

## **Obesidade e inflamação: polimorfismos associados**

Joana Barroso<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### **Resumo**

Objectivo: A obesidade tem sido caracterizada como um estado inflamatório crónico, visto que a adiposidade tem sido relacionada com níveis elevados de marcadores inflamatórios. Pensa-se, por isso, que factores produzidos e excretados pela massa adiposa, tais como adipocinas, citocinas, entre outros, sejam responsáveis pelo estado inflamatório característico da obesidade. Nos obesos, a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-1 (IL-1) e o factor de necrose tumoral (TNF) encontram-se em níveis elevados nos adipócitos e uma vez que são indutores da cascata inflamatória, subgrupos populacionais geneticamente determinados podem ter uma resposta de fase aguda alterada em relação a determinados estímulos. Portanto, estudou-se a influência da distribuição de gordura no fenótipo inflamatório de pessoas que apresentam determinados polimorfismos que afectam genes que codificam citocinas pró-inflamatórias.

Desenho do estudo: Estudo transversal.

Sujeitos: 411 habitantes não institucionalizados da cidade do Porto, Portugal.

Métodos: Todos os participantes reponderam a um questionário e foram genotipados para os seguintes polimorfismos: IL-6 -174 G/C, IL1 $\beta$  -511C/T, TNF $\alpha$  -308G/A. As medições antropométricas e os valores analíticos foram obtidos após 12h de jejum. Efectuou-se a medição dos níveis de proteína C-reativa (CRP), fibrinogénio, leucócitos e ácido úrico.

Resultados: A genotipagem do polimorfismo IL-6 -174 G/C foi efectuada em 322 pessoas. Observou-se que 144 (44.7%) participantes do estudo apresentavam o genótipo GG, 132 (41.0%) eram heterozigóticos GC, e 46 (14.3%) apresentavam homozigotia CC. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o perímetro da cintura (PC) e o facto do genótipo conter o alelo C – GC ( $\beta=0.039$ ,  $p<0.001$ ) e CC ( $\beta=0.037$ ,  $p=0.006$ ), relativamente aos níveis da proteína C-reativa. Não foi encontrada nenhuma interacção entre o perímetro da cintura e o facto do genótipo conter o alelo C, em relação aos níveis de leucócitos. Esta associação tornou-se estatisticamente significativa após ajuste para o sexo, idade e hábitos tabágicos, quando se estabeleceu a comparação entre homozigóticos GG com heterozigóticos GC ( $\beta=0.022$ ,  $p=0.018$ ) e com homozigóticos CC ( $\beta=0.045$ ,  $p=0.020$ ). Existe associação estatisticamente significativa entre o perímetro da cintura e o genótipo que contém o alelo C, em relação aos níveis de ácido úrico – GC ( $\beta=0.392$ ,  $p<0.001$ ) e CC ( $\beta=0.485$ ,  $p=0.007$ ). Em relação ao fibrinogénio, encontrou-se associação estatisticamente significativa entre o perímetro da cintura e a homozigotia GG ( $\beta=-0.002$ ,  $p=0.015$ ) e o genótipo GC ( $\beta=0.016$ ,  $p=0.006$ ).

A genotipagem do polimorfismo IL1 $\beta$  -511 C/T foi efectuada em 254 indivíduos. Observou-se que 110 (43.3%) participantes do estudo eram homozigóticos CC, 106 (41.7%) eram heterozigóticos CT, e 38 (15.0%) eram homozigóticos TT. Não foi encontrada interacção entre o perímetro da cintura e a presença de homozigotia TT, relativamente às concentrações de proteína C-reativa. A interacção entre a homozigotia CC ( $\beta=0.027$ ,  $p<0.001$ ) e a heterozigotia CT ( $\beta= -0.027$ ,  $p<0.001$ ) com o PC revelou um efeito nos níveis da proteína C-reativa, mesmo após o ajuste para o sexo, idade e hábitos tabágicos. Em relação aos níveis de leucócitos, não foi encontrada interacção entre o perímetro da cintura e os genótipos que contêm o alelo C, embora após o ajuste para o sexo, idade e hábitos tabágicos, haja interacção entre o PC e a homozigotia CC ( $\beta=0.028$ ,  $p=0.009$ ) e a heterozigotia CT ( $\beta= -0.026$ ,  $p=0.018$ ). Nenhuma interacção foi observada entre o perímetro da cintura e a

homozigotia TT, em relação aos níveis de ácido úrico. A interacção entre o genótipo CC ( $\beta=0.586$ ,  $p<0.001$ ) e o genótipo CT ( $\beta= -0.543$ ,  $p<0.001$ ) com o PC revelou um efeito nos níveis de ácido úrico, mesmo depois de ajustado para o sexo, idade e hábitos tabágicos. A interacção entre o genótipo CC ( $\beta= 0.016$ ,  $p=0,038$ ) e o genótipo CT ( $\beta=-0.018$ ,  $p=0.021$ ) com o PC mostrou um efeito sobre as concentrações de fibrinogénio. Não foi encontrada interacção entre o perímetro da cintura e o genótipo TT.

A genotipagem do polimorfismo TNF- $\alpha$  -308 G/A foi efectuada em 308 sujeitos. 228 (74.0%) indivíduos apresentavam o genótipo GG, 76 (24.7%) o genótipo GA, e 4 (1.3%) o genótipo AA. Não foi observada nenhuma interacção entre o perímetro da cintura e o genótipo GG e AA, em relação às concentrações de proteína C-reactiva. A interacção entre o genótipo GA e o PC revelou um efeito sobre as concentrações de proteína C-reactiva ( $\beta= 0.038$ ,  $p<0.001$ ), mesmo após o ajuste para sexo, idade e hábitos tabágicos. Não foi observada interacção entre o perímetro da cintura e os genótipos GG, GA e AA, em relação aos leucócitos. A interacção dos genótipos GG e GA com o PC revelou um efeito sobre as concentrações de ácido úrico ( $\beta= 0.056$ ,  $p<0,001$  e  $\beta= 0.410$ ,  $p=0,003$ , respectivamente), mesmo após o ajuste para sexo, idade e hábitos tabágicos. Não foi encontrada interacção entre o PC e os genótipos GG, GA e AA, em relação às concentrações de fibrinogénio. Após ajuste para sexo, idade e hábitos tabágicos, a interacção do genótipo GG ( $\beta = - 0,002$ ,  $p = 0,034$ ) e do genótipo GA ( $\beta = 0,017$ ,  $p = 0,001$ ) com o PC exibiram um efeito sobre as concentrações de fibrinogénio.

Conclusão: Verificou-se interacção entre os polimorfismos estudados e o perímetro da cintura em relação aos níveis de pelo menos um dos marcadores inflamatórios avaliados.