

Medidas Antropométricas e Proteína C Reativa como Indicadores de Doença Aterosclerótica

Anthropometric Measures and C-reactive Protein as Indicators of Atherosclerotic Disease

Michelle Trindade Soares da Silva*
Célia Lopes da Costa*
Renata Brum Martucci*

*Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição
Pós-graduação em Ciências Médicas
Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Correspondência / Correspondence
Renata Brum Martucci
Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição
Rua São Francisco Xavier, 524, 12º andar,
Bloco D, sala 12023
20559-900 - Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: renatabrum@yahoo.com

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) representam atualmente a maior causa de morte no mundo. A obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e aterosclerose são fatores de risco que possuem papel central no desenvolvimento das DCV. Sabe-se que os mediadores inflamatórios possuem função importante na patogênese da aterosclerose, onde citocinas, fatores de crescimento e células inflamatórias são encontradas em abundância nas placas de ateroma. Dessa forma, esses marcadores inflamatórios têm sido associados ao risco de doenças arteriais coronarianas, onde a Proteína C Reativa (PCR) é o mais estudado. Muitos desses marcadores inflamatórios têm sido relacionados à obesidade, sendo a gordura visceral considerada um importante marcador clínico para identificar risco para DCV. A presente revisão bibliográfica tem como objetivo descrever as possíveis alterações das medidas antropométricas e PCR como indicadores de doença aterosclerótica. Neste contexto sugere-se que o acúmulo de gordura visceral está diretamente associado à inflamação, com aumento da PCR. Os estudos mostram que a circunferência da cintura é a técnica mais simples e acessível, e que quando associada a níveis de PCR acima de 1 mg/L, pode auxiliar numa identificação precoce de risco para doença aterosclerótica.

Palavras-chave: Enfermidades cardiovasculares. Obesidade. Hipertensão. Dislipidemias. Aterosclerose. Inflamação.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) currently represent the largest cause of death worldwide. Obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis are risk factors that play a central role in the development of cardiovascular disease. It is known today that the inflammatory mediators have an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, where cytokines, growth factors and inflammatory cells are found in abundance in the plaques of atheroma. Thus, these inflammatory markers have been associated with the risk of coronary artery disease, where C-reactive protein (CRP) is the most studied marker. Many of these inflammatory markers have been linked to obesity, visceral fat is considered an important clinical marker to identify risk for CVD. This literature review aims to describe the possible changes in anthropometric measures and CRP as indicators of atherosclerotic disease. In this context it is suggested that the accumulation of visceral fat is directly associated with inflammation, with increased CRP levels. Studies show that waist circumference is the most simple and accessible technique, and that when associated with CRP levels above 1 mg / L, can assist in early identification of risk for atherosclerotic disease.

Key words: Cardiovascular diseases. Obesity. Hypertension. Dyslipidemias. Atherosclerosis. Inflammation.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) representam atualmente a maior causa de morte no mundo. Em 2005, cerca de 17,5 milhões de pessoas morreram por doenças cardiovasculares, representando 30% do total de mortes, e estima-se que em 2015 20 milhões de pessoas morrerão por ano, principalmente devido a Doenças Arteriais Coronarianas e Doenças Cerebrovasculares (WHO, 2007). No Brasil, as DCV são causadoras de mortalidade e o número de mortes causadas por essas doenças também

umenta progressivamente (BRASIL, 2007).

A aterosclerose é um dos eventos iniciais e silenciosos no desenvolvimento de DCV. Sabe-se que a ocorrência de hipertensão e/ou outros fatores de risco, como dislipidemia (SESSO et al., 2005), obesidade, diabetes (HALPERIN et al., 2005), elevação de homocisteína, tabagismo, aumento de marcadores inflamatórios e lipemia pós-prandial podem causar agressão ao endotélio, iniciando a formação da placa de ateroma (ARQUIVOS, 2007).

Sabe-se hoje que os mediadores inflamatórios possuem função importante na patogênese da aterosclerose, no que citocinas, fatores de crescimento e células inflamatórias são encontradas em abundância nas placas de ateroma (CAO et al., 2003). Dessa forma, esses marcadores inflamatórios têm sido associados ao risco de doenças arteriais coronarianas, dos quais a Proteína C Reativa (PCR) é o marcador mais estudado (LIMA et al., 2007).

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelos hepatócitos que aumenta rapidamente no plasma em resposta à lesão tecidual, infecção e inflamação (PANNACCIULLI et al., 2001; SNODGRASS et al., 2007), ou condições como obesidade (NGUYEN et al., 2009); além de ser um marcador de inflamação subclínica associada com a aterosclerose, é um preditor independente de eventos cardiovasculares (FOROUHI et al., 2001).

Tem sido sugerido que a obesidade pode estar relacionada a inflamação crônica, subclínica e aterosclerose, devido aos marcadores de inflamação (FESTA et al., 2001). As citocinas, como Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral- α (FNT- α), são expressas no tecido adiposo e são os principais reguladores da produção de PCR no fígado. Dessa forma, tem sido sugerida uma associação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a PCR (PANNACCIULLI et al., 2001).

O objetivo da presente revisão bibliográfica é descrever as possíveis alterações

das medidas antropométricas e PCR como indicadores de doença aterosclerótica.

Metodologia

Foi realizado estudo com base em artigos científicos de revistas indexadas, a maioria no idioma inglês. As publicações foram acessadas pelas bases de dados eletrônicas SciELO, LILACS e MEDLINE, selecionadas nos idiomas português e inglês, utilizando os descritores *enfermedades cardiovasculares, obesidade, hipertensão, distlipidemias aterosclerose, inflamação; e cardiovascular diseases, obesity, hypertension, dyslipidemias, atherosclerosis e inflammation*, respectivamente. Como critério de inclusão, foram utilizados apenas artigos publicados entre os anos de 1998 a 2009.

Proteína C Reativa

A PCR é a molécula pró-inflamatória mais extensivamente estudada (KOENIG; KHUSEYINOVA, 2007). Antes considerada apenas um biomarcador de inflamação, a PCR é vista como importante participante no processo de disfunção endotelial e aterosclerose. A partir do advento da avaliação de alta sensibilidade, a PCR passou a ser considerada um dos mais poderosos preditores clínicos independentes de DCV (VERMA et al., 2004a; MATSUO et al., 2008). Segundo Ridker e colaboradores (2002), a PCR, quando comparada com o LDL colesterol, é um preditor mais forte do que os parâmetros lipídicos para o risco de eventos cardiovasculares.

Essa associação com futuros eventos cardiovasculares tem fornecido uma oportunidade para o uso clínico da PCR (VERMA et al., 2004b), em que sanguíneos < 1 mg/L, entre 1 e 3 mg/L e > 3 mg/L são usados para denotar grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente (YEH; WILLERSON, 2003).

Estudos mostraram que a PCR pode também ser produzida localmente por células de músculo liso vasculares e macrófagos de lesões ateroscleróticas (YASOJIMA et al., 2001; CALABRO et al., 2003). Evidências recentes sugerem que a PCR pode ter efeitos pró-inflamatórios diretos, contribuindo para o início e progressão das lesões ateroscleróticas (VERMA et al., 2004a; KOENIG; KHUSEYINOVA, 2007).

Pasceri e colaboradores (2000), utilizando células endoteliais de artéria coronariana e de veia umbilical, mostraram que níveis de PCR ≥ 5 $\mu\text{g/mL}$ possuem significantes efeitos pró-inflamatórios, induzindo altos níveis de expressão de moléculas de adesão, como molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1) e E-selectina. A aumentada expressão dessas moléculas de adesão na parede vascular é um importante fator no desenvolvimento da aterosclerose e pode acentuar a resposta inflamatória dentro de placas de ateroma, através do recrutamento de monócitos e linfócitos.

Tem sido demonstrado que a PCR pode causar a indução de receptores de angiotensina tipo I, que é capaz de facilitar a

produção de espécies reativas de oxigênio, induzida pela angiotensina II, e estimula migração, proliferação e formação neoíntima de músculos lisos vasculares, o que comprova os efeitos pró-aterogênicos diretos da PCR nas células desses músculos (WANG et al., 2003). A PCR pode também ativar macrófagos a expressar citocinas e aumentar a fagocitose de LDL-colesterol (ZWAKA et al., 2001). Além disso, tem sido implicada no aumento da secreção de endotelina-1 (VERMA et al., 2002a; VENUGUPAL et al., 2002), um potente fator vasoconstrictor derivado do endotélio, e indução de proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) pelas células endoteliais (VENUGUPAL et al., 2002; PASCERI et al., 2001; VERMA et al., 2002a). A MCP-1 é uma citocina importante que regula a migração e infiltração de monócitos/macrófagos e possui importante papel na patogênese de desordens inflamatórias. Pode causar inflamação vascular crônica, induzir trombose, proliferação e migração de células de músculo liso e estresse oxidativo (EGASHIRA, 2003).

Alguns estudos mostram os efeitos da PCR sobre a produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais, através da diminuição da expressão e bioatividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (VENUGOPAL et al., 2002; VERMA et al., 2002b; VERMA et al., 2004a), que faz com que haja diminuição da liberação de NO basal e estimulada, que são importantes para o processo de relaxamento derivado do endotélio. Pela inibição da

produção de NO, a PCR facilita a apoptose de célula endotelial e bloqueia a angiogênese (VERMA et al., 2002b).

Desta forma, sugere-se que a PCR não é meramente um marcador de inflamação, mas possui funções modulatórias indicadoras do desenvolvimento e evolução da inflamação/aterosclerose (PASCERI et al., 2000).

Medidas antropométricas e Proteína C Reativa

O tecido adiposo secreta peptídeos e proteínas bioativas, chamados de adipocinas, que possuem papel na homeostase corporal, pela influência em processos biológicos que incluem ingestão alimentar, regulação do balanço de energia, ação da insulina, metabolismo lipídico e da glicose, angiogênese e remodelamento vascular, regulação da pressão sanguínea e coagulação. Este tecido é constituído por diferentes tipos celulares, incluindo adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos e macrófagos, e de um modo geral todos participam dessa função secretória. Quanto à capacidade metabólica, o tecido adiposo é heterogêneo e, dependendo da localização (visceral ou subcutânea), pode contribuir de forma significativa na produção de adipocinas específicas (GUERRE-MILLO, 2004).

A obesidade está diretamente associada aos riscos para DCV (HENRICHOT et al., 2005), e a presença de hipertensão (HAS), Diabetes Mellitus tipo II (DM II) e dislipidemia aceleram o processo de ateros-

clerose (FANTUZZI; MAZZONE, 2007; NGUYEN et al., 2009), uma vez que esse é um fenótipo de inflamação crônica (KAO et al., 2009). A inflamação sistêmica e a produção de adipocinas pelo tecido adiposo podem ser considerados mecanismos importantes pelo qual a adiposidade exerce efeitos na parede do vaso (BERG; SCHERER, 2005; FANTUZZI; MAZZONE, 2007).

Em resposta à infecção, tem sido mostrado que os adipócitos secretam proteínas de fase aguda e mediadores de inflamação, como o Inibidor do Ativador do Plasminogênio - 1 (PAI-1), IL-1 β , 8, 10 e 15 (FAIN et al., 2004) e mediadores inflamatórios potenciais, como leptina, adiponectina e resistina (BERG; SCHERER, 2005). Citocinas, como FNT- α e IL-6, parecem ter um papel maior no processo inflamatório, coagulação e fibrinólise, uma vez que podem influenciar a função endotelial pela indução da expressão endotelial de quimiocinas e moléculas de adesão, e que são importantes no estágio precoce do processo aterosclerótico (ZICCARDI et al., 2002). Na obesidade ocorre um aumento da MCP-1 e IL-8, que induzem um efeito quimiotático para monócitos, granulócitos e linfócitos T (HENRICHOT et al., 2005; BRUUN et al., 2005). Assim, a obesidade pode ser caracterizada como um estado de inflamação sistêmica de baixa intensidade, podendo justificar sua relação com outras comorbidades (FORSYTHE et al., 2008).

Indivíduos obesos podem apresentar níveis circulantes de PCR maiores que em não obesos (FAIN et al., 2004), devido ao aumento de IL-6, que induz sua produção no fígado. Assim, o excesso de adiposidade pode aumentar a expressão de IL-6 e aumentar a expressão de PCR (HIELBRONN et al., 2001).

A distribuição de gordura corporal possui grande influência nos fatores de risco metabólicos e cardiovasculares, em que o acúmulo de gordura abdominal (visceral) é fator de risco independente para DCV, HAS e DM II (CARR; BRUNZELL, 2004). Uma das hipóteses seria o fato de que o tecido adiposo visceral atua na liberação de metabólitos, citocinas e hormônios, uma vez que possui um acesso favorecido para a circulação portal, podendo causar mudanças no metabolismo de lipoproteínas derivadas do fígado, fatores de coagulação e fatores inflamatórios (FANTUZZI; MAZZONI, 2007).

Dessa forma, a gordura visceral pode ser o melhor preditor de risco de DCV e metabólica do que a quantidade de gordura corporal total (ZICCARDI et al., 2002). A circunferência de cintura, a qual se correlaciona com massa de gordura visceral, tem sido recomendada como marcador clínico para identificar risco para doenças metabólicas quando seus valores forem de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres (SOUZA et al., 2003; FONTANA et al., 2007).

Estudos têm mostrado relação entre os níveis circulantes de PCR e mensurações

antropométricas de obesidade. Vários autores mostraram associação positiva entre altas concentrações de PCR e a quantidade de gordura total, assim como uma relação independente entre o gordura abdominal, mensurada pela medida de circunferência de cintura (FESTA et al., 2001; PANNACIULLI et al., 2001; FOROUHI et al., 2001; SNODGRASS et al., 2007). Estudo feito por Sasaki e colaboradores (2007) em indivíduos com sobrepeso encontrou associação entre aumentados níveis de PCR com a gordura abdominal, enquanto não encontrou uma associação significativa entre PCR e IMC. Já o estudo de Kao e colaboradores (2009) mostrou que altos valores de IMC, assim como a obesidade central, estão independentemente associados com os altos níveis de PCR.

Conclusão

A aterosclerose é causada por uma desordem inflamatória, em que vários fatores influenciam seu início e sua evolução, sendo que o aumento da PCR associado ao excesso de gordura corporal são considerados fortes marcadores para essa doença. Dessa forma, os valores de IMC e circunferência da cintura têm sido relacionados com níveis aumentados de PCR.

O acúmulo de gordura visceral está diretamente associado à inflamação, com o aumento da PCR. Contudo, a estimativa mais precisa de gordura visceral é feita através de técnicas sofisticadas, como densitometria e tomografia computadorizada.

Diante do exposto, os estudos mostram que a circunferência da cintura é a técnica mais simples e acessível, e associada a níveis de

PCR acima de 1 mg/L pode auxiliar numa identificação precoce de risco para doença aterosclerótica.

Referências

- ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA. *IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose*, v. 88, supl. I, 2007.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Circulation Research*, v. 96, p. 939-949, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Disponível em: www.saude.gov.br Acesso em: 31 jul. 2007.
- BRUUN, J. M.; LIHN, A. S.; STEEN, B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 90, p. 2.282-2.289, 2005.
- CALABRO, P.; WILLERSON, J. T.; YEH, E. T. H. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, v. 108, p. 1.930-1.931, 2003.
- CAO, J. J. et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Circulation*, v. 108, p. 166-170, 2003.
- CARR, M. C.; BRUNZELL, J. D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 89, p. 2.601-2.607, 2004.
- EGASHIRA, K. Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease: special reference to monocyte chemoattractant protein - 1. *Hypertension*, v. 41, part 2, p. 834-841, 2003.
- FAIN, J. N. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, v. 145, p. 2.273-2.282, 2004.
- FANTUZZI, G.; MAZZONE, T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 27, p. 996-1.003, 2007.
- FESTA, A. et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *International Journal of Obesity*, v. 25, p. 1.407-1.415, 2001.
- FONTANA, L. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, v. 56, p. 1.010-1.013, 2007.
- FOROUHI, N. G.; SATTAR, N.; MCKEIGUEL, P. M. Relation of C-reactive protein to body composition fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *International Journal of Obesity*, v. 25, p. 1.327-1.331, 2001.
- FORSYTHE, L. K.; WALLACE, J. M.; LIVINGSTONE, M. B. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutrition Research Reviews*, v. 21, n. 2, p. 117-133, 2008.
- GUERRE-MILLO, M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metabolism*, v. 30, p. 13-9, 2004.
- HALPERIN, R. O. et al. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men. *Hypertension*, v. 47, p. 45-50, 2006.

- HEILBRONN, L. K.; NOAKES, M.; CLIFTON, P. M. Protein concentrations in obese, healthy women energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 21, p. 968-970, 2001.
- HENRICHOT, E. et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 25, p. 2.594-2.599, 2005.
- KAO, T. W. et al. Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein. *South African Medical Journal*, v. 99, p. 326-30, 2009.
- KOENIG, W.; KHUSEYINOVA, N. Biomarkers of atherosclerosis plaque instability and rupture. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, v. 27, p. 15-26, 2007.
- LIMA, L. M. et al. Proteína C reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doenças arterial coronariana estabelecido por angiografia. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial*, v. 43, p. 83-86, 2007.
- MATSUO, Y. et al. Metabolic syndrome is strongly associated with chronic subclinical inflammation in patients achieving optimal low-density lipoprotein-cholesterol levels in secondary prevention of cardiovascular disease. *Circulation Journal*, v. 72, p. 2.046-2.050, 2008.
- NGUYEN, X. M. T. et al. Changes in inflammatory biomarkers across weight classes in a representative US population: a link between obesity and inflammation. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, v. 13, p. 1.205-1.212, 2009.
- PANNACCIULLI, N. et al. C reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *International Journal of Obesity*, v. 25, p. 1.416-1.420, 2001.
- PASCERI, V.; WILLERSON, J. T.; YEH, E. T. H. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, v. 102, p. 2.165-2.168, 2000.
- PASCERI, V. et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. v. 103, p. 2.531-2.534, 2001.
- RIDKER, P. M. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *New England Journal of Medicine*, v. 347, p. 1.557-1.565, 2002.
- SASAKI, J. E. et al. Influence of overall and abdominal adiposity on c-reactive protein levels in elderly women. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 88, p. 624-628, 2007.
- SESSO, H. D. et al. A prospective study of plasma lipid levels and hypertension in women. *Archives of Internal Medicine*, v. 165, p. 2.420-2.427, 2005.
- SNODGRASS, J. J. et al. Anthropometric correlates of c-reactive protein among indigenous Siberians. *Journal of Physiological Anthropology*, v. 26, p. 241-246, 2007.
- SOUZA, L. J. et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. *Arquivo Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 47, n. 6, p. 669-676, 2003.
- VENUGOPAL, S. K. et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. v. 106, p. 1.439-1.441, 2002.
- VERMA, S. et al. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation*, v. 109, p. 2.058-2.067, 2004a.
- VERMA, S. et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, v. 105, p. 1.890-1.896, 2002a.

- VERMA, S.; SZMITKO, P. E.; YEH, E. T. H. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation*, v. 109, p. 1.914-1.917, 2004b.
- VERMA, S. et al. A self-fulfilling prophecy C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, v. 106, p. 913-919, 2002b.
- WANG, C. H. et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, v. 107, p. 1.783-1.790, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em <www.who.int>. Acesso em: 01 set. 2007.
- YASOJIMA, K. et al. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *American Journal of Pathology*, v. 158, p. 1.039-1.051, 2001.
- YEH, E. T.; WILLERSON, J. T. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*, v. 107, p. 370-372, 2003.
- ZICCARDI, P. et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, v. 105, p. 804-809, 2002.
- ZWAKA, T. P.; HOMBACH, V.; TORZEWSKI, J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. v. 103, p. 1.194-1.197, 2001

Recebido em: 26/8/2009

Aprovado em: 29/9/2009

