

Revisión

Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica

M.^a M. Ramírez Alvarado¹ y C. Sánchez Roitz²

¹Departamento de Bioquímica. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Valencia 2001. Estado Carabobo. Venezuela. ²Laboratorio Clínico César Sánchez Font. Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez. Valencia 2001. Estado Carabobo. Venezuela.

Resumen

En muchos estudios el Índice de Masa Corporal (IMC) se ha relacionado con marcadores séricos de inflamación como la proteína C reactiva. En la obesidad se observa un aumento de tejido adiposo que se traduce en un aumento del IMC. Se ha descrito que el tejido adiposo presenta una elevada producción y secreción de una variedad de moléculas proinflamatorias como Factor de Necrosis Tumoral- α , Interleuquina-6, Interleuquina-8 y la proteína C reactiva, que pueden tener efectos locales en la fisiología de la célula adiposa y también efectos sistémicos en otros órganos.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica donde se relacione los niveles séricos de PCR y las medidas antropométricas como IMC y circunferencia de cintura (CC) en la población adulta sana.

Metodología: Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed de artículos publicados hasta enero de 2012, en inglés, español y portugués, donde se relacione los niveles séricos de PCR y las medidas antropométricas como IMC y CC. Para la búsqueda se utilizaron las palabras PCR, IMC y CC y los nombres de cada uno de los países suramericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela).

Resultados: Se localizaron 141 posibles de estudios, de los cuales 8 cumplen los criterios de inclusión. En los estudios incluidos los niveles séricos de la PCR se correlacionaron positivamente con el IMC ($r: 0,08$ a $0,84$) y con la CC ($r: 0,27$ a $1,03$), siendo de gran relevancia la correlación entre IMC y CC con los niveles séricos de PCR observada en obesos en la población suramericana.

Conclusión: Los niveles séricos de PCR, y por tanto la inflamación subclínica parece estar relacionada al aumento en los índices de medidas antropométricas en la población suramericana. Un mayor conocimiento de los mecanismos y de los componentes moleculares de la respuesta inflamatoria inducida por un aumento del IMC puede llevar a identificar nuevos blancos terapéuticos que permitan prevenir las complicaciones asociadas a la obesidad.

(Nutr Hosp. 2012;27:971-977)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5792

Palabras clave: Proteína C reactiva. Índice de masa corporal. Circunferencia de cintura. Suramérica.

Correspondencia: María Matilde Ramírez Alvarado.
Av. Bolívar. Res. Santa Cecilia. PH-1. Urb. El Recreo.
Valencia 2001. Edo. Carabobo. Venezuela.
E-mail: mmramirez@uc.edu.ve / matilderamirez@hotmail.com

Recibido: 10-II-2012.

Aceptado: 18-II-2012.

RELATION OF SERUM LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN TO ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS; A SYSTEMATIC REVIEW OF STUDIES IN SOUTH AMERICA

Abstract

In many studies the Body Mass Index (BMI) is associated with serum markers of inflammation such as CRP. In obesity there is an increase of adipose tissue resulting in an increase in BMI. It has been reported that adipose tissue has a high production and secretion of a variety of proinflammatory molecules such as tumor necrosis factor- α , interleukin-6, interleukin-8 and C-reactive protein, which may have local effects on the physiology of fat cell and systemic effects on other organs.

Objective: To conduct a systematic review of studies conducted in South America where they relate serum levels of CRP and anthropometric measurements, BMI and waist circumference (CC) in the healthy adult population.

Methods: We searched the PubMed database for articles published until January 2012, in English, Spanish and Portuguese, which relates serum levels of CRP and anthropometric measurements, BMI and WC. Search for words used PCR, BMI and WC and the names of each of the South American countries (Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Peru, Suriname, Uruguay and Venezuela).

Results: We identified 141 potential studies, of which 8 met the inclusion criteria. In studies serum levels of CRP were positively correlated with BMI ($r 0.08$ to 0.84) and CC ($r 0.27$ to 1.03), being highly relevant correlation between BMI and CC with CRP serum levels observed in obese people in South America.

Conclusion: Serum levels of CRP, and therefore subclinical inflammation seems to be related to increased rates of anthropometric measures in the South American population. A better understanding of the mechanisms and molecular components of the inflammatory response induced by an increase in BMI may lead to identifying new therapeutic targets that can prevent the complications associated with obesity.

(Nutr Hosp. 2012;27:971-977)

DOI:10.3305/nh.2012.27.4.5792

Key words: C reactive protein. Body mass index. Waist circumference. South America.

Introducción

Durante la respuesta inmunológica aguda contra las infecciones, la respuesta del organismo es compleja y comprende cambios en el metabolismo asociados con resistencia a la insulina y un aumento con los triacilgliceroles (TAG) y ácidos grasos libres en plasma, lo cual garantiza el suministro de sustratos oxidables a los tejidos que se defienden de la infección y a todo el organismo. Esta respuesta metabólica aguda es iniciada, al menos en parte, por las citoquinas proinflamatorias. Recientemente, las dislipidemias, la resistencia a la insulina, la aterosclerosis y la obesidad han sido relacionadas con un estado de inflamación crónica. Las citoquinas no sólo son producidas por las células del sistema inmunológico, si no también por otros tipos celulares como lo adipocitos y las células no grasas del tejido adiposo. Además, estas citoquinas pueden actuar de manera local (autocrina/paracrina) y a nivel sistémico, y están implicadas en la disfunción del tejido adiposo y están relacionadas bioquímicamente con la resistencia a la insulina, la alteración en la liberación de ácidos grasos libres y el desarrollo de alteraciones del metabolismo hepático asociadas con la obesidad. Adicional a esto, el adipocito expresa receptores que le permiten responder a diferentes señales de regulación de distintas hormonas y de los citoquinas¹⁻³.

La demostración de que el tejido adiposo puede producir citoquinas tales como IL-6, IL-8, TNF- α y moléculas proinflamatorias como la proteína C reactiva, sugiere que los obesos pueden presentar un estado inflamatorio subclínico⁴⁻⁶. Existen evidencias que soportan la hipótesis que afirma que la obesidad es una condición inflamatoria que lleva a una activación crónica del sistema inmunológico innato lo cual conduce a las distintas condiciones clínicas que se observan en la obesidad. Estudios experimentales y la evidencia de estudios prospectivos y longitudinales en humanos son consistentes con el rol etiológico de la inflamación subclínica en la patogénesis de muchas de las enfermedades asociadas a la obesidad, como la aterosclerosis, donde la inflamación juega un papel clave en el inicio y progreso de la placa aterosclerótica⁷.

Hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos

La principal función de los adipocitos es el almacenamiento de los ácidos grasos en forma de TAG. En sujetos obesos, el desbalance crónico entre las calorías consumidas y las gastadas causa un aumento de almacenamiento en forma de TAG en tejido adiposo, lo que se manifiesta de las siguientes formas: incremento de los lípidos intracelulares, aumento del tamaño de los adipocitos (hipertrofia), incremento del número de adipocitos (hiperplasia)⁸.

Los factores que regulan la hipertrofia e hiperplasia en tejido adiposo son objeto de estudio. La insulina y los glucocorticoides estimulan la diferenciación de los

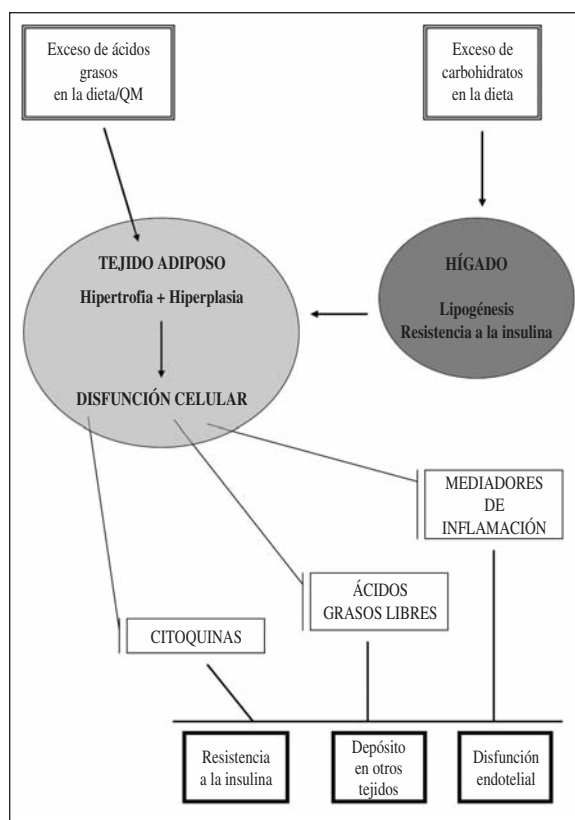


Fig. 1.—Desarrollo de la hipertrofia e hiperplasia en tejido adiposo y sus consecuencias.

preadipocitos. Además, el TNF- α producido por los adipocitos estimula de una manera paracrina e induce la hiperplasia. El incremento de lípidos dentro del adipocito, unido a la hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo, lleva a una disfunción celular que se manifiesta con anomalías como la secreción de citoquinas y moléculas proinflamatorias por parte del tejido adiposo tales como TNF- α , IL-6, la proteína quimioatráctica de monocitos-1 (MCP-1), Factores Estimuladores de Colonia (CSF) y la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS), generando el estado proinflamatorio descrito y reconocido en obesos (fig. 1)^{9,10}.

Los macrófagos en el tejido adiposo

Sin embargo, estudios en los últimos años han puesto de manifiesto que los adipocitos no son la única fuente de secreción de citoquinas inflamatorias en el tejido adiposo. Las células no adiposas, que constituyen la fracción del estroma vascular, que incluye preadipocitos, células endoteliales, los fibroblastos, los leucocitos y macrófagos tienen parte de importante en la responsabilidad del desarrollo de la respuesta inflamatoria crónica observada en la obesidad¹⁰.

Los macrófagos residentes en el tejido adiposo de sujetos normopeso, se caracterizan por incremento en la expresión de genes como la IL-10 que es una citoquina

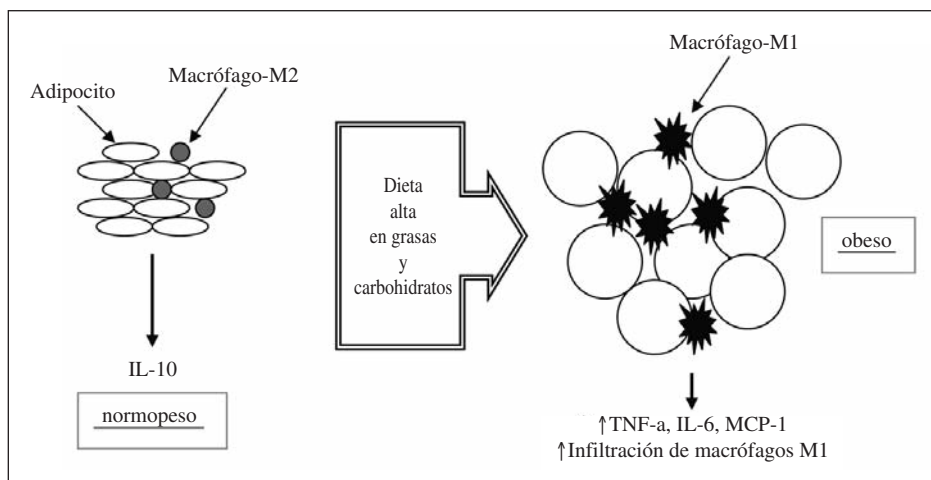


Fig. 2.—Proceso del reclutamiento de macrófagos por el tejido adiposo en sujetos obesos.

con efectos anti-inflamatorios. Estos macrófagos muestran una mayor capacidad para la reparación de tejidos y la angiogénesis y se describen habitualmente como M2 o como macrófagos alternativamente activados. Sin embargo, en los últimos años se ha encontrado que la expansión del tejido adiposo en la obesidad se asocia con un aumento de la infiltración por macrófagos provenientes de la circulación sanguínea, y que presentan el fenotipo M1 o clásico activado^{11,12}. Estos macrófagos M1 generalmente son reclutados en los sitios que presentan daño tisular y se encuentran en un estado proinflamatorio con una expresión aumentada de TNF- α y de iNOS (fig. 2).

Los mecanismos celulares responsables de este aumento del reclutamiento de macrófagos son desconocidas, pero se ha sugerido que las alteraciones en la producción de adipocinas y el aumento del tamaño del adipocito podría contribuir a este fenómeno debido al establecimiento de una intercomunicación entre los adipocitos y los macrófagos que se traduce finalmente en el reclutamiento e instalación del macrófago en el tejido adiposo^{13,14}. Los factores producidos en el adipocito tales como, como MCP-1 o CSF-1 se sobreexpresan en la obesidad y pueden favorecer el reclutamiento de monocitos circulantes.

La proteína C reactiva

La PCR es sintetizada en el hígado durante la fase aguda de la respuesta inmunológica y está normalmente presente en el suero al nivel de trazas con concentraciones menores a 0,3 mg/dL. Los niveles séricos de la PCR aumentan como respuesta a una gran variedad de agentes infecciosos y no es específica de una enfermedad en particular, pero constituye un indicador muy importante de procesos inflamatorios¹⁵.

De la PCR se ha reportado que se encuentra en concentración sérica elevada en sujetos obesos¹⁶, además, los niveles séricos de la PCR y de otros marcadores de inflamación sistémica y de disfunción endotelial son predictores de enfermedad cardiovascular¹⁷.

Se han realizado estudios que permitan dilucidar el tejido implicado en la síntesis de PCR en sujetos obesos. En un interesante estudio se determinó la producción de la PCR en el hígado y en el tejido adiposo de sujetos obesos, además, también se estudió los niveles séricos de PCR en estos sujetos¹⁸. Para este estudio tomó biopsias de hígado y de tejido adiposo de obesos severos durante cirugía bariátrica. Posteriormente se determinó la expresión del gen de la PCR por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Los resultados indicaron que los obesos presentaban mayores niveles séricos de PCR comparados con sujetos controles normopeso, además, la expresión del gen de PCR estaba incrementada tanto en hígado como en tejido adiposo de los pacientes obesos comparados con los controles. Los autores concluyen que tanto el hígado como el tejido adiposo pueden producir PCR por lo que ambos tejidos pueden contribuir a los niveles séricos elevados de PCR que se observó en estos mismos pacientes.

En este punto surge una pregunta: ¿Qué induce la mayor producción de PCR en sujetos obesos? Se ha descrito que la IL-6 es una citoquina proinflamatoria que estimula la producción de PCR en el hígado y se ha reportado que entre el 25% al 30% de la IL-6 circulante se produce en el tejido adiposo subcutáneo¹⁹, por lo que los sujetos obesos que presentan mayor cantidad de tejido adiposo capaz de sintetizar IL-6, podrían presentar mayores niveles séricos de PCR. De todas maneras, la mayor producción de PCR en sujetos obesos parece ser de etiología multifactorial, por lo que debe realizarse más investigaciones que permitan dilucidar los factores que inducen el estado inflamatorio observado en obesos.

Por todo lo anteriormente descrito, es claro que el IMC tiene un impacto sobre los niveles séricos de citoquinas y moléculas inflamatorias como la PCR. El presente estudio tiene por objetivo hacer una revisión de los estudios publicados en la población adulta sana en Suramérica, donde se correlacionen las medidas antropométricas con los niveles séricos de PCR.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos PubMed del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de los Estados Unidos, de artículos publicados hasta enero de 2012, en inglés, español y portugués, donde se relacione los niveles séricos de PCR y las medidas antropométricas como IMC y CC. Para la búsqueda se utilizaron las palabras proteína C reactiva, índice de masa corporal y circunferencia de cintura y los nombres de cada uno de los países suramericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Uruguay y Venezuela). Sólo se incluyeron los estudios realizados en adultos sanos. Se excluyeron los estudios realizados en niños y adolescentes, mujeres embarazadas y en post-parto, pacientes con alguna patología clínica, y aquellos estudios donde se determina la asociación de distintos factores (dieta, medicamento, cirugía —bypass gástrico—, suplementación de hormonas, depresión, síndrome metabólico y etnia) sobre los niveles de PCR, pero que no muestran la relación entre PCR y los índices antropométricos.

La búsqueda produjo los siguientes resultados:

- Argentina: La consulta dio como resultado 8 artículos. No se incluyeron en este estudio ninguno de los artículos por no cumplir los criterios de inclusión:
 - Estudios realizados en pacientes con alguna patología clínica: 6.
 - Estudios realizados en niños: 2.
- Bolivia: La consulta dio como resultado 2 artículos. No se incluyeron en este estudio ninguno de los artículos por no cumplir los criterios de inclusión:
 - Estudio realizado en montañista donde se determina el efecto de la altura sobre la PCR: 1.
 - Estudios realizados en niños: 1.
- Brasil: La consulta dio como resultado 96 artículos. De los 96 artículos, sólo 5 cumplían los criterios de inclusión. No se incluyeron en este estudio 91 artículos publicados por las siguientes razones:
 - Estudios realizados en niños y adolescentes: 8.
 - Estudios realizados en ancianos: 4.
 - Estudios realizados en pacientes con alguna patología clínica: 53.
 - Estudios realizados en mujeres embarazadas y en post-parto: 4.
 - Estudios realizados en sujetos donde se determina la asociación de distintos factores (dieta, medicamento, cirugía —bypass gástrico—, suplementación de hormonas, depresión, síndrome metabólico y etnia) sobre los niveles de PCR, pero que no muestran la correlación entre PCR y los índices antropométricos: 21.
 - Estudios realizados en animales: 1.
- Chile: La consulta dio como resultado 17 artículos. No se incluyeron en este estudio ninguno de los siguientes artículos por no cumplir los criterios de inclusión:
 - Estudios realizados en pacientes con alguna patología clínica: 6.
 - Estudios realizados en niños y adolescentes: 6.
 - Estudios realizados en sujetos donde se determina la asociación de distintos factores (cirugía -bypass gástrico-, ejercicio) sobre los niveles de PCR, pero que no muestran la correlación entre PCR y los índices antropométricos: 5.
- Colombia: La consulta dio como resultado 8 artículos. No se incluyeron en este estudio ninguno de los artículos por no cumplir los criterios de inclusión:
 - Estudios realizados en pacientes con alguna patología clínica: 2.
 - Estudios realizados en niños y adolescentes: 1.
 - Estudios realizados en sujetos donde se determina la asociación de distintos factores (hipertensión, resistencia a la insulina, hierro) sobre los niveles de PCR, pero que no muestran la relación entre PCR y los índices antropométricos: 5.
- Ecuador: La consulta dio como resultado 0 artículos.
- Guyana: La consulta dio como resultado 0 artículos.
- Paraguay: La consulta dio como resultado 0 artículos.
- Perú: La consulta dio como resultado 2 artículos. No se incluyeron en este estudio ninguno de los artículos por no cumplir los criterios de inclusión:
 - Estudios realizados en pacientes pediátricos con alguna patología clínica: 2.
- Surinam: La consulta dio como resultado 0 artículos.
- Uruguay: La consulta dio como resultado 0 artículos.
- Venezuela: La consulta dio como resultado 8 artículos. No se incluyeron en este estudio 5 artículos publicados por las siguientes razones:
 - Estudios realizados en pacientes con alguna patología clínica: 3.
 - Estudios realizados en niños y adolescentes: 1.
 - Estudios realizados en embarazadas: 1.

Relación entre PCR y medidas antropométricas

En Brasil, Morais y cols.²⁰ publicaron un estudio prospectivo realizado en Vitoria, Espíritu Santo, Brasil, donde se analizaron múltiples variables para buscar correlaciones entre los niveles séricos de marcadores de inflamación (PCR, recuento de glóbulos blancos y ferritina) y la grasa acumulada en 94 hombres y mujeres obesos candidatos a cirugía bariátrica. En sus resultados se observó que la PCR se correlacionó positivamente con

Tabla I
Estudios relacionando los niveles séricos de proteína C reactiva e índice de masa corporal en Suramérica

Estudio	n	Edad	IMC (kg/m ²) X ± DS	CC (cm) X ± DS	Relación entre PCR e IMC y CC
<i>Brasil</i>					
Morais AA y cols. (2011) ²⁰	94	34,9 ± 10,4	40,8 ± 4,6	M: 113 ± 9 H: 133 ± 12	Correlación con IMC: H: NS. M: r = 0,247; p = 0,041 Correlación con CC: (H+M): r = 0,445; p = 0,000
Correia LC y cols. (2010) ²¹	82	46 ± 10	27 ± 4,9	88 ± 12	Correlación con IMC: r = 0,51; p < 0,001 Correlación con CC: r = 0,47; p < 0,001
Fernandes y cols. (2009) ²²	536 M: 266 H: 270	Media: M: 43,12 H: 43,57	M: 23,61 ± 4,30 H: 22,12 ± 2,87	M: 79,98 ± 10,94 H: 80,69 ± 8,07	Correlación en la población total (H + M): Correlación con IMC: r = 0,25; p = 0,000 Correlación con CC: r = 0,27; p = 0,000 IMC: modelo de regresión lineal múltiple β: 0,051; p: 0,000
Nazmi y cols. (2008) ²³	H: 1.919 M: 1.370	Rango 21,9-23,7	-	-	IMC: modelo de regresión lineal múltiple H: < 18,5: β: 0,60; p: < 0,001 M: 18,5-24,9: β: 1,00; p: 0,001 25-29,9: β: 1,55; p: 0,001 ≥ 30: β: 2,84; p: 0,001 Modelo de correlación lineal CC: H: r = 1,02; p = 0,004. M: r = 1,03; p < 0,001
Araújo y cols. (2004) ²⁴	684 H: 295 M: 389	X: 40,6	-	-	IMC: (Correlación de Spearman) H: No fumadores: r = 0,39; p < 0,001 Fumadores: r = 0,25; p = 0,034 M: No fumadoras: r = 0,44; p < 0,001 Fumadoras: r = 0,39; p < 0,001
<i>Venezuela</i>					
Espinoza y cols. (2010) ²⁵	100 NC: 50 HC: 50	NC: 38,0 ± 4,4 HC: 39,7 ± 7,1	NC: 23,8 ± 1,1 HC: 28,4 ± 5,7	NC: 78,5 ± 4,8 HC: 96,2 ± 12,9	Correlación en la población total (NC + HC): IMC y CC correlación positiva, r = no se muestra, p < 0,001 Correlación en el grupo HC: Correlación con IMC: r = 0,080, p = 0,697 Correlación con CC: r = 0,088, p = 0,669
Ramírez y cols. (2010) ²⁶	30 (M) GN: 15 GO: 15	GN: 30,6 ± 4,6 GO: 31,7 ± 4,5	GN: 20,6 ± 2,6 GO: 37,9 ± 7,3	GN: 71,4 ± 7,7 GO: 107,8 ± 16,0	GN: Correlación con IMC: r = 0,18; p = 0,52 Correlación con CC: r = 0,32; p = 0,24 GO: Correlación con IMC: r = 0,78; p = 0,0006 Correlación con CC: r = 0,55; p = 0,03
Ramírez y cols. (2008) ²⁷	30 (M) GN: 15 GO: 15	GN: 33,9 ± 2,9 GO: 34,4 ± 4,3	GN: 21,8 ± 1,9 GO: 35,3 ± 5,3	-	GN: Correlación con IMC: r = 0,11; p = 0,70 GO: Correlación con IMC: r = 0,84; p = 0,0001

M: Mujeres. H: Hombres. NS: No significativo.

NC: Normocolesterolémico. HC: Hipercolesterolémico. GN: Grupo normopeso. GO: Grupo obeso.

IMC en mujeres (r = 0,247), mientras que la PCR se correlacionó con la CC cuando se incluye en el análisis tanto a hombres como mujeres (r = 0,445) (tabla I).

Los países suramericanos se caracterizan por tener parte de su población con un nivel socioeconómico (SE) muy bajo, y los predictores de los niveles séricos de PCR se han investigado en estudios realizados en los países en

desarrollo. Correia y cols.²¹ realizaron un estudio que tuvo como objetivo identificar la correlación entre los índices de adiposidad y la PCR, así como los factores predictores de los niveles séricos de PCR en individuos de nivel SE muy bajo en una población semi-rural y suburbana de Monte Gordo, en la Ciudad de Camacari en el Estado de Bahia, Brasil. En este estudio se reclutó a 82

individuos de nivel SE muy bajo, además, 32 de nivel socioeconómico alto formaron el grupo control. Los resultados indicaron que los individuos de bajo nivel SE con sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) mostraron niveles séricos más altos de PCR (4,08 mg/L) en comparación con los individuos normopeso (1,22 mg/L, $p < 0,001$). Además, al determinar la correlación lineal entre las variables continuas y la PCR, el IMC mostró una correlación positiva con la PCR ($r = 0,51$) y con la CC ($r = 0,47$) (tabla I). En los individuos de bajo nivel SE, los predictores independientes de los niveles séricos de PCR fueron el $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$), tabaquismo ($p = 0,005$) y las condiciones de la infección aguda ($p = 0,049$). El grupo de bajo nivel SE tenía niveles más altos de PCR (media = 2,02 mg/L, rango intercuartílico 0,92 a 4,95 mg/L) en comparación con el grupo de alto nivel SE (media = 1,16 mg/L, rango intercuartílico 0,55 a 2,50 mg/L, $p = 0,03$). Después de excluir a los individuos con sobrepeso y con enfermedades infecciosas, los niveles de PCR fueron similares entre los grupos con niveles SE bajo y alto (0,93 mg/L frente a 1,08 mg/L, $p = 0,28$). Los autores concluyen que la adiposidad, condiciones infecciosas y el tabaquismo son factores de predicción de la PCR en los individuos con nivel SE muy bajo.

En un estudio realizado en la población de Virgem das Graças y Caju en Minas Gerais, Brasil, Fernandes y cols.²² realizaron un estudio epidemiológico y transversal donde investigaron la asociación entre medidas de adiposidad, y variables demográficas y bioquímicas con los niveles de PCR en suero en la población rural sana. Los resultados indicaron que los niveles séricos de PCR se correlacionan positivamente con el IMC ($r = 0,25$) y con la CC ($r = 0,27$) en la población estudiada. Después de ajustar las variables en el análisis de regresión lineal múltiple sólo el IMC, la edad, el sexo, la insulina en ayunas y el HDL-c se mantuvo significativamente asociada con la PCR. Los autores concluyen que la adiposidad, según la evaluación de índice de masa corporal es un predictor independiente de aumento de los niveles séricos de PCR, además, concluyen que la asociación independiente de factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (edad, sexo, IMC, la insulina en ayunas y el HDL-c) con PCR evidencia una estrecha relación entre el tejido adiposo, las enfermedades cardiovasculares y la inflamación.

Nazmi y cols.²³ publicaron un interesante estudio, donde correlacionaron los datos socio-demográficos, y antropométricos con los niveles de PCR en jóvenes de la población adulta brasileña. El Estudio de Cohorte de Nacimiento en el año 1982 en la ciudad de Pelotas en Brasil reclutó a más del 99% de los nacimientos de ese año ($n = 5.914$), y dichos individuos fueron objeto de seguimiento en un estudio prospectivo. En el período 2004-2005, el 77,4% de la cohorte fue rastreada, los miembros fueron entrevistados y 3.827 personas donaron sangre para el estudio, en el cual se determinó la relación de los niveles séricos de PCR con las siguientes variables independientes: color de piel, edad, ingresos familiares, la educación, la paridad, IMC, CC, el tabaquismo, la ingesta de grasa/fibra/alcohol, actividad física, y trastor-

nos psiquiátricos menores. En los resultados obtenidos se observó que todos los subgrupos de mujeres tenían niveles séricos de PCR más altos 1,96 mg/L (1,85-2,09) que los hombres 0,89 mg/L (0,84-0,94) ($p < 0,001$). Los hombres y las mujeres en la categoría de obesos presentaron niveles cinco veces mayor a la media geométrica de los niveles de PCR de la categoría de sujetos normopeso [hombres normopeso 0,43 mg/L (0,32-0,58) vs. hombres obesos 2,30 mg/L (1,91-2,78)/mujeres normopeso 1,03 mg/L (0,77-1,39) vs. mujeres obesas 4,70 mg/L (3,75-5,87)]. Del mismo modo, los sujetos con obesidad central tenían más del doble de niveles de PCR que los sujetos sin obesidad central. Cuando los análisis se repitieron utilizando la variable continua, incluso después del ajuste por IMC, la CC se relacionó con mayores niveles séricos de PCR en hombres y mujeres (1,02 y 1,03 veces de PCR por cm de CC, $p = 0,004$ y $p < 0,001$, respectivamente). En este estudio se observó una asociación significativa entre la PCR con la obesidad. Los autores concluyen que los factores antropométricos ejercen efectos importantes en los niveles de PCR.

En un estudio realizado por la Universidad de Sao Paulo en Sao Paulo, Brazil, Araújo y cols.²⁴ analizaron los niveles de PCR en 684 individuos de la población sana. En el estudio se determinó la correlación entre los niveles de PCR, estratificado por sexo y el hábito de fumar (no fumadores, los fumadores), y distintas variables clínicas y de laboratorio. En el modelo de regresión lineal múltiple los niveles séricos de PCR se correlacionaron independientemente con el IMC ($\beta = 1.0093$, $p < 0,01$) en hombres y mujeres tanto en fumadores como no fumadores. Los autores concluyen que el IMC tiene influencia sobre los niveles séricos de PCR.

En un estudio realizado por la Universidad de Carabobo en Valencia, Venezuela, Espinoza y cols.²⁵ determinaron la asociación de los niveles séricos de la PCR con la medida del grosor de la íntima media carotídea en sujetos hipercolesterolémicos, ya que otros estudios han comprobado que los marcadores de inflamación se relacionan con aterosclerosis subclínica. La investigación incluyó 100 sujetos divididos en grupo control (normo-colesterolémico) y grupo estudio (hipercolesterolémico). Cuando se analizó el grupo total (normo-colesterolémico + hipercolesterolémico) se encontró que la PCR se correlacionó positivamente con el IMC y la CC ($r =$ no muestra en el estudio, $p = < 0,001$), pero al hacer el análisis separando ambos grupos, en el grupo hipercolesterolémico no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la PCR y las variables antropométricas (tabla I). Los autores concluyen que se desconocen las causas de este resultado discordante, pero podría ser atribuido al número reducido de pacientes hipercolesterolémicos evaluados en el estudio.

Un estudio realizado en Valencia, Venezuela por Ramírez y cols.²⁶ tenía por objetivo evaluar el efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de PCR y de las proteínas plasmáticas sensibles a inflamación ($\alpha 1$ -antitripsina, $\alpha 1$ -glicoproteína ácida y fibrinógeno) en mujeres normopeso y obesas

sanas. Los resultados de este estudio indicaron que las mujeres obesas presentaron mayores niveles séricos de PCR que las mujeres normopeso (normopeso $0,21 \pm 0,25$ mg/dL vs. obesas $0,64 \pm 0,57$ mg/dL, $p < 0,001$). Los niveles séricos de PCR se correlacionaron positivamente con el IMC y con la CC en el grupo obeso (tabla I).

Ramírez y cols.²⁷ publicaron otro estudio que tenía por objetivo evaluar el efecto de la ingesta de una sobrecarga de glucosa sobre los niveles séricos de PCR y de 1-antitripsina en mujeres obesas con tolerancia normal a la glucosa. Los resultados indicaron que las mujeres obesas presentaron mayores niveles de PCR en ayuno que las mujeres normopeso (normopeso $0,10 \pm 0,10$ mg/dL vs. obesas $0,72 \pm 0,70$ mg/dL, $p = 0,013$), además, los niveles séricos de PCR se correlacionaron positivamente con el IMC en el grupo obeso, pero no en el grupo normopeso.

Conclusión

La inflamación subclínica parece estar relacionada al aumento en los índices de medidas antropométricas en la población suramericana, lo cual es de particular importancia en obesos, donde la inflamación subclínica está relacionada a patologías asociadas a la obesidad como la aterosclerosis. En los estudios consultados los niveles séricos de la PCR se correlacionaron positivamente con el IMC ($r: 0,08$ a $0,84$) y con la CC ($r: 0,27$ a $1,03$), siendo de gran relevancia la correlación entre IMC y CC con los niveles séricos de PCR observada en obesos en la población suramericana. El IMC y la distribución de la grasa corporal tienen una fuerte influencia sobre los niveles séricos de PCR.

Las investigaciones a realizar deben ir conducidas a determinar los distintos factores que determinan que un aumento en el IMC se traduzca en el establecimiento de un estado de inflamación subclínica en el individuo. El establecimiento de estos factores, puede llevar a nuevos blancos terapéuticos para prevenir el estado de inflamación subclínica y las complicaciones relacionadas con la obesidad.

Referencias

- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121: 2111-2117.
- Wellen EW, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-1788.
- Yu YH, Ginsberg H. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. Sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005; 96: 1042-1052.
- Mohamed-Ali B, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
- Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1267-1273.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-2415.

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-874.
- Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arkan 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: 210-214.
- Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 472-492.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796-1808.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007; 117: 175-184.
- Coenen KR, Gruen ML, Chait A, Hasty AH. Diet-induced increases in adiposity, but not plasma lipids, promote macrophage infiltration into white adipose tissue. *Diabetes* 2007; 6: 564-573.
- Samaan MC. The macrophage at the intersection of immunity and metabolism in obesity. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 29-37.
- Morris DL, Singer K, Lumeng CN. Adipose tissue macrophages: phenotypic plasticity and diversity in lean and obese states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; 14: 341-346.
- Van Leeuwen M, Van Rijswijk MH. Acute phase proteins in monitoring inflammatory disorders. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994; 8: 531-552.
- Ramírez Alvarado MM, Marcano M, Medina A, De Castillo MM. Evaluación de los niveles séricos de la interleucina-8 y de la proteína C reactiva en sujetos obesos. *Salus* 2007; 11: 13-19.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and others markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Anty R, Bekri S, Luciani N, Saint-Paul MC, Dahman M, Ianneli A et al. The inflammatory C-reactive protein is increased in both liver and adipose tissue in severely obese patients independently from metabolic syndrome, type 2 diabetes, and NASH. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1-10.
- Mohamed-Ali B, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
- Morais AA, Faintuch J, Leal AA, Noe JA, Bertollo DM, Morais RC, Cabrini D. Inflammation and biochemical features of bariatric candidates: does gender matter? *Obes Surg* 2011; 21: 71-77.
- Correia LC, Penalva R, Correia H, Ladeia AM, Menezes M, Suzart I, Moreira A, Lima JC, Galvão B, Guimarães AC. Determinants of C-reactive protein in individuals with very low socioeconomic status. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 202-208.
- Fernandes AC, Gazzinelli A, Velásquez-Meléndez G. Associação entre medidas de adiposidade, variáveis demográficas e bioquímicas com os níveis séricos de proteína C-reativa em população rural. *Arch Latinoam Nutr* 2009; 59: 54-60.
- Nazmi A, Oliveira OI, Victora CG. Correlates of C-reactive protein levels in young adults: a population-based cohort study of 3827 subjects in Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 357-367.
- Araújo F, Pereira AC, Latorre Mdo R, Krieger JE, Mansur AJ. High-sensitivity C-reactive protein concentration in a healthy Brazilian population. *Int J Cardiol* 2004; 97: 433-438.
- Espinoza M, Ruiz N, Leal U, Urbaneja H, Rojas S, Orozco U, Norkis Pinto et al. La Proteína C Reactiva se asocia al grosor de la íntima media de la arteria carótida en pacientes con hipercolesterolemia aislada. *Invest Clin* 2010; 51: 65-75.
- Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitiz C, Pérez Díaz A, Millán Brito E. Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas. *Nutr Hosp* 2010; 25: 72-79.
- Ramírez MMA, Andrefina Medina M, Querales MC, Millán BE, Sánchez COR. Evaluación del efecto de la ingesta de una sobrecarga de glucosa sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva y de la α 1-antitripsina en mujeres obesas. *Nutr Hosp* 2008; 23: 340-347.