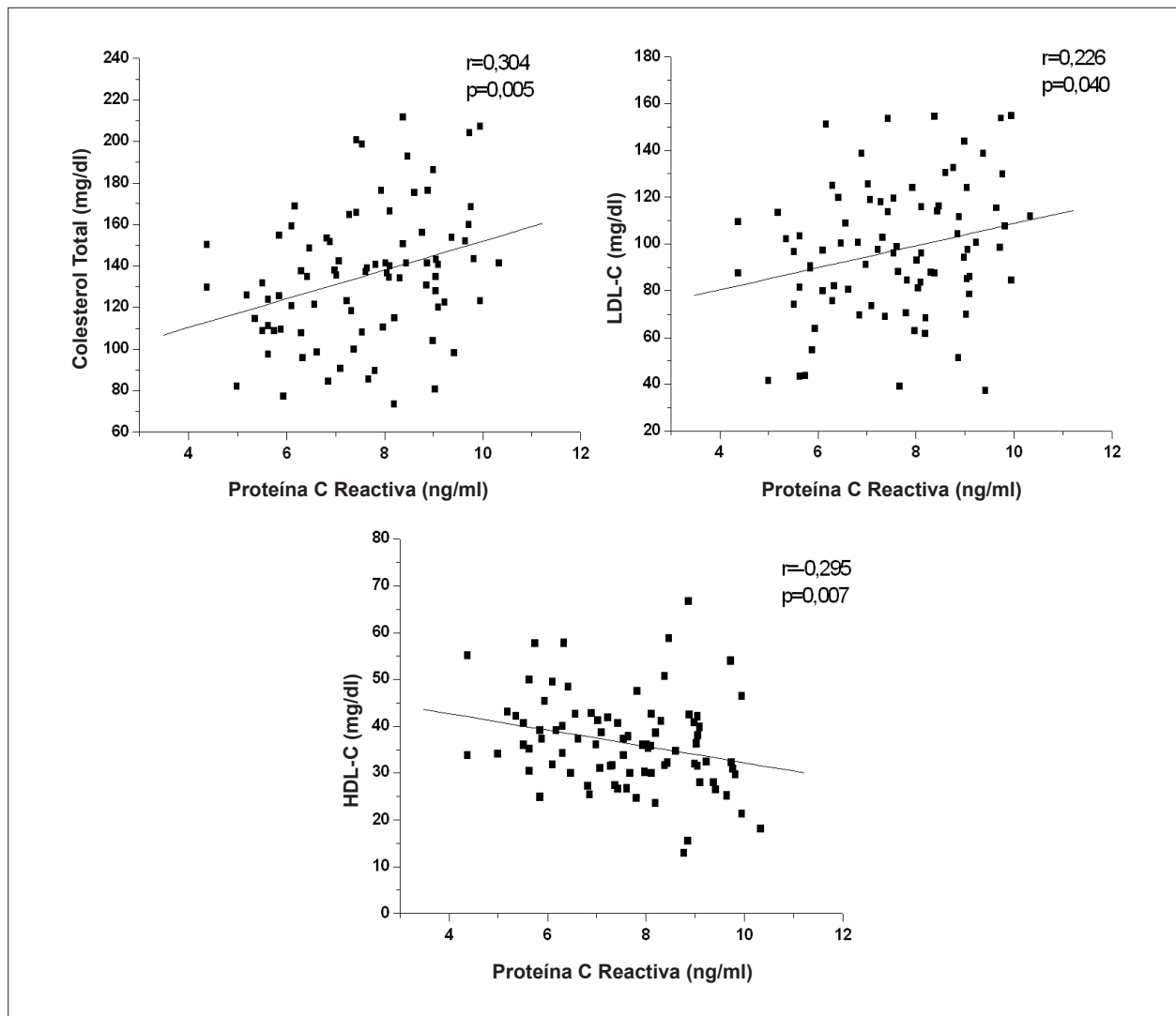


Fig. 4 - Correlaciones entre proteína-C reactiva y perfil lipídico. Correlaciones significativas se establecieron por medio de la prueba de Pearson, con nivel de significancia de $p < 0,05$. Valores de PCR expresados en Log.

de 0,1 a 90 mg/l en el 89% de los adolescentes. Estos mismos autores destacaron aún que la PRC aumentó con el IMC. Por tanto, estos resultados muestran que la proteína-C reactiva puede ser un marcador de riesgo cardiovascular precoz en adolescentes obesos, conforme propuesto por Soriano-Guillén et al⁸. Estos resultados indican todavía que, si bien no hay un único *cut off* para PCR, los adolescentes incluidos en el estudio presentaron un proceso inflamatorio subclínico asociado a la obesidad, independientemente del punto de corte que adoptamos. Estas observaciones son corroboradas por la evaluación clínica hecha con los adolescentes durante el triaje, es decir, se excluyó del estudio a aquellos que refirieron algún síntoma o expresaron alguna señal típica de procesos infecciosos agudos.

Varios estudios demostraron que la concentración de PCR en adultos está asociada positivamente con valores de IMC y circunferencia de la cintura³⁰. Así, se sabe que la PCR, además de ser un buen predictor de riesgo cardiovascular,

constituye un potencial mediador de la inflamación en las lesiones ateroscleróticas. Teniendo por base la fuerte relación entre parámetros antropométricos, perfil lipídico, PCR y riesgo cardiovascular ampliamente descrita en la población adulta, estudios recientes vienen investigando la variación de PCR en niños y adolescentes con sobrepeso u obesidad. Visser et al²⁸ observaron que niños con exceso de peso, cuando comparadas a las eutróficas, expresaron mayores concentraciones de PCR, además de expresar un riesgo siete veces mayor de tener síndrome metabólico en la fase adulta caso se vuelvan obesas. Más recientemente, Roh et al³¹ al evaluar a adolescentes obesos confirmaron que estos individuos presentaron características inflamatorias semejantes a los adultos obesos.

En el presente estudio, verificamos que el contenido de PCR se correlacionó positivamente con todos los parámetros antropométricos (IMC, CB y CC), destacándose la CC como un potencial marcador de resistencia a la insulina^{7,32} y riesgo

de síndrome metabólico. Correlación semejante ya había sido descrita por Weinbrenner et al³³ para la población adulta. Aunque la relación entre PCR y varios factores de riesgo cardiovascular es ampliamente documentada en la población adulta, recientemente Denney-Wilson et al³⁴ describieron que la obesidad y valores elevados de CC, en adolescentes, expresaron asociación con la PCR. En sintonía a los estudios descritos anteriormente, Olivera et al³⁵ al evaluar la concentración de PCR en adolescentes y niños brasileños encontraron asociación positiva de esta variable con IMC y CC.

Además de las asociaciones descritas anteriormente y confirmadas en el presente estudio, se destacan las correlaciones de la PCR con el perfil lipídico. En este estudio observamos correlación positiva entre colesterol total y LDL-C con PCR, además de correlación negativa entre PCR y HDL-C. Resultados semejantes fueron descritos por Soriano-Guillén et al⁸. Sin embargo, Roh et al³¹ y Oliveira et al³⁵ verificaron que la PCR sólo se asoció con triglicéridos, mientras que Guran et al³⁶ observaron correlación negativa solamente entre PCR y HDL-C.

Aunque los efectos del proceso inflamatorio de baja intensidad asociado a la obesidad en niños y adolescentes todavía se exploren poco; en adultos clínicamente sanos, se observa que la PCR contribuye de forma independiente para la producción de eventos coronarios³⁷, además de influenciar la incidencia futura de diabetes y enfermedades cardiovasculares³⁸. El perfil inflamatorio identificado por la PCR fue corroborado por la presencia de anticuerpos anti-LDLox, que si bien no expresó variación significativa entre los grupos indicó la presencia de respuesta inflamatoria activa en estos individuos, conforme previamente descrito por nuestro grupo¹⁶ y también por Barros et al³⁹. En nuestro estudio, la elevada concentración de PCR, aunque subclínica,

expresó significativa asociación a los parámetros de riesgo cardiovascular (antropométricos, lipídicos y oxidativos), sugiriendo que este marcador pueda ser un importante predictor cardiometabólico en adolescentes.

Conclusión

Los resultados expresados en este estudio indican, por tanto, que los adolescentes obesos presentan un contenido de PCR más elevado que los adolescentes eutróficos, teniendo esta variable significativa asociación con parámetros lipídicos y antropométricos clásicamente usados para evaluar el riesgo cardiovascular individual. En este sentido, la inclusión de la PCR en el delineamiento de los factores de riesgo cardiovascular en adolescentes se hace relevante por su capacidad predictiva y su importante potencial relacionado a las estrategias preventivas volcadas a este segmento de la población.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue financiado por la FAPESP - Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo (Proceso nº 04/14517-6).

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Letícia Bertoldi Sanches por la Facultad de Salud Pública-Universidad de São Paulo.

Referencias

1. Muennig P. The body politic: the relationship between stigma and obesity-associated disease. *BMC Public Health*. 2008; 21 (8): 128.
2. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005; 366 (9462): 1197-209.
3. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (9): 431-7.
4. Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2002.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares no Brasil, 2002/2003. Antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil. Rio de Janeiro; 2006.
6. Yamamoto-Kimura L, Posadas-Romero C, Posadas-Sánchez R, Zamora-González J, Cardoso-Saldaña G, Mendez Ramírez I. Prevalence and interrelations of cardiovascular risk factors in urban and rural Mexican adolescents. *J Adolesc Health*. 2006; 38 (5): 591-8.
7. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350 (23): 2362-74.
8. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Rio-Camacho GD, Rovira A. High sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159 (1): R1-4.
9. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science*. 2005; 307 (5708): 373-5.
10. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol*. 2008; 216 (1): 3-13.
11. Sebeková K, Somoza V, Jarcusková M, Heidland A, Podracká L. Plasma advanced glycation end products are decreased in obese children compared with lean controls. *Int J Pediatr Obes*. 2009; 4 (2): 112-8.
12. Greenberg AS, Obrin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (2): 461S-465S.
13. National Center for Health Statistics (NCHS): Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. May, 2000. [Accessed on 2008 Feb 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
14. Brasil. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre as normas nacionais de ética em pesquisa com humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde. 1999.
15. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparatives ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18 (6): 499-502.
16. Sanches LB, Silva IT, Paz AFS, Fisberg M, Cintra IP, Villar BS, et al. Auto-

- anticorpos anti-LDLox e sua correlação com o perfil lipídico e o estado nutricional de adolescentes. *Jornal de Pediatria*. 2008; 84 (3): 258-63.
17. SPSS Incorporation. Statistical package for the social science for windows student version/ SPSS (computer program) release 15.0 Chicago: marketing department, 2000.
18. Xu C, Yang X, Zu S, Han S, Zhang Z, Zhu G. Association between serum lipids, blood pressure, and simple anthropometric measures in an adult Chinese population. *Arch Med Res*. 2008; 39 (6): 610-7.
19. Seki M, Sekil MO, Seki MO, Lima AD, Onishi MH, Seki MO, et al. Estudo do perfil lipídico de crianças e jovens até 19 anos de idade. *J Bras Patol Med Lab*. 2001; 37: 247-51.
20. Carneiro JRI, Kushnir MC, Clemente ELS, Brandão MG, Gomes MB. Obesidade na adolescência: fator de risco para complicações clínico-metabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2000; 44 (5): 390-6.
21. Lima SCVC, Arrais RF, Almeida MC, Souza ZM, Pedrosa LFC. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 80 (1): 23-8.
22. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005; 111 (15): 1985-91.
23. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28: 833-41.
24. Giuliano ICB, Caramelli B, Peçollanda L, Duncan B, Mattos S, Fonseca FH. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção de aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85 (supl 6): 1-36.
25. Brotons C, Ribeira A, Perich RM, Abrodos D, Magna P, Pablo S, et al. Worldwide distribution of blood lipids and lipoproteins in childhood and adolescence: a review study. *Atherosclerosis*. 1998; 139 (1): 1-9.
26. Lambert M, Delvin EE, Levy E, O'Loughlin J, Paradis G, Barnett T, et al. Prevalence of cardiometabolic risk factors by weight status in a population-based sample of Quebec children and adolescents. *Can J Cardiol*. 2008; 24 (7): 575-83.
27. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, et al. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr*. 2005; 147 (1): 62-6.
28. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediatrics*. 2001;107(1): E13.
29. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storför-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 2005; 111 (15): 1978-84.
30. Snodgrass JJ, Leonard WR, Tarskaia LA, McDade TW, Sorensen MV, Aleksee VP, et al. Anthropometric correlates of C-reactive protein among indigenous siberians. *J Physiol Anthropol*. 2007; 26 (2): 241-6.
31. 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*. 2007; 22 (2): 192-7.
32. Akinci G, Akinci B, Coskun S, Bayindir P, Hekimsoy Z, Ozmen B. Evaluation of markers of inflammation, insulin resistance and endothelial dysfunction in children at risk for overweight. *Hormones (Athens)*. 2008; 7 (2): 156-62.
33. Weinbrenner T, Schröder H, Escurriol V, Fito M, Elosua R, Vila J, et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83 (1): 30-5.
34. 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*. 2008; 162 (6): 566-73.
35. Oliveira AC, Oliveira AM, Almeida MS, Silva AM, Adan L, Adeia AM. Alanine aminotransferase and high sensitivity C-reactive protein: correlates of cardiovascular risk factors in youth. *J Pediatr*. 2008; 152 (3): 337-42.
36. Guran O, Akalin F, Ayabakan C, Cereli FY, Haklar G. High-sensitivity C-reactive protein in children at risk for coronary artery disease. *Acta Paediatr*. 2007; 96 (8): 1214-9.
37. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999; 99 (2): 237-42.
38. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003; 168 (2): 351-8.
39. Barros MR, Bertolami MC, Abdalla DS, Ferreira WP. Identification of mildly oxidized low-density lipoprotein (electronegative LDL) and its auto-antibodies IgG in children and adolescents hypercholesterolemic offspring. *Atherosclerosis*. 2006; 184 (1): 103-7.