

PROTEÍNA C REATIVA, FUNÇÃO ENDOTELIAL E INFLUÊNCIA GENÉTICA: ASSOCIAÇÃO COM A OBESIDADE

ABREU, Fabiana Guichard de; LEMOS, Leandro Silva de; COLATO, Alana Schraiber; MEDEIROS, Niara da Silva. Biomédicos mestrandos do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista, do IPA.

FIEGENBAUM, Marilu. Profa. Dra. da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. DANI, Caroline; PERES, Alessandra; RIBEIRO, Jerri Luiz. Professores doutores do Centro Universitário Metodista, do IPA. Avenida Cruz Alta 326. Bairro Nonoai, Porto Alegre-RS. CEP 90830-020. E-mail: fabi_guichard@msn.com.

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial, que vem aumentando sua incidência ao longo dos anos e está sendo considerada um problema de saúde pública. É caracterizada por um estado crônico de baixo grau de inflamação, no qual os níveis de proteína C reativa geralmente estão aumentados. Esse processo inflamatório pode alterar a função endotelial nesses indivíduos, uma vez que os níveis elevados de proteína C reativa estão relacionados a uma baixa produção de óxido nítrico, o qual é responsável pela vasodilatação do endotélio. Vários estudos têm demonstrado a influência de polimorfismos nos genes da proteína C reativa e da enzima óxido nítrico sintase endotelial em indivíduos obesos e saudáveis. Dessa forma, esta revisão de literatura tem como objetivo discutir a relação da obesidade com níveis de PCR e função endotelial, bem como elucidar a associação de fatores genéticos. Foram consultados artigos científicos dos bancos de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo*, utilizando os seguintes descritores e combinações entre eles: proteína C reativa, função/disfunção endotelial, polimorfismo e obesidade e seus respectivos em inglês. Com isso, concluímos que indivíduos obesos apresentam elevados níveis de proteína C reativa, em decorrência do excesso de gordura corporal, e isso implica uma redução na síntese de óxido nítrico. Todos esses fatores podem ser influenciados por polimorfismos nos genes reguladores da produção dessas proteínas.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamação; disfunção endotelial; polimorfismos.

C-REACTIVE PROTEIN, ENDOTHELIAL FUNCTION AND GENETIC INFLUENCE: ASSOCIATION WITH OBESITY

ABSTRACT

Obesity is a multifactor chronic disease and its incidence has been increasing over the years and is being considered a public health problem. It is characterized by a chronic state of low grade inflammation, in which the C-reactive protein levels are usually increased. This inflammatory process can change the endothelial function in these individuals, since elevated levels of C-reactive protein are related to a low production of nitric oxide, which is responsible for the endothelium vasodilation. Several studies have demonstrated the influence of polymorphisms in the genes of C-reactive protein and of the endothelial nitric oxide synthesis enzyme in obese and healthy individuals. Thus this literature review aims at discussing the relationship between obesity and C-reactive protein levels and endothelial function, as well as to elucidate the association of genetic factors. Scientific articles from the databases *PubMed*, *Science Direct* and *Scielo* were consulted, using the following keywords and combinations of them: C-reactive protein, function/endothelial dysfunction, polymorphism and obesity. Thus, we concluded that obese individuals have elevated levels of C-reactive protein as a result of excess of body fat and this implies a reduction in nitric oxide synthesis. All these factors can be influenced by polymorphisms in regulatory genes of the production of these proteins.

KEYWORDS: Inflammation; endothelial dysfunction; polymorphisms.

INTRODUÇÃO

Em países, tanto desenvolvidos ou em desenvolvimento, os índices de obesidade vêm aumentando em crianças, adolescentes e adultos. Segundo a Organização Mundial de Saúde – OMS, no Brasil, entre os adultos, o índice de sobrepeso ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$) é de 54% em homens e 60,3% em mulheres, e o percentual de obesidade ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$) é de 12,4% para os homens e 24,5% para as mulheres (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2010).

A etiologia multifatorial da obesidade é conhecida, principalmente, pela influência da hereditariedade, anormalidades metabólicas, fatores socioculturais, hábitos alimentares inadequados e sedentarismo (AAE, 1998). Porém, mais recentemente, associa-se a obesidade com alterações no sistema imunológico e função endotelial, o que é considerado um estado crônico de baixo grau de inflamação (O'ROURKE *et al.*, 2006).

Alguns biomarcadores são muito utilizados para identificar níveis inflamatórios em indivíduos obesos. A proteína C reativa – PCR é um dos mais frequentes, e vários trabalhos demonstram que ela está associada com riscos cardiovasculares em diferentes populações, com a obesidade e a resistência à insulina ou pode mediar o efeito da obesidade no diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças coronarianas (THOMPSON *et al.*, 2010; ZULIANI *et al.*, 2009; PANAGIOTAKOS *et al.*, 2005; MATHIEU *et al.*, 2009)

Estudos mostram que os níveis de PCR influenciam na função endotelial (HARO *et al.*, 2008; CLAPP *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2008), uma vez que ela pode alterar o metabolismo do óxido nítrico – ON, reduzindo seu efeito e, conseqüentemente, prejudicando a vasodilatação, este um importante fator para o desenvolvimento de doença arterial periférica nesta população (AVOGARO e KREUTZENBERG, 2005; CLELAND *et al.*, 2000; CHEN *et al.*, 2012).

Além disso, há evidências de que os níveis de PCR são uma característica complexa, influenciada tanto por

fatores clínicos quanto por fatores genéticos (LEDUE e RIFAI, 2003). A constatação de que alguns polimorfismos no gene da PCR podem afetar diretamente seus níveis séricos pode ser de importância clínica substancial, já que a predisposição genética para elevados níveis sanguíneos de PCR pode representar um risco maior para o desenvolvimento de doenças cardíacas (HINGORANI; SHAH; CASAS, 2006).

A importância do ON na regulação do sistema cardiovascular resultou em estudos para avaliar se polimorfismos no gene da enzima óxido nítrico sintase endotelial – eNOS, responsável pela conversão de L-arginina em ON, estão associados com doenças cardiovasculares, se estes alteram a disponibilidade do mesmo e se alteram os níveis de PCR (SANDRIM *et al.*, 2007; HSIEH *et al.*, 2008; NEJATIZADEH *et al.*, 2008).

Nesse contexto, esta revisão de literatura visa discutir a relação da obesidade com níveis de PCR e função endotelial, assim como elucidar como os fatores genéticos estão associados aos mesmos. Para tal objetivo, consultaram-se artigos científicos, provenientes dos bancos de dados *PubMed*, *Science Direct* e *Scielo*, utilizando os seguintes descritores e combinações entre eles: proteína C reativa, função/disfunção endotelial, polimorfismo e obesidade e seus respectivos em inglês.

OBESIDADE E PROTEÍNA C REATIVA

A PCR é uma proteína de fase aguda, produzida pelo fígado, em resposta ao estímulo de citocinas inflamatórias como a Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral (TNF)- α . Sua dosagem é utilizada para diagnóstico de estados inflamatórios e infecções (BAUMANN e GAULDIE, 1994). Em 1999, Visser *et al.* publicaram o primeiro artigo relacionando PCR com obesidade, o que caracteriza um estado crônico de baixo grau de inflamação; a partir disso, várias pesquisas vêm sendo realizadas para confirmar tal associação.

Dessa forma, em um estudo envolvendo 190 homens e mulheres, com idade entre 25 e 75 anos e Índice de Massa Corporal (IMC) $> 25 \text{ kg/m}^2$, nos

quais foram dosados os níveis de PCR ultrasensível, foi observado que, quando separados por gênero, as mulheres apresentaram níveis mais elevados que os homens ($5,35 \pm 0,38$ mg/L vs. $2,84 \pm 0,43$ mg/L, $p < 0,001$) e, em relação à Síndrome Metabólica – SM, quando ela estava presente os níveis foram mais elevados do que quando estava ausente ($4,85 \pm 0,47$ mg/L vs. $3,34 \pm 0,36$ mg/L, $p < 0,05$). Adicionalmente, os níveis de PCR tiveram um aumento gradual conforme o número de elementos da SM aumentava nesses indivíduos. Além disso, valores maiores de PCR foram observados nos indivíduos com obesidade abdominal ($5,10 \pm 0,38$ mg/L) quando comparados com aqueles sem este tipo de obesidade ($2,56 \pm 0,38$ mg/L) (FLOREZ *et al.*, 2006). Isso pode estar relacionado à produção acentuada de marcadores inflamatórios pelo tecido adiposo abdominal, como a IL-6, que regula a produção e liberação de PCR (PICKUP *et al.*, 1997).

O *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* – CARDIA é um estudo multicêntrico que vem avaliando, desde 1985, a evolução do risco cardio-vascular em milhares de pessoas nos Estados Unidos da América. Ishii *et al.* (2012) utilizaram dados desse trabalho, que determinaram as concentrações de PCR em 3.300 indivíduos com idade entre 18 e 30 anos. Com isso, mostraram que 90,1% da amostra não teve episódios de elevação da PCR acima de 10 mg/L, enquanto 6,8% teve uma elevação e 3,1%, pelo menos duas ocasiões de elevação, ao longo de 13 anos. Além disso, as mulheres tiveram mais episódios únicos ou repetidos de elevação da PCR que os homens, mesmo após controle para uso de hormônios sexuais, acentuando-se ainda mais quando apresentavam obesidade ($IMC > 30$ Kg/m²).

Uma possível explicação é que altos níveis de estrogênio podem implicar níveis aumentados de PCR em mulheres, uma vez que já foi demonstrado que a terapia com estrogênio exógeno aumenta os níveis dessa proteína (LAKOSKI *et al.*, 2005; HU *et al.*, 2006). Também a obesidade está relacionada à suscetibilidade a infecções, o que pode contribuir com

recorrentes aumentos da PCR (FALAGAS e KOMPOTI, 2006).

Para elucidar as possíveis associações da obesidade com níveis aumentados de PCR, o estudo de Belfki *et al.* (2012) conduziu um caso com 149 pacientes com SM e 152 sem SM (controle), com idade entre 35 e 75 anos, no qual foram feitas dosagens de parâmetros bioquímicos e de PCR e mensurações antropométricas. Como esperado, as médias dos parâmetros bioquímicos foram maiores nos indivíduos com a SM, bem como os níveis de PCR ($4,41 \pm 3,73$ mg/L vs. $2,68 \pm 2,59$ mg/L, $p < 0,001$). Adicionalmente, os níveis de PCR mostraram-se proporcionalmente aumentados em relação ao número de componentes da SM que o paciente apresentava.

Similarmente, um estudo transversal, que envolveu 131 crianças/adolescentes com obesidade e 114 com IMC normal (controle), com faixa etária de 2,3 a 19 anos, verificou que as concentrações da PCR ultrasensível foram significativamente maiores no grupo obesidade ($1,43 \pm 2,74$ mg/L) que no grupo controle ($0,42 \pm 2,83$ mg/L). Em ambos os grupos, as concentrações de PCR não diferiram entre os sexos (BRASIL *et al.*, 2007).

Os níveis plasmáticos de PCR também se relacionam com a quantidade de gordura corporal, obesidade visceral, circunferência abdominal, resistência à insulina, diabetes *mellitus* (PASCERI; WILLERSON; YEH, 2000) e circunferência da cintura (NAKAMURA *et al.*, 2008), de modo que a pesquisa de Wang *et al.* (2011) elucidou a relação das altas concentrações de PCR com o aumento do IMC e percentual de gordura corpórea em estudantes universitários com sobrepeso e obesidade, e atribuiu esse aumento aos altos índices de inatividade física desses jovens.

Corroborando, o estudo de Oliveira *et al.* (2011), que obteve uma amostra de 1.319 indivíduos, de ambos os sexos, observou, através de análise multivariada, associações significativamente positivas entre PCR ultrasensível, IMC e distribuição de gordura generalizada em cada gênero. Nos homens, o padrão central de distribuição de gordura foi,

também, associado de forma positiva com a PCR. Em contraste, os valores de gordura subcutânea periférica foram negativamente associados com os níveis de PCR em mulheres. Essa associação negativa pode ser devido ao tecido adiposo periférico possuir uma maior atividade da lipase lipoproteica e menor volume de ácidos graxos. O tecido recruta os ácidos graxos da circulação e os estoca, protegendo o fígado da alta exposição a eles, o que resulta em uma baixa produção de marcadores inflamatórios (FRAYN, 2002). Os adipócitos periféricos também podem secretar mais adiponectina, que possui propriedades antiaterogênicas e antiinflamatórias (BERG; COMBS; SCHERER, 2002).

Além do papel pró-inflamatório da PCR, há evidências da associação entre a elevação da PCR e marcadores indiretos de ativação endotelial (fator de Von Willebrand, molécula de adesão celular vascular-1) (YUDKIN *et al.*, 1999) e com a síntese de ON (CLELAND *et al.*, 2000), evidenciando uma relação com a inflamação vascular e disfunção endotelial, que estão presentes na obesidade.

FUNÇÃO ENDOTELIAL E PROTEÍNA C REATIVA NA OBESIDADE

A doença arterial periférica – DAP presente na obesidade está relacionada ao processo inflamatório. Esta inflamação pode modular propriedades funcionais do endotélio, desencadeando uma série de mudanças que estão diretamente relacionadas com o início, progressão e gravidade da alteração do tecido endotelial (HARO *et al.*, 2008).

O endotélio forma uma barreira física entre a parede do vaso e o lúmen, além de segregar uma variedade de mediadores com funções que podem regular o tônus muscular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise, sendo os vasodilatadores e vasoconstritores segregados, a fim de regular o diâmetro vascular (AVOGARO e KREUTZENBERG, 2005). Quando há um desequilíbrio nesses mediadores, pode ocorrer a disfunção endotelial, possivelmente relacionada à redução da capacidade de relaxamento do endotélio, causado principalmente pela baixa biodisponibilidade

de ON (MOMBOULI e VANHOUTTE, 1999; LIN *et al.*, 2007).

O ON é o principal vasodilatador presente no endotélio, formado pela conversão de L-arginina em ON e L-citrulina a partir da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), podendo ser regulado por hormônios, como a insulina, pelo *shear stress*, por processos agonistas, além de ser influenciado pelos níveis de PCR em condições específicas (CLAPP *et al.*, 2005; AVOGARO e KREUTZENBERG, 2005; ZHONG *et al.*, 2006). Além do ON, há outros mediadores que também controlam a vasodilatação, regulando o calibre vascular, pressão arterial, reduzindo riscos cardiovasculares e melhorando o fluxo sanguíneo para os tecidos (AVOGARO e KREUTZENBERG, 2005).

Estudos que associam disfunção endotelial e PCR sugerem que a mesma aumenta a proteólise local e sistêmica podendo contribuir para a vulnerabilidade da formação da placa aterosclerótica, verificando inclusive que os níveis de PCR são inversamente proporcionais à função endotelial, uma vez que os níveis aumentados da PCR podem contribuir para a redução da dilatação dependente de ON (KIM *et al.*, 2008; AVOGARO e KREUTZENBERG, 2005; TOUSOULIS *et al.*, 2011).

Entretanto, um estudo de 2005 demonstrou que o metabolismo do ON pode ser afetado pelos níveis de PCR, através de um modelo de disfunção endotelial em humanos, verificando que a PCR tem um efeito direto e específico sobre a função endotelial, por meio de um aumento prolongado na produção de ON. Esse aumento se dá pela PCR aumentar a expressão do cofator da eNOS, porém pode desregular os receptores celulares de ON, ocorrendo, assim, uma redução no seu efeito (CLAPP *et al.*, 2005).

A associação dos níveis de PCR com a função endotelial também foi demonstrada por Haro *et al.* (2008), que avaliaram 156 homens e verificaram que, quanto menor a dilatação arterial, maior os níveis de PCR, podendo inferir que a PCR está associada à gravidade clínica da DAP, reafirmando a hipótese que a inflamação contribui para a alteração da função endotelial.

Um estudo conduzido por Sinisalo *et al.* (2000) apontou que, em pacientes com doença arterial coronariana decorrente da obesidade, a PCR reduziu e regulou concomitantemente a função endotelial, após melhora do quadro inflamatório, o que correlaciona positivamente esses marcadores.

Nesse contexto, Chen *et al.* (2012) verificaram que, em culturas de células endoteliais, a PCR, além de prever eventos cardiovasculares, está relacionada à inibição da enzima eNOS e, conseqüentemente, aos níveis reduzidos de ON. Este evento pode prejudicar a função endotelial, promover apoptose das células progenitoras endoteliais, podendo ter papel fundamental no desenvolvimento e progressão da aterosclerose, em indivíduos obesos, por exemplo.

Entretanto, um estudo realizado por Lin *et al.* (2007) verificou que indivíduos com obesidade mórbida tinham níveis de PCR aumentados quando comparados a indivíduos saudáveis, e os níveis de nitrito e nitrato totais não tiveram diferença significativa. Porém, quando os indivíduos com obesidade mórbida foram submetidos à cirurgia bariátrica, os níveis de PCR, nitrito e nitrato totais reduziram após cirurgia, mas não tiveram correlação, sugerindo que outros mecanismos de estresse oxidativo e/ou estado inflamatório, por exemplo, podem ter funções na regulação da produção de ON.

Como na obesidade há um aumento das células adiposas, principalmente na região visceral, esta gordura acumulada pode estar relacionada ao aumento do processo inflamatório com a elevação da PCR e outras citocinas, e está correlacionada não somente com a disfunção endotelial, mas também com outros mecanismos, como o metabolismo da glicose e estresse oxidativo (YUDKIN, 2003).

Nesse contexto, a obesidade associada ao sedentarismo pode ser um fator importante no desenvolvimento da disfunção endotelial, e a PCR pode ser um marcador indireto de lesão vascular, apresentar níveis elevados quando há processos inflamatórios e ser associada à disfunção endotelial. Essa associação acontece na obesidade devido à secreção de citocinas pelas células adiposas, além de associar-se também

com a relação cintura quadril e o IMC (CHEN *et al.*, 2012; SELVIN; PAYNTER; ERLINGER, 2008).

É importante ressaltar que a função do endotélio e a expressão da PCR são influenciadas por alguns fatores como sexo, alimentação, tabagismo, exercício físico, uso de álcool e estado hormonal. Esses fatores, associados à obesidade, podem alterar o perfil lipídico, metabolismo da glicose, além de ter associação com os níveis de PCR e função endotelial (YUDKIN, 2003; HICKLING *et al.*, 2008; BERMUDEZ *et al.*, 2002).

INFLUÊNCIA GENÉTICA NOS NÍVEIS SÉRICOS DE PROTEÍNA C REATIVA

O gene que codifica a PCR (*CRP*) está localizado no cromossomo 1 na região 1q23.2 (FLOYD-SMITH *et al.*, 1986; WALSH; DIVANE; WHITEHEAD, 1986), e sua sequência foi simultaneamente determinada em 1985 por dois grupos de pesquisadores, que reportaram sua estrutura sendo composta por um *intron* separando dois *exons* (WOO, KORENBERG, WHITEHEAD, 1985; LEI *et al.*, 1985). Uma vez que o gene *CRP* foi identificado e sua sequência relatada, vários grupos investigaram sua região promotora proximal e como esta regula a produção de ácido ribonucleico mensageiro (HAGE e SZALAI, 2007).

A regulação da expressão de PCR ocorre principalmente em nível transcricional, sendo a IL-6 o indutor principal do processo de transcrição e a IL-1 age sinergicamente potencializando esse efeito (KUSHNER *et al.*, 1995).

A forte associação entre a concentração plasmática de PCR, o risco de doença coronariana e a possibilidade de um papel patogênico na aterosclerose enfatizam a importância de determinar a influência genética na produção dessa proteína (KOVACS *et al.*, 2005). Estudos familiares têm demonstrado que a variação nos níveis séricos de PCR é um traço hereditário e se estima que os níveis sanguíneos são de 35-40% geneticamente determinados (PANKOW *et al.*, 2001). Logo depois de estabelecido que as diferenças nos níveis de PCR estão associadas com diferenças genéticas, pesquisas foram realizadas para identificar diferentes polimorfismos no gene *CRP* para

determinar se eles afetam diretamente o nível sanguíneo da proteína (HAGE e SZALAI, 2007). (Tabela 1)

Tabela 1 – Polimorfismos no gene *CRP* e a relação dos alelos com os níveis séricos da PCR relatados em alguns estudos.

SNPs	Alelo	Relação com níveis sanguíneos de PCR	Estudos
-717 A>G (rs2794521)	-	Sem associação com os níveis sanguíneos em indivíduos chineses	Chen et al. (2005)
	A	Associado com níveis sanguíneos elevados da proteína antes e após treinamento físico	Obisesan et al. (2004)
-757 T>C (rs3093059)	C	Níveis sanguíneos elevados em indivíduos aparentemente saudáveis	Assayag et al. (2009)
+1059 G>C (rs1800947)	G	Níveis sanguíneos elevados em indivíduos obesos taiwaneses	Teng et al. (2009)
	C	Baixos níveis sanguíneos em indivíduos taiwaneses	Teng et al. (2009)
	-	Sem associação com os níveis sanguíneos em pacientes com aterosclerose intracraniana ou com lesões ateroscleróticas extracranianas e indivíduos controles	Liu et al. (2008)
+1444 C>T (rs1130864)	T	Níveis sanguíneos elevados em homens saudáveis e pacientes com <i>bypass</i> arterial coronário	Brull et al. (2003)
	T	Níveis sanguíneos elevados independentemente da idade, gênero e IMC em adolescentes mexicanos	Mendoza-Carrera et al. (2010)
+1009 A>G (rs2794521)	G	Baixos níveis sanguíneos em homens chineses idosos	Sheu et al. (2007)

PCR: proteína C reativa; SNPs: *Single Nucleotide Polymorphisms*; IMC: índice de massa corporal.

Fonte: Dados de pesquisa.

Um ressequenciamento sistemático do CRP demonstrou pelo menos 40 *Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs, que formam pelo menos 29 haplótipos diferentes, sendo então indiscutível que este gene é polimórfico (HAGE e SZALAI, 2007).

Szalai *et al.* (2002) foram o primeiro grupo a reportar associação entre os polimorfismos da PCR e seus níveis sanguíneos basais. Enquanto Teng *et al.* (2009) demonstraram pela primeira vez que os genótipos do *CRP* interagem com a obesidade. Os resultados encontrados neste estudo oferecem mais provas de que múltiplos fatores, incluindo diferenças étnicas, efeitos epistáticos e interações genótipo-ambiente podem influenciar a associação entre os genótipos/haplótipos do *CRP*, o nível sérico de PCR e eventos cardiovasculares.

Além disso, no estudo de Hsieh *et al.* (2008) foi demonstrada a relação entre o polimorfismo +894 G>T (rs1799983) da eNOS com níveis elevados de PCR e SM na população chinesa, na qual os indivíduos com o alelo T possuíam níveis significativamente elevados de PCR quando comparados com indivíduos GG para o polimorfismo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com esta revisão de literatura, podemos concluir que a obesidade está associada a diversas comorbidades, como um estado inflamatório acentuado e risco de desenvolvimento de DAP decorrente da disfunção endotelial, e as concentrações séricas de PCR são influenciadas por polimorfismos. Os altos níveis de PCR resultantes do excesso de gordura corporal podem induzir uma redução na síntese de ON, levando a alterações endoteliais.

Sabe-se que a inatividade física pode agravar os sintomas relacionados à obesidade; portanto, ressalta-se a importância de órgãos públicos incentivarem e criarem programas de reabilitação física e psicossocial para essa população, através da prática de exercícios físicos regulares e orientação para hábitos alimentares saudáveis.

Portanto, mais estudos são necessários para esclarecer as alterações no perfil inflamatório e na função endotelial em indivíduos obesos, bem como

identificar a função dos SNPs no gene *CRP* e no gene da eNOS, para elucidar suas influências nos níveis sanguíneos da PCR e no risco para doenças cardiovasculares por meio da realização de estudos genômicos funcionais.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- AACE – AMERICAN CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Position statement on the prevention. **Diagnosis and Treatment of Obesity**, v. 4, n. 5, 1998.
- ASSAYAG, F.B.; SHENHAR-TSARFATY, S.; BOVA, I.; BERLINER, S.; USHER, S.; PERETZ, H.; *et al.* Association of the -757TNC polymorphism in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and carotid atherosclerosis. **Thromb Res**, v. 124, p. 458-46, 2009.
- AVOGARO, A.; KREUTZENBERG, S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. **Clin Chim Acta**, v. 360, p. 9-26, 2005.
- BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. *Immunol Today*, v. 15, p. 74-80, 1994.
- BELFKI, H.; ALI, S.B.; BOUGATEF, S.; AHMED, D.B.; HADDAD, N.; JMAL, A.; *et al.* Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in a Tunisian population. **European Journal of Internal Medicine**, v. 23, p. e5-e9, 2012.
- BERG, A.H.; COMBS, T.P.; SCHERER, P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. **Trends Endocrinol Metab**, v. 13, p. 84-89, 2002.
- BERMUDEZ, E.A.; RIFAI, N.; BURING, J.; MANSON, J.; RIDKER, P. Interrelationships

among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 22, p. 1668-1673, 2002.

BRASIL, A.R.; NORTON, R.C.; ROSSETTI, M.B.; LEÃO, E.; MENDES, R.P. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 477-80, 2007.

BRULL, D.J.; SERRANO, N.; ZITO, F.; JONES, L.; MONTGOMERY, H.E.; RUMLEY, A.; et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, p. 2063-9, 2003.

CHEN, J.; JIN, J.; SONG, M.; DONG, H.; ZHAO, G.; HUANG, L. C-reactive protein down-regulates endothelial nitric oxide synthase expression and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells through receptor for advanced glycation end-products. **Gene**, v. 496, p. 128-35, 2012.

CHEN, J.; ZHAO, J.; HUANG, J.; SU, S.; QIANG, B.; GU, D. 717ANG polymorphism of human C-reactive protein gene associated with coronary heart disease in ethnic Han Chinese: the Beijing Atherosclerosis Study. **J Mol Med**, v. 83, p. 72-8, 2005.

CLAPP, B.R.; HIRSCHFIELD, G.M.; STORRY, C.; GALLIMORE, J.R.; STIDWILL, R.P.; SINGER, M.; et al. Inflammation and endothelial function: direct vascular effects of human C-reactive protein on nitric oxide bioavailability. **Circulation**, v. 111, p. 1530-36, 2005.

CLELAND, S.J.; SATTAR, N.; PETRIE, J.R.; FOROUHI, N.G.; ELLIOTT, H.L.; CONNELL, J.M. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. **Clin Sci**, v. 98, p. 531-35, 2000.

CRAWFORD, D.C.; YI, Q.; SMITH, J.D.; SHEPHARD, C.; WONG, M.; WITRAK, L.; et al. Allelic spectrum of the natural variation in CRP. **Hum Genet**, v. 119, p. 496-504, 2006.

FALAGAS, M.E.; KOMPOTI, M. Obesity and infection. **Lancet Infect Dis**, v. 6, p. 438-46, 2006.
FLOREZ, H.; CASTILLO-FLOREZ, S.; MENDEZ, A.; CASANOVA-ROMERO, P.; LARREAL-URDANETA, C.; LEE, D.; et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 71, p. 92-100, 2006.

FLOYD-SMITH, G.; WHITEHEAD, A.S.; COLTEN, H.R.; FRANCKE, U. The human C-reactive protein gene (CRP) and serum amyloid P component gene (APCS) are located on the proximal long arm of chromosome 1. **Immunogenetics**, v. 24, p. 171-6, 1986.

FRAYN, K.N. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. **Diabetologia**, v. 45, p. 1201-10, 2002.
HAGE, F.G.; SZALAI, A.J. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels, and Cardiovascular Disease Risk. **JACC**, v. 50, n. 12, p. 1115-22, 2007.

HARO, J.D.; ACIN, F.; QUINTANA, A.L.; MEDINA, F.J.; AGUILAR, E.M.; FLOREZ, A.; et al. Direct association between C-reactive protein serum levels and endothelial dysfunction in patients with claudication. **Eur J Vasc Endovasc Surg**, v. 35, p. 480-86, 2008.

HICKLING, S.; HUNG, J.; KNUIMAN, M.; DIVITINI, M.; BEILBY, J. Are the associations between diet and C-reactive protein independent of obesity? **Prev Med**, v. 47, p. 71-76, 2008.

HINGORANI, A.D.; SHAH, T.; CASAS, J.P. Linking observational and genetic approaches to determine the role of C-reactive protein in heart disease risk. **Eur Heart J**, v. 27, p. 1261-3, 2006.

- HSIEH, M.C.; HSIAOA, J.Y.; TIENA, K.J.; CHANGD, S.J.; LINA, P.C.; HSUA, S.C.; et al. The association of endothelial nitric oxide synthase G894T polymorphism with C-reactive protein level and metabolic syndrome in a Chinese study group. **Metabolism**, v. 57, p. 1125-29, 2008.
- HU, P.; GREENDALE, G.A.; PALLA, S.L.; REBOUSSIN, B.A.; HERRINGTON, D.M.; BARRETT-CONNOR, E.; et al. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. **Atherosclerosis**, v. 185, n. 2, p. 347-52, 2006.
- ISHII, S.; KARLAMANGLA, A.S.; BOTE, M.; IRWIN, M.R.; JACOBS, D.R.; CHO, H.J.; et al. Gender, Obesity and Repeated Elevation of C-Reactive Protein: Data from the CARDIA Cohort. **PLoS ONE**, v. 7, n. 4, p. e36062, 2012.
- KIM, K.; VALENTINE, R.J.; SHIN, Y.; GONG, K. Associations of visceral adiposity and exercise participation with C-reactive protein, insulin resistance, and endothelial dysfunction in Korean healthy adults. **Metabolism**, v. 57, p. 1181-89, 2008.
- KOVACS, A.; GREEN, F.; HANSSON, L.O.; LUNDMAN, P.; SAMNEGARD, A.; BOQUIST, S.; et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein. **Atherosclerosis**, v. 178, p. 193-8, 2005.
- KUSHNER, I.; JIANG, S.L.; ZHANG, D.; LOZANSKI, G.; SAMOLS, D. Do posttranscriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? **Ann N Y Acad Sci**, v. 762, p. 102-7, 1995.
- LAKOSKI, S.G.; BROSNIHAN, B.; HERRINGTON, D.M. Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial. **Am Heart J**, v. 150, p. 907-11, 2005.
- LEDUE, T.B.; RIFAI, N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. **Clin Chem**, v. 49, p. 1258-71, 2003.
- LEI, K.J.; LIU, T.; ZON, G.; SORAVIA, E.; LIU, T.Y.; GOLDMAN, N.D. Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. **J Biol Chem**, v. 260, p. 13377-83, 1985.
- LIN, L.Y.; LEE, W.J.; SHEN, H.N.; YANG, W.S.; PAI, N.H.; SU, T.C.; et al. Nitric oxide production is paradoxically decreased after weight reduction surgery in morbid obesity patients. **Atherosclerosis**, v. 190, p. 436-42, 2007.
- LIU, Z.Z.; LV, H.; GAO, F.; LIU, G.; ZHENG, H.G.; ZHOU, Y.L.; et al. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, serum concentrations of CRP, and the difference between intracranial and extracranial atherosclerosis. **Clin Chim Acta**, v. 389, p. 40-44, 2008.
- MATHIEU, P.; POIRIER, P.; PIBAROT, P.; LEMIEUX, I.; DESPRES, J.P. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 53, p. 577-84, 2009.
- MENDOZA-CARRERA, F.; RAMÍREZ-LÓPEZ, G.; AYALA-MARTÍNEZ, N.A.; GARCÍA-ZAPIÉN, A.G.; FLORES-MARTÍNEZ, S.E.; SÁNCHEZ-CORONA, J. Influence of CRP, IL6, and TNFA Gene Polymorphisms on Circulating Levels of C-Reactive Protein in Mexican Adolescents. **Arch Med Res**, v. 41, p. 472-77, 2010.

MOMBOULI, J.V.; VANHOUTTE, P.M.
Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. **J Mol Cell Cardiol**, v. 31, p. 61-74, 1999.

NAKAMURA, H.; ITO, H.; EGAMI, Y.; KAJI, Y.; MARUYAMA, T.; KOIKE, G.; et al. Waist circumference is the main determinant of elevated C-reactive protein in metabolic syndrome. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 79, p. 330-36, 2008.

NEJATIZADEH, A.; KUMAR, R.; STOB DAN, T.; GOYAL, A.K.; SIKDAR, S.; GUPTA, M.; et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and circulating nitric oxide levels significantly associate with risk of essential hypertension. **Free Radic Biol Med**, v. 44, p. 1912-18, 2008.

O'ROURKE, R.W.; KAY, T.; LYLE, E.A.; TRAXLER, S.A.; DEVENNEY, C.W.; JOBE, B.A.; et al. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. **Clin Exp Immunol**, v. 146, p. 39-46, 2006.

OBISESAN, T.O.; LEEUWENBURGH, C.; PHILLIPS, T.; FERRELL, R.E.; PHARES, D.A.; PRIOR, S.J.; et al. C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise training-induced changes, in C-reactive protein levels. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, p. 1874-9, 2004.

OLIVEIRA, A.; LOPES, C.; SEVERO, M.; RODRÍGUEZ-ARTALEJO, F.; BARROS, H. Body fat distribution and C-reactive protein e a principal component analysis. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 21, n. 5, p. 347-54, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. What is the scale of the obesity problem in your country? WHO Global infobase – Data for saving lives, 2010. Disponível em: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>. Acesso em: maio de 2011.

PANAGIOTAKOS, D.B.; PITSAVOS, C.; YANNAKOULIA, M.; CHRYSOHOOU, C.; STEFANADIS, C. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: the ATTICA study. **Atherosclerosis**, v. 183, p. 308-15, 2005.

PANKOW, J.S.; FOLSOM, A.R.; CUSHMAN, M.; BORECKI, I.B.; HOPKINS, P.N.; ECKFELDT, J.H.; et al. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. **Atherosclerosis**, v. 154, p. 681-89, 2001.

PASCERI, V.; WILLERSON, J.T.; YEH, E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. **Circulation**, v. 102, p. 2165-68, 2000.

PICKUP, J.C.; MATTOCK, M.B.; CHUSNEY, G.D.; BURT, D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. **Diabetologia**, v. 40, p. 1286-92, 1997.

SANDRIM, V.C.; SYLLOS, R.W.C.; LISBOA, H.R.K.; TRES, G.S.C.; TANUS-SANTOS, J.E. Influence of eNOS haplotypes on the plasma nitric oxide products concentrations in hypertensive and type 2 diabetes mellitus patients. **Nitric Oxide**, v. 16, p. 348-55, 2007.

SELVIN, E.; PAYNTER, N.P.; ERLINGER, T.P. The effect of weight loss on c-reactive protein: A systematic review. **Arch. Intern Med**, v. 167, p. 31-39, 2008.

SHEU, W.H.H.; CHEN, Y.D.I.; YU, C.Y.; GUO, X.; LEE, T.C.; LEE, W.J.; et al. C-reactive protein gene polymorphism 1009ANG is associated with serum CRP levels in Chinese men: A TCVGHAGE study. **Clin Chim Acta**, v. 382, p. 117-23, 2007.

- SINISALO, J.; PARONEN, J.; MATTILA, K.J.; SVRJÄLÄ, M.; ALFTHAN, G.; PALOSUO, T.; et al. Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v. 149, p. 403-11, 2000.
- SZALAI, A.J.; MCCRORY, M.A.; COOPER, G.S.; WU, J.; KIMBERLY, R.P. Association between baseline levels of C-reactive protein (CRP) and a dinucleotide repeat polymorphism in the intron of the CRP gene. **Genes Immunol**, v. 3, p. 14-9, 2002.
- TENG, M.S.; HSU, L.A.; WU, S.; CHANG, H.H.; CHOU, H.H.; KO, Y.L. Association between C-reactive protein gene haplotypes and C-reactive protein levels in Taiwanese: Interaction with Obesity. **Atherosclerosis**, v. 204, p. 64-69, 2009.
- THOMPSON, A.M.; ZHANG, Y.; TONG, W.; XU, T.; CHEN, J.; ZHAO, L.; et al. Association of obesity and biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in adults in Inner Mongolia, China. **Int J Cardiol**, v. 150, n. 3, p. 247-52, 2010.
- TOUSOULIS, D.; PAPAGEORGIOU, N.; LATSIOS, G.; SIASOS, G.; ANTONIADES, C.; STEFANADIS, C. C-reactive protein and endothelial dysfunction: Gazing at the coronaries. **Int J Cardiol**, v. 152, p. 1-3, 2011.
- VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **JAMA**, v. 282, p. 2131-35, 1999.
- WALSH, M.T.; DIVANE, A.; WHITEHEAD, A.S. Fine mapping of the human pentraxin gene region on chromosome 1q23. **Immunogenetics**, v. 44, p. 62-9, 1996.
- WANG, S.; REED, D.B.; GOLI, S.; GOSWAMI, D. Blood leptin and C-reactive protein provide more sensitive assessment than blood lipids and other inflammatory biomarkers in overweight university students. **Nutr Res**, v. 31, p. 586-93, 2011.
- WOO, P.; KORENBERG, J.R.; WHITEHEAD, A.S. Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparison with the complementary DNA sequence of serum amyloid P component. **J Biol Chem**, v. 260, p. 13384-8, 1985.
- YUDKIN, J.S. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27, p. S25-S28, 2003.
- YUDKIN, J.S.; STEHOWER, S.C.A.; EMEIS, J.J.; COPPACK, S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction- a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, p. 972-78, 1999.
- ZHONG, Y.; LI, S.H.; LIU, S.M.; SZMITKO, P.E.; HE, X.Q.; FEDAK, P.W.M.; et al. C-reactive protein upregulates receptor for advanced glycation end products expression in human endothelial cells. **Hypertension**, v. 48, p. 504-11, 2006.
- ZULIANI, G.; VOLPATO, S.; GALVANI, M.; BLÈ, A.; BANDINELLI, S.; CORSI, A.M.; et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity. **Atherosclerosis**, v. 203, p. 626-32, 2009.

RECEBIDO EM 18/9/2012

ACEITO EM 21/5/2013

