

Proteína C Reactiva de alta sensibilidade e Obesidade

Mesquita J¹, Souto SB¹, Varela A^{1,2}, Freitas P^{1,2}, Matos MJ^{1,2}, Correia F^{1,3}, Ferreira M⁴,
Carvalho-Braga D^{1,2}, Carvalho D^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João-EPE; ² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; ³ Faculdade Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; ⁴ Departamento de Matemática da Universidade do Minho

Correspondência:

Dra. Joana Mesquita > Serviço de Endocrinologia, Hospital de S. João, EPE > Alameda Prof. Hernâni Monteiro > 4200-319 Porto
E-mail: joanamesquita1@gmail.com

RESUMO

Introdução: A obesidade tem sido associada a aumento dos marcadores inflamatórios, nomeadamente a proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCRas).

Objectivos: Determinar se a PCRas se correlaciona com o índice de massa corporal (IMC), razão perímetro da cintura/perímetro da anca (Pc/Pa), níveis de insulina sérica (I), glicose plasmática em jejum (GPJ), colesterol HDL (HDL-C) e triglicéridos (TG). Avaliar se há associação entre os níveis de PCRas elevados e a presença de obesidade mórbida (OM) ou síndrome metabólica (SM).

Material e Métodos: Foram avaliados 156 doentes na primeira consulta de Obesidade: 20 homens e 136 mulheres. Mediram-se variáveis antropométricas e as concentrações séricas de PCRas, I, GPJ, HDL-C e TG. O coeficiente de correlação de Pearson e o teste exacto de Fisher foram usados, respectivamente, para determinar a força da relação linear e avaliar a associação não randomizada entre as variáveis. O teste t de Student foi usado para comparar amostras independentes.

Resultados: Os doentes tinham idade média de 40,4±10,9 anos e IMC médio de 42,4±7,4 Kg/m²; 60,3% dos doentes tinham OM; 37,6% dos doentes tinham SM. A PCRas correlacionou-se positivamente com o IMC (r=0,27; p<0,02) e com a I (r=0,23; p<0,02). 59,6% dos doentes tinham PCRas acima do limite superior da normalidade. Doentes com OM ou SM não tinham níveis de PCRas significativamente mais elevados do que os doentes sem estas condições; a PCRas não aumentou significativamente com o número de critérios de síndrome metabólica. Não havia uma diferença significativa na PCRas em doentes com IMC entre 30-35 Kg/m² (n=18), 35-40 Kg/m² (n=38), 40-45 Kg/m² (n=46) e >45 Kg/m² (n=54).

Concluimos que a PCRas está aumentada em doentes com obesidade, mas não distingue os diferentes graus de obesidade.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade; Proteína C reactiva de alta sensibilidade; Índice de massa corporal.

SUMMARY

Introduction: Obesity has been associated with increased levels of inflammatory markers, namely serum high sensitivity C-reactive protein (hsCRP).

Objectives: To determine whether serum hsCRP is correlated to body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), waist circumference (WC), serum insulin levels (I), fasting plasma levels of glucose (FPG), HDL cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG). To assess if there is an association between elevated plasma hsCRP levels and the presence of either morbid obesity (Mob) or metabolic syndrome (MS).

Design and Methods: A total of 156 patients were evaluated in their first obesity medical appointment: 20 men and 136 women. Anthropometric variables, serum hsCRP, I, FPG, HDL-C and TG concentrations were measured. Pearson's correlation coefficient and Fisher's exact test were used, respec-

tively, to determine the strength of the linear relationship and to evaluate the non-random association among variables. Student's t-test was used to compare independent samples. Results: The patients had mean age of 40.4 ± 10.9 years and mean BMI of 42.4 ± 7.4 Kg/m²; 60.3% of the patients had Mob; 37.6% of the patients had MS. hsCRP was positively correlated with BMI ($r=0.27$; $p<0.02$) and with I ($r=0.23$; $p<0.02$). 59.6% of patients had higher hsCRP than the upper limit of normal. Patients with Mob or MS didn't have significantly higher levels of hsCRP compared with patients without these conditions; hsCRP didn't significantly increase with the number of metabolic syndrome criteria. There wasn't a significant difference in hsCRP in patients with BMI between 30-35 Kg/m² ($n=18$), 35-40 Kg/m² ($n=38$), 40-45 Kg/m² ($n=46$) or >45 Kg/m² ($n=54$). We concluded that hsCRP is increased in patients with obesity, but didn't distinguish between the different degrees of obesity.

KEY-WORDS

Obesity; High Sensitivity C-reactive protein; Body mass index.

INTRODUÇÃO

A obesidade e os distúrbios associados estão a aumentar em todo o mundo a uma velocidade alarmante que se estende a todos os grupos etários^{4,20}.

Esta patologia, especialmente a obesidade visceral^{6,7}, tem sido associada a aumento dos marcadores inflamatórios¹, nomeadamente a PCRas^{2,4,6,7}, mas também factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), receptor solúvel do TNF II e interleucina 6 (IL-6)^{15,20}. A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos em resposta à lesão tecidual, infecção e inflamação^{21,22}. Aparentemente, a associação da obesidade com a elevação da PCR resulta da produção de TNF- α pelos adipócitos, que induz a síntese de IL-6 que, por sua vez, regula a síntese hepática de PCR^{19,22}.

Há também estudos que associam a PCRas ao síndrome metabólico, apesar da natureza da relação não estar totalmente definida³.

Coloca-se a possibilidade do tecido adiposo visceral ter um papel no componente inflamatório da aterosclerose, não estando bem esclarecidos os mecanismos envolvidos, embora se pense que poderão estar relacionados, pelo menos parcialmente, com a elevação de citocinas inflamatórias e da PCRas^{5,7,12}. De facto, a PCR foi associada à presença e gravidade da aterosclerose e poderá prever os eventos cardíacos em indivíduos com e sem doença cardiovascular^{5,14,19}.

A elevação dos mediadores inflamatórios pode reflectir inflamação na parede arterial associada à aterosclerose, mas também pode

estar causalmente envolvida no processo da doença¹⁹. Há, pois, autores que defendem que a relação da PCR e doença cardiovascular é mais do que um epifenómeno e que a primeira não é apenas um marcador de aumento da actividade inflamatória, mas está directamente envolvida na patogénese da aterotrombose, através de vários mecanismos, entre os quais se destacam a ligação a lipoproteínas plasmáticas, activação do complemento e indução do factor tecidual²¹.

É de realçar que mesmo valores de PCR ligeiramente acima do limite superior da normalidade se associam a aumento do risco de futuro enfarte agudo de miocárdio, acidente vascular cerebral e aterosclerose periférica em homens e mulheres de meia-idade saudáveis^{20,21,23,24}.

A PCR já tem sido significativamente associada a diferentes variáveis antropométricas e metabólicas, incluindo tecido adiposo subcutâneo e visceral, tensão arterial sistólica (TAS), tensão arterial diastólica (TAD), triglicéridos, HDL-C, sensibilidade à insulina⁶, insulina em jejum, glicose em jejum, colesterol LDL (LDL-C), colesterol total, ácido úrico, IMC⁹, idade, perímetro da cintura¹⁰, perímetro da anca, razão Pc/Pa, peso¹³, hipomagnesemia¹⁷, excreção urinária de albumina¹⁸, homocisteína e tabagismo²¹.

Considerando o previamente exposto, os objectivos deste trabalho foram determinar se a PCRas se correlaciona com o IMC, Pc/Pa, I, GPJ, HDL-C e TG, bem como avaliar se há associação entre os níveis de PCRas elevados e a presença de OM ou SM.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consistiu numa avaliação retrospectiva de 156 doentes na primeira Consulta de Obesidade do Hospital de São João-E.P.E.: 20 homens e 136 mulheres. Avaliaram-se variáveis antropométricas, tensão arterial, níveis plasmáticos de PCRas, I, GPJ, HDL-C e TG em jejum. Para definir SM utilizaram-se os critérios da Federação Internacional de Diabetes de 2005. A OM foi definida como $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$.

A análise estatística foi feita em Microsoft Excel e MatLab 7.0. O coeficiente de correlação de Pearson e o teste exacto de Fisher foram usados, respectivamente, para determinar a força da relação linear e avaliar a associação não randomizada entre as variáveis. O teste *t* de Student foi usado para comparar amostras independentes.

Na selecção da amostra, excluíram-se os doentes com hábitos tabágicos.

Definiu-se como limite superior de normalidade um valor de PCRas igual a 0,5 mg/dL.

Os resultados são apresentados em média±desvio-padrão e frequências relativas.

RESULTADOS

Os 156 doentes estudados tinham média de idade de $40,4 \pm 10,9$ anos, IMC médio de $42,4 \pm 7,41 \text{ Kg/m}^2$ e razão Pc/Pa média de $0,92 \pm 0,09$. 60,3% tinham OM, 37,6% tinham SM e 59,6% tinham PCRas acima do limite superior da normalidade (0,5 mg/dL). A tabela 1 resume as principais características da amostra em estudo.

A PCRas correlacionou-se positivamente com o IMC ($r=0,27$; $p<0,02$) e com a I ($r=0,23$; $p<0,02$). Não se encontrou correlação estatisticamente significativa ($p>0,05$) entre a PCRas e GPJ, HDL-C, LDL-C, TG, Pc/Pa, TAS, TAD ou idade. Doentes com OM ou SM não tinham níveis de PCRas significativamente mais elevados do que os doentes sem estas condições ($p>0,05$). A PCRas não aumentou significativamente com o número de critérios de síndrome metabólica. Não havia diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) na PCRas entre doentes com IMC entre $30-35 \text{ Kg/m}^2$ ($n=18$), $35-40 \text{ Kg/m}^2$ ($n=38$), $40-45 \text{ Kg/m}^2$ ($n=46$) ou $>45 \text{ Kg/m}^2$ ($n=54$). Também não havia uma diferença estatisticamente

TABELA 1. Caracterização da amostra em estudo

	Mulheres (N=136)	Homens (N=20)	Total
Idade (anos)	40,4±10,8	40,4±11,8	40,4±10,9
IMC (Kg/m ²)	42,0±7,45	45,2±7,01	42,4±7,41
Pc/Pa	0,91±0,09	1,01±0,07	0,92±0,09
OM (%)	49,3	60,0	60,3
SM (%)	30,9	40,0	37,6
Insulina (mU/mL)	11,8±6,8	21,1±18,8	12,7±9,14
GPJ (mg/dL)	97,7±26,4	109,1±26,5	99,0±26,6
HDL-C (mg/dL)	51,7±12,9	43,8±9,4	50,8±12,8
LDL-C (mg/dL)	126,9±31,2	141,4±32,1	128,2±31,4
TG (mg/dL)	244,9±106,7	191,6±103,7	238,9±99,6
Pc/Pa	0,91±0,09	1,01±0,07	0,92±0,09
TAS (mmHg)	128,8±17,5	135,7±21,0	129,6±18,0
TAD (mmHg)	83,1±11,8	86,4±8,4	83,5±11,5
PCRas (mg/dL)	1,18±2,29	0,99±1,28	1,25±2,26
PCRas aumentada (%)	56,6	45,0	59,6

significativa na PCRas, nem no IMC entre homens e mulheres ($p>0,05$); no entanto, a razão Pc/Pa era significativamente diferente entre os dois sexos ($p<0,05$).

DISCUSSÃO

Neste estudo encontrou-se uma correlação positiva estatisticamente significativa entre a PCRas e a I, o que está de acordo com outros estudos^{9,10} que mostram que a insulinoresistência se associa a elevação da resposta inflamatória de fase aguda^{6,19,21}.

Também a correlação positiva entre a PCRas e IMC encontrada neste estudo já foi descrita em diversos trabalhos^{4,5,9}, inclusive em doentes não obesos⁵, sendo que o valor médio de PCR é significativamente diferente entre doentes com peso normal, excesso de peso e obesidade⁴. Foi proposto que esta associação é mediada por citocinas, como a IL-6 e o TNF- α ^{21,22}, que são expressas no tecido adiposo e referidas como principais reguladores da produção de PCR hepática²¹. Os níveis de PCR parecem estar significativamente relacionados com a concentração de IL-6 e TNF- α , assim como com os marcadores de disfunção endotelial (níveis plasmáticos de factor de von Willebrand, activador do plasminogénio tecidual e fibronectina celular)²¹. O IL-1 também foi proposto como

citocina responsável por esta relação, embora em menos estudos²².

Segundo Khaodhjar L *e col.*, os níveis de TNF- α tendem a aumentar até um dado limite de IMC, a partir do qual o seu valor diminui. Assim, com a progressão da obesidade, apenas a IL-6 e o seu bioproduto hepático, PCR, continuam a correlacionar-se com o aumento do tecido adiposo, reflectido no IMC²⁰.

Neste estudo, apesar da PCRas aumentarem com o aumento do IMC, não havia uma diferença estatisticamente significativa nesta proteína de fase aguda entre doentes com diferentes graus de obesidade.

As correlações da PCRas com a I e com o IMC sugerem que a inflamação crónica ligeira (sugerida pelos níveis aumentados de PCR plasmática) pode ser um outro componente do síndrome metabólico e um mediador do perfil aterogénico deste síndrome^{9,10,22}. No entanto, neste trabalho, ao contrário do que está descrito em inúmeros estudos, não se encontrou correlação entre os níveis de PCRas e os diferentes componentes de síndrome metabólico e o seu valor não aumentou significativamente com o número de critérios de SM. Além disso, doentes com OM ou SM não tinham níveis de PCRas significativamente mais elevados do que os doentes sem estas condições. No entanto, além da amostra ser pequena, apenas 37,6% dos doentes tinham SM.

Por seu lado, o estudo de Tamakoshi K *e col.* que avaliou 3692 homens japoneses, mostrou que quando se compara homens com e sem SM, aqueles que tinham 1, 2, 3, 4 ou 5 componentes deste síndrome tinham respectivamente um risco 1,48; 1,84; 1,92; 3,42 e 4,17 vezes maior de apresentarem níveis de PCR elevados⁹.

Noutro estudo de Tamakoshi K *e col.* que avaliou 201 mulheres aparentemente saudáveis, encontrou-se uma associação entre a elevação da PCR e cada um dos componentes do SM, especialmente obesidade, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL, níveis elevados de LDL, diabetes, hiperinsulinemia, hiperuricemia e hipertensão. Além disso, a força da associação aumentava com a associação destas variáveis, indicando que o conjunto dos vários componentes do síndrome metabólico se associava com um baixo grau de inflamação sistémica²².

Uma explicação para os resultados encontrados, que contrastam com a generalidade da

literatura, poderá ser a dimensão reduzida da nossa amostra.

Também não foi encontrada correlação entre idade e PCRas, o que poderá ser explicado pelo facto de não haver uma distribuição homogénea por grupo etário, encontrando-se a maioria dos doentes na 4ª e 5ª décadas de vida.

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa na PCRas, nem no IMC entre os homens e mulheres estudados, no entanto a razão Pc/Pa era significativamente diferente entre os dois sexos. Isto provavelmente reflecte as diferenças na distribuição regional da gordura entre homens e mulheres que já foram descritas²⁵, havendo um predomínio de obesidade central nos homens²⁶.

Dos doentes em estudo, 59,6% tinham PCRas acima do limite superior da normalidade (0,5 mg/dL). Esta percentagem é relativamente baixa, quando comparada com os resultados existentes na literatura e com a ideia generalizada de que a elevação de marcadores inflamatórios como o TNF- α , receptor solúvel do TNF II, IL-6 e, claro, da PRC é caracteristicamente encontrada no soro de doentes obesos, sendo os seus níveis significativamente mais elevados do que em indivíduos não obesos^{15,20}.

Foi importante termos excluído os doentes com hábitos tabágicos, uma vez que vários estudos os associam à elevação da PCR^{14,19,21}, podendo funcionar como uma variável confundidora.

Uma das limitações deste estudo é que a exposição a agentes infecciosos como o *H. pylori*, ou intercorrências infecciosas na altura da colheita de sangue não foram inquiridas, podendo interferir com os resultados encontrados¹⁹.

Também não foi avaliada a variação do peso que, per si, se pode associar a elevação da PCR, independentemente do IMC actual, existindo um estado de inflamação sistémica não apenas em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, mas também em indivíduos com peso normal com grandes flutuações de peso, o que poderá explicar parcialmente a associação positiva entre a variação de peso e a doença cardiovascular^{16,23}. Assim, deve-se não só evitar o ganho excessivo de peso, mas também tentar manter um peso relativamente estável, mesmo em indivíduos com peso normal, porque tal poderá ajudar a prevenir a doença cardiovascular, embora ainda não esteja bem esclarecida a sua

base fisiológica²³. Contudo, uma perda de peso mais sustentada, por exemplo induzida por fármacos, pode associar-se a diminuição dos níveis de IL-6 e PCRas em indivíduos obesos, podendo ser cardio-protectora¹².

CONCLUSÃO

A obesidade tem sido associada à elevação dos marcadores de inflamação, nomeadamente a PCRas, e diferentes mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos. Neste trabalho, encontraram-se valores de PCRas progressivamente maiores para valores crescentes de IMC e correlação do IMC com a I, o que está de acordo com a literatura existente. Contudo, a PCRas, neste estudo, ao contrário de trabalhos anteriores, não aumentou com o número de componentes do síndrome metabólico, nem permitiu distinguir os diferentes graus de obesidade.

São necessários mais estudos que permitam avaliar o impacto da elevação da PCR em doentes obesos e/ou síndrome metabólico, por forma a melhorar a abordagem futura dos doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Shin JY, Kim SY, Jeung MJ et al. Serum adiponectin, C-reactive protein and TNF-alpha levels in obese Korean children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 23-9.
2. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tzucu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 210-4.
3. Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-ages and older Chinese people. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1798-805.
4. Gülcan E, Gulcan A, Erbilin E et al. The predictive value of CRP levels on future severe renal disease in overweight and obese subjects without diabetes mellitus and hypertension. *Am J Med Sci* 2007; 334: 444-51.
5. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, Kabaroghu C, Habif S, Bayindir O. C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 317-21.
6. Piché ME, Lemieux S, Weisngel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J. Relation of high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and fibrinogen to abdominal adipose tissue, blood pressure, and cholesterol and triglyceride levels in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 92-7.
7. Saijo Y, Kivota N, Kawasaki Y et al. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 249-58.
8. Bo M, Raspo S, Morra F et al. Body fat and C-reactive protein levels in healthy non-obese men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 66-72.
9. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-9.
10. Pannacchiulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1416-20.
11. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-5.
12. Yesilbursa D, Sedar A, Heper Y et al. The effect of orlistat-induced weight loss on interleukin-6 and C-reactive protein levels in obese subjects. *Acta Cardiol* 2005; 60: 265-9.
13. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentration of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 29-35.
14. Aronson D, Bartha P, Zinder O et al. Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects. *Diabet Med* 2004; 21: 39-44.
15. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN J Parent Enteral Nutr* 2004; 28: 410-5.
16. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T et al. Long-term body weight variability is associated with elevated C-reactive protein independent of current body

- mass index among Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1059-65.
17. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 469-74.
 18. Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. Urinary albumin excretion is independently associated with C-reactive protein levels in overweight and obese nondiabetic premenopausal women. *J Intern Med* 2001; 250: 502-7.
 19. Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999; 19: 1986-91.
 20. Khaodhilar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across broad range of obesity. *J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 410-5.
 21. Pannacciulli N, Cantatores FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1416-20.
 22. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-9.
 23. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T et al. Long-term body weight variability is associated with elevated C-reactive protein independent of current body mass index among Japanese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 1059-65.
 24. Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1327-31.
 25. Folsom AR, Stevens J, Schreiner PJ et al. Body mass index, waist/hip ratio, and coronary heart disease incidence in African Americans and whites. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Am J Epidemiol* 1998; 148: 1187-1194.
 26. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-260.