

Determinantes Cardiometabólicos de Função Renal em Crianças Pré-Púberes

Cardiometabolic Determinants of Renal Function in Prepubertal Children

Liana Correia-Costa^{1,2}, António Guerra³, Henrique Barros^{2,4}, Alberto Caldas Afonso^{1,2}, Ana Azevedo^{2,4}

1. Unidade de Nefrologia Pediátrica, Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

2. EPIUnit - Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto, Porto, Portugal

3. Unidade de Nutrição Pediátrica, Hospital Pediátrico Integrado do Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

4. Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:333-41

Resumo

Introdução: Em crianças, a associação entre obesidade e alterações da função renal não está completamente esclarecida. Pretendeu-se avaliar a associação de marcadores de função renal (creatinina, cistatina C) e da taxa de filtração glomerular estimada com medidas de obesidade e outros fatores de risco cardiometabólicos em crianças.

Métodos: Foi efetuada análise transversal aos 8-9 anos de 295 crianças selecionadas consecutivamente da coorte de nascimentos Geração XXI. A classificação de excesso de peso e obesidade foi efetuada pelos critérios da Organização Mundial de Saúde (de acordo com valores de referência de *z-score* de índice de massa corporal). A taxa de filtração glomerular foi estimada pelas fórmulas de Schwartz revista, Zappitelli combinada (Zappitelli-Comb) e *clearance* de creatinina 24 horas.

Resultados: Das 295 crianças, 138 apresentavam excesso de peso / obesidade e estas apresentavam valores de creatinina (0,45 vs 0,43 mg/dL, $p < 0,001$) e cistatina C (0,68 vs 0,64 mg/L, $p < 0,001$) significativamente superiores, bem como valores médios de taxa de filtração glomerular estimada (Zappitelli-Comb) significativamente inferiores (132 vs 139, $p < 0,001$), comparativamente às crianças sem excesso de peso. Verificaram-se correlações negativas entre o *z-score* de índice de massa corporal e taxa de filtração glomerular estimada por Zappitelli-Comb ($r = -0,24$, $p < 0,001$) e *clearance* de creatinina ($r = -0,12$, $p = 0,039$). Foram identificados como determinantes cardiometabólicos independentes da taxa de filtração glomerular estimada (Zappitelli-Comb), o *z-score* de índice de massa corporal, a glucose e insulina em jejum e o ácido úrico.

Discussão: Aos 8-9 anos de idade, crianças com excesso de peso e obesidade apresentaram valores de função renal normais, mas significativamente inferiores às crianças com peso normal. Estes resultados possivelmente representam algum grau de atingimento renal relacionado com a obesidade. Vários fatores de risco cardiometabólicos mostraram ser determinantes independentes da função renal.

Palavras-chave: Cistatina C/uso diagnóstico; Creatinina/uso diagnóstico; Criança; Fatores de Risco Cardiovascular; Taxa de Filtração Glomerular; Obesidade

Abstract

Introduction: Evidence on differences in glomerular filtration rate in obese and normal weight children is somewhat contradictory. We aimed to study the association of obesity and other cardiometabolic risk factors with renal function in children.

Methods: We conducted a cross-sectional study of 295 children aged 8-9 years followed in the Portuguese population-based birth cohort Generation XXI. Obesity and overweight were classified according to World Health Organisation body mass index-for-age reference values. Glomerular filtration rate was estimated by the revised Schwartz, combined Zappitelli (Comb-Zappitelli) and 24-hour creatinine clearance formulas.

Results: Among the 295 children evaluated, 138 were classified as overweight or obese. Creatinine (0.45 vs

0.43 mg/dl, $p < 0.001$) and cystatin C (0.68 vs 0.64 mg/l, $p < 0.001$) were significantly higher and estimated glomerular filtration rate (eGFR) by Comb-Zappitelli was significantly lower (132 vs 139, $p < 0.001$) in the overweight-obese group compared to the normal weight group. Negative correlations were found between body mass index *z-score* and eGFR, both by Comb-Zappitelli ($r = -0.24$, $p < 0.001$) and by creatinine clearance ($r = -0.12$, $p < 0.039$). In multivariate analysis adjusting for gender and age, body mass index *z-score*, fasting glucose and insulin, and uric acid were identified as independent determinants of eGFR by Comb-Zappitelli.

Discussion: Young prepubertal children with overweight or obesity at the age of 8-9 already presented significantly lower glomerular filtration rate, likely representing some degree of renal impairment related to the complex web of deleterious effects associated with adipo-

sity. Several cardiometabolic risk factors were identified as independent determinants of renal function.

Keywords: Cardiovascular Risk Factors; Child; Creatinine/diagnostic use; Cystatin C/diagnostic use; Glomerular Filtration Rate; Obesity

Introdução

A obesidade infantil tende a persistir na idade adulta^{1,2} e conduz a um conjunto de perturbações que acarretam um aumento importante do risco cardiovascular.^{3,4} Em adultos, está já bem estabelecido que a epidemia de obesidade a que se tem assistido nas últimas décadas se associa a um aumento do risco de doença renal, independentemente do desenvolvimento de diabetes, justificando o aumento de prevalência de doença renal terminal em paralelo com o aumento de prevalência de obesidade.^{5,6} Sabe-se também que a obesidade constitui um importante fator de risco para a progressão de doença renal.^{7,8} Em crianças, dados de estudos recentes confirmam uma tendência semelhante, com a obesidade a contribuir para lesão renal e aumento de doença renal crónica.⁹

A acumulação de fatores de risco cardiovascular em crianças obesas, nomeadamente o desenvolvimento de insulinoresistência e a consequente hiperinsulinemia, constituem potenciais elos de ligação entre obesidade e lesão renal.^{10,11} Em crianças, a associação entre insulinoresistência e albuminúria está já bem descrita¹² e alguns estudos também documentam uma associação entre insulinoresistência e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe).¹³ Além disto, o efeito antinatriurético da insulina a nível tubular condiciona um aumento da reabsorção de sódio, que contribui para a sobrecarga de volume e aumento da pressão arterial que, por sua vez, é um fator de risco para progressão de doença renal.^{14,15} A dislipidemia é outro fator de risco cardiovascular que pode explicar a associação da obesidade com lesão renal. A dislipidemia é prevalente em crianças com doença renal e associa-se a TFGe mais baixas, especialmente em indivíduos com índices de massa corporal (IMC) mais elevados.¹⁶

Os estudos que comparam a TFGe em crianças com peso normal e crianças obesas apresentam com frequência resultados contraditórios. Alguns estudos reportam TFGe mais elevadas em crianças obesas,¹⁷ refletindo um estado de hiperfiltração; outros reportam TFGe inferiores em crianças obesas^{18,19} e outros não encontram diferenças.^{20,21} A interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de as interações entre a obesidade e perturbações associadas e os mecanismos que inter-

ferem com o normal funcionamento renal serem ainda largamente desconhecidas. Além disso, a avaliação da função renal na população pediátrica pode ser difícil, uma vez que a determinação exata da TFG requer a utilização de métodos invasivos, com utilização de substâncias exógenas, não aceitáveis em crianças saudáveis. Por outro lado, é expectável que as alterações renais decorrentes da obesidade pediátrica não sejam evidentes numa fase inicial e, portanto, possam não ser detetáveis por alterações dos marcadores clássicos de lesão renal. A emergência da utilização da cistatina C, como marcador de função renal, espera-se que consiga ultrapassar algumas das limitações dos métodos baseados exclusivamente na creatinina, dado aquela apresentar uma sensibilidade clínica superior, sobretudo em fases iniciais de lesão renal.²²

No presente trabalho pretendeu-se estudar a associação entre excesso de peso / obesidade e função renal, avaliada pelos níveis séricos de creatinina e cistatina C, TFGe estimada por diversas fórmulas e *clearance* de creatinina na urina de 24 horas, em crianças saudáveis de 8-9 anos de idade. Tendo em conta a complexa rede de mecanismos que potencialmente estão envolvidos na lesão renal, foram considerados também os efeitos de diversos fatores de risco cardiometabólicos, como a pressão arterial, insulinoresistência e perfil lipídico, na função renal.

Métodos

Desenho do estudo

Foi efetuada uma análise transversal de crianças com 8-9 anos de idade, seguidas desde o nascimento no estudo de coorte Geração 21. A Geração 21 é um projeto prospetivo de base populacional, desenvolvido com o objetivo de caracterizar o desenvolvimento pré-natal e pós-natal, durante toda a infância e adolescência com avaliação em idades-chave do desenvolvimento. Para o presente estudo (projeto ObiKid), eram elegíveis todas as crianças incluídas inicialmente na coorte e que tivessem sido avaliadas presencialmente aos 7 anos e tivessem efetuado colheita de sangue (n = 4590). De acordo com os objetivos do projeto ObiKid, pretendeu-se incluir uma amostra mínima de cerca de 300 crianças; assumindo que cerca de 35% das crianças fosse excluída por critérios de exclusão, recusa de participação ou informação incompleta, foram pré-selecionadas 463 crianças para serem consecutivamente avaliadas de acordo com a data da sua avaliação aos 7 anos: 16 não foi possível contactar, 32 recusaram participar, 23 apesar de concordarem participar não tiveram disponibilidade para agendamento da visita de estudo durante o período de recrutamento e 68 apresentaram algum critério de exclusão (quatro crianças

com doenças crónicas, uma criança com uso crónico de medicação, 51 crianças com residência a mais de 30 km do local de estudo e seis pares de gémeos). Foram recrutados 324 participantes, de agosto de 2013 a agosto de 2014. Na presente análise foram adicionalmente excluídas 28 crianças por não terem a sua avaliação completa à data da mesma e 11 por não terem fornecido amostra de sangue (três) ou urina de 24 horas (oito). Assim, foram finalmente incluídas 295 crianças, o que permitiu ter um poder estatístico de 87% para detetar uma diferença de, pelo menos, 8 mL/min/1,73 m² na TFGe entre crianças sem e com excesso de peso / obesidade, assumindo desvios padrão (DP) de 24 e 22 mL/min/1,73 m² em cada grupo, respetivamente.¹⁸

Recolha de dados

As avaliações foram realizadas no Departamento de Epidemiologia Clínica, Medicina Preditiva e Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Foi aplicado um questionário estruturado para recolha de informação relativa à história médica prévia da criança e da família. Foi efetuado um exame físico geral com registo de dados antropométricos (incluindo peso, altura e perímetro de cintura), de composição corporal e medição de pressão arterial, de acordo com procedimentos padrão descritos previamente.²³ Foi efetuada colheita de uma amostra de sangue venoso e de uma amostra de urina de 24 horas a todos os participantes.

Antropometria e pressão arterial – definições de variáveis

O IMC (kg/m²) foi calculado pela razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros). Os valores de IMC foram classificados de acordo com os valores de referência de *z-score* de IMC da Organização Mundial de Saúde (OMS) nas seguintes categorias²⁴:

- Baixo peso: < -2DP;
- Peso normal: -2DP a +1DP;
- Excesso de peso: > +1DP;
- Obesidade: > +2DP.

Para fins de análise estatística, as crianças nas categorias de baixo peso (n = 1) e peso normal foram consideradas em conjunto e designadas como grupo sem excesso de peso e as crianças com excesso de peso e obesidade foram consideradas também em conjunto e designadas como grupo de excesso de peso. O perímetro de cintura foi indexado à altura para análise (razão perímetro cintura / altura, em cm/m). A percentagem de gordura corporal foi determinada por bioimpedância elétrica.

A pressão arterial (PA) foi avaliada no local de estudo com esfigmomanómetros oscilométricos validados (Medel Elite®, modelo 92125), com uma braçadeira adequada a cada criança, por profissionais não médicos trei-

nados. Foram realizadas três medições de pressão arterial a cada criança, no braço direito, com intervalos de cinco minutos entre medições, com a criança sentada, após cinco minutos de repouso. Foi considerada a média da segunda e terceira medição para análise.

Análises laboratoriais

As amostras de sangue venoso foram colhidas após um jejum mínimo de oito horas e foram analisadas para creatinina, cistatina C, ureia, ácido úrico, glicose, insulina, triglicéridos, colesterol total e colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL). Foi calculado o índice de insulinoresistência *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) pela razão entre o produto dos valores da insulina (IU/L) e glucose (mg/dL) e 405. A colheita de urina de 24 horas foi efetuada com um intervalo máximo de uma semana após a colheita de sangue, para doseamento da creatinina urinária. Todas as análises laboratoriais foram efetuadas no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar São João, no Porto.

A creatinina sérica foi avaliada pelo método de Jaffé compensado (Olympus AU 5400, Beckman-Coulter®, EUA), calibrado segundo parâmetros internacionais por espetrometria de massa com diluição isotópica.²⁵ A creatinina urinária foi doseada no mesmo analisador automático. A cistatina sérica foi avaliada por ensaio imunonefelométrico de partículas reforçadas (N Latex Cystatin C, Siemens®, Alemanha) com um limite de deteção de 0,05 mg/L. Foram usadas as seguintes fórmulas para estimar a TFG (TFGe) em mL/min/1,73 m²:

- Fórmula de Schwartz revista (Schwartz-R);²⁶
- Fórmula de Zappitelli combinada (Zappitelli-Comb).²⁷

As amostras de urina de 24 horas foram consideradas válidas e incluídas na análise sempre que o valor de creatinúria se situasse entre 11,3-28,0 mg/kg por dia (de acordo com valores de referência para idade e sexo).²⁸

Os pais das crianças receberam informação sobre os métodos corretos de colheita da amostra de urina de 24 horas e efetuaram registos do horário da colheita. Após a entrega da amostra, todos os pais foram questionados acerca das condições de colheita. Foram excluídas 13 amostras de urina por apresentarem valores de creatinina urinária considerados inadequados e duas amostras por se ter verificado serem amostras incompletas (volume urinário inferior a 300 mL). A *clearance* de creatinina de 24 horas foi calculada de acordo com a fórmula habitual e foi efetuada normalização para 1,73 m² de superfície corporal (em mL/min/1,73 m²). A área de superfície corporal foi determinada pela fórmula de Haycock.²⁹

Análise estatística

Foi efetuada análise estatística usando o programa IBM SPSS Statistics®, versão 20.0 (EUA). As diferenças de médias de variáveis contínuas entre grupos foram avaliadas com o teste t de Student. Foram calculados coeficientes de correlação de Pearson (r) para avaliar a associação entre marcadores de função renal e o z-score de IMC e a razão perímetro de cintura / altura. Foram usados modelos de regressão linear univariados e multivariados para identificar os determinantes de TFGe. Todos os testes estatísticos foram interpretados considerando um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram incluídas na presente análise 295 crianças (53% do sexo masculino) com uma idade média de 8,8 anos (DP 0,2 anos). As características gerais de todos os participantes e separadamente dos grupos sem excesso de peso (n = 157) e com excesso de peso (n = 138, dos quais 84 com excesso de peso e 58 com obesidade) são

apresentadas na Tabela 1. Não existiam diferenças significativas entre estes dois grupos na idade e distribuição por sexos. As crianças com excesso de peso apresentaram uma razão perímetro de cintura / altura e percentagem de massa gorda significativamente superior, bem como PA, triglicéridos, ácido úrico e insulinoresistência mais elevados. Verificou-se que 66% das crianças com excesso de peso / obesidade na presente avaliação já apresentavam excesso de peso / obesidade aos 4 anos. Todas as crianças apresentavam marcadores de função renal e TFGe com valores considerados normais. No entanto, o grupo excesso de peso apresentou valores significativamente superiores de creatinina ($0,45 \pm 0,06$ vs $0,43 \pm 0,06$, $p = 0,001$) e cistatina C ($0,68 \pm 0,07$ vs $0,64 \pm 0,06$, $p < 0,001$), bem como valores médios de TFGe (Zappitelli-Comb) significativamente inferiores (132 ± 15 vs 139 ± 15 , $p < 0,001$) (Tabela 2). Os valores médios de TFGe pela fórmula de Schwartz-R e pela *clearance* de creatinina 24 horas foram também inferiores no grupo com excesso de peso, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas (Tabela 2).

Tabela 1. Características gerais de todos os participantes e de acordo com a presença de excesso de peso*

	Todos n = 295	z-score de IMC (classificação OMS) ²⁴		p
		Sem excesso de peso n = 157	Excesso de peso / obesidade n = 138	
Idade (meses)	105 ± 3	105 ± 3	105 ± 3	0,189
Sexo masculino	157 (53%)	79 (52%)	78 (55%)	0,571
IMC (kg/m ²)	18,4 ± 3,2	16,0 ± 1,2	21,0 ± 2,5	< 0,001
z-score de IMC	0,95 ± 1,23	-0,02 ± 0,75	2,00 ± 0,66	< 0,001
Razão perímetro cintura / altura (cm/m)	48,6 ± 5,6	44,8 ± 2,5	52,8 ± 4,9	< 0,001
Massa gorda (%)	16,7 ± 10,4	10,6 ± 7,2	23,2 ± 9,3	< 0,001
Excesso de peso / obesidade aos 4 anos	100 (34%)	15 (10%)	85 (66%)	< 0,001
PAS (mmHg)	103,7 ± 8,6	101,1 ± 8,5	106,4 ± 7,9	< 0,001
PAD (mmHg)	64,9 ± 7,1	64,0 ± 6,9	65,9 ± 7,2	0,023
Colesterol total (mg/dL)	158,8 ± 25,8	156,3 ± 25,3	161,6 ± 26,3	0,082
Colesterol HDL (mg/dL)	53,6 ± 10,2	55,4 ± 10,7	53,0 ± 9,6	0,243
Triglicéridos (mg/dL)	58,3 ± 26,3	53,0 ± 19,9	64,0 ± 30,9	< 0,001
Glucose (mg/dL)	85,8 ± 5,4	85,6 ± 5,5	86,0 ± 5,3	0,477
Insulina (μU/mL)	6,8 ± 3,5	5,7 ± 2,5	8,0 ± 4,1	< 0,001
HOMA-IR	1,27 (0,96-1,73)	1,11 (0,82-1,36)	1,47 (1,13-2,04)	< 0,001
Ácido úrico (mg/dL)	3,64 ± 0,73	3,46 ± 0,64	3,84 ± 0,76	< 0,001

HOMA-IR - *homeostasis model assessment of insulin resistance*; IMC - índice de massa corporal; OMS - Organização Mundial de Saúde; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.
* Os valores são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (âmbito interquartil) ou n (%).

Foram identificadas correlações positivas significativas entre os valores de *z-score* de IMC e creatinina ($r = 0,18$, $p = 0,001$) e cistatina C ($r = 0,31$, $p < 0,001$) mas apenas da cistatina C com o perímetro de cintura / altura ($r = 0,26$, $p < 0,001$). A TFGe pela fórmula de Zappitelli-Comb apresentou uma correlação negativa com o *z-score* de IMC ($r = -0,24$, $p < 0,001$) e a razão perímetro de cintura / altura ($r = -0,17$, $p = 0,004$). A *clearance* de creatinina também se associou negativamente com as duas medidas de obesidade, mas os coeficientes de correlação encontrados foram mais fracos (*z-score* IMC: $r = -0,12$, $p = 0,039$; razão perímetro de cintura / altura: $r = -0,12$, $p = 0,042$) (Tabela 3).

Em análise univariada, a TFGe (Zappitelli-Comb) decresceu $3,02 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por DP de IMC e $0,48 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por cm/m da razão de perímetro da cintura / altura, $1,70 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por cada 20 mg/dL de

triglicéridos e $5,33 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por cada de 1 mg/dL de ácido úrico. Não se verificaram variações significativas com a pressão arterial sistólica ou diastólica, o colesterol total ou HDL, nem com o HOMA-IR. Para construção do modelo final multivariado foram incluídas todas as variáveis da análise univariada, que depois foram sendo retiradas sequencialmente. No modelo final de regressão linear multivariada foram identificados como determinantes cardiometabólicos independentes de TFGe, o *z-score* de IMC (decréscimo de $2,80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por DP), a glucose (decréscimo de $0,40 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por mg/dL), a insulina (aumento de $0,67 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por $\mu\text{U/mL}$) e o ácido úrico (decréscimo de $4,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$ por cada 1 mg/dL de ácido úrico) (Tabela 4).

Tabela 2. Marcadores de função renal e taxa de filtração glomerular estimada em todos os participantes e separadamente nos grupos não obesos e obesos*

	<i>z-score</i> de IMC (classificação OMS) ²⁴			p
	Todos n = 295	Sem excesso de peso n = 157	Excesso de peso / obesidade n = 138	
Creatinina sérica (mg/dL)	0,44 ± 0,06	0,43 ± 0,06	0,45 ± 0,06	0,001
Cistatina C sérica (mg/L)	0,66 ± 0,07	0,64 ± 0,06	0,68 ± 0,07	< 0,001
TFGe – Schwartz-R (mL/min/1,73 m ²)	128 ± 18	130 ± 19	126 ± 17	0,127
TFGe – Zappitelli-Comb (mL/min/1,73 m ²)	136 ± 16	139 ± 15	132 ± 15	< 0,001
Clearance de creatinina 24 horas (mL/min/1,73 m ²)	159 ± 33	162 ± 35	155 ± 30	0,065

IMC - índice de massa corporal; OMS - Organização Mundial de Saúde; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; TFGe – Schwartz-R - TFGe pela fórmula de Schwartz revista; TFGe – Zappitelli-Comb - TFGe pela fórmula de Zappitelli combinada.

* Os valores são apresentados como média ± desvio padrão.

Tabela 3. Correlação de marcadores de função renal e taxa de filtração glomerular estimada com medidas de obesidade (*z-score* de índice de massa corporal e razão perímetro de cintura / altura)*

	<i>z-score</i> IMC	Perímetro de cintura / altura (cm/m)
	Valor de r	Valor de r
Creatinina (mg/dL)	0,184 p = 0,001	0,080 p = 0,172
Cistatina C (mg/L)	0,310 p < 0,001	0,262 p < 0,001
TFGe Schwartz-R (mL/min/1,73m ²)	-0,055 p = 0,344	0,001 p = 0,992
TFGe Zappitelli-Comb (mL/min/1,73m ²)	-0,238 p < 0,001	-0,169 p = 0,004
Clearance de creatinina 24 horas (mL/min/1,73m ²)	-0,123 p = 0,039	-0,122 p = 0,042

IMC - índice de massa corporal; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; TFGe – Schwartz-R - TFGe pela fórmula de Schwartz revista; TFGe – Zappitelli-Comb - TFGe pela fórmula de Zappitelli combinada.

*Os valores apresentados são coeficientes de correlação de Pearson (r).

Discussão

No presente estudo realizado em crianças pré púberes, apesar de todas as crianças apresentarem função renal normal, foram identificadas correlações significativas entre função renal e medidas de obesidade (*z-score* de IMC e razão perímetro de cintura / altura), com a TFGe a diminuir significativamente com ambas. As crianças com excesso de peso ou obesidade apresentaram níveis significativamente superiores de creatinina e cistatina C e valores inferiores de TFGe.

A ocorrência de algum grau de lesão renal associada a obesidade ainda constitui uma questão controversa em crianças e continuam a surgir estudos com resultados contraditórios. Sabe-se que em fases iniciais de disfunção renal relacionada com a obesidade, ocorre uma adaptação fisiológica do rim ao aumento de massa corporal que se traduz num estado de hiperfiltração.³⁰ Assim, alguns autores documentam associações positivas entre medidas de obesidade e TFGe,¹⁷ mas noutros estudos não são encontradas diferenças na TFG entre crianças com e sem excesso de peso.^{20,21} No estudo presente, a utilização de uma amostra maior de crianças com e sem excesso de peso / obesidade e com uma

maior homogeneidade de idades pode ter contribuído para a capacidade de documentar esta associação. O facto de todas as crianças terem praticamente a mesma idade permite, de certa forma, ultrapassar o problema de grandes variações na filtração renal associadas a diferenças de composição corporal relacionadas com o crescimento. Esta questão constitui uma dificuldade em estudos com maior abrangência de faixas etárias. Outro dado que pode ser importante para explicar os resultados obtidos é o facto de a maioria das crianças com excesso de peso / obesidade nesta amostra (66%) já apresentar excesso de peso / obesidade aos 4 anos de idade. Isto pode significar que tempos mais longos de exposição impliquem fases mais avançadas de atingimento renal em consequência da obesidade ou que, pelo menos, as que diferenças nos marcadores de função renal se tornam mais evidentes e mensuráveis depois de períodos de exposição mais longos. Na verdade, outros estudos de coorte de base populacional com amostras grandes obtiveram resultados semelhantes, com menor função renal em crianças obesas.^{18,19} A emergência do uso clínico da cistatina C como marcador de função renal esperava-se que conseguisse superar algumas limitações das estimativas de função

Tabela 4. Determinantes cardiometabólicos independentes de taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Zappitelli combinada*

	TFGe – Zappitelli-Comb			
	MODELOS UNIVARIADOS β não ajustados (IC 95%)	P	MODELO MULTIVARIADO β ajustados (IC 95%)	P
z-score IMC (por desvio padrão)	-3,02 (-4,44 a -1,60)	< 0,001	-2,80 (-4,41 a -1,19)	0,001
Perímetro cintura / altura (por cm/m)	-0,48 (-0,79 a -0,16)	0,004	-	-
PAS (por mmHg)	-0,09 (-0,30 a 0,12)	0,419	-	-
PAD (por mmHg)	-0,02 (-0,27 a 0,24)	0,883	-	-
Colesterol total (por 20 mg/dL)	0,31 (-1,08 a 1,71)	0,657	-	-
Colesterol HDL (por 10 mg/dL)	1,22 (-0,54 a 2,99)	0,174	-	-
Triglicéridos (por 20 mg/dL)	-1,70 (-3,06 a -0,35)	0,014	-	-
Glucose (por 10 mg/dL)	-0,32 (-0,65 a 0,02)	0,062	-0,40 (-0,74 a -0,05)	0,023
Insulina (por μU/mL)	-0,09 (-0,61 a 0,42)	0,725	0,67 (0,07 a 1,26)	0,029
HOMA-IR (por 1 unidade)	-0,59 (-2,88 a 1,71)	0,616	-	-
Ácido úrico (por mg/dL)	-5,33 (-7,73 a -2,93)	< 0,001	-4,55 (-7,06 a -2,05)	< 0,001

IC - intervalo de confiança; IMC - índice de massa corporal; PAD - pressão arterial diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; HOMA-IR - *homeostasis model assessment of insulin resistance*; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; TFGe – Zappitelli-Comb - taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula de Zappitelli combinada.

* Os valores apresentados são coeficientes de regressão linear não ajustados e ajustados (β) e respetivos intervalos de confiança a 95%, estimados por regressão linear univariada e multivariada, respetivamente, com a TFG estimada pela fórmula de Zappitelli combinada como variável dependente. O modelo multivariado foi adicionalmente ajustado para idade e sexo.

renal baseadas exclusivamente na creatinina, sobretudo aumentando a sensibilidade clínica na deteção de fases iniciais de lesão renal. No entanto, estudos em adultos mostraram que os níveis de cistatina C podem estar aumentados em indivíduos obesos,^{31,32} havendo assim a possibilidade de os métodos baseados na cistatina C sobrestimarem lesão renal em indivíduos com IMC superior.³³ No entanto, em crianças, existem poucos estudos que avaliem cistatina C em relação com excesso de peso e obesidade, persistindo muitas dúvidas acerca da interpretação dos níveis deste marcador em relação com a composição corporal.³⁴ Os resultados deste estudo revelam que mesmo usando métodos de estimativa de TFG independentes da cistatina C, como a *clearance* da creatinina, parece de facto haver uma associação entre obesidade e função renal. Naturalmente, a única forma de esclarecer a interferência da composição corporal nos níveis de cistatina C passa pela comparação de medidas indiretas de estimativa de função renal que a incluem com determinações exatas da TFG por métodos exógenos. Nenhum estudo deste tipo foi ainda levado a cabo em populações pediátricas, mas um estudo em adultos mostrou que as fórmulas de estimativa de função renal que incluem creatinina e cistatina C em simultâneo podem ter vantagens.³⁵ Estes autores verificaram que, em comparação com um método exógeno de determinação da TFG, estas fórmulas combinadas apresentavam diferenças absolutas menores e menos viés, talvez pelo uso simultâneo dos dois marcadores conseguir atenuar a influência de eventuais determinantes não renais dos mesmos.³⁶ Além disto, alguns estudos prévios em crianças identificaram uma boa concordância da TFG estimada pela fórmula de Zappitelli combinada com métodos exógenos.^{36,37} Por este motivo, foi decidido usar esta fórmula nos modelos finais de regressão multivariada, tentando identificar determinantes independentes de função renal.

Neste estudo, os níveis de glucose e insulina e o ácido úrico foram determinantes de TFGe independentes do IMC. Existem poucos estudos em idade pediátrica tentando relacionar a função renal com marcadores de risco cardiovascular, mas parece existir evidência de que a acumulação de fatores de risco em crianças obesas,³⁴ nomeadamente o desenvolvimento de insulinoresistência e a consequente hiperinsulinemia, possa constituir um importante elo de ligação entre obesidade e lesão renal.^{10,11} Em linha com os achados do presente estudo, outros também realizados em idade pediátrica identificaram uma associação entre insulinoresistência e albuminúria e pior função renal.^{12,13} Existem também estudos em crianças com doença renal que documentam que, neste grupo de crianças, a dislipidemia se

associa a TFGe mais baixas, especialmente entre indivíduos com IMC mais elevados.¹⁶ No entanto, no presente estudo, embora os triglicéridos se tenham associado a TFGe na regressão univariada, esta associação deixou de ser significativa no modelo ajustado.

O facto da avaliação de função renal ter sido efetuada num único momento no tempo pode ser considerado uma limitação deste estudo, uma vez que é conhecido que ocorrem flutuações frequentes destes valores por influência de fatores externos (por exemplo alimentação e exercício físico). No entanto, considera-se que esta limitação possa ter sido, pelo menos parcialmente, ultrapassada pelo facto da função renal ter sido quantificada por diversos métodos. Outra limitação deste estudo foi, como já discutido, a ausência de um método exógeno que permitisse determinar com rigor a verdadeira TFGe e avaliar a exatidão das estimativas usadas. Este problema pode ter maior impacto quando se pretende comparar crianças com peso normal e crianças com excesso de peso, porque os métodos indiretos podem ser influenciados pela composição corporal. O desenho transversal da análise efetuada e ausência de dados seriados de avaliação da função renal ao longo do tempo, como seria desejável, é também uma limitação. No entanto, os autores consideram que a possibilidade de seguimento futuro destas crianças pode ajudar a compreender o verdadeiro impacto da obesidade na função renal a longo prazo.

Por outro lado, uma importante vantagem deste estudo reside no facto de ter sido usada uma amostra grande de crianças com excesso de peso e obesidade, em outros aspetos saudáveis, com informação muito completa relativamente a dados antropométricos, cardiovasculares e de função renal, permitindo uma análise exaustiva.

Os resultados do presente estudo permitem concluir que as crianças pré-púberes de 8-9 anos com excesso de peso e obesidade apresentam já uma diminuição significativa da TFGe, quando comparadas com crianças de peso normal da mesma idade. A associação da obesidade com diversos fatores de risco cardiovascular e com a diminuição da TFGe deve alertar para o facto das crianças com peso excessivo terem um risco elevado de eventos cardiovasculares e doença renal crónica. No entanto, uma vez que os resultados se referem a crianças muito jovens, deve sublinhar-se a importância da implementação precoce de medidas de combate à obesidade, que possam ainda reverter tendências e melhorar a qualidade de vida futura.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Este trabalho foi financiado por Fundos FEDER através do Programa Operacional Fatores de Competitividade – COMPETE (FCOMP-01-0124-FEDER-028751) e por Fundos Nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia no âmbito do projeto PTDC/DTP-PIC/0239/2012.

Proteção de Pessoas e Animais

O projeto ObiKid foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar São João, Porto e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e respeita a Declaração de Helsínquia e a legislação nacional em vigor. Foi obtido consentimento informado escrito de todos os pais das crianças participantes (ou seus representantes legais) e assentimento verbal de todas as crianças para participação neste estudo e recolha de amostras biológicas.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer a dedicação e trabalho de todos os membros da equipa Geração XXI.

Apresentações e Prémios

O presente trabalho foi apresentado sob a forma de comunicação oral no 15º Congresso Nacional de Pediatria, que decorreu em Albufeira, de 16 a 18 de Outubro de 2014, e recebeu o prémio de pediatria para estudos científicos.

Correspondência

Liane Correia-Costa
liane@med.up.pt

Recebido: 03/02/2015

Aceite: 08/06/2015

Referências

- Srinivasan SR, Bao W, Wattigney WA, Berenson GS. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 1996;45:235-40.
- Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs Jr DR, Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001;138:469-73.
- Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2011;365:1876-85.
- Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: Systematic review. *Int J Obes* 2011;35:891-8.
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37.
- Kalaitzidis RG, Siamopoulos KC. The role of obesity in kidney disease: Recent findings and potential mechanisms. *Int Urol Nephrol* 2011;43:771-84.
- Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-8.
- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73:19-33.
- Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, Mohn A. Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 2010;73:303-11.
- Marlais M, Coward RJ. Paediatrics, insulin resistance and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2014;30:1217-24.
- Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: Mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2006;26:232-44.
- Nguyen S, McCulloch C, Brakeman P, Portale A, Hsu CY. Being overweight modifies the association between cardiovascular risk factors and microalbuminuria in adolescents. *Pediatrics* 2008;121:37-45.
- Savino A, Pelliccia P, Giannini C, de Giorgis T, Cataldo I, Chiarelli F, et al. Implications for kidney disease in obese children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2011;26:749-58.
- Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2172-9.
- Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009;361:1639-50.
- Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;78:1154-63.
- Koulouridis E, Georgalidis K, Kostimpa I, Koulouridis I, Krokida A, Houliara D. Metabolic syndrome risk factors and estimated glomerular filtration rate among children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2010;25:491-8.
- Duzova A, Yalçinkaya F, Baskin E, Bakkaloglu A, Soylemezoglu O. Prevalence of hypertension and decreased glomerular filtration rate in obese children: Results of a population-based field study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:iv166-71.
- Soylemezoglu O, Duzova A, Yalçinkaya F, Arinsoy T,

- Süleymanlar G. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: A population-based survey in Turkey, the CREDIT-C study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:iii146-51.
20. Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, Torun E, Kuçukkoc M, Demir AD, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol* 2014;30:139-44.
21. Cindik N, Baskin E, Agras PI, Kinik ST, Turan M, Saatci U. Effect of obesity on inflammatory markers and renal functions. *Acta Paediatr* 2005;94:1732-7.
22. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children: A meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40:383-91.
23. Durão C, Severo M, Oliveira A, Moreira P, Guerra A, Barros H, et al. Evaluating the effect of energy-dense foods consumption on preschool children's body mass index: A prospective analysis from 2 to 4 years of age. *Eur J Nutr* 2015;54:835-43.
24. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 2007;85:660-7.
25. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
26. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-37.
27. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis* 2006;48:221-30.
28. Remer T, Neubert A, Maser-Gluth C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research. *Am J Clin Nutr* 2002;75:561-9.
29. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* 1978;93:62-6.
30. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278:F817-22.
31. Naour N, Fellahi S, Renucci J-F, Poitou C, Rouault C, Basdevant A, et al. Potential contribution of adipose tissue to elevated serum cystatin C in human obesity. *Obesity* 2009;17:2121-6.
32. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States. *Am J Med* 2008;121:341-8.
33. Vupputuri S, Fox CS, Coresh J, Woodward M, Muntner P. Differential estimation of CKD using creatinine- versus cystatin C-based estimating equations by category of body mass index. *Am J Kidney Dis* 2009;53:993-1001.
34. Codoñer-Franch P, Ballester-Asensio E, Martínez-Pons L, Vallecillo-Hernández J, Navarro-Ruiz A, del Valle-Pérez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol* 2011;26:301-7.
35. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M, et al. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1195-203.
36. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:552-60.
37. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frøkiaer J, Brøchner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children: Can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol* 2009;24:929-41.