



ARTIGO ORIGINAL

# Comparison of body composition and adipokine levels between thin and normal-weight prepubertal children<sup>☆</sup>



Jadwiga Ambroszkiewicz<sup>a,\*</sup>, Joanna Gajewska<sup>a</sup>, Katarzyna Szamotulska<sup>b</sup>, Grażyna Rowicka<sup>c</sup>, Witold Klemarczyk<sup>c</sup> e Magdalena Chetłchowska<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Mother and Child, Screening Department, Varsóvia, Polônia

<sup>b</sup> Institute of Mother and Child, Department of Epidemiology and Biostatistics, Varsóvia, Polônia

<sup>c</sup> Institute of Mother and Child, Department of Nutrition, Varsóvia, Polônia

Recebido em 24 de junho de 2016; aceito em 8 de novembro de 2016

## KEYWORDS

Leptin;  
Adiponectin;  
Body composition;  
Thinness;  
Children

## Abstract

**Objective:** Thinness can have substantial consequences for child development and health. Adipokines, including leptin and adiponectin, play a significant role in the regulation of important metabolic functions. The aim of this study was to investigate associations between body composition and serum leptin and adiponectin levels in thin and normal-weight children.

**Methods:** The authors examined 100 healthy prepubertal children, who were divided into two subgroups: thin ( $n=50$ ) and normal-weight children ( $n=50$ ). Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. Serum concentrations of adipokines were determined by immunoenzymatic assays.

**Results:** Thin children had a similar body height but significantly lower ( $p < 0.0001$ ) body weight, body mass index, fat mass, lean mass, and bone mineral content compared with normal-weight children. Serum concentrations of leptin were about 2-fold lower ( $p < 0.0001$ ) in thin vs. normal-weight subjects. Serum levels of total adiponectin, adiponectin multimers, and soluble leptin receptor (sOB-R) were similar in both groups. The leptin/soluble leptin receptor ratio and leptin/adiponectin ratios were lower ( $p < 0.0001$ ) in thin vs. normal-weight children. In both groups of children, it was found that body composition parameters were positively related with leptin but not with adiponectin levels. Additionally, bone mineral content was positively related with body mass index, fat mass, lean mass, and leptin level in thin and normal-weight children.

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.11.004>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, Chetłchowska M. Comparison of body composition and adipokine levels between thin and normal-weight prepubertal children. J Pediatr (Rio J). 2017;93:428–35.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jagoda.ambroszkiewicz@imid.med.pl](mailto:jagoda.ambroszkiewicz@imid.med.pl) (J. Ambroszkiewicz).

**PALAVRAS-CHAVE**

Leptina;  
Adiponectina;  
Composição corporal;  
Magreza;  
Crianças

**Conclusions:** Prepubertal thin children have disturbances in body composition and adipokine profile. Early recognition of thinness and determination of body composition parameters and adipokine levels can be useful in medical and nutritional care of thin children for the optimization of bone mineral accrual.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Comparação da composição corporal e dos níveis de adipocina entre crianças pré-púberes magras e com peso normal

#### Resumo

**Objetivo:** A magreza pode ter consequências substanciais para o desenvolvimento e a saúde das crianças. As adipocinas, inclusive a leptina e a adiponectina, desempenham um papel significativo na regulação de importantes funções metabólicas. O objetivo do estudo foi investigar as associações entre a composição corporal e os níveis séricos de leptina e adiponectina em crianças magras e com peso normal.

**Métodos:** Examinamos 100 crianças pré-púberes saudáveis, divididas em dois subgrupos: crianças magras (n=50) e com peso normal (n=50). A composição corporal foi avaliada pelo método de absorciometria de dupla energia de raios X. As concentrações séricas das adipocinas foram determinadas por ensaios imunoenzimáticos.

**Resultados:** As crianças magras apresentaram altura semelhante, porém peso corporal ( $p < 0,0001$ ), índice de massa corporal (IMC), massa gorda, massa magra e conteúdo mineral ósseo (CMO) significativamente menores em comparação com crianças com peso normal. As concentrações séricas de leptina foram aproximadamente duas vezes mais baixas ( $p < 0,0001$ ) em indivíduos magros do que em crianças com peso normal. Os níveis séricos de adiponectina total, multímeros de adiponectina e receptor de leptina solúvel (sOB-R) foram semelhantes em ambos os grupos. Os índices de leptina/sOB-R e leptina/adiponectina foram inferiores ( $p < 0,0001$ ) em crianças magras do que crianças com peso normal. Em ambos os grupos de crianças descobrimos que os parâmetros de composição corporal estavam positivamente relacionados à leptina, porém não aos níveis de adiponectina. Além disso, observamos que o CMO estava positivamente relacionado ao IMC, à massa gorda, à massa magra e ao nível de leptina em crianças magras e com peso normal.

**Conclusões:** As crianças pré-púberes magras têm alterações na composição corporal e no perfil de adipocinas. O reconhecimento precoce da magreza e a determinação dos parâmetros de composição corporal e dos níveis de adipocina podem ser úteis no cuidado médico e nutricional de crianças magras para aprimoramento do acúmulo mineral ósseo.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

É amplamente reconhecido que o sobrepeso e a obesidade na infância devem ser monitorados de perto por motivos de política de saúde pública.<sup>1</sup> Contudo, há pouca investigação que examine a prevalência da magreza na primeira infância, apesar das possíveis consequências negativas para a saúde e o desenvolvimento ao longo da vida. O índice mais amplamente estudado de situação nutricional em adultos é o índice de massa corporal (IMC). Contudo, a magreza não significa o mesmo em adultos e crianças. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a magreza como IMC abaixo do quinto percentil dos valores de referência para crianças com peso normal. Cole et al.<sup>2</sup> propuseram uma nova definição gradual de magreza na infância e adolescência, com base nos dados internacionais agrupados do IMC e associados aos pontos de corte para adultos recomendados pela OMS. Esses cortes do

IMC internacional possibilitam as distinções entre diferentes graus de magreza: grau 1 (17 a < 18,5 – magreza leve), grau 1 (16 a < 17 – magreza moderada) e grau 3 (< 16 – magreza grave).

Na literatura, há muitos estudos que apresentam a prevalência da magreza na infância, inclusive magreza grave, em países de baixa renda.<sup>3,4</sup> A magreza também foi observada em 7-11% das crianças japonesas e 5-6% das crianças australianas com maior proporção em meninas do que meninos.<sup>5,6</sup> Em países desenvolvidos europeus, a magreza foi relatada com variação de 4,8% a 11,9% em meninas e 3,1% a 9% em meninos, porém essa prevalência difere por idade, sexo e região.<sup>7,8</sup> Na Polônia, a depender do padrão usado, a prevalência da magreza foi diagnosticada em 6-8% dos meninos e 9-11% das meninas.<sup>9</sup>

É importante observar que não apenas o peso corporal ideal, mas também a composição corporal, inclusive a

massa óssea, massa magra e massa gorda, são relevantes para o desenvolvimento e a vida saudável da criança.<sup>10</sup> As mudanças na composição corporal, principalmente na massa gorda e em sua distribuição, estão associadas a alterações na secreção de adipocinas pelo tecido adiposo. Entre as adipocinas, a leptina e a adiponectina são de particular interesse devido às suas funções biológicas opostas e sua associação ao peso corporal. A leptina é um hormônio derivado do adipócito, que desempenha um papel não apenas na regulação do apetite, da capacidade reprodutora e do consumo de energia, mas também no metabolismo ósseo por meio de sua ação parácrina ou autócrina em vários sistemas. Os estudos clínicos têm mostrado que a concentração sérica de leptina é proporcional ao peso corporal total e à massa gorda. Os autores relataram níveis séricos elevados de leptina na obesidade e reduzidos em condições de baixo peso corporal.<sup>11</sup> A leptina interage diretamente com o receptor de leptina (OB-R), que, em humanos, existe em quatro isoformas conhecidas com diferentes domínios citoplasmáticos C-terminais. O receptor de leptina solúvel (sOB-R) representa a principal atividade de ligação de leptina no sangue humano, regula os níveis de leptina, liga leptina livre na circulação e impede a degradação e depuração hormonal.<sup>12</sup> A adiponectina é outra adipocina biologicamente ativa expressa por adipócitos maduros. Estruturalmente, a adipocina pertence à superfamília dos colágenos. Suas subunidades monoméricas, constituídas de um domínio globular C-terminal, são oligomerizadas em trímeros que são ainda mais associados por meio de ligações dissulfeto com domínio de colágeno para formar complexos poliméricos de uma estrutura maior (hexâmeros). Em soro, a adiponectina circula em adiponectina de alto peso molecular (APM), de peso molecular médio (PMM) e baixo peso molecular (BPM). A adiponectina de APM parece ser uma forma ativa e o índice de adiponectina de APM/total é um melhor indicador de alterações metabólicas do que a adiponectina total.<sup>13</sup> A adiponectina desempenha um papel em muitos processos fisiológicos, inclusive o metabolismo de carboidratos e ácidos graxos, resistência à insulina, inflamação e metabolismo ósseo. Estudos mostram que os níveis séricos da adiponectina estão inversamente relacionados ao IMC, à massa gorda e à densidade mineral óssea em crianças e adultos.<sup>14</sup>

Até o momento, estudos relacionados à composição corporal e aos níveis de adipocina focam principalmente em pacientes obesos. Os autores relataram hiperleptinemia e hipoadiponectinemia em associação com o aumento na resistência à insulina, diabetes e síndrome metabólica nesses indivíduos.<sup>15-17</sup> Até agora, houve relatos limitados sobre a composição corporal e os níveis séricos da adipocina em indivíduos magros, principalmente em crianças pré-púberes. Trata-se de um problema importante, pois a prevalência da magreza entre as crianças, principalmente nas meninas, aumentou, de acordo com os dados de vários países.

O objetivo do presente estudo foi a) examinar as diferenças na composição corporal e nos níveis de adipocina entre crianças pré-púberes magras e com peso e b) investigar a possível associação entre os parâmetros bioquímicos e antropométricos nesses grupos de crianças.

## Métodos

O estudo incluiu 100 crianças entre 5 e 10 anos recrutadas entre janeiro de 2014 e novembro de 2015 de um grupo de pacientes consecutivos que buscaram aconselhamento nutricional no Departamento de Nutrição do Instituto Mãe e Filho em Varsóvia. As crianças elegíveis para participar do estudo estavam, em geral, saudáveis, bem alimentadas, sem doenças endócrinas ou síndromes genéticas, sem doenças que pudessem afetar a situação nutricional, o crescimento e o desenvolvimento púbere e não necessitavam de ingestão constante de medicamentos. Todas as crianças residiam em uma área urbana em famílias com boa situação econômica e continuaram em dieta mista. O estágio puberal foi avaliado de acordo com a escala de Tanner. As crianças classificadas como estágio 1 de Tanner foram incluídas neste estudo, porém os indivíduos que apresentaram desenvolvimento púbere foram excluídos. De acordo com os pontos de corte do IMC internacional de Cole, os indivíduos foram divididos em dois grupos: crianças magras ( $n = 50$ ) e crianças com peso normal ( $n = 50$ ).

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Materno-Infantil. O consentimento informado escrito foi obtido de todos os pais das crianças antes de sua participação no estudo.

Foram feitas as medições antropométricas, como altura e peso corporal. A altura foi medida com um estadiômetro e registrada com uma precisão de 0,1 cm e o peso corporal foi avaliado sem roupa com uma balança calibrada para o mais próximo de 0,1 kg. O IMC foi calculado como peso corporal (kg) dividido pela altura ao quadrado ( $m^2$ ). A composição corporal (massa gorda – MG, massa magra – MM, conteúdo mineral ósseo – CMO) foi medida por absorciometria de raios X de dupla energia (DXA) com o sistema Lunar Prodigy com versão pediátrica do *software* 9.30.044 (General Electric Healthcare, WI, EUA). Todas as crianças foram medidas por uma equipe treinada com os mesmos equipamentos, com as técnicas de posicionamento padrão.

As amostras de sangue venoso foram coletadas entre 8h e 10h, após jejum noturno e centrifugadas a 1.000  $xg$  por 10 minutos a 4°C. As amostras séricas foram armazenadas a –20°C até o ensaio bioquímico, porém por não mais de dois meses. Determinamos as concentrações de leptina e receptor de leptina solúvel (sOB-R) com os kits Elisa (DRG Diagnostics, Marburg, Alemanha). As variações intra-ensaio (coeficiente de variação, %CV) foram 5,95% e 7,10% para leptina e sOB-R, respectivamente. Os CVs interensaio foram 8,66% e 6,21% para leptina e sOB-R, respectivamente. Os níveis séricos de adiponectina total e seus multímeros foram determinados com o kit Elisa da Alpco (Salem, NH, EUA). Esse ensaio é projetado para a determinação quantitativa da adiponectina total, bem como adiponectina de alto peso molecular (APM), peso molecular médio (PMM), baixo peso molecular (BPM). Os multímeros de adiponectina foram medidos de forma seletiva após pré-tratamento da amostra com duas proteases que digeriram especificamente as formas triméricas ou formas hexaméricas ou triméricas. Com esse método, a adiponectina total e de APM foram determinadas diretamente, porém a adiponectina de PMM foi calculada subtraindo a concentração de

**Tabela 1** Características das crianças e a antropometria

	Crianças magras n = 50	Crianças com peso normal n = 50	valor de p
<i>Características no início da vida</i>			
Sexo da criança (masculino/feminino)	25/25	26/24	0,841
Peso ao nascer (g) <sup>a</sup>	3.123 ± 569	3.316 ± 652	0,160
Idade materna (anos) <sup>b</sup>	30 (27-32)	29 (25-31)	0,134
Idade gestacional (semanas) <sup>b</sup>	40 (38-40)	40 (38-40)	0,663
Índice de Apgar <sup>b</sup>	10 (9-10)	10 (10-10)	0,113
<i>Características da criança na consulta</i>			
Idade (anos) <sup>b</sup>	6,9 (6,0-8,0)	6,9 (5,1-8,9)	0,614
Peso corporal (kg) <sup>a</sup>	19,8 ± 4,6	24,7 ± 6,5	< 0,001
Altura (cm) <sup>a</sup>	120,3 ± 11,7	123,3 ± 12,3	0,215
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	13,5 ± 0,6	16,0 ± 1,5	< 0,001
Escore z de IMC <sup>b</sup>	-1,29 (-1,43 a -1,10)	-0,12 (-0,56-0,28)	< 0,001
Massa gorda (%) <sup>a</sup>	18,3 ± 6,3	21,3 ± 6,4	0,021
Massa gorda (kg) <sup>a</sup>	3,16 ± 1,12	5,21 ± 2,72	< 0,001
Massa magra (kg) <sup>a</sup>	14,7 ± 4,4	18,2 ± 4,1	< 0,001
CMO total (kg) <sup>a</sup>	0,63 ± 0,24	0,84 ± 0,24	< 0,001
CMO da coluna (kg) <sup>a</sup>	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,02	< 0,001
MG/MM <sup>a</sup>	0,23 ± 0,10	0,28 ± 0,11	0,018

Os dados são analisados com o teste *t* de Student<sup>a</sup> ou o teste de Mann-Whitney<sup>b</sup> e apresentados como valores médios<sup>a</sup> ± DP, medianas<sup>b</sup> e intervalos interquartis (percentis 25-75).

CMO, conteúdo mineral ósseo; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MM, massa magra.

APM da concentração de adiponectina de PMM + APM combinada e a adiponectina de BPM subtraindo a concentração de PMM + APM combinada da adiponectina total. Nesse ensaio, o limite de detecção foi de 0,019 ng/mL, os CVs intraensaio foram 5,4% para adiponectina total e 5,0% para adiponectina de APM e as variações interensaio foram 5,0% e 5,7% para adiponectina total e de APM, respectivamente.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente com o *software* SPSS, versão 23.0 (IBM SPSS, Estatística para Windows, NY, EUA). Todas as variáveis foram testadas para normalidade com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados são apresentados como médias ± desvio padrão (DP) para dados distribuídos normalmente ou medianas e intervalos interquartis (percentis 25 a 75) para distribuição assimétrica. As diferenças entre os grupos foram avaliadas com o teste *t* de Student ou o teste U de Mann-Whitney, conforme adequado. As diferenças nos parâmetros antropométricos e bioquímicos entre as crianças com grau de magreza 1, 2 e 3 foram avaliadas pelo teste exato de Jonckheere-Tendra (valor de *p* para tendência). Fizemos análises de regressão multivariada, o CMO, a leptina (expressa como  $1n - \log$ aritmo natural) e a adiponectina como variáveis dependentes e os parâmetros antropométricos e bioquímicos selecionados como variáveis independentes (modelos separados ajustados para idade e sexo) em grupos de crianças magras e com peso normal. Um valor de *p* inferior a 0,05 foi considerado significativo em todas as análises.

## Resultados

Os dados sobre a característica das crianças e a antropometria são apresentados na [tabela 1](#). As crianças em nosso estudo estavam, em geral, saudáveis. Não houve diferença

nas características iniciais de vida, como idade materna, idade gestacional ou índice de Apgar. As crianças magras apresentaram peso ao nascer ligeiramente menor do que as crianças com peso normal, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. As crianças magras não diferiram em idade, sexo ou estatura em comparação com as crianças com peso normal. Contudo, os indivíduos magros apresentaram peso corporal, IMC, massa gorda e massa magra significativamente menores ( $p < 0,001$ ). Os valores medianos do CMO total e do CMO da coluna apresentaram redução ( $p < 0,001$ ) no grupo de crianças magras em comparação com o grupo de crianças com peso normal. Além disso, o índice de massa gorda (MG)/massa magra (MM) também foi menor ( $p < 0,05$ ) em indivíduos magros.

Com relação aos níveis de adipocina, constatamos um nível sérico de leptina duas vezes mais baixo do que nos pares com peso normal ([tabela 2](#)). Nos dois grupos estudados, não houve diferenças nas concentrações totais de adiponectina e em seus múltiplos (APM, PMM e BPM), bem como no receptor de leptina solúvel. Além disso, o percentual de adiponectina de APM/adiponectina total foi comparável em crianças magras e com peso normal. Assim, os índices de leptina/sOB-R e leptina/adiponectina total foram significativamente menores ( $p < 0,0001$ ) nas crianças magras.

De acordo com os pontos de corte de Cole, classificamos as crianças magras em três subgrupos: grau 1 (74%), grau 2 (20%) e grau 3 (6%). Observamos diferenças significativas no peso ( $p < 0,01$ ), IMC ( $p < 0,001$ ), escore z de IMC ( $p < 0,001$ ), CMO ( $p < 0,05$ ), massa magra ( $p = 0,056$ ), CMO da coluna ( $p = 0,054$ ) entre os subgrupos (grau 1 a 3) de crianças magras ([tabela 3](#)).

Nas análises de regressão multivariada, o CMO foi significativamente correlacionado ao IMC ( $p < 0,01$ ), massa magra

**Tabela 2** Concentrações séricas de adipocinas em grupos de crianças magras e com peso normal

	Crianças magras n = 50	Crianças com peso normal n = 50	valor de p
Leptina (ng/mL) <sup>b</sup>	1,33 (0,65-1,62)	3,06 (1,60-5,18)	< 0,001
sOB-R (ng/ml) <sup>a</sup>	44,69 ± 13,88	45,47 ± 14,62	0,786
Adiponectina total (ng/mL) <sup>a</sup>	8,24 ± 2,21	8,46 ± 2,47	0,647
Adiponectina de APM (ng/mL) <sup>a</sup>	4,81 ± 1,42	5,05 ± 1,97	0,486
Adiponectina de PMM (ng/mL) <sup>a</sup>	1,74 ± 1,01	2,00 ± 1,21	0,239
Adiponectina de BPM (ng/mL) <sup>a</sup>	1,51 ± 0,84	1,33 ± 0,96	0,320
Leptina/sOB-R <sup>b</sup>	0,03 (0,02-0,04)	0,08 (0,03-0,14)	< 0,001
Leptina/adiponectina <sup>b</sup>	0,15 (0,07-0,24)	0,39 (0,19-0,61)	< 0,001
APM /adiponectina total (%) <sup>a</sup>	58,25 ± 9,74	58,52 ± 11,92	0,903

Os dados são analisados com o teste *t* de Student<sup>a</sup> ou o teste de Mann-Whitney<sup>b</sup> e apresentados como valores médios<sup>a</sup> ± DP, medianas<sup>b</sup> e intervalos interquartis (percentis 25-75).

APM, alto peso molecular; BPM, baixo peso molecular; PMM, peso molecular médio; sOB-R, receptor de leptina solúvel.

( $p < 0,001$ ), leptina ( $p < 0,001$ ) receptor de leptina ( $p < 0,05$ ) em crianças magras e com IMC ( $p < 0,01$ ), massa gorda ( $p < 0,001$ ), massa magra ( $p < 0,001$ ) e leptina ( $p = 0,05$ ) em indivíduos com peso normal (tabela 4). O nível sérico de leptina foi altamente correlacionado ao IMC ( $p < 0,001$ ) e CMO da coluna ( $p < 0,001$ ) em indivíduos magros, ao passo que no grupo de crianças com peso normal encontramos uma relação entre a leptina e o IMC ( $p < 0,01$ ), massa gorda ( $p < 0,01$ ) e CMO ( $p = 0,05$ ). Não observamos correlações

entre os níveis séricos de adiponectina e os parâmetros de composição corporal em ambos os grupos de crianças.

## Discussão

Ambos os extremos do espectro de peso, de obesidade a peso abaixo da média, poderão ter graves consequências sobre a saúde das pessoas. Estudos em pacientes obesos e, no lado

**Tabela 3** Comparação dos parâmetros antropométricos e bioquímicos nos subgrupos de crianças magras (grau 1, 2 e 3)

	Grau 1 de magreza (n = 37)	Grau 2 de magreza (n = 10)	Grau 3 de magreza (n = 3)	valor de p
Idade (anos)	7,2 ± 1,7	6,7 ± 1,9	7,3 ± 1,7	0,546
Peso ao nascer (g)	3130 ± 623	3102 ± 219	3103 ± 780	0,815
Peso (kg)	20,5 ± 4,8	18,0 ± 3,4	16,4 ± 1,4	0,010
Altura (cm)	121,4 ± 12,4	117,1 ± 10,4	117,0 ± 3,0	0,224
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	13,8 ± 0,4	12,9 ± 0,2	12,0 ± 0,4	< 0,001
Escore z de IMC	-1,1 (-1,2 a -1,1)	-1,7 (-1,8 a -1,3)	-1,8 (-2,2 a -2,2)	< 0,001
Massa gorda (kg)	3,25 ± 1,14	2,95 ± 1,17	2,85 ± 0,96	0,328
Massa gorda (%)	17,9 ± 6,1	19,6 ± 6,5	19,0 ± 6,0	0,412
Massa magra (kg)	15,38 ± 4,54	12,83 ± 3,16	12,70 ± 4,40	0,056
Índice de massa gorda/magra	0,23 ± 0,10	0,24 ± 0,10	0,25 ± 0,13	0,406
CMO (kg)	0,674 ± 0,259	0,529 ± 0,159	0,505 ± 0,162	0,048
CMO da coluna (kg)	0,56 ± 0,19	0,47 ± 0,12	0,41 ± 0,11	0,054
Leptina (ng/mL)	1,35 (0,64-1,60)	1,21 (0,64-1,99)	0,66 (0,59-0,60)	0,798
sOB-R (ng/mL)	45,3 ± 14,4	45,1 ± 13,4	36,2 ± 8,6	0,606
Leptina/sOB-R	0,026 (0,017-0,039)	0,027 (0,014-0,047)	0,022 (0,018-0,035)	0,999
Adiponectina (ng/mL)	8,21 ± 2,19	8,77 ± 2,27	6,87 ± 2,27	0,896
APM (ng/mL)	4,87 ± 1,46	4,80 ± 1,33	4,20 ± 1,51	0,841
Leptina/adiponectina	0,16 (0,06-0,24)	0,12 (0,07-0,26)	0,10 (0,07-0,07)	0,791
APM/adiponectina (%)	59,0 ± 10,6	54,7 ± 6,9	60,8 ± 2,8	0,558

Os dados são analisados com o teste exato de Jonckheere-Terpstra (*p* para tendência) e apresentados como valores médios ± DP ou medianas e intervalos interquartis (percentis 25-75) de acordo com as tabelas anteriores.

APM, adiponectina de alto peso molecular; CMO, conteúdo mineral ósseo; IMC, índice de massa corporal; sOB-R, receptor de leptina solúvel.

**Tabela 4** Regressão multivariada com CMO, leptina e adiponectina total, as variáveis dependentes e os parâmetros antropométricos e bioquímicos são selecionados com as variáveis independentes (modelos separados ajustados para idade e sexo)

Variáveis independentes	Crianças magras			Crianças com peso normal		
	$\beta$	IC de 95% para $\beta$	p	B	IC de 95% para $\beta$	p
<i>BMC</i>						
IMC	0,127	0,043; 0,212	0,004	0,036	0,011; 0,062	0,006
Massa gorda	0,034	-0,095; 0,028	0,279	0,028	0,013; 0,044	0,001
Massa magra	0,054	0,047; 0,060	< 0,001	0,047	0,036; 0,058	0,001
Leptina	0,103	0,057; 0,149	< 0,001	0,012	-0,7001; 0,024	0,050
sOB-R	0,005	0,002; 0,009	0,042	-0,001	-0,004; 0,002	0,705
Adiponectina total	-0,006	-0,032; 0,020	0,665	0,006	-0,010; 0,022	0,462
Adiponectina de APM	-0,018	-0,058; 0,023	0,379	0,007	-0,014; 0,029	0,506
Leptina/sOB-R	5,106	2,892; 7,321	< 0,001	0,286	-0,070; 0,642	0,113
Leptina/ Adiponectina total	0,864	0,494; 1,233	< 0,001	0,111	-0,001; 0,223	0,051
Adiponectina de APM/total	-0,001	-0,007; 0,005	0,648	0,001	-0,003; 0,004	0,637
<i>Leptina</i>						
IMC	0,170	-0,204; 0,544	0,365	0,280	0,180; 0,452	0,002
Massa gorda	-0,165	-0,416; 0,086	0,192	0,175	0,064; 0,285	0,003
CMO da coluna	28,212	13,166; 43,258	<0,001	16,341	-2,719; 35,400	0,091
<i>Adiponectina total</i>						
IMC	0,056	0,992; 1,103	0,915	-0,156	-0,660; 0,347	0,535
Massa gorda	0,085	-0,624; 0,795	0,809	0,104	-0,217; 0,424	0,517
CMO	-0,728	-4,090; 2,634	0,665	1,989	-3,412; 7,391	0,462
CMO da coluna	-23,745	-71,028; 23,537	0,317	8,046	-43,927; 60,019	0,757

APM, adiponectina de alto peso molecular; CMO, conteúdo mineral ósseo; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corporal; sOB-R, receptor de leptina solúvel; a leptina é expressa como  $1n - \log$ aritmo natural.

extremo do espectro do peso, pacientes com anorexia nervosa mostraram associações entre a composição corporal e a condição óssea.<sup>18,19</sup> Em adultos, o baixo peso corporal é estabelecido como uma variável preditora de baixo conteúdo mineral ósseo e fator de risco para fraturas. Há apenas poucos relatos que avaliam a composição corporal em crianças magras saudáveis.<sup>20-22</sup>

No presente estudo, observamos diferenças na composição corporal com relação à menor massa gorda, massa magra e o índice de massa gorda/massa magra em crianças magras em comparação aos pares com peso normal. Semelhante a nossos resultados, um estudo clínico conduzido na Austrália demonstrou que as crianças magras em idade escolar tinham menos músculos, eram mais fracas e menos ativas do que seus pares com peso normal.<sup>20</sup> Esses autores sugeriram que essas crianças poderão ter vários problemas significativos de saúde, inclusive menor massa esquelética e maior risco de osteoporose na vida adulta. Em nossos indivíduos magros, encontramos menores valores medianos de CMO total, bem como CMO da coluna em comparação com as crianças com peso normal. Nesse grupo de crianças, o CMO esteve positivamente correlacionado com o IMC, a massa magra, o nível sérico de leptina, o nível sérico de sOB-R, o índice de leptina/sOB-R e o índice de leptina/adiponectina total. Além disso, Pietrobelli et al.<sup>21</sup> relataram que a massa gorda e a massa magra estiveram associadas de forma independente ao conteúdo mineral ósseo em crianças e adolescentes. Vaitkeviciute et al.,<sup>22</sup> em um grupo de meninos com peso abaixo da média, observaram massa corporal, massa gorda e massa magra e

CMO significativamente menores em comparação com os meninos com peso normal. Esses autores sugerem que a magreza na infância indicou uma maior chance de menor densidade mineral óssea no futuro. Nossos resultados, bem como as observações de outros estudos, corroboram a hipótese de que, em crianças magras, há alterações na composição corporal e uma associação próxima entre a composição corporal e a densidade mineral óssea. Além disso, o estado ósseo durante a infância pode ser um forte preditor de estado ósseo na vida adulta jovem, momento em que o pico de massa óssea é atingido.

Avanços recentes de estudos básicos e clínicos confirmam a importância das adipocinas em vários processos metabólicos.<sup>23</sup> Dentre eles, a leptina e a adiponectina são hormônios únicos, pois seus níveis refletem o grau de acúmulo de gordura e parecem ser mediadores pleiotrópicos. Mudanças nos níveis de adipocina também regulam o metabolismo ósseo. Vários estudos mostram a dinâmica secretória da leptina e adiponectina no espectro do peso e os autores concluíram que o perfil das adipocinas em indivíduos magros e obesos é diferente.<sup>11,24</sup>

Há poucos relatos sobre os níveis de adipocina em indivíduos magros saudáveis. Ebert et al.<sup>25</sup> observaram níveis séricos de adiponectina e resistina significativamente maiores e menores concentrações de leptina em adultos magros saudáveis em comparação com indivíduos com sobrepeso/obesos. Contudo, Moscovitch et al.<sup>26</sup> relataram níveis comparáveis de adiponectina em indivíduos magros e com sobrepeso. Esses resultados corroboram o conceito de que várias adipocinas podem ser reguladas de maneira diferente

em adultos magros, em comparação com indivíduos com sobrepeso ou obesos e pacientes com distúrbios alimentares. Até agora, em crianças magras pré-púberes, a avaliação das adipocinas séricas e suas inter-relações com a composição corporal não foi feita em detalhes. Há poucos estudos sobre os multímeros de adiponectina.

Em um grupo de crianças magras, observamos níveis séricos de leptina significativamente menores em crianças com peso normal e concentrações semelhantes de adiponectina total, bem como multímeros de adiponectina em ambos os grupos de crianças. Assim, os índices de leptina/receptor de leptina e leptina/adiponectina foram significativamente menores em indivíduos magros. Da mesma forma, Martos-Moreno et al.<sup>27</sup> constataram concentrações de leptina e valores comparáveis de adiponectina total e adiponectina de APM significativamente menores em crianças pré-púberes espanholas do que em crianças do grupo de controle. Além disso, Murdolo et al.,<sup>28</sup> ao analisar crianças pré-púberes italianas, observaram que os níveis de leptina aumentaram progressivamente de crianças magras para as com sobrepeso. Além disso, os autores relataram concentrações comparáveis de adiponectina total em indivíduos magros e obesos, mas também uma tendência de redução dos níveis de adiponectina de APM em indivíduos obesos. Eles sugeriram que o índice de leptina e leptina/adiponectina de APM diferiu entre os indivíduos magros e com sobrepeso, que apresentaram adiposidade significativamente maior. Esses estudos, bem como nosso trabalho, mostraram que os perfis de adipocina eram diferentes em crianças com vários IMCs. Notavelmente, a leptina, em vez da adiponectina, surge como um indicador do grau de adiposidade na população magra jovem.

Como esperado, mostramos uma associação positiva significativa entre os níveis séricos de leptina e os parâmetros antropométricos em crianças magras e com peso normal. Contudo, não observamos correlações entre os níveis de adiponectina e os parâmetros de composição corporal em ambos os grupos de crianças. Outros pesquisadores também encontraram correlações positivas entre os níveis de leptina e os parâmetros de composição corporal em adultos e crianças e sugeriram uma forte associação da massa gorda com a leptina em todas as idades, o que é compatível com o conceito de que a leptina age como um sinal de adiposidade.<sup>29</sup>

Alguns estudos relataram que várias características no início da vida, como peso ao nascer, idade gestacional e idade materna ao nascer, podem estar associadas com o peso e o risco de magreza.<sup>8,30</sup> Em nosso grupo de crianças do estudo, não houve diferenças significativas no peso ao nascer, índice de Apgar, idade gestacional ou idade materna no nascimento. Nossas crianças magras estavam saudáveis sem desnutrição ou distúrbios alimentares e quase 75% foram classificadas com magreza leve.

Nosso estudo tinha algumas possíveis limitações. Primeiro, nosso tamanho da amostra foi relativamente pequeno (principalmente após dividir os participantes em subgrupos de acordo com os graus de magreza), que não tem poder suficiente para detectar associações moderadas com relevância estatística. Contudo, o grupo de estudo foi homogêneo; todas as crianças eram brancas, comparáveis em idade e sexo e moravam em uma área urbana. Segundo, havia poucos

dados detalhados sobre a atividade nutricional e física das crianças estudadas, porém essas crianças eram saudáveis, sem distúrbios alimentares e continuaram em uma dieta tradicional mista. Terceiro, detectamos apenas concentrações de leptina e adiponectina e não medimos outras adipocinas; contudo, planejamos determinar a resistina, visfatina e apelina em crianças magras. Além disso, determinados não apenas as concentrações totais de adiponectina, mas também os multímeros de adiponectina de APM, PMM e BPM.

Em conclusão, nossos achados demonstram que, desde a idade pré-púbere, a magreza mostra uma composição corporal e um padrão de adipocinas diferentes, com grandes diferenças nos níveis de leptina. Uma queda no CMO pode estar associada a menores níveis séricos de leptina e proporções de leptina/adiponectina em crianças magras. O reconhecimento precoce do peso abaixo da média e do sobrepeso na juventude e o monitoramento das consequências sobre o metabolismo ósseo são importantes no aprimoramento do acúmulo mineral óssea e na prevenção de perda óssea. Sugerimos que o monitoramento da composição corporal e dos níveis de adipocina possa ser útil nos cuidados médicos e nutricionais de crianças magras para prevenir riscos à saúde e reduzir algumas doenças na vida adulta.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

À equipe do Departamento de Clínica Médica, Endocrinologia e Diabetologia do Hospital das Clínicas Central do Ministério do Interior em Varsóvia por sua ajuda nas medições DXA.

## Referências

1. de Onis M. Preventing childhood overweight and obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:105–7.
2. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ*. 2007;335:194.
3. Monyeki MA, Awotidebe A, Strydom GL, de Ridder JH, Mamabolo RL, Kemper HC. The challenges of underweight and overweight in South African children: are we winning or losing the battle. A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:1156–73.
4. Poh BK, Wong JE, Norimah AK, Deurenberg P. Differences in body build in children of different ethnic groups and their impact on the prevalence of stunting, thinness, overweight, and obesity. *Food Nutr Bull*. 2016;37:3–13.
5. Shirasawa T, Ochiai H, Nanri H, Nishimura R, Ohtsu T, Hoshino H, et al. Trends of underweight and overweight/obesity among Japanese schoolchildren from 2003 to 2012, defined by body mass index and percentage overweight cutoffs. *J Epidemiol*. 2015;25:482–8.
6. Clifford SA, Gold L, Mensah FK, Jansen PW, Lucas N, Nicholson JM, et al. Health-care costs of underweight, overweight and obesity: Australian population-based study. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:1199–206.
7. Rosati P, Triunfo S, Zucchetti F, Gorca C, Chini R, Campana R. Screening of obesity, overweight and thinness in a children population in Rome, Italy. *Minerva Pediatr*. 2014;66:201–7.

8. Pearce A, Rougeaux E, Law C. Disadvantaged children at greater relative risk of thinness (as well as obesity): a secondary data analysis of the England National Child Measurement Programme and the UK Millennium Cohort Study. *Int J Equity Health*. 2015;14:61.
9. Grajda A, Kuřaga Z, Gurdzowska B, Napieralska E, Litwin M. Regional differences in the prevalence of overweight, obesity and underweight among polish children and adolescents. *Med Wieku Rozwoj*. 2011;15:258–65.
10. Bialo SR, Gordon CM. Underweight, overweight, and pediatric bone fragility: impact and management. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12:319–28.
11. Baskaran C, Eddy KT, Miller KK, Meenaghan E, Misra M, Lawson EA. Leptin secretory dynamics and associated disordered eating psychopathology across the weight spectrum. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:503–12.
12. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29:661–70.
13. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Asayama K, Shirahata A. High molecular weight, rather than total, adiponectin levels better reflect metabolic abnormalities associated with childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:5113–6.
14. Mather KJ, Goldberg RB. Clinical use of adiponectin as a marker of metabolic dysregulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:107–17.
15. Groeneveld MP, Huang-Doran I, Semple RK. Adiponectin and leptin in human severe insulin resistance – diagnostic utility and biological insights. *Biochimie*. 2012;94:2172–9.
16. 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.
17. Falahi E, Khalkhali Rad AH, Roosta S. What is the best biomarker for metabolic syndrome diagnosis. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9:366–72.
18. Faje A, Klibanski A. Body composition and skeletal health: too heavy? Too thin? *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10:208–16.
19. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3029–36.
20. O’Dea JA, Amy NK. Perceived and desired weight, weight related eating and exercising behaviours, and advice received from parents among thin, overweight, obese or normal weight Australian children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:68.
21. Pietrobelli A, Faith MS, Wang J, Brambilla P, Chiumello G, Heymsfield SB. Association of lean tissue and fat mass with bone mineral content in children and adolescents. *Obes Res*. 2002;10:56–60.
22. Vaitkeviciute D, Lätt E, Mäestu J, Jürimäe T, Saar M, Purge P, et al. Physical activity and bone mineral accrual in boys with different body mass parameters during puberty: a longitudinal study. *PLoS ONE*. 2014;9:e107759.
23. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med*. 2012;272:317–29.
24. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:581–92.
25. Ebert T, Roth I, Richter J, Tönjes A, Kralisch S, Lossner U, et al. Different associations of adipokines in lean and healthy adults. *Horm Metab Res*. 2014;46:41–7.
26. Moscavitch SD, Kang HC, Filho RA, Mesquita ET, Neto HC, Rosa ML. Comparison of adipokines in a cross-sectional study with healthy overweight, insulin-sensitive and healthy lean, insulin-resistant subjects, assisted by a family doctor primary care program. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:9.
27. Martos-Moreno GÁ, Kratzsch J, Körner A, Barrios V, Hawkins F, Kiess W, et al. Serum visfatin and vaspin levels in prepubertal children: effect of obesity and weight loss after behavior modifications on their secretion and relationship with glucose metabolism. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35:1355–62.
28. Murdolo G, Nowotny B, Celi F, Donati M, Bini V, Papi F, et al. Inflammatory adipokines, high molecular weight adiponectin, and insulin resistance: a population-based survey in prepubertal schoolchildren. *PLoS ONE*. 2011;6:e17264.
29. Schoppen S, Riestra P, García-Anguita A, López-Simón L, Cano B, de Oya I, et al. Leptin and adiponectin levels in pubertal children: relationship with anthropometric variables and body composition. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:707–11.
30. Kato R, Kubota M, Higashiyama Y, Nagai A. Longitudinal study of thinness from birth to early childhood: the association with parental thinness. *Acta Paediatr*. 2014;103:1285–9.