

CTRP-3 em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável e Fibrilação Atrial Paroxística: Um Novo Biomarcador Potencial nas Doenças Cardiovasculares

CTRP-3 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Paroxysmal Atrial Fibrillation: A New Potential Biomarker in Cardiovascular Diseases

Ricardo Mourilhe-Rocha^{1,2} e Marcelo Imbroinise Bittencourt¹

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Pró-Cardíaco – Américas Serviços Médicos,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Níveis Reduzidos de CTRP3 em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Estável Relacionados à Presença de Fibrilação Atrial Paroxística

A família de proteínas relacionadas ao fator de necrose tumoral C1q (CTRP), composta por 15 membros (CTRP1-CTRP15), é um parálogo recentemente descoberto e altamente conservado da adiponectina. Embora a família CTRP e a adiponectina apresentem similaridades estruturais, elas exercem efeito pleiotrópico sobre o metabolismo celular e apresentam diferentes padrões regulatórios.¹⁻³ A CTRP3, membro dessa família, é uma potente adipocina anti-inflamatória que inibe vias pró-inflamatórias em monócitos e microcélulas, exercendo um efeito anti-inflamatório, anti-apoptótico, e cardioprotetor durante o desenvolvimento da doença arterial coronariana (DAC).³⁻⁵ Ainda, essa adiponectina tem propriedades cardioprotetoras, e uma associação inversa com parâmetros de resistência insulínica; seus níveis circulantes diminuem na obesidade e na hipertensão.⁶

Um dos primeiros estudos a avaliar níveis circulantes de CTRP-3 e progranulina em pacientes com DAC foi conduzido na Coreia, com 362 adultos com síndrome coronária aguda (SCA) e angina estável, e indivíduos controle com vários fatores de risco cardiometabólicos. As concentrações de CTRP-3 encontravam-se significativamente reduzidas em pacientes com SCA ou angina estável em comparação aos controles. Análise de correlação, ajustada por idade e sexo, revelou que os níveis de CTRP-3 apresentaram uma relação negativa significativa com níveis de glicose e proteína C reativa, e uma relação positiva com níveis de HDL e adiponectina. Na análise de regressão logística multivariada, o *odds ratio* para DAC foi 5,14 no segundo tercil, e 9,04 no primeiro tercil dos níveis de CTRP-3 em comparação ao terceiro tercil, após ajuste para as variáveis de risco cardiometabólico. Tais resultados sugerem que CTRP-3 possa ser útil na avaliação de risco para DAC.⁷

Palavras-chave

C1q (Fatores Imunológicos); Fatores de Necrose Tumoral; Adiponectina; Anti-Inflamatórios; Doença da Artéria Coronariana; Fatores de Risco; Fibrilação Atrial.

Correspondência: Ricardo Mourilhe-Rocha*

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Cardiologia - Av. 28 de setembro, 77. CEP 20551-030, Vila Isabel, RJ – Brasil
E-mail: ricardomourilhe@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210940>

Fadaei et al.,⁸ determinaram os níveis séricos de CTRP-3, CTRP-13, adiponectina e citocinas inflamatórias, e sua expressão gênica em células mononucleares no sangue periférico em 172 indivíduos categorizados como grupo I (sem diabetes mellitus tipo 2 [DM2] e DAC), grupo II [com DAC e sem DM2], grupo III [com DM2 e sem DAC] e grupo IV [com DM2 e DAC]. Os níveis séricos e a expressão gênica de CTRP-3, CTRP-13, e adiponectina no grupo I foram maiores em comparação aos outros grupos. Os níveis de CTRP-3 associaram-se de maneira independente com IMC, tabagismo e expressão gênica de CTRP-3. Níveis reduzidos de CTRP-3 e CTRP-13 também apresentaram associação com DAC. Níveis diminuídos de CTRP-3, particularmente CTRP-13, parecem estar associados com risco aumentado de DM2 e DAC. A CTRP-3 apresentou uma associação negativa e independente significativa com DAC na população total do estudo.⁸

No estudo de Wang et al.,⁹ 145 pacientes que se submeteram à angiografia coronária foram divididos em dois grupos: sem DAC e com DAC. O grupo com DAC foi ainda dividido em três grupos: pacientes com doença de um, dois ou três vasos. Os níveis de CTRP-3 foram significativamente mais altos em pacientes com DAC que em pacientes sem DAC. Diferenças significativas de CTRP-3 também foram encontradas entre os pacientes com doença em dois vasos e em pacientes com doença em três vasos. Análise de regressão logística múltipla revelou que os níveis de CTRP-3, juntamente com colesterol HDL e glicose, correlacionaram-se com DAC.⁹

Ahmed et al.¹⁰ mediram marcadores bioquímicos e níveis séricos de CTRPs e MCP-1 em 86 mulheres pós-menopausa. As participantes foram divididas em quatro grupos: 13 aparentemente saudáveis como controle (grupo 1), 29 pacientes com DAC (grupo II), 29 pacientes com DM2 há mais de cinco anos, e 15 pacientes com DAC secundária a DM2 (grupo IV). Níveis séricos de CTRP-3 eram significativamente mais altos nos grupos III e IV, e significativamente mais baixos no grupo II em comparação ao grupo I. As duas CTRPs apresentaram correlação significativa negativa entre si.¹⁰

No cenário da fibrilação atrial (FA), não há estudo relatando se a CTRP-3 pode ter um papel na FA e remodelação atrial concomitante. Chen et al.,¹¹ estudaram 75 pacientes com FA que se submeteram à ablação por cateter e 47 pacientes com ritmo sinusal e encontraram que as concentrações plasmáticas

de CTRP-3 foram significativamente mais baixas em pacientes com FA em comparação ao grupo controle. Em estudos com subgrupos de pacientes, aqueles com FA persistente apresentaram concentrações mais baixas de CTRP-3 que pacientes com FA paroxística. As concentrações plasmáticas de CTRP-3 no grupo com recorrência após ablação por radiofrequência da FA foram mais baixas que no grupo sem recorrência. Análise de regressão multivariada revelou uma correlação independente entre CTRP-3 e FA.¹¹

Na presente edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, no artigo de Yildirim et al.,¹² 252 pacientes com DAC e 50 controles sadios foram divididos em grupos de pacientes com e sem DAC, e grupos de pacientes com DAC e FA paroxística e com DAC sem FA paroxística. Os níveis séricos de CTRP-3 foram significativamente mais baixos em pacientes com DAC que no grupo controle. A FA foi detectada em 15,08% do grupo com DAC. A frequência de hipertensão, indivíduos do sexo feminino, proteína C-reativa ultrasensível, nitrogênio ureico no sangue, níveis de creatinina e diâmetro diastólico do átrio esquerdo foram maiores, e os níveis de CTRP-3 foram mais baixos em pacientes com FA. Neste estudo, cada redução de 1ng/mL nos níveis de CTRP-3 aumentou o risco de FA em 10,7%. Na análise ROC dos valores de CTRP-3 para detectar pacientes com FA, a área sob a curva ROC para CTRP-3 foi 0,971, considerada estatisticamente significativa. Um ponto de corte de 300 ng/mL apresentou uma sensibilidade de

87,9% e especificidade de 86,8% para a presença de FA. Os autores concluíram que níveis séricos de CTRP-3 caíram significativamente em pacientes com DAC estável, e níveis reduzidos de CTRP-3 relacionaram-se com a presença de FA nesses pacientes.¹² Esta é a primeira publicação que tenta associar os níveis de CTRP-3 com DAC e FA, necessitando de mais estudos para determinar a real importância dessa informação.¹²

CTRP-3 é um fator independente de FA e, de certa forma, a proteína está relacionada ao prognóstico dos pacientes com FA após ablação com radiofrequência.¹¹

A família CTRP exerce um importante papel em todos os estágios da DAC pela regulação imune, de inflamação, do metabolismo da glicose e de lipídios, e função endotelial vascular. A CTRP-1 representa marcadores pró-inflamatórios e pró-ateroscleróticos ao contribuir para a secreção de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão e promover a formação de células espumosas a partir de macrófagos. A CTRP-5 promove o crescimento, a migração e a inflamação de células musculares lisas vasculares. Por outro lado, CTRP-3, CTRP-9, CTRP-12, e CTRP-13 ativam mecanismos anti-inflamatórios e anti-ateroscleróticos da DAC, por inibição da inflamação endotelial e redução da formação de placas.^{13,14}

Resultados positivos dessa investigação e maior conhecimento dos mecanismos moleculares possibilitarão a inclusão desses biomarcadores às diretrizes da DAC e FA.³

Referências

- Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Apr;23(4):194-204.
- Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M et al. Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One.* 2014 Jun 26;9(6):e99785.
- Si Y, Fan W, Sun L. A Review of the Relationship Between CTRP Family and Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 May 28;22(6):22.
- Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output. *J Biol Chem.* 2010 Dec 17;285(51):39691-701.
- Hofmann C, Chen N, Obermeier F, Paul G, Büchler C, Kopp A, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(12):2462-71.
- Li X, Jiang L, Yang M, Wu YW, Sun JZ, Sun SX. CTRP3 improves the insulin sensitivity of 3T3-L1 adipocytes by inhibiting inflammation and ameliorating insulin signalling transduction. *Endokrynol Pol.* 2014;65(4):252-8.
- Choi KM, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yoo HJ, Youn BS et al. Implications of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and progranulin in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 13;13:14.
- Fadaei R, Moradi N, Baratchian M, Aghajani H, Malek M, Fazaeli AA et al. Association of C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) and CTRP13 Serum Levels with Coronary Artery Disease in Subjects with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2016 Dec 29;11(12):e0168773.
- Wang S, Ling Y, Liang W, Shen L. Association of serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017 Jul 28;17(1):210.
- Ahmed SF, Shabayek MI, Abdel Ghany ME, El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females. *PLoS One.* 2018 Dec 17;13(12):e0208038.
- Chen L, Liu S, Xu W, Zhang Y, Bai J, Li L, Cui M, Sun L. Association of Plasma C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) in Patients with Atrial Fibrillation. *Mediators Inflamm.* 2020 Dec 24;2020:8873152.
- Yildirim A, Kucukosmanoglu M, Sumbul HE, Koc M. Reduced CTRP3 Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Related with the Presence of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 118(1):52-58.
- Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. *Circulation.* 2012;125(25):3159-69.
- Wu D, Lei H, Wang JY, Zhang CL, Feng H, Fu FY, et al. CTRP3 attenuates post-infarct cardiac fibrosis by targeting Smad3 activation and inhibiting myofibroblast differentiation. *J Mol Med.* 2015;93(12):1311-25.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons