

ASSOCIAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E INTERLEUCINA-6 AOS 30 ANOS DE IDADE: UMA ANÁLISE TRANSVERSAL NO ESTUDO DA COORTE DE NASCIMENTOS DE 1982 – PELOTAS/RS

FRANCINE SILVA DOS SANTOS¹; GICELE COSTA MINTEM²; ISABEL OLIVEIRA DE OLIVEIRA³; DEISE FARIAS FREITAS⁴; CLARICE BRINK BRUM⁵; DENISE PETRUCCI GIGANTE¹

¹Programa de pós-graduação em Epidemiologia, UFPel – nutrifrancinesantos@gmail.com

²Programa de pós-graduação em Nutrição e Alimentos, UFPel – giceleminten.epi@hotmail.com

³Programa de pós-graduação em Epidemiologia, UFPel – isabel.ufpel@gmail.com

⁴Programa de pós-graduação em Epidemiologia, UFPel – ise.freitas07@hotmail.com;

⁵Programa de pós-graduação em Epidemiologia – claricebbbrum@gmail.com

⁶Programa de pós-graduação em Epidemiologia, UFPel – denisepgigante@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é um importante fator de risco para doenças crônicas não-transmissíveis, dentre as quais se destacam em ocorrência de morbimortalidade as doenças cardiovasculares (DCV) (WHO, 2013). Na coorte de 1982 foi observado aumento de excesso de peso da adolescência à idade adulta, em ambos os sexos. A prevalência de obesidade foi de 23,8% e 22,1%, nas mulheres e nos homens, aos 30 anos, respectivamente (LIMA *et al.*, 2015). A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina que apresenta atividade biológica anti e pró-inflamatória (SCHELLER *et al.*, 2011), entretanto sua função biológica não se restringe ao sistema imune. Recentemente há destaque para o seu importante papel na regulação metabólica (GHANEMI; ST-AMAND, 2018) e como causa de DCV relatada em estudos de randomização mendeliana (SARWAR *et al.*, 2012; SWERDLOW *et al.*, 2012).

A relação positiva entre os níveis séricos de IL-6 e medidas de adiposidade já tem sido relatada (MENEZES *et al.*, 2018) mas pesquisas em outras faixas etárias, em países de renda média e baixa, com amostra de base populacional são ainda necessárias. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar a associação entre o estado nutricional, avaliado pelo índice de massa corporal (IMC) e IL-6 em indivíduos com 30 anos de idade participantes da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982.

2. METODOLOGIA

Análise transversal, utilizando dados do Estudo da Coorte de Nascimentos de 1982. A pesquisa original tem acompanhado periodicamente os nascidos vivos entre 1º de janeiro a 31 de dezembro de 1982, em todas as maternidades de Pelotas, e cujas mães residiam na zona urbana deste município.

No presente estudo foram utilizados dados coletados no último acompanhamento realizado de junho de 2012 a fevereiro de 2013 (idade média dos participantes: 30,2 anos). Neste acompanhamento foi coletado sangue dos participantes e as amostras de soro foram processadas e armazenadas em um biorrepositório sob temperatura de -80°C. Nessas amostras, a concentração sérica de IL-6 (em pg/mL) foi mensurada por meio da técnica *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) com o kit Quantikine® HS ELISA Human IL-6 (High Sensitivity), da empresa R&D Systems, Inc. (Minneapolis, Minnesota, EUA).

A variável de exposição, índice de massa corporal (IMC) foi calculada a partir da divisão do peso pela altura ao quadrado (kg/m²). Essas medidas foram

aferidas por antropometristas treinados utilizando estadiômetro portátil com precisão de 0,1cm e balança acoplada ao equipamento de avaliação da composição corporal (*Bod Pod*) com capacidade para 150kg. Gestantes foram excluídas da coleta de sangue e da avaliação antropométrica.

As seguintes variáveis obtidas pelo questionário aplicado aos participantes foram consideradas como possíveis fatores de confusão: cor da pele, renda familiar, escolaridade, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e prática de atividade física. Para isso foi utilizada a versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (CRAIG *et al.*, 2003), e adotado o ponto de corte de 150 minutos por semana para atividade física de lazer, sendo classificados como inativos os que referiram menos de 150 min/semana.

As análises estatísticas foram realizadas no Stata versão 14.1 (StataCorp, College Station, TX, USA). Em decorrência à assimetria da distribuição da IL-6 sérica, foi conduzida sua transformação para logaritmo. A amostra foi descrita por frequências absolutas e relativas, e regressão linear multivariável no ajuste para possíveis fatores de confusão. O possível efeito modificador da variável sexo foi investigado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do acompanhamento dos 30 anos de idade 3701 indivíduos, representando uma taxa de acompanhamento de 68,1%. Desses, foi possível realizar a dosagem em 2988 amostras de soro, constituindo a população em estudo.

A Tabela 1 apresenta as características dessa amostra de acordo com o sexo dos participantes. Houve predominância do sexo feminino e da cor da pele branca. As mulheres tiveram maior escolaridade, mas apresentaram maior prevalência de sedentarismo, em relação aos homens. Quanto às demais características comportamentais, houve ocorrência mais elevada de tabagismo atual e consumo de duas ou mais doses de bebidas alcólicas em um dia normal, entre os homens.

Como apenas 71 (2,01%) dos indivíduos apresentavam baixo peso, esses foram incluídos na categoria de eutróficos, para fins de análise. No que tange ao estado nutricional, 41,8%, 34,4% e 23,8% foram classificados com baixo peso/eutrofia, sobrepeso e obesidade, respectivamente. A mediana da concentração sérica de IL-6 foi maior nas mulheres com o valor de 1,47pg/mL (IC95% 1,39; 1,54) do que nos homens, que apresentaram 1,38pg/mL (IC95% 1,34; 1,43), sendo 1,41pg/mL na amostra total.

O teste de interação para sexo apresentou resultado estatisticamente significativo (valor-p < 0,001). Dessa forma, a Tabela 2 apresenta o resultado da análise estratificada por sexo. É possível verificar que existe relação direta entre IMC e a concentração sérica de IL-6, para ambos os sexos. Embora passível de viés de causalidade reversa, decorrente da análise transversal, esses resultados corroboram aquele encontrado em indivíduos aos 18 e 22 anos participantes da Coorte de Nascimentos de 1993 da mesma cidade (MENEZES *et al.*, 2018). Cabe destacar que houve efeito transversal do IMC medido aos 22 anos sobre as dosagens de IL-6 medidas nessa mesma idade, mas também foram conduzidas análises longitudinais, nas quais o IMC medido em ambos os acompanhamentos da adolescência e idade adulta também mostrou efeito sobre a IL-6 em homens e mulheres.

Tabela 1: Descrição da amostra (participantes da coorte de nascimentos de 1982 aos 30 anos com dosagem de IL-6) segundo características demográficas, socioeconômicas e comportamentais, estratificada por sexo (n=2988).

Características	Homens (n=1447) n (%)	Mulheres (1541) n (%)
Cor da pele		
Branca	1076 (74,3)	1147 (74,4)
Preta/parda	231 (16,0)	261 (16,9)
Outros	140 (9,7)	133 (8,7)
Escolaridade (anos completos)		
0-4	91 (6,4)	94 (6,2)
5-8	317 (22,1)	273 (17,9)
9-11	467 (32,6)	443 (29,1)
≥ 12	559 (38,9)	715 (46,8)
Renda Familiar		
1º quintil	208 (15,1)	365 (25,2)
2º quintil	288 (20,8)	294 (20,3)
3º quintil	305 (22,1)	291 (20,1)
4º quintil	307 (22,2)	258 (17,8)
5º quintil	274 (19,8)	240 (16,6)
Tabagismo		
Nunca fumou	814 (56,6)	910 (59,7)
Ex- fumante	247 (17,2)	281 (18,4)
Fumante	376 (26,2)	333 (21,9)
Consumo de bebidas alcóolicas		
0-1	200 (17,2)	487 (46,1)
≥ 2	960 (82,8)	570 (53,9)
Ativo no lazer*		
Não	900 (63,3)	1217 (80,4)
Sim	522 (36,7)	297 (19,6)

*classificados como inativos os indivíduos com <150 minutos/semana de atividade física de lazer.

Tabela 2: Análise de regressão linear bruta e ajustada para diferença média na concentração de IL-6 por unidade e categorias do índice de massa corporal aos 30 anos, estratificada por sexo (n=2988).

Estado nutricional	Homens		Mulheres	
	Bruta β (IC 95%)	Ajustada β (IC 95%)	Bruta β (IC 95%)	Ajustada β (IC 95%)
IMC (kg/m²)	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001
	1,25 (1,20; 1,30)	1,27 (1,21; 1,33)	1,43 (1,38; 1,49)	1,45 (1,39; 1,52)
IMC categórico (kg/m²)	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001	<i>p</i> <0,001
Baixo peso/eutrofia	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Sobrepeso	1,15 (1,07; 1,23)	1,19 (1,09; 1,30)	1,31 (1,22; 1,40)	1,38 (1,27; 1,51)
Obesidade	1,59 (1,46; 1,73)	1,61 (1,47; 1,78)	2,10 (1,95; 2,26)	2,13 (1,94; 2,34)

Regressão linear realizada com IL-6 na escala logarítmica – coeficiente de regressão e intervalos de confiança apresentados na forma exponenciada. Ajustada para cor da pele, escolaridade, renda familiar, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e atividade física no lazer.

4. CONCLUSÕES

Cabe ressaltar a relevância desse estudo por identificar associação direta entre IMC e IL-6 em uma amostra de adultos nascidos no mesmo ano em um país de renda média. Embora, previamente reportada na literatura, é essencial para consistência dos resultados avaliar a mesma associação em diferentes cenários de confundimento. Ademais, em virtude da obesidade e DCV serem importantes problemas de saúde pública, ainda há alterações fisiológicas decorrentes da obesidade que contribuem para o surgimento de enfermidades cardiovasculares que ainda não estão completamente elucidadas. Nesse sentido, a IL-6 surge como um importante biomarcador a ser melhor investigado.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CRAIG, C.L.; MARSHALL, A.L.; SJÖSTRÖM, M.; BAUMAN, A.E.; BOOTH, M.L.; AINSWORTH, B.E.; PRATT, M.; EKELUND, U.; YNGVE, A.; SALLIS, J.F.; OJA, P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 8, p.1381-1395, 2003.

GHANEMI, A.; ST-AMAND, J. Interleukin-6 as a "metabolic hormone". **Cytokine**, Jul 2018.

LIMA, N.P.; HORTA, B.L.; MOTTA, J.V.S.; VALENÇA, M.S.; OLIVEIRA, V.; SANTOS, T.V.; GIGANTE, D.P.; BARROS, F.C. Evolução do excesso de peso e obesidade até a idade adulta, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 1982-2012. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.31, n.9, p.2017-2025, 2015.

MENEZES, A. M. B; OLIVEIRA P.D; WEHRMEISTER, F.C.; GONÇALVES, H.; ASSUNÇÃO, M.C.F.; TOVO-RODRIGUES, L., FERREIRA, G.D.; OLIVEIRA, I.O. Association between interleukin-6, C-reactive protein and adiponectin with adiposity: Findings from the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort at 18 and 22years. **Cytokine**, v. 110, p. 44-51, 2018.

SARWAR, N. et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1205-13, 2012.

SHELLER, J.; CHALARIS, A.; SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1813, n. 5, p. 878-88, 2011.

SWERDLOW, D. I. et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1214-24, 2012.

WHO. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020**. Geneva: World Health Organization, 2013. 55 p.