

Evento: XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

**A CORRELAÇÃO DA RAZÃO NEUTRÓFILO-LINFÓCITO COM A
ANTROPOMETRIA EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS COM DIABETES
MELLITUS TIPO 2¹**
**THE CORRELATION OF THE NEUTROPHYLO-LYMPHOCYTE RATIO WITH
ANTHROPOMETRY IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH DIABETES
MELLITUS TYPE 2**

**Felipe Rafael Passos², Angela Maria Blanke Sangiovo³, Mirna Stela
Ludwig⁴, Matias Nunes Frizzo⁵**

¹ Trabalho vinculado ao projeto do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde UNIJUI/UNICRUZ

² Acadêmico de Fisioterapia UNIJUI, bolsista PROBIC/FAPERGS. Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF)

³ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS) UNIJUI/UNICRUZ. Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF)

⁴ Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS), Professor (a) do Departamento de Ciências da Vida UNIJUI. Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF).

⁵ Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral a Saúde (PPGAIS), Professor (a) do Departamento de Ciências da Vida UNIJUI. Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF). Orientador.

INTRODUÇÃO: A pós-menopausa caracteriza-se pela ausência de menstruação por mais de 12 meses, e é marcada pelo declínio na concentração de estrogênio (SOUZA; ARAÚJO, 2015). O hipoestrogenismo, gerado na menopausa, desencadeia alterações no metabolismo como aumento do tecido adiposo, obesidade, resistência insulínica, associando-se ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (SILVA; COSTA, 2008). O quadro de obesidade geral e a distribuição de gordura corporal tem sido independentemente associados ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (CHAN et al., 1994). A Organização Mundial da Saúde define excesso de peso como tendo Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 25 e obesidade como IMC \geq 30. Valores de IMC elevados são considerados um fator de risco para doenças cardiovasculares, bem como outras doenças metabólicas e do sistema esquelético (WHO, 2015).

Alguns estudos tem descrito que os parâmetros hematológicos podem ser úteis no diagnóstico, acompanhamento e pesquisa de doenças relacionadas à obesidade (YILMAZ et al., 2015). Dentre estes parâmetros, a razão neutrófilos/linfócitos (RNL) destaca-se como um biomarcador inflamatório promissor no diagnóstico, acompanhamento e prognóstico de vários processos inflamatórios sistêmicos (YASAR et al., 2015). No estudo de Yilmaz et al. (2015) o valor da RNL para DM2, em pacientes obesos mórbidos foi significativamente maior quando comparado com pacientes com peso normal. Além disso, escores elevados na RNL foram considerados como importantes preditores para o desenvolvimento de complicações nos pacientes com DM2.

Embora o uso destes biomarcadores calculados a partir do hemograma tenham sido avaliados em muitas patologias, não existem muitos estudos comparando-os entre pessoas obesas e de

Evento: XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

sobrepeso. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a correlação da RNL com dados antropométricos em mulheres diabéticas na pós-menopausa.

METODOLOGIA: O estudo é do tipo transversal através da determinação de parâmetros clínico laboratoriais em mulheres em pós menopausa. Foram avaliadas 42 pacientes, com (n 18) e sem (n 24) DM2, na fase de pós-menopausa (com amenorreia por, no mínimo, 12 meses). As voluntárias do estudo estavam em acompanhamento pelo programa Estratégia da Saúde da Família (ESFs) do município de Santo Ângelo (RS).

Procedimentos

Variáveis antropométricas: Para realizar a pesagem (Kg) os pacientes ficaram descalços e usaram roupas leves. Com a balança zerada, solicitou-se ao paciente que suba nela, se posicione no centro do equipamento, ereto, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo. Para verificação da altura (m), o paciente deve estar em pé, ereto e com os braços ao longo do corpo, com a cabeça erguida e olhando a um ponto fixo. Deverá encostar os calcanhares, panturrilhas, glúteos, escápulas e parte posterior da cabeça no estadiômetro ou parede (BRASIL, 2011).

A circunferência abdominal (CA: cm), definida como a medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no sentido horizontal, ao final de uma expiração normal, sem compressão da pele (VIEBIG; NACIF, 2007), sendo avaliada por fita métrica padrão não elástica.

Coleta de sangue e avaliação laboratorial: Foi realizada coleta de 10 mL de sangue através de punção venosa, sendo que 4,0 mL de sangue total em tubo EDTA para realização do hemograma e hemoglobina glicada, 2,0 mL de sangue em tubo fluoreto de sódio para a realização de glicemia e 4 mL para obtenção de soro. Todas as pacientes foram orientadas previamente acerca da coleta e realizaram jejum de 8-12 horas.

Análises Hematológicas - foi utilizada amostra de sangue total com anticoagulante EDTA. O hemograma foi realizado pela automação ABX Micros 60 (Horiba) através do método de espectrofotometria e bioimpedância, com posterior reavaliação hemotoscópica e contagem diferencial dos leucócitos. Foram avaliados no leucograma os leucócitos totais (mm^3), contagem diferencial de leucócitos (mm^3). A RNL e foi calculada a partir da razão entre número absoluto de neutrófilos por linfócitos.

Análises Bioquímicas - foi utilizada a amostra de plasma fluoretado para determinação da glicemia e sangue total com anticoagulante EDTA para determinação da hemoglobina glicada. A glicemia de jejum foi realizada em equipamento BS200- Mindray, sendo expressa em mg/dL através do método colorimétrico, utilizando Kit Bioclin®. A determinação da hemoglobina glicada (%) foi realizada através da técnica de Cromatografia líquida de alta eficiência - HPLC (High performance liquid chromatography).

Ética: Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da UNIJUI, conforme parecer consubstanciado do CEP N° 1.173.158.

Análise Estatística: Os resultados foram analisados com média \pm desvio padrão e Teste t para dados não pareados e correlação de Pearson considerando nível significativo de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: As pacientes com DM2 apresentaram a glicemia de jejum mais elevada (p 0,0020) em relação às mulheres sem DM2. Em relação aos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) também verificamos um valor significativamente maior no grupo DM2 (p

Evento: XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

<0,0001). Em relação aos dados antropométricos de IMC, Circunferência abdominal e peso também foram significativamente maiores no grupo DM2. Já em relação aos parâmetros hematológicos, as pacientes com DM2 apresentaram a contagem total de neutrófilos elevada (p 0,0850), porém não significativa em relação às sem DM2, assim como a contagem total de linfócitos (p 0,2326), conforme descrito na tabela 1.

| Parâmetros | Sem DM2 Média ± DP | DM2 Média ± DP | P |
|-------------|-----------------------|-------------------|----------|
| Idade | 67,2 ± 7,9 | 63,1 ± 7,2 | 0,0725 |
| Peso | 66,5 ± 13,1 | 74,8 ± 12,4 | 0,0269* |
| IMC | 28,17 ± 5,66 | 31,93 ± 4,79 | 0,0079* |
| CA | 96,83 ± 11,79 | 104,7 ± 12,44 | 0,0133* |
| Glicemia | 91 ± 28,1 | 151,9 ± 79,3 | 0,0020* |
| HbA1c | 5,8% ± 0,01 | 8,6% ± 0,03 | <0,0001* |
| WBC | 6,08 ± 1,5 | 6,70 ± 1,5 | 0,7041 |
| Neutrófilos | 3.581,2 ± 1.329,3 | 4.115,7 ± 1.379,7 | 0,0850 |
| Linfócitos | 1972,2 ± 527,6 | 2155,8 ± 461,8 | 0,2326 |

Tabela 1: Idade (anos), peso (Kg), IMC (Kg/m²) Circunferência abdominal (cm), glicemia de jejum (mg/dL), Hemoglobina glicada (%), Contagem Total de Leucócitos (10³/mm³), Neutrófilos Totais (10³/mm³), Linfócitos Totais (10³/mm³) das mulheres sem e com DM2 no estado de pós-menopausa. Teste t de dados não pareados, média ± DP.

Na figura 1 encontram-se os gráficos das correlações significativas entre a RNL e IMC (A), RNL e Circunferência abdominal (B). Na figura 1 C consta uma correlação não significativa entre a RNL e peso. Tais resultados demonstram que a RNL esta diretamente associada com o IMC e a CA, de forma que este parâmetro hematológico é um bom preditor do estado imuno-inflamatório da doença.

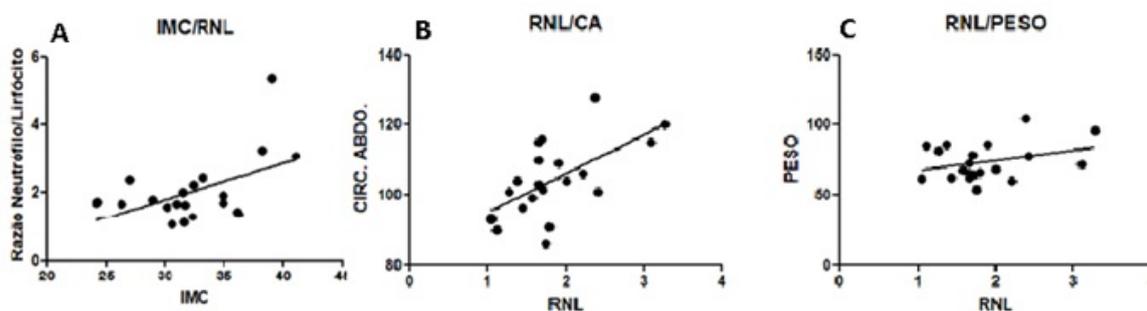


Figura 1: Em A Correlação positiva entre o IMC (Kg/m²) e RNL (10³/mm³) (r= 0,24; P=0,021), em B Correlação positiva entre a RNL (10³/mm³) e Circunferência abdominal (CA) (cm) (r= 0,36; P=0,004), e em C não houve correlação entre RNL (10³/mm³) e Peso (Kg) (r= 0,10; P= 0,157) em mulheres na pós-menopausa com DM2. Correlação de Pearson considerando nível significativo de 5%.

A HbA1c no plasma é um dos mais confiáveis parâmetros para se diagnosticar e monitorar DM2.

Evento: XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

Concentrações elevadas na HbA1c estão associados a pior evolução no curso do DM2 (ROHLFING et al., 2002). O estado progressivo de hipoestrogenismo está associado a um aumento no risco de obesidade, deposição de gordura e, por conseguinte o DM2 (POLOTSKY; POLOTSKY, 2010).

O crescimento de indivíduos com DM2 em todo o mundo é atribuído em grande parte ao aumento da massa gorda corporal, especialmente na região intra-abdominal. O tecido adiposo visceral é um órgão endócrino metabolicamente ativo, secretando uma variedade de adipocinas pró-inflamatórias, as quais associam-se positivamente aos distúrbios cardiometabólicos (KLISIC et al., 2016). Segundo Francischi et al. (2000) a obesidade abdominal pode elevar em até dez vezes o risco para o desenvolvimento de DM2. Neste sentido Velásquez et al. (2002) demonstraram que a deposição de gordura na região abdominal é fator de risco cardiovascular e de distúrbio na homeostase glicose-insulina mais grave do que a obesidade generalizada.

Na obesidade as vias inflamatórias são ativadas, de forma que este status pró-inflamatório gera um quadro de inflamação crônica de baixo grau associada à resistência à insulina e, por conseguinte DM2 (PERRY et al., 2008). Neste contexto um marcador é a RNL a qual está associado ao processo inflamatório no processo fisiopatológicos das doenças crônicas (MOTOMURA et al., 2013). Bhat et al. (2013) descreveram uma associação significativa da RNL como preditor de risco cardiovascular em pacientes de doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, Intiaz et al. (2012) descreveram que elevada mobilização dos neutrófilos e plaquetas são importantes na aterogênese, especialmente em doenças crônicas. Bastard et al. (2000) avaliaram a IL-6 e TNF- α entre indivíduos obesos de forma que as citocinas correlacionam-se positivamente com o IMC, refletindo na contagem leucocitária, no sentido de aumento de neutrófilos totais, de forma semelhante a correlação descrita em nosso estudo.

Como ferramentas de pesquisa de baixo custo, os parâmetros antropométricos são comumente utilizados para avaliar os fatores de risco em vários distúrbios cardiometabólicos (SEIDELL, 2001). Nesse contexto o estudo de SARGEANT (2002) demonstrou que os parâmetros antropométricos incluindo a CA e IMC são medidas úteis para predizer a incidência de DM2, em diferentes grupos de pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS: Dessa forma nosso estudo descreveu que a RNL em pacientes com hipoestrogenismo se correlaciona positivamente com o IMC e CA, demonstrando a relação da adiposidade com o processo imuno-inflamatório do DM2. Além disso, a RNL não se correlacionou com o peso, mas sim com a obesidade e adiposidade central, as quais estão diretamente relacionadas com a fisiopatologia do DM2.

Palavras-chave: Obesidade; Hiperglicemia; Hemograma.

Key-words: Obesity; Hyperglycemia; Blood Cell Count.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTARD JP, JARDEL C, BRUCKERT E. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endoc. Metab* 2000; 85 (9)

BHAT T, TELI S, RIJAL J, BHAT H, RAZA M, KHOUeirY G. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Review of Cardiovasc. Therapy*. 2013;11(1):55-59.

BRASIL. Ministério da Saúde. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Ministério

Evento: XXVII Seminário de Iniciação Científica - BOLSISTAS DE GRADUAÇÃO UNIJUI

da Saúde, 2011. 76 p.

FRANCISCHI RPP, PEREIRA LO, FREITAS CS, KLOPFER ML, SANTOS RC, VIEIRA P. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr.* 2000; 13:17-29.

IMTIAZ F, SHAFIQUE K, MIRZA SS, AYOUB Z, VART P, RAO S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5(1):2.

KLISIC A, KOTUR-STEVLJEVIC J, KAVARIC N, MATIC M. Relationship between cystatin C, retinol-binding protein 4 and Framingham risk score in healthy postmenopausal women. *Arch Iran Med.* 2016; 19: 845851.

MOTOMURA T, SHIRABE K, MANO Y, MUTO J, TOSHIMA T, UMEMOTO Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. *J. of Hepatology.* 2013;58(1):58-64

PERRY CD, ALEKEL DL, RITLAND LM. Centrally located body fat is related to inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15 (4 Pt 1): 619-627

POLOTSKY HN, POLOTSKY AJ. Metabolic Implications of Menopause. *Semin Reprod Med* 2010; 28(5): 426-434

ROHLFING CL, WIEDMEYER H-M, LITTLE RR, ENGLAND JD, TENNILL A, GOLDSTEIN DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c. *Diabetes care.* 2002;25(2):275-278

SARGEANT LA, BENNETT FI, FORRESTER TE, COOPER RS, WILKS RJ. Predicting incident diabetes in Jamaica: the role of anthropometry. *Obes Res.* 2002;10(8):792-798.

SEIDELL JC, PERUSSE L, DESPRES JP, BOUCHARD C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(3):315-321.

SILVA, N. R.; COSTA, C. E. M. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, v. 12, n. 3, p.265-270, 2008.*

SOUZA, N. L. S. A.; ARAÚJO, C. L. O. Marco do envelhecimento feminino, a menopausa: sua vivência, em uma revisão de literatura. *Rev. Kairós Gerontologia, v.18, n.2, p. 149-165, 2015.*

VELÁSQUEZ MG, KAC G, VALENTE JG, TAVARES R, SILVA CQ, GARCIA ES. Evaluation of waist circumference to predict general obesity and arterial hypertension in women in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2002; 18:765-71.

VIEBIG, R.F, NACIF M.A.L. Nutrição aplicada à atividade física. In: Silva SMCS, Mura JDP. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia.* São Paulo: Roca. p.215-133. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION : Obesity and overweight. May 2015.

YASAR Z, BUYUKSIRIN M, UCSULAR FD, KARGI A, ERDEM F, TALAY F, KURT OK. Is an elevated neutrophil-to lymphocyte ratio as predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Rev Med Pharm. Sci* 2015; 19: 956-962.

YILMAZ H, UCAN B, SAYKI M, UNSAL I, SAHIN M, OZBEK M, DELIBASI T. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diab. Metab Syndr* 2015; 9: 299-304.