

QUEMERINA E FATORES RELACIONADOS AO RISCO CARDIOVASCULAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Chemerin and factors related to cardiovascular risk in children and adolescents: a systematic review

Vanessa Sequeira Fontes^{a,*}, Felipe Silva Neves^a, Ana Paula Carlos Cândido^a

RESUMO

Objetivo: Sintetizar os achados sobre a quemerina e os fatores relacionados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes.

Fontes de dados: Realizou-se uma revisão sistemática de acordo com os itens propostos pela diretriz PRISMA nas bases de dados PubMed, *Science Direct* e Lilacs. Utilizaram-se os descritores *chemerin* de forma associada a *children* e *adolescent*, sem limite de tempo. A pesquisa limitou-se a artigos originais realizados com seres humanos, em língua inglesa, excluindo-se a população adulta e idosa, assim como os artigos de revisão, comunicação breve, cartas e editoriais.

Síntese dos dados: Após análise dos estudos por dois revisores, de forma independente, segundo os critérios de elegibilidade, permaneceram na revisão sete artigos, publicados entre 2012 e 2016. Foram incluídos estudos de delineamento transversal, prospectivo, coorte e caso-controle. A importância da adipocina quemerina nos fatores de risco para doenças cardiovasculares é demonstrada por meio de sua associação com obesidade e diabetes melito, assim como com parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos. Entretanto, a força da evidência dos estudos é relativamente baixa, em função da heterogeneidade das publicações, destacando-se como limitações o número reduzido das amostras e sua ausência de representatividade, a falta de padronização dos métodos de dosagem, o delineamento transversal de grande parte dos estudos e a impossibilidade de extrapolação dos resultados.

Conclusões: A desregulação da quemerina provocada pelo aumento de tecido adiposo pode contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares, sugerindo que tal adipocina tem papel relevante na identificação precoce de indivíduos em risco.

Palavras-chave: Adipocinas; Doenças cardíacas; Criança; Adolescente; Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To review findings on chemerin and factors related to cardiovascular risk in children and adolescents.

Data source: A systematic review was performed, according to the standards proposed by the PRISMA guideline, on PubMed, Science Direct, and Lilacs databases. The descriptor “chemerin” was used in combination with “children” and “adolescent”, no time limit applied. The research encompassed only original articles written in English, conducted with human subjects — the adult and elderly populations excluded —, as well as literature reviews, brief communications, letters, and editorials.

Data synthesis: After independent analyses of the studies by two reviewers, seven articles meeting the eligibility criteria, published between 2012 and 2016, remained for the review. Cross-sectional, prospective, cohort, and case-control studies were included. The importance of chemerin adipokines on the risk factors for cardiovascular disease is demonstrated by its association with obesity and diabetes mellitus, as well as clinical, anthropometric, and biochemical parameters. However, the strength of evidence from these studies is relatively low, due to their heterogeneity, with several limitations such as small samples and consequent lack of representativeness, lack of standardization in dosage methods, cross-sectional design of most studies, and impossibility of extrapolating results.

Conclusions: The deregulation of chemerin caused by increased adipose tissue may contribute to the development of cardiovascular diseases, suggesting that this adipokine may play a significant role in early identification of individuals at risk.

Keywords: Adipokines; Heart diseases; Child; Adolescent; Risk factors.

*Autor correspondente. E-mail: vanessa.fontes@outlook.com (V.S. Fontes).

^aUniversidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Recebido em 23 de novembro de 2016; aprovado em 14 de abril de 2017; disponível on-line em 06 de dezembro de 2017.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares lideram as causas de morte no Brasil desde a década de 1960, respondendo, nos dias atuais, por dois terços do total de óbitos.^{1,2} Fatores de risco cardiovascular como excesso de peso, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemias, que antes eram mais prevalentes em adultos e idosos, hoje também são encontrados em indivíduos mais jovens.³

É importante ressaltar que o processo aterosclerótico se inicia ainda na infância, e sua gravidade é proporcional ao número de fatores de risco agregados, progredindo com o avanço da idade.⁴ A disfunção endotelial que precede o desenvolvimento da aterosclerose está associada a níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos, resistência à insulina, presença de inflamação e distúrbios na secreção de adipocinas.^{5,6}

As adipocinas são moléculas sinalizadoras secretadas pelo tecido adiposo⁷ e funcionam como hormônios circulantes que se comunicam com outros órgãos, tais como fígado, cérebro, sistema imune, assim como o próprio tecido adiposo.^{8,9} Algumas das adipocinas são consideradas marcadores de risco cardiovascular, sendo bons métodos de complementação diagnóstica. Sua associação com obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina vem sendo observada em crianças e adolescentes.^{10,11}

Uma das novas adipocinas identificadas, a quemerina, é uma proteína quimioatrativa, com papel na diferenciação dos adipócitos e no metabolismo da glicose.¹² Ela apresenta associação com a obesidade, a inflamação e a aterosclerose,^{13,14} podendo ter função na relação entre o aumento da massa de gordura e o risco aterogênico precoce em crianças obesas.¹³

Os estudos com a adipocina quemerina em crianças e adolescentes são atuais, todavia demonstram que suas concentrações podem estar alteradas em diferentes enfermidades, mesmo em indivíduos jovens. Por ser uma descoberta recente e se apresentar como um provável marcador de risco cardiovascular, o presente estudo propôs, por meio de revisão sistemática da literatura, sintetizar os achados sobre a quemerina e os fatores relacionados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes.

MÉTODO

O presente estudo foi baseado na análise de publicações referentes à associação da adipocina quemerina com fatores relacionados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes, conduzido de acordo com os itens da diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁵ Os artigos foram selecionados por meio

de busca eletrônica nas bases de dados MedLine/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), *Science Direct* (<http://www.sciencedirect.com/>) e Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org/>), com o emprego do descritor em inglês *chemerin*, de forma associada a *children* ou *adolescent*, indexados pelo Medical Subject Headings.

A busca foi realizada em março de 2016 por dois revisores simultaneamente, de forma independente, de acordo com as bases de dados e os critérios de busca predefinidos. A pesquisa foi limitada a artigos publicados em inglês, por não constarem nas bases de dados artigos em português. Não houve delimitação quanto ao ano de publicação, considerando que a descoberta dessa adipocina é recente e os trabalhos que a relacionam com a faixa etária pesquisada são escassos na literatura.

Adotaram-se como critérios de inclusão:

- Trabalhos originais.
- Realizados em seres humanos.
- Conduzidos com crianças e/ou adolescentes.
- Artigos em inglês.
- Com conteúdo relativo à quemerina e aos fatores relacionados ao risco cardiovascular.

Os critérios de exclusão foram:

- Trabalhos não originais, como revisão, comunicação breve, cartas e editoriais.
- Conduzidos em adultos e idosos.
- Realizados com modelos animais.
- Estudos *in vitro*.
- Artigos em idioma diferente do inglês.
- Não relacionados ao tema em questão.

RESULTADOS

Após as pesquisas nas bases de dados, foram identificados 180 trabalhos sobre o tema. Inicialmente, realizou-se uma análise por títulos relacionados ao tópico para a eliminação dos artigos repetidos ou que não preenchessem os critérios de inclusão. Em seguida, procedeu-se à leitura detalhada dos resumos dos artigos selecionados, excluindo as publicações que não atendessem aos objetivos definidos, o que resultou em 11 estudos para leitura integral, após a pré-seleção.

Posteriormente, os textos selecionados foram lidos na íntegra e fichados. Os fichamentos foram analisados por dois avaliadores, de modo independente, para verificar se obedeciam aos critérios de inclusão na revisão. Os resultados discrepantes foram reavaliados pelos examinadores. Dessa forma, permaneceram na revisão sete artigos originais, publicados entre 2012 e 2016 (Figura 1), os quais

foram sintetizados e organizados nos Quadros 1 e 2 para melhor compreensão.

Encontram-se resumidas, no Quadro 1, as informações referentes ao local do estudo, ao desenho e à composição da amostra e, no Quadro 2, os dados relacionados ao método de diagnóstico, aos valores da quemerina encontrados e aos principais achados dos sete estudos incluídos, em ordem de publicação.

Das publicações inseridas nesta revisão, três apresentam delineamento transversal,^{9,16,17} dois são casos-controle,^{18,19} um é estudo prospectivo²⁰ e um, de coorte.¹³ Os estudos foram publicados em diversos países, sendo todos compostos de amostras internacionais, provenientes da Holanda,^{9,16}

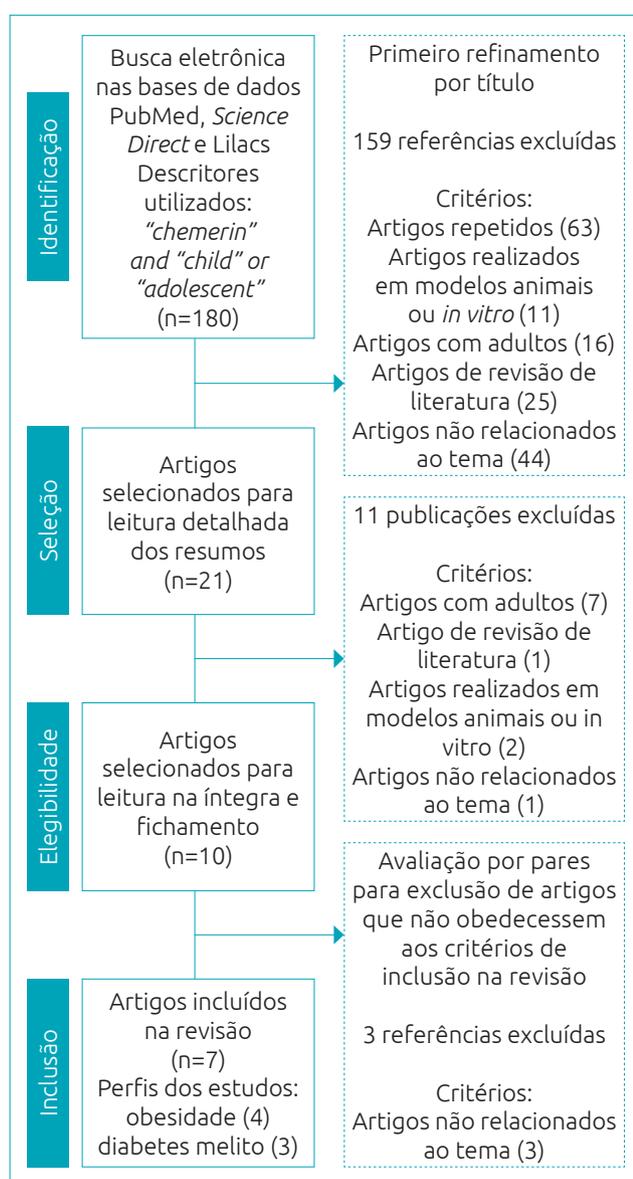


Figura 1 Fluxograma de seleção de publicações para inclusão das referências.

do Irã,^{18,19} da Alemanha,¹³ do Egito¹⁷ e dos Estados Unidos.²⁰ Após a busca pelos descritores, nenhuma publicação nacional que contemplasse o tema pretendido foi identificada nos bancos de dados. Entre os trabalhos incluídos, quatro se referiam ao fator de risco obesidade^{13,16,18,19} e três ao fator de risco diabetes melito tipo 1,^{9,17,20} quatro incluíam crianças e adolescentes^{9,13,16,20} e três, somente adolescentes,¹⁷⁻¹⁹ com idades variando entre 2 e 19 anos.

A dosagem da quemerina foi realizada por meio de soro, utilizando-se duas técnicas diferentes: Imunoensaio Multiplex^{9,16} e ELISA.^{13,17-20} Como as concentrações da quemerina foram descritas em unidades de medida diferentes, realizaram-se conversões para facilitar o processo de comparação entre os trabalhos. Desse modo, adotou-se a medida ng/mL para este estudo, e as concentrações da quemerina variaram de 89,8±16,1 ng/mL a 2.800±400 ng/mL nos eutróficos; de 117,8±26,4 ng/mL a 3.000±500 ng/mL nos obesos; e de 125,1 ng/mL (105,8–141,2) a 274,44±64,58 ng/mL nos diabéticos, refletindo valores bem discrepantes. Acredita-se que a utilização de diferentes métodos e *kits* de diagnóstico para a dosagem justifique a divergência de valores. Todavia, os níveis de quemerina foram maiores entre os jovens com obesidade e diabetes do que entre os controles.

A maioria dos trabalhos encontrados avaliou o perfil inflamatório, incluindo, além da quemerina, outras adipocinas e citocinas pró-inflamatórias.^{9,16,17,20} Os estudos utilizaram variáveis antropométricas, clínicas e bioquímicas para identificar e categorizar o estado nutricional e de saúde dos indivíduos. As variáveis mais investigadas nas publicações foram: índice de massa corpórea (IMC) por idade, perímetro de cintura, relação cintura-quadril, proteína C reativa-ultrassensível (PCR-US), colesterol total e frações.

A importância da adipocina quemerina nos fatores de risco para doenças cardiovasculares é demonstrada por meio de sua associação com a obesidade e o diabetes, assim como com os parâmetros clínicos, antropométricos e bioquímicos. Entretanto, a força da evidência dos estudos é relativamente baixa, em função da variação metodológica das publicações.

Os estudos inseridos demonstraram, além de maiores valores da adipocina entre as crianças e os adolescentes com obesidade e diabetes, associação entre a quemerina e a relação cintura-quadril, as dobras cutâneas, o perímetro de cintura e de quadril, o percentual de gordura corporal, a massa de gordura corporal, a PCR-US, a leptina, a vaspina e o número de glóbulos brancos. Tal associação foi positiva e também encontrada com os componentes do perfil lipídico: colesterol total, triglicerídeos, LDL e lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-ox). Em contrapartida, observou-se associação negativa com lipoproteína de alta densidade (HDL) e adiponectina.^{9,13,16-20}

DISCUSSÃO

Apesar de ter sido identificada pela primeira vez em 1997,²¹ a quemerina só foi reconhecida como adipocina em 2007.²² Desse modo, poucos são os estudos que abordam a adipocina em crianças e adolescentes. A maioria das publicações é conduzida na população adulta, em modelos animais ou se refere a estudos realizados em culturas *in vitro* de células. As pesquisas em adultos evidenciam seu papel na síndrome metabólica, na obesidade, no diabetes, nas doenças cardiovasculares, na doença de Crohn, na artrite, na síndrome do ovário policístico, nas hepatopatias, na doença renal crônica e no câncer.²²⁻²⁷ De acordo com os nossos conhecimentos, esta é a primeira revisão em português que relaciona a adipocina quemerina aos fatores associados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes.

A identificação precoce dos fatores de risco é de grande valia na prevenção do aparecimento de doenças cardiovasculares na vida adulta, pois, apesar de as manifestações clínicas dessas doenças, como o acidente vascular encefálico e o infarto do miocárdio, serem comuns a partir da meia idade,²⁸ há indícios de que o processo aterosclerótico se inicia ainda na infância, progredindo gradualmente.⁴

A aterosclerose vem sendo reconhecida como doença inflamatória, em que se observa a presença de células características do sistema imune, tais como leucócitos, monócitos e macrófagos, na lesão esclerótica.²⁸ É interessante observar que a inflamação crônica pode ser considerada a ligação entre o processo aterosclerótico e a obesidade, visto que o tecido adiposo está intrinsecamente

envolvido na gênese inflamatória. Estudos atuais demonstram que esse tecido não é responsável somente pelo armazenamento de energia, sendo um órgão metabolicamente ativo, com atividades endócrinas e parácrinas, que produz inúmeras substâncias, dentre elas as adipocinas com funções pró ou anti-inflamatórias.^{7,11,29,30}

A literatura ressalta que a tríade inflamação/obesidade/resistência à insulina se manifesta em conjunto, contribuindo para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, e que a manutenção da obesidade por períodos prolongados está associada ao aparecimento dos marcadores inflamatórios.³¹ No entanto, outro achado indica que os mecanismos inflamatórios que ligam a obesidade a complicações metabólicas e cardiovasculares já se encontram ativados na obesidade infanto-juvenil, devido à presença de concentrações mais elevadas das adipocinas pró-inflamatórias nessa população, quando comparada a crianças e adolescentes eutróficos.¹⁶

Nesse contexto, destacam-se, nos últimos anos, os estudos sobre a quemerina, uma adipocina envolvida na resposta imune inata e adaptativa, codificada primeiramente em sua forma precursora, com baixa atividade biológica³²⁻³⁵ e que, ao ser ativada, desencadeia defesas rápidas no corpo por meio do direcionamento de células dendríticas e macrófagos para o tecido lesionado e os locais de inflamação.³⁶ Em adultos, a quemerina vem sendo associada à síndrome metabólica, à obesidade, ao diabetes e às doenças cardiovasculares.²³⁻²⁷ Já em crianças e adolescentes, os estudos inseridos nesta revisão demonstram que as concentrações séricas da adipocina estão associadas à

Quadro 1 Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática, distribuídos por autor, local do estudo, desenho e composição da amostra, referentes à adipocina quemerina e aos fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes.

Referência*	Local do estudo	Desenho do estudo	Composição da amostra
Landgraf et al. ¹³	Alemanha	Coorte	Jovens com idade entre 7 e 18 anos obesos (n=105) e controles eutróficos (n=69)
Schipper et al. ¹⁶	Holanda	Transversal	Jovens com idade entre 6 e 16 anos obesos (n=60) e controles eutróficos (n=30)
Verrijn Stuart et al. ⁹	Holanda	Transversal	Jovens com idade entre 6 e 19 anos com DM tipo 1 de início recente (n=20), com DM tipo 1 prolongado (n=20) e controles saudáveis (n=17)
Redondo et al. ²⁰	Estados Unidos	Prospectivo	Jovens com idade entre 2 e 18 anos, obesos, com DM tipo 1 de início recente (n=18) e controles eutróficos saudáveis (n=30)
El Dayem et al. ¹⁷	Egito	Transversal	Adolescentes com idade entre 14 e 19 anos, com DM tipo 1 há mais de 5 anos (n=62) e controles saudáveis (n=30)
Maghsoudi et al. ¹⁸	Irã	Caso-controle	Adolescentes do sexo feminino com idade entre 12 e 18 anos, obesas (n=40), e controles eutróficas (n=42)
Maghsoudi et al. ¹⁹	Irã	Caso-controle	Adolescentes do sexo feminino com idade entre 12 e 18 anos, obesas (n=38), e controles eutróficas (n=41)

DM: diabetes melito. *Estudos ordenados cronologicamente.

obesidade, ao diabetes, aos componentes do perfil lipídico e à inflamação vascular prematura.^{9,13,16-18,20}

A quemerina e seu receptor CMKLR1 formam uma rede complexa envolvida na regulação da resposta imunológica, podendo contribuir tanto para o início quanto para a cessação

da inflamação aguda.³⁷ Diversos mecanismos, que incluem expressão, secreção e processamento, regulam a sinalização da quemerina, e sua coordenação é essencial para determinar os níveis, a localização e a atividade da adipocina.³⁸ Os receptores da quemerina — CMKLR1, GPR1 e CCRL2 — apresentam-se

Quadro 2 Descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática, distribuídos por autor, método de diagnóstico, valores de quemerina e principais resultados, referentes à adipocina quemerina e aos fatores de risco cardiovasculares em crianças e adolescentes.

Referência*	Método diagnóstico	Valores de quemerina encontrados	Principais resultados
Landgraf et al. ¹³	ELISA	Jovens obesos: 117,8±26,4 ng/mL Controles eutróficos: 89,8±16,1 ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina entre os jovens obesos. Correlação positiva entre os níveis de quemerina e IMC por idade, RCQ, leptina, DC, PCR-US e número de glóbulos brancos circulantes
Schipper et al. ¹⁶	Imunoensaio Multiplex	Jovens obesos: 3,0±0,5 µg/mL ou 3.000±500 ng/mL Controles eutróficos: 2,8±0,4 µg/mL ou 2.800±400 ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina entre jovens obesos. Correlação positiva entre os níveis de quemerina e IMC por idade
Verrijn Stuart et al. ⁹	Imunoensaio Multiplex	Jovens DM recente: 220 (118-326) ng/mL Jovens DM prolongado: 255 (126-452) ng/mL Controles saudáveis: 98 (13-256) ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina entre os jovens diabéticos. Sem diferença nos níveis de quemerina entre os jovens diabéticos de início recente e prolongado
Redondo et al. ²⁰	ELISA	Jovens obesos com DM: 125,1 (105,8-141,2) ng/mL Controles saudáveis: 98,4 (79,4-120,0) ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina nos jovens diabéticos
El Dayem et al. ¹⁷	ELISA	Adolescentes com DM: 274,44±64,58 ng/mL Controles saudáveis: 194,42±10,00 ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina nos adolescentes diabéticos. Correlação positiva entre os níveis de quemerina e vaspina e LDL-ox.
Maghsoudi et al. ¹⁸	ELISA	Adolescentes obesas: 441,8±47,8 µg/L ou 441,8±47,8 ng/mL Controles eutróficas: 409,3±66,1 µg/L ou 409,3±66,1 ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina entre as adolescentes obesas. Correlação negativa entre os níveis de quemerina e adiponectina e positiva entre os níveis de quemerina e IMC, PC, PQ, RCQ, massa de gordura corporal e %GC. Correlação positiva entre os níveis de quemerina e PCR-US em adolescentes obesas
Maghsoudi et al. ¹⁹	ELISA	Adolescentes obesas: 443,1±47,4 µg/L ou 443,1±47,4 ng/mL Controles eutróficas: 408,1±66,5 µg/L ou 408,1±66,5 ng/mL	Níveis mais elevados de quemerina entre as adolescentes obesas. Correlação negativa entre os níveis de quemerina e HDL. Correlação positiva entre os níveis de quemerina e TG, CT, LDL e massa de gordura corporal

IMC: índice de massa corpórea; RCQ: relação cintura-quadril; DC: dobras cutâneas; PCR-US: proteína C reativa – ultrasensível; PC: perímetro da cintura; PQ: perímetro do quadril; %GC: percentual de gordura corporal; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; LDL-ox: lipoproteína de baixa densidade oxidada; DM: diabetes melito. *Estudos ordenados cronologicamente.

bem distribuídos nos tecidos, e a diversidade dessa localização pode contribuir com os mecanismos de sinalização comuns e independentes para a quemerina bioativa e, conseqüentemente, suas funções biológicas.³⁸

No tecido inflamado ou lesado, a quemerina apresenta ação localizada. A elevação de seus níveis nos tecidos pode favorecer diretamente a inflamação por meio do recrutamento de células do sistema imune. Adicionalmente, a quemerina aumenta a expressão e a secreção de mediadores inflamatórios para o local inflamado.³⁸ Entretanto, ainda não há consenso se a quemerina está envolvida no início ou na manutenção do processo inflamatório.

Além das funções no sistema imune, a quemerina participa da regulação do metabolismo e da diferenciação dos adipócitos, aumentando a massa corporal, o que pode explicar suas concentrações mais elevadas em indivíduos obesos e sua associação com os parâmetros relacionados à obesidade.^{9,34,39,40} A sinalização da quemerina é essencial durante a fase de hiperplasia — diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos.³⁸ Ademais, a elevação das concentrações dessa adipocina no tecido adiposo contribui para o recrutamento de células imunes, conseqüentemente aumentando a expressão de mediadores inflamatórios como PCR-US, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).²⁵ O tecido adiposo branco ativo, em termos de número de células, capacidade de armazenamento de gordura e função endócrina, é constituído, em grande parte, nos estágios iniciais da vida, o que é fundamental para moldar seu comportamento pró-inflamatório.⁴¹

Nas pesquisas revisadas, jovens obesos apresentaram maiores níveis séricos da adipocina quando comparados aos eutróficos.^{13,16,18,19} Landgraf *et al.*¹³ encontraram concentrações em torno de 30% maiores da adipocina em jovens obesos. As concentrações da quemerina se correlacionaram positivamente com diferentes parâmetros relativos à obesidade, como IMC por idade, relação cintura-quadril, leptina e dobras cutâneas, tanto em crianças quanto em adolescentes.^{13,16} Tais correlações podem ser explicadas pelo aumento do tecido adiposo abdominal/visceral, apontado por diversos autores como o maior contribuinte para a variação dos níveis séricos da quemerina.^{23,42}

Em estudos conduzidos somente com adolescentes do sexo feminino no estágio pós-púbere, Maghsoudi *et al.*^{18,19} constataram que aquelas com aumento de gordura abdominal mostravam maiores níveis séricos da adipocina. Além disso, foram verificadas associações entre as concentrações da quemerina e os índices de obesidade geral e abdominal (perímetro de cintura, perímetro de quadril, relação cintura-quadril, massa de gordura corporal e percentual de gordura corporal)¹⁸ e os componentes do perfil lipídico (triglicérides, LDL e colesterol total).¹⁹ Apesar de não serem observadas diferenças entre os sexos com relação aos níveis da quemerina na literatura,^{13,16,17} o fato de

adolescentes do sexo masculino não serem incluídos na amostra constitui uma limitação do estudo.

Uma provável explicação para a associação da quemerina com os níveis dos componentes do perfil lipídico reside em sua ação no metabolismo de lipídios no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo e na estimulação da lipólise nos adipócitos.^{19,43} Sugere-se que a quemerina tenha participação na regulação das enzimas responsáveis pelo metabolismo lipídico, por meio da redução da acumulação de monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) e da estimulação da liberação de cálcio em adipócitos.¹⁹ Diversos estudos associam os componentes do perfil lipídico com as doenças cardiovasculares.^{21,44} Particularmente, o produto de peroxidação lipídica, LDL-ox, encontra-se presente nos estágios iniciais da aterosclerose.¹⁷ Tais partículas estimulam o aparecimento de moléculas de adesão no endotélio, as quais iniciam o processo inflamatório que origina a aterosclerose.⁴² Em contrapartida, o HDL apresenta efeito protetor no endotélio, devido a sua função no transporte reverso do colesterol, prevenindo a oxidação da LDL e, conseqüentemente, reduzindo seu potencial aterogênico.^{24,44,45}

Juntamente com os níveis elevados de lipídios séricos, as alterações envolvidas no diabetes, como hiperglicemia e resistência à insulina, exercem importante papel na gênese das doenças cardiovasculares. As publicações encontradas demonstraram níveis de quemerina mais elevados em jovens com diabetes tipo 1 em comparação com os controles saudáveis. Em indivíduos com diabetes de início recente, as concentrações da adipocina também são mais elevadas.^{9,17,20} Curiosamente, observa-se associação da quemerina com a resistência à insulina tanto em jovens eutróficos quanto em obesos.¹⁶

Redondo *et al.*²⁰ demonstraram que crianças e adolescentes obesos com diabetes tipo 1, mesmo de início recente, apresentam um perfil de adipocinas e citocinas circulantes pró-inflamatórias que pode contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de complicações diabéticas. Os autores encontraram níveis circulantes de quemerina mais elevados nas crianças com diabetes tipo I obesas, nas maiores de 10 anos e naquelas com maiores níveis de hemoglobina glicada.²⁰ Apesar de os mecanismos de ação da adipocina no metabolismo da glicose ainda não terem sido completamente elucidados, parece haver duas hipóteses para explicar sua atuação:

1. Por meio da redução de agentes insulino-sensíveis, como transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), leptina e adiponectina; ou
2. Pelo aumento dos níveis de agentes insulino-resistentes, como IL-6.⁶

O aumento do nível de quemerina em jovens diabéticos pode ser resultado de uma resposta compensatória à resistência

à insulina ou também o fator causal de tal resistência. A presença precoce de baixo grau de inflamação e do estresse oxidativo modulado pela quemerina predispõe à aceleração da aterosclerose.¹⁷ Sabe-se que essa adipocina possui ação no metabolismo da glicose no fígado, no músculo esquelético e no tecido adiposo, promovendo a regulação da absorção de glicose e modulando a secreção e a sensibilidade à insulina.^{6,9,34} Ademais, tem sido destacado seu papel na homeostase das células beta-pancreáticas.^{22,46}

Outra associação encontrada nos estudos foi com a PCR-US, indicando relação da quemerina não só com a obesidade, mas, principalmente, com a inflamação sistêmica.¹³ As citocinas inflamatórias liberadas pelo tecido adiposo estimulam a síntese de proteína C reativa no fígado,⁴⁷ observada em tecidos inflamados, assim como em vasos ateroscleróticos e no miocárdio após infarto.²⁸ Adicionalmente, a proteína C reativa participa de forma direta no processo de aterogênese e modula a função endotelial.¹¹

Apesar de o papel da quemerina na inflamação ser consenso, ainda não há indícios de sua real influência no processo, principalmente pela falta de dados sobre suas diferentes isoformas, que assumem distintas funções.⁴⁸ Após sua secreção, a pró-quemerina passa por processamento proteolítico, o que determinará sua ativação ou desativação.⁴⁹ Dependendo da classe de protease ou do local da clivagem, podem ser produzidos fragmentos de quemerina inativos ou com ação pró ou anti-inflamatória.³⁷ A maior parte da quemerina circulante encontra-se em forma inativa, como pró-quemerina, convertida à forma ativa quando necessário.⁵⁰ A proporção entre as isoformas ativa e inativa é determinante para a bioatividade da quemerina.³⁸

Independentemente de diversos estudos trazerem descobertas recentes sobre a quemerina, muitas delas ainda são inconclusivas, o que dificulta o entendimento das suas ações e funções no organismo. Poucas publicações abordam a associação dos níveis séricos da quemerina com os fatores relacionados ao risco cardiovascular em crianças e adolescentes. Essa limitação pode ser resultado da dificuldade em conduzir um trabalho com esse público. No entanto, pode-se observar que crianças e adolescentes não apresentam interferência de alguns fatores observados em adultos, como tabagismo, etilismo e doenças crônicas já instaladas.

Como poucos estudos elucidativos foram realizados a respeito dessa adipocina, algumas diferenças encontradas entre os níveis de quemerina nas publicações ainda não foram esclarecidas. Alguns autores sugerem que essa discrepância pode ser atribuída às diversidades étnicas e ambientais ou aos distintos métodos de coleta e armazenamento das amostras.³⁹ Consequentemente, não foram propostos, até o momento, valores de referência que possam diagnosticar alterações da adipocina em crianças e adolescentes. A não existência de consenso na literatura a respeito dos valores de referência para a

quemerina nessa faixa etária é um dos motivos que dificultam a comparabilidade entre os estudos. Entretanto, apesar das discrepâncias no método de dosagem e da ausência de valores de referência, todos os estudos mostraram valores mais elevados da quemerina entre obesos e diabéticos.

A despeito da dificuldade em comparar os trabalhos, alguns pontos merecem destaque. As publicações encontradas mostraram-se heterogêneas quanto à amostra, apresentando número amostral reduzido e baixa representatividade, variando de 50-174 indivíduos, o que impossibilita estabelecer generalizações e determinar conclusões consistentes. Alguns estudos avaliaram ampla faixa etária, incluindo tanto crianças quanto adolescentes, não considerando as diferenças relativas ao crescimento, ao desenvolvimento e à maturação característicos de tais fases e que podem influenciar na presença ou ausência de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Além desses fatores, destacam-se as diferenças étnicas, uma vez que os estudos foram realizados em cinco países distintos, localizados em quatro continentes, cada qual com características populacionais próprias. Outro item discrepante diz respeito à falta de padronização do método de dosagem da adipocina e da unidade de medida utilizada. O uso de diferentes metodologias diagnósticas não permite adequada comparabilidade entre os trabalhos. Ademais, os *kits* comerciais disponíveis para análise da adipocina não conseguem distinguir entre as isoformas ativa e inativa da quemerina — o que representa uma limitação à pesquisa. O local de clivagem pelas diferentes classes de protease tem papel determinante nas concentrações sistêmicas e na atividade biológica da quemerina.^{51,52} O delineamento dos estudos também interfere na comparação entre eles. Pelo fato de a maioria das publicações ser transversal, não é possível estabelecer relação de causa e efeito entre as associações. Tais limitações impossibilitam a extrapolação e a generalização dos resultados para outras populações.

CONCLUSÃO

Os estudos sobre a quemerina e sua associação aos fatores de risco para doenças cardiovasculares ainda são limitados e escassos. Os resultados compilados nesta revisão permitem concluir que a desregulação da quemerina provocada pelo aumento de tecido adiposo pode contribuir para o aparecimento de doenças cardiovasculares, sugerindo que tal adipocina tem papel relevante na identificação precoce de indivíduos em risco.

Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Barreto SM, Pinheiro AR, Sichieri R, Monteiro CA, Filho MB, Schimidt MI, et al. Analysis of the global strategy on diet, physical activity and health of the World Health Organization. *Epidemiol Serv Saúde*. 2005;14:41-68.
2. Guimarães RM, Andrade SS, Machado EL, Bahia CA, Oliveira MM, Jacques FV. Regional differences in cardiovascular mortality transition in Brazil, 1980 to 2012. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37:83-9.
3. Molina MC, Faria CP, Montero MP, Cade NV, Mill JG. Cardiovascular risk factors in 7-to-10-year-old children in Vitória, Espírito Santo State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2010;26:909-17.
4. Gazolla FM, Bordallo MA, Madeira IR, Carvalho CN, Collett-Solberg PF, Bordallo AP, et al. Cardiovascular risk factors in obese children. *Rev HUPE*. 2014;13:26-32.
5. Litwin SE. Childhood Obesity and Adulthood Cardiovascular Disease: Quantifying the Lifetime Cumulative Burden of Cardiovascular Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1588-90.
6. Sypniewska G. Laboratory assessment of cardiometabolic risk in overweight and obese children. *Clin Biochem*. 2015;48:370-6.
7. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. *Biol Pharm Bull*. 2011;34:307-10.
8. Marreiro DN. Obesidade: bases bioquímicas e moleculares. In: Cozzolino SM, Cominetti C, editors. *Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença*. Barueri: Manole; 2013. p. 912-33.
9. Verrijn Stuart AA, Schipper HS, Tasdelen I, Egan DA, Prakken BJ, Kalkhoven E, et al. Altered plasma adipokine levels and in vitro adipocyte differentiation in pediatric type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:463-72.
10. Hung AM, Sundell MB, Egbert P, Siew ED, Shintani A, Ellis CD, et al. A comparison of novel and commonly-used indices of insulin sensitivity in African American chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:767-74.
11. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano Jr CV. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:273-79.
12. Aydin K, Canpolat U, Akin Ş, Dural M, Karakaya J, Aytemir K, et al. Chemerin is not associated with subclinical atherosclerosis markers in prediabetes and diabetes. *Anatol J Cardiol*. 2015;16.
13. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E556-64.
14. Gao X, Mi S, Zhang F, Gong F, Lai Y, Gao F, et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:87.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *BMJ*. 2009;339.
16. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, Boer FK, Kesmir C, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14++ monocytes. *Diabetologia*. 2012;55:2800-10.
17. El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M, El Shehaby A, El Ghaffar EA. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:265-73.
18. Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar MJ. Association of chemerin levels with anthropometric indexes and C-reactive protein in obese and non-obese adolescents. *ARYA Atheroscler*. 2015;11(Suppl. 1):102-8.
19. Maghsoudi Z, Kelishadi R, Hosseinzadeh-Attar MJ. The comparison of chemerin, adiponectin and lipid profile indices in obese and non-obese adolescents. *Diabetes Metab Syndr*. 2016;10(Suppl. 1):S43-6.
20. Redondo MJ, Rodriguez LM, Haymond MW, Hampe CS, Smith EO, Balasubramanyam A, et al. Serum adiposity-induced biomarkers in obese and lean children with recently diagnosed autoimmune type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:543-9.
21. Nagpal S, Patel S, Jacobs H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol*. 1997;109:91-5.
22. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrihs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*. 2009;58:2731-40.
23. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2007;148:4687-94.
24. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population — a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008;152:217-21.
25. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:339-44.
26. El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med*. 2011;28:1194-200.
27. Fatima SS, Rehman R, Baig M, Khan TA. New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides*. 2014;62:15-20.
28. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:301-8.
29. Martins LM, Oliveira AR, Cruz KJ, Torres-Leal FL, Marreiro DN. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Braz J Pharm Sci*. 2014;50:677-92.

30. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-83.
31. Silva LR, Stefanello JM, Pizzi J, Timossi LS, Leite N. Atherosclerosis subclinical and inflammatory markers in obese and nonobese children and adolescents. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15:804-16.
32. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*. 2007;282:28175-88.
33. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2476-85.
34. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:660-7.
35. Duraiswamy A, Shanmugasundaram D, Sasikumar CS, Cherian KM. Chemerin: a potential target in coronary artery disease – a review. *IJBAR*. 2012;3:537-40.
36. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem*. 2005;280:34661-6.
37. Mariani F, Roncucci L. Chemerin/chemR23 axis in inflammation onset and resolution. *Inflamm Res*. 2015;64:85-95.
38. Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obes Rev*. 2013;14:245-62.
39. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3085-8.
40. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine*. 2012;42:243-51.
41. Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, et al. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:47-50.
42. Barraco GM, Luciano R, Semeraro M, Prieto-Hontoria PL, Manco M. Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *Int J Mol Sci*. 2014;15:19760-76.
43. Lőrincz H, Katkó M, Harangi M, Somodi S, Gaál K, Fülöp P, et al. Strong correlations between circulating chemerin levels and lipoprotein subfractions in nondiabetic obese and nonobese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:370-7.
44. Rabelo LM. Atherosclerotic risk factors in adolescence. *J Pediatr*. 2001;77(Suppl. 2):S153-64.
45. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:4(Suppl. 1):1-22.
46. Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. *Endocrinology*. 2010;151:1998-2007.
47. Brasil AR, Norton RC, Rossetti MB, Leão E, Mendes RP. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:477-80.
48. Ferland DJ, Watts SW. Chemerin: A comprehensive review elucidating the need for cardiovascular research. *Pharmacol Res*. 2015;99:351-61.
49. Parlee SD, McNeil JO, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Elastase and tryptase govern TNF α -mediated production of active chemerin by adipocytes. *PLoS One*. 2012;7:e51072.
50. İnci S, Aksan G, Doğan P. Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:57-68.
51. Chang SS, Eisenberg D, Zhao L, Adams C, Leib R, Morser J, et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1522-9.
52. Han J, Kim SH, Suh YJ, Lim HA, Shin H, Cho SG, et al. Serum chemerin levels are associated with abdominal visceral fat in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2016;31:924-31.