

## Avaliação do Grau de Inflamação Vascular em Pacientes com Síndrome Metabólica

*Evaluation of the Degree of Vascular Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome*

Adriana Silva Monteiro Junqueira<sup>1,3,4</sup>, Luiz José Martins Romão Filho<sup>1</sup>, Camillo de Lélis Carneiro Junqueira<sup>2,3</sup>

Universidade Federal Fluminense<sup>1</sup>; Unigranrio<sup>2</sup>; Rede Esho<sup>3</sup>; Laboratório Sérgio Franco<sup>4</sup>; Rio de Janeiro, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A síndrome metabólica é definida com um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à obesidade visceral e resistência insulínica, que levam a um aumento da mortalidade geral, especialmente cardiovascular. Os marcadores inflamatórios são considerados fatores de risco emergentes e podem ser potencialmente utilizados na estratificação clínica das doenças cardiovasculares estabelecendo valores prognósticos.

**Objetivo:** Esta pesquisa tem por objetivo avaliar quais componentes da síndrome metabólica apresentam aumento de IL-6 e PCR-AS, identificando o marcador que melhor expressa o grau de inflamação, e qual componente isoladamente apresenta maior interferência nos marcadores inflamatórios estudados, a fim de identificar outros fatores de risco importantes na determinação da inflamação arterial.

**Metodologia:** Foram selecionados 87 pacientes, entre 26 e 85 anos, hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos que obedecessem aos critérios necessários ao diagnóstico de certeza da síndrome metabólica. Os pacientes foram avaliados através da MAPA de 24h e submetidos a dosagens de PCR-AS e IL-6, entre outras variáveis metabólicas.

**Resultados:** Os pacientes que apresentaram PCR > 0,3mg/dl mostraram correlação significativa ( $p < 0,05$ ) com perímetro abdominal > 102/88 cm em 83,7%; glicemia > 110mg/dl em 88%; e IMC > 30kg/m<sup>2</sup> em 60,5% dos indivíduos estudados.

**Conclusão:** Concluiu-se que a PCR foi o marcador inflamatório de maior expressão em relação às variáveis estudadas, sendo tabagismo, albuminúria, história de cardiopatia pessoal prévia, IMC, perímetro abdominal e hiperglicemia as de maior relevância estatística. A interleucina-6 não mostrou correlação com nenhuma variável estudada. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 360-366)

**Palavras-chave:** síndrome metabólica, proteína C reativa, interleucina-6.

### Summary

**Background:** Metabolic Syndrome (MS) is defined as a set of cardiovascular risk factors related to visceral obesity and insulin resistance that lead to an increase in general mortality, especially cardiovascular. The inflammatory markers are considered emergent risk factors and can be potentially used in the clinical stratification of cardiovascular diseases, establishing prognostic values.

**Objective:** This study aims at evaluating which components of the MS present an increase of IL-6 and hs-CRP, identifying the marker that better expresses the degree of inflammation and which isolate component presents a higher degree of interference on the studied inflammatory markers, in order to identify other important risk factors when determining arterial inflammation.

**Methods:** A total of 87 hypertensive, diabetic and dyslipidemic patients were selected, aged 26 to 85 years, who met the necessary criteria for the positive diagnosis of MS. The patients were assessed through 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and underwent hs-CRP and IL-6 measurements, among other metabolic variables.

**Results:** The patients that presented CRP > 0.3mg/dl showed a significant correlation ( $p < 0.05$ ) with abdominal perimeter > 102/88 cm in 83.7%, glycemia > 110mg/dl in 88% and BMI > 30kg/m<sup>2</sup> in 60.5% of the studied individuals.

**Conclusion:** We concluded that the CRP was the inflammatory marker with the highest expression regarding the studied variables, with smoking, albuminuria, previous personal history of cardiopathy, BMI, abdominal perimeter and hyperglycemia being the ones with the highest statistical significance. Interleukin-6 did not present a correlation with any of the studied variables. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(3) : 334-339)

**Key Words:** Metabolic syndrome; C-reactive protein; interleukin-6.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Adriana Silva Monteiro Junqueira •

Rua Professor Gabiso, 109 / 404 - Tijuca - 20271-063 - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: asmjunqueira@uol.com.br

Artigo recebido 31/08/08; revisado recebido 21/10/08; aceito em 21/10/08

## Introdução

A síndrome metabólica (SM) se traduz numa entidade frequente nos países desenvolvidos, bem como em nosso meio. É definida com um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à obesidade visceral e resistência insulínica, que levam a um aumento da mortalidade geral, especialmente de origem cardiovascular<sup>1</sup>. Esse consenso final, entretanto, vem sendo amplamente discutido, tendo passado por várias definições baseadas em estudos de larga escala. Durante décadas, foram adotados diferentes critérios para se definir a síndrome metabólica, levando-se em consideração a presença de dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência insulínica, medidas de circunferência abdominal e índice de massa corpórea (IMC); além da presença de disglícemia ou diabetes mellitus (DM) nas suas diversas associações<sup>2,3</sup>. Por tratar-se de uma síndrome que engloba diversos componentes agregados entre si, e que variam de acordo com etnia, sexo, hábitos alimentares, estilos de vida, fenótipos e localização geográfica, torna-se difícil estabelecer uma classificação única para a síndrome metabólica.

Na prática clínica, alguns fatores inflamatórios, apesar de inespecíficos, como a proteína C reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6), têm demonstrado papel estabelecido preditivo e prognóstico de grande relevância clínica em várias formas de doença cardiovascular<sup>4</sup>.

Inicialmente, a PCR era empregada no diagnóstico de processos articulares. Atualmente, o papel da proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-AS) certamente apresenta uma grande atenção, como sendo um marcador de risco de utilidade clínica em uma gama de pacientes com potencial de desenvolvimento de doença aterosclerótica<sup>5</sup>. Esse marcador possui um valor prognóstico superior para os eventos cardíacos quando comparado a outros marcadores de risco emergentes, tais como homocisteína e lipoproteína (a)<sup>6</sup>. A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina multifuncional que funciona como um mediador inflamatório, elevando-se na resposta ao estresse e encontrando-se aumentada na síndrome metabólica e na resistência à insulina.

Baseando-se nessas observações, e considerando-se a importância do controle dos fatores de risco e estratificação dos mesmos no que tange à associação entre HAS, diabetes mellitus ou resistência insulínica, dislipidemia e obesidade visceral, torna-se necessário um maior empenho em delinear fatores prognósticos adotando-os como uma ferramenta prática na prevenção e progressão da doença cardiovascular em nossos serviços.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, transversal, focado principalmente na avaliação do grau de inflamação, segundo a PCR e a IL-6, relacionado aos componentes da síndrome metabólica e outros fatores de risco cardiovascular. O estudo foi projetado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde) e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal Fluminense.

Foram selecionados pacientes adultos, acima de 18 anos de idade, com média de 62,2 anos, sendo 75,9% do sexo

feminino e 24,1% do sexo masculino, sabidamente hipertensos, diabéticos do tipo 2 e dislipidêmicos, que obedecessem aos critérios necessários ao diagnóstico de certeza da síndrome metabólica. Todos os pacientes analisados eram portadores de hipertensão arterial comprovada por medidas pressóricas casuais (PA > 130/85 mmHg em pelo menos duas ocasiões diferentes), diabetes mellitus (glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl em duas medidas prévias distintas) e dislipidemia, previamente diagnosticadas. Estavam ou não sob uso de fármacos anti-hipertensivos, hipolipemiantes e/ou hipoglicemiantes, e eram provenientes dos ambulatórios de cardiologia do Hospital de Saracuruna/RJ e da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Ao serem orientados sobre a pesquisa em questão, respondiam ao questionário de anamnese, passavam por exame clínico e eram arguidos sobre o desejo e a disponibilidade de participar do estudo, assinando um Termo de Consentimento Informado, tendo sido respeitados os princípios da Declaração de Helsinki. Todos os resultados eram entregues aos pacientes participantes e todas as dúvidas levantadas, sobre quaisquer questões envolvidas na pesquisa, eram esclarecidas para posterior encaminhamento ao médico assistente.

Foram excluídos deste estudo indivíduos sem diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2, ou que não preenchiam critérios mínimos clássicos para o diagnóstico de SM; indivíduos em uso de anti-inflamatórios hormonais e não hormonais; pacientes com trauma recente; pacientes com história de processos infecciosos em atividade ou história de presença de neoplasia; e os que não concordaram na realização dos exames complementares. Os pacientes em uso de aspirina em dose antiagregante plaquetária permaneceram no trabalho.

Os dados de anamnese relevantes para o estudo foram: idade, em anos de vida, tempo de HAS e DM, além de medidas de perímetro abdominal e IMC. O tempo de hipertensão arterial e diabetes foram contados em anos de vida. Para o IMC foi utilizada a fórmula do peso em quilograma, dividido pela altura em metros ao quadrado (peso kg/altura m<sup>2</sup>).

Os pacientes foram então encaminhados ao Laboratório Dr. Sérgio Franco, para realização de exames complementares laboratoriais e avaliação do comportamento pressórico através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24h.

Para a uniformização dos valores de pressão arterial (PA), utilizamos a V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/2006), que classifica a HAS em estágios 1, 2, 3 e sistólica isolada<sup>7</sup>. Os pacientes foram avaliados através da MAPA, por um período de 24h, seguindo os fundamentos das IV Diretrizes de MAPA da SBC/2005. Avaliamos a pressão arterial por meio de aferição oscilométrica através de equipamento da marca Spacelabs, modelo 90207. Foi aceita uma porcentagem mínima de 80% do total das medidas realizadas. Utilizamos para a análise tensional, valores médios de medidas de pressão arterial sistólica e diastólica durante vigília e sono, quantificação do descenso noturno sistólico e diastólico e cálculo de cargas pressóricas sistó-diastólicas nesses períodos.

Consideramos variáveis alteradas: cargas pressóricas sistólicas e diastólicas maiores que 50%, tanto em vigília

quanto no sono; ausência de descenso noturno satisfatório (queda tensional menor que 10% para pressão sistólica e diastólica em relação ao período de vigília); pressão arterial sistólica (PAS) maior que 135 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) maior que 85 mmHg para a vigília; PAS maior que 120 mmHg e PAD maior que 70 mmHg para o sono; e PA maior que 130 x 80 mmHg nas 24h. Os pacientes cujas atividades laborais se deram durante o período noturno foram excluídos da pesquisa em questão.

Neste estudo, todas as dosagens e medidas foram realizadas no mesmo laboratório e em dia único, sendo a coleta sanguínea processada no período da manhã, com jejum de 12 horas e repouso prévio de uma hora. Foram realizadas medidas laboratoriais de relevância neste estudo por estas apresentarem correlação com a avaliação do comportamento metabólico e da dinâmica pressórica como um todo; tais como uréia; creatinina sérica e urinária; glicemia; hemoglobina glicosilada; colesterol total e frações; triglicerídeos; renina; albumina urinária; PCR; IL-6; e ácido úrico.

Os parâmetros utilizados para alocar os pacientes diabéticos e portadores de SM basearam-se na I Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica 2005, estabelecendo como normoglicêmicos os pacientes com glicemia de jejum até 99 mg/dl, intolerantes à glicose os que se encontravam numa faixa entre 100 e 125 mg/dl e como diabéticos os que apresentavam duas ou mais medidas séricas de glicose superiores a 126 mg/dl. As medidas de glicemia de jejum foram consideradas alteradas para o estudo em valores iguais ou superiores a 110 mg/dl, conforme orientação da diretriz supracitada<sup>8</sup>.

A proteína C reativa (PCR) quantitativa foi dosada pelo método de nefelometria (ultrassensível), em amostras isoladas de sangue, e o valor de referência considerado normal foi de até 0,3mg/dl.

A Interleucina 6 foi dosada pelo Kit Immulite IL-6 (DPC), com medida quantitativa no soro. Seu valor de referência foi considerado normal até 5,0pg/ml.

Com o objetivo de verificar se existe associação significativa entre os fatores de risco com os marcadores inflamatórios PCR e IL-6, foram aplicados os seguintes métodos:

- Para comparação de dados quantitativos entre os dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes ou o de Mann-Whitney (não paramétrico)
- Para comparações de proporções (dados qualitativos), foi aplicado o teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou o exato de Fisher, quando o de  $\chi^2$  não pôde ser avaliado.

Foi utilizado o método não paramétrico, pois algumas variáveis não apresentaram distribuição normal (distribuição Gaussiana) devido à dispersão dos dados e/ou a falta de simetria da distribuição. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

## Resultados

Encontramos níveis médios elevados de PCR-AS, em valores de 0,7mg/dl, com valores mínimos em 0,3mg/dl e máximos em 4,4mg/dl, sugerindo presença de inflamação vascular.

Analisando os valores extremos de proteína C reativa (<0,3mg/dl ou > 0,3mg/dl), observamos que o grupo de pacientes com PCR > 0,3mg/dl apresentou proporção de tabagistas (23,8%) significativamente maior ( $p = 0,010$ ) que o grupo com PCR  $\leq 0,3$ mg/dl (4,6%), ou seja, pacientes tabagistas têm mais inflamação vascular que não tabagistas, conforme ilustrado no gráfico 1.

Pacientes com PCR > 0,3mg/dl apresentaram proporção de história de cardiopatia pessoal (25,6%) significativamente maior ( $p = 0,042$ ) que o grupo com PCR  $\leq 0,3$ mg/dl (9,1%), conforme ilustra o gráfico 2. Isso significa que a história de cardiopatia pessoal prévia apresenta maior correlação com o desenvolvimento de inflamação vascular.

Em relação à obesidade visceral, durante a análise qualitativa, o grupo de pacientes com PCR > 0,3mg/dl apresentou proporção de IMC > 30kg/m<sup>2</sup> (60,5%) significativamente maior ( $p = 0,024$ ) que o grupo com PCR  $\leq 0,3$ mg/dl (34,1%) Gráfico 3. Analisando-se quantitativamente os fatores de risco estudados, segundo a PCR-AS, observamos que o grupo de pacientes com PCR > 0,3 mg/dl apresentou IMC médio ( $31,2 \pm 4,2$ kg/m<sup>2</sup>) significativamente maior ( $p = 0,007$ ) que o grupo com PCR  $\leq 0,3$ mg/dl ( $28,6 \pm 4,7$ kg/m<sup>2</sup>), conforme avaliado nos cálculos anteriores.

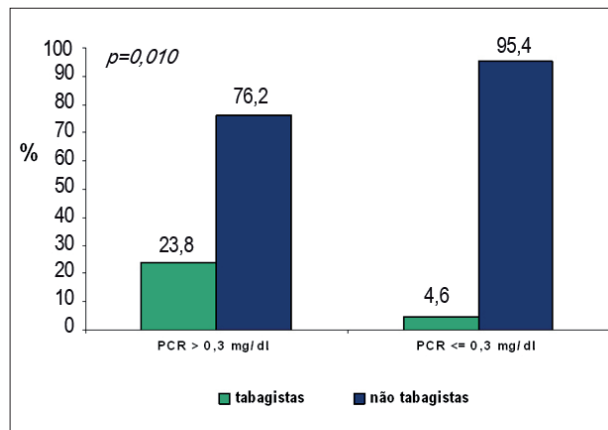


Gráfico 1 - Tabagismo vs PCR.

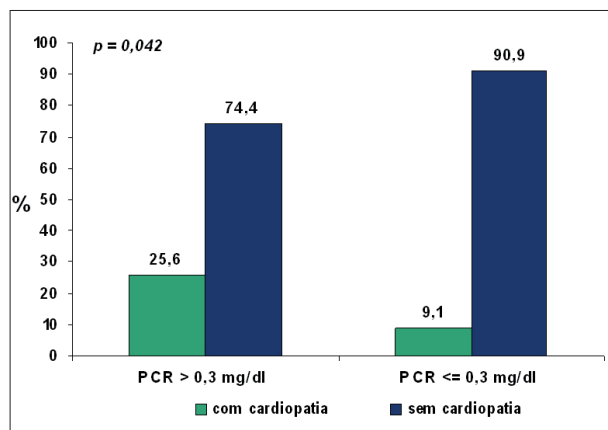


Gráfico 2 - História de cardiopatia pessoal vs PCR.

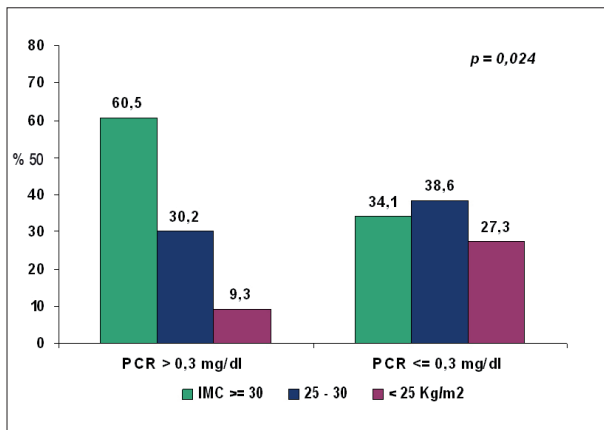


Gráfico 3 - Índice de Massa Corpórea vs PCR.

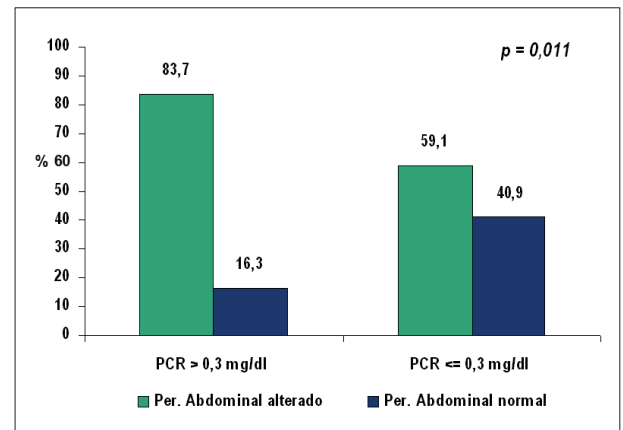


Gráfico 4 - Perímetro Abdominal vs PCR.

Dos pacientes com níveis séricos de PCR-AS elevados (>0,3mg/dl), 83,7% apresentaram perímetro abdominal acima de 102/88cm, denotando correlação significativa a nível de 0,011% quando comparados aos pacientes com PCR abaixo de 0,3mg/dl (59,1%), conforme ilustra o gráfico 4.

Pacientes com glicemia elevada (>110mg/dl), apresentaram PCR > 0,3mg/dl (88,6%) significativamente maior (*p* = 0,05) que o grupo com PCR ≤ 0,3mg/dl (72,1%), corroborando o que a literatura médica apresenta em evidências. Já pacientes com PCR elevada (> 0,3mg/dl) apresentaram albumina urinária mediana (20mg/l) significativamente maior (*p* = 0,05) que o grupo com PCR ≤ 0,3mg/dl (11,7mg/l). Não existe associação significativa entre o PCR e os demais fatores de risco, ao nível de 5%.

Analizamos ainda, qualitativa e quantitativamente, a interleucina 6 (IL-6), com o objetivo de verificar se os dois grupos (IL-6 > 5,0 e IL-6 ≤ 5,0pg/dl) são estatisticamente diferentes sob o ponto de vista dos fatores de risco estudados. Observamos que não existe associação significativa entre esse marcador e os fatores risco qualitativos.

## Discussão

Ao avaliar os componentes da síndrome metabólica relacionados entre si e todas as causas de morte, observa-se que a associação do trinômio perímetro abdominal aumentado com glicemia elevada, hipertensão arterial ou hipertrigliceridemia, ou ainda a combinação desses quatro fatores, é mais significativa que outras associações. Em grande parte da população de meia idade, quatro componentes específicos da SM associam-se a um risco muito mais elevado de mortalidade. Essas evidências representam um relevante impacto na detecção de pacientes de alto risco com transtornos metabólicos e sugerem o fato de que a síndrome metabólica não detém um perfil de comportamento homogêneo, conforme observado recentemente por Guize e cols.<sup>9</sup>

Pacientes com quatro ou cinco componentes da SM, apresentam um risco mais elevado de desenvolver doença cardiovascular. Ressalta-se que o risco de desenvolvimento de diabetes é ainda mais significativo, comparado aos pacientes

sem nenhum componente metabólico. A PCR fornece informação prognóstica em ambos os casos<sup>10</sup>.

Desse modo, o marcador inflamatório PCR associa-se à morbidade cardiovascular em longo prazo, estando fortemente relacionado ao número de componentes da SM. Existe, porém, uma correlação mais forte com a adiposidade do que com a sensibilidade insulínica ou o controle glicêmico, observada em pesquisa realizada através do "ADOPT Study Group, 2006" (A Diabetes Outcomes Progression Trial). Assim, a obesidade é o fator mais determinante da associação direta entre níveis séricos de PCR e síndrome metabólica em pacientes portadores de DM 2, fato esse também evidenciado nos objetivos desta pesquisa<sup>11</sup>.

O índice de massa corporal médio dos nossos participantes estava na faixa do sobrepeso (29,9kg/m<sup>2</sup>), com 47,1% dos indivíduos portando IMC superior a 30kg/m<sup>2</sup>. Esta variável se correlacionou de maneira significativa com a proteína C reativa, com valor de *p* na ordem de 0,024.

De acordo com os artigos estudados e os resultados obtidos na análise estatística dos pacientes portadores de síndrome metabólica, observamos que o componente de maior relevância clínica dessa síndrome, e de associação significativa mais expressiva aos marcadores inflamatórios, está intimamente ligado à obesidade visceral, traduzindo-se pelo elevado IMC e perímetro abdominal aumentado. Em nossa pesquisa, o grupo de pacientes com PCR > 0,3 mg/dl apresentou proporção de perímetro abdominal >102/88 cm significativamente maior que o grupo com PCR baixa, com valor de significância em *p*=0,011.

Recentemente, foi realizado um estudo por Saijo e cols.<sup>12</sup> que investigou a associação entre concentrações de PCR, parâmetros da obesidade visceral, síndrome de resistência insulínica e aterosclerose carotídea em pacientes orientais saudáveis, que tinham IMC mais baixo do que pacientes ocidentais, através de medidas antropométricas, análise de bioimpedância tomografia computadorizada abdominal (TC) e PCR de alta sensibilidade. Foram examinadas as associações com componentes da síndrome metabólica, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tissular alfa (TNF- $\alpha$ ) e espessamento médio intimal (EMT) da artéria carótida comum (ACC), por

ultra-sonografia em 116 pacientes sadios. Em análises cruas da regressão, encontrou-se uma associação significativa da PCR com os parâmetros da obesidade visceral. Após ajuste para a idade, sexo e tabagismo, a associação de níveis elevados de PCR mostrou-se mais significativa para parâmetros da obesidade visceral (circunferência da cintura, relação cintura-quadril e acúmulo de tecido adiposo visceral) do que para outros parâmetros de obesidade (peso). No estudo oriental, não houve relação direta entre IL-6 e PCR, entretanto, PA e variáveis metabólicas correlacionaram-se significativamente à PCR, assim como na pesquisa em questão. Após ajustes para idade, sexo, tabagismo e IMC; PA e HDL colesterol mostraram-se importantemente associados<sup>12</sup>.

Desse modo, concluiu-se que níveis elevados de PCR associam-se ao acúmulo de tecido adiposo visceral, mais significativamente aos componentes da síndrome da resistência insulínica. Esses dados sugerem que existe um possível papel do tecido adiposo visceral na gênese da aterosclerose. Portanto, obesidade, síndrome da resistência insulínica e aterosclerose são intimamente relacionadas e podem ser determinantes de uma resposta aumentada da inflamação vascular. Observamos nesta dissertação que valores elevados de PCR apresentaram uma relação negativa quando analisados em pacientes com IMC baixo, sugerindo que existe um menor efeito inflamatório em pacientes não obesos.

Outro importante estudo também examinou a relação entre proteína C-reativa (PCR), medidas da obesidade, variáveis da síndrome metabólica e espessura médio-intimal de carótidas comuns em 186 mulheres sadias, de meia idade, selecionadas da população geral, através de análise da regressão<sup>13</sup>. A PCR associou-se fortemente com o índice da massa do corpo (IMC), circunferência da cintura e outras variáveis da síndrome metabólica, incluindo a pressão arterial, insulina, HDL-colesterol, triglicerídeos, apolipoproteína A1 (inversa), antígeno inibidor do ativador do plasminogênio e antígeno ativador do plasminogênio tecidual. As associações entre PCR e as variáveis da síndrome da resistência insulínica desapareceram após ajuste para IMC. Já a associação de PCR com espessura médio-intimal foi fraca e limitada aos tabagistas. O IMC correlacionou-se em 29,7% das pacientes em relação à variação de PCR, enquanto a espessura médio-intimal carotídea somente em 3,7% delas. Os resultados desse estudo indicaram que a adiposidade está associada fortemente com a PCR em mulheres de meia-idade saudáveis. Nessa população, o IMC mostrou-se significativamente relacionado à PCR e outras variáveis da síndrome metabólica, entretanto, estudos adicionais devem determinar se a perda ponderal pode melhorar o estado inflamatório.

Poucos estudos apresentam uma relação precisa entre obesidade e marcadores inflamatórios em pacientes portadores de SM. Indivíduos com obesidade abdominal apresentaram níveis séricos de PCR-AS e IL-6 significativamente mais elevados do que pacientes não obesos, conforme evidenciado e publicado recentemente por Nishida e cols. Nesta dissertação, encontramos uma correlação significativa entre IMC e perímetro abdominal aumentado quando comparados à PCR, com valor de p de 0,024 e 0,011, respectivamente. Quando a análise estatística foi aplicada à IL-6, entretanto, não observamos diferença estatística significativa<sup>14</sup>.

Quanto à dislipidemia, em nossa pesquisa não conseguimos observar uma correlação relevante com as variáveis inflamatórias analisadas, PCR ou IL-6. Entretanto, a análise estatística mostrou uma leve tendência de correlação significativa, com valor de p de 0,082, quando se analisou o HDL-colesterol na ordem de 43,3mg/dl e PCR >0,3mg/dl. Embora 68,2% dos participantes estudados em nossa pesquisa sejam portadores de LDL-colesterol elevado, ou seja, acima de 100mg/dl, não foi encontrada uma correlação relevante entre essa variável e os marcadores inflamatórios em análise estatística.

O tabagismo é um importante fator de risco modificável e tem consistente associação epidemiológica com doenças cardiovasculares, tanto em homens como em mulheres. Aproximadamente 50% dos pacientes de meia-idade portadores de doença cardiocirculatória são fumantes ou ex-fumantes. As alterações vasculares decorrentes do tabagismo envolvem disfunção endotelial, alterações da coagulação sanguínea e anormalidades do metabolismo lipídico. A contribuição da inflamação vascular na doença aterosclerótica dos fumantes foi demonstrada em estudos que avaliaram os níveis séricos da PCR em fumantes e não-fumantes. No "Women's Health Study"<sup>15</sup>, no grupo das mulheres fumantes, os níveis séricos de PCR foram significativamente maiores que no grupo das não-fumantes. Resultados semelhantes foram observados numa população de médicos em que se utilizou a PCR como marcador de inflamação. A relação entre níveis de PCR e tabagismo é proporcional ao número de cigarros fumados. No estudo de Mendall e colaboradores, a elevação dos níveis séricos de PCR e IL-6 em homens foi diretamente proporcional ao número de cigarros consumidos<sup>16</sup>.

Alguns estudos recentes sugerem uma relação entre hipertensão arterial e níveis de IL-6, de tal maneira que a hipertensão arterial parece ser um preditor de nível de IL-6 em mulheres, mas não em homens<sup>17</sup>, o que não foi evidenciado nos nossos participantes.

Níveis glicêmicos alterados estão, geralmente, presentes em distúrbios metabólicos, lesões vasculares e renais. Em nossa amostra, 80,5% dos pacientes apresentavam valores elevados de glicemia de jejum, com valores médios de 154,5 mg/dl. Essa variável correlacionou-se significativamente com o marcador inflamatório PCR, estando o valor de p = 0,05, porém não apresentou a mesma relação com IL-6, confrontando os achados de literatura de pesquisa médica.

Segundo Laaksonen e cols.<sup>18</sup>, pacientes com níveis de PCR superiores a 3mg/l apresentam mais risco de desenvolver SM ou diabetes do que aqueles com valores menores de 1,0mg/l. Após ajuste para estilo de vida e fatores relacionados à resistência insulínica, o risco de aparecimento de DM ainda mostra-se alto em pacientes com PCR elevada, porém a associação com a síndrome metabólica torna-se menos significativa. Uma inflamação de baixo grau pode aumentar o risco de SM e diabetes em pacientes de meia idade, porém esse risco é, em parte, mediado pela obesidade e fatores relacionados à resistência insulínica<sup>18</sup>.

A análise dos dados apresentados nesta pesquisa corrobora a literatura e mostra uma correlação significativa entre dislipidemia e PCR, ou seja, em 88,6% dos pacientes com

glicemia maior ou igual a 110 mg/d L estudados, a PCR encontrou-se acima de 0,3 mg/d L. Níveis glicêmicos alterados estão, geralmente, presentes em distúrbios metabólicos, lesões vasculares e renais. Em nossa amostra, 80,5% dos pacientes apresentavam valores elevados de glicemia de jejum, e essa variável correlacionou-se significativamente com o marcador inflamatório PCR.

Nesse contexto, a presença de microalbuminúria, ou seja, aumento da excreção urinária de albumina acima do ideal é um dos fatores predisponentes de resistência insulínica, síndrome metabólica e doença cardiovascular (principal causa de morte em pacientes com diabetes do tipo 2<sup>19</sup>). Por esse motivo, a Organização Mundial de Saúde recomenda sua dosagem anual em pacientes com esse perfil clínico.

Considerando-se que a perda protéica urinária é uma das primeiras manifestações de lesão renal, seja secundária à nefropatia diabética ou à nefropatia hipertensiva, dosamos então a albumina urinária com ponto de corte avaliado em 20mg/L. Embora níveis de perda protéica renal sejam graduados em micro e macroalbuminúria, respectivamente 20 a 350mg/l e >350mg/l, optamos por classificar o valor encontrado em normal (<20mg/l) e alterado (>20mg/l). Uma vez que são manifestações clínicas comuns aos pacientes portadores de HAS e DM, entidades que compõem o diagnóstico de SM, observamos a correlação entre a albumina urinária mediana de 20mg/l e a PCR elevada no nível de significância de  $p=0,05$ , quando comparado a valores de PCR <0,3mg/dl (11,7mg/l), isto é, o grupo com PCR elevada apresentou albuminúria mediana significativamente maior que o grupo com PCR baixa.

A microalbuminúria atualmente é considerada fator de risco independente para aterosclerose e doença cardiovascular, mortalidade prematura em diabéticos tipo 1 e 2, idosos, pacientes portadores de HAS, bem como a população em geral<sup>20</sup>.

Segundo Lin, Klausen e Choi, (2007) a microalbuminúria está fortemente associada à síndrome metabólica, havendo ainda uma significativa relação entre o número de componentes e a prevalência da lesão renal<sup>21</sup>.

Acreditamos que a correlação entre albuminúria, componentes da SM e marcadores inflamatórios possa ser mais significativa, conforme a literatura pesquisada, em amostras maiores, quando os testes estatísticos se tornam mais sensíveis.

Frente aos conhecimentos atuais, torna-se óbvio recomendar que sejam intensificadas e incentivadas as pesquisas médicas sobre o tema "Síndrome Metabólica", visto que existem ainda muitas controvérsias acerca de definições e critérios rígidos para se estabelecer o diagnóstico unificado dessa entidade tão relevante no mundo atual e no futuro. Torna-se preocupante o fato de que o estilo de vida adotado por nossa população venha concorrendo para a instalação das múltiplas enfermidades que formam os componentes dessa síndrome. Nesse contexto, as evidências médicas vêm demonstrando a necessidade de uma abordagem diagnóstica precoce, da instauração de medidas preventivas e de terapias específicas com o objetivo de determinar um impacto importante na redução da morbimortalidade de nossos pacientes.

## Conclusão

A síndrome metabólica ainda carece de uma definição bem estabelecida, mas há uma indicação consensual de que o aumento da pressão arterial, os distúrbios do metabolismo dos glicídios e lipídios e o excesso de peso estão, de forma definitiva, associados ao aumento da morbimortalidade cardiovascular. Esse fato é observado não só nos países desenvolvidos, mas também, e de uma forma preocupante, nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos<sup>2</sup>.

Devido ao elevado grau de injúria que as alterações metabólicas conferem ao organismo, torna-se essencial o reconhecimento de fatores de risco modificáveis e adoção de mudanças comportamentais, bem como medidas de circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico e análise da glicemia de jejum para se traçar o risco cardiovascular do paciente. A prevenção e os contínuos esforços na detecção precoce dessas alterações são fundamentais no empenho global para reverter a epidemia de obesidade.

Os marcadores da inflamação são considerados fatores de risco emergentes e podem ser potencialmente utilizados na estratificação clínica das doenças cardiovasculares estabelecendo valores prognósticos. A proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-AS) foi proposta como um marcador inflamatório que pode ser utilizado para detecção inicial de doenças ateroscleróticas<sup>5</sup>. A análise das correlações entre variações séricas dos marcadores inflamatórios nesse grupo especial de pacientes, mais especificamente PCR e IL-6, pode sugerir dois indicadores precoces de lesões de órgãos-alvo, beneficiando o paciente através de uma prevenção mais incisiva<sup>22</sup>. Em nossa pesquisa, concluímos que o marcador inflamatório de maior expressão foi a PCR-AS, correlacionando-se especialmente com IMC, perímetro abdominal e glicemia de jejum elevados, corroborando a literatura médica. Entretanto, a IL-6 não mostrou correlação significativa com nenhum componente metabólico ou demais fatores de risco estudados. Dos demais fatores de risco analisados, obtivemos correlação significativa entre PCR-AS e tabagismo, albumina urinária mediana elevada e história pessoal de cardiopatia.

Apesar da conhecida importância dos fatores de risco convencionais descritos e do papel da aterosclerose como substrato das cardiopatias, torna-se importante a procura de outros fatores que possam desempenhar um papel relevante na estratificação e desenvolvimento da doença cardiovascular, tornando a prevenção mais eficaz.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo foi parcialmente financiado pelo Laboratório Dr. Sérgio Franco.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Adriana Silva Monteiro Junqueira pela Universidade Federal Fluminense.

## Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl I): 3-28.
2. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 283-303.
3. Vidal J, Morinigo R, Codoceo VH, Casamitjana R, Pellitero S, Gomis R. The importance of diagnostic criteria in the association between the metabolic syndrome and cardiovascular disease in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2005; 29: 668-74.
4. da Luz PL, Laurindo FRM. Inflamação e aterosclerose. In: Nobre F, Serrano Jr, CV (eds). *Tratado de Cardiologia SOCESP.* São Paulo: Manole; 2005. p. 369-80.
5. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103 (13): 1813-8.
6. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2004; 110 (4): 380-5.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89 (3): 24-7.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (supl I): 3-38.
9. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jego B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care.* 2007; 30: 2381-7.
10. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2003; 108: 414-9.
11. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BC, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55: 2357-64.
12. Saijo Y, Kiyota N, Kawasaki Y, Miyazaki Y, Kashimura J, Fukuda M, et al. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2004; 6 (4): 249-58.
13. Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, Polderman KH, Schalkwijk CG, Westendorp IC. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 8: 1986-91.
14. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi T, Kihara K. Abdominal obesity exhibits distinct effect on inflammatory and anti-inflammatory proteins in apparently healthy Japanese men. *Cardiovasc Diabetol.* 2007; 6: 27.
15. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 1117-9.
16. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *Br Med J.* 1996; 312: 1061-5.
17. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 167-74.
18. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyysönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia.* 2004; 47 (8): 1403-10.
19. Gross JL. Microalbuminúria e a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47: 109-10.
20. Hadi HA, Suwaidi JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2007; 3: 853-76.
21. Lin CC, Liu CS, Li TC, Chen CC, Li CI, Lin WY. Microalbuminuria and the metabolic syndrome and its components in the chinese population. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 783-90.
22. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1959-65.