

# AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR

HELEGDA, Lara Colognese<sup>1</sup>  
MAGEDANZ, Ellen<sup>2</sup>  
PETRACCO, Andrea Mabilde<sup>3</sup>  
REICHERT, Tulio Ruaro<sup>4</sup>  
BODANESE, Luiz Carlos<sup>5</sup>

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS  
Porto Alegre/RS/Brasil  
[larahelegda@gmail.com](mailto:larahelegda@gmail.com)

<sup>1</sup> Educadora Física e Fisioterapeuta. Especialista em Ciências da Atividade Física - Aspectos da Medicina Desportiva pela UNOPAR-PR e em Exercício Físico Aplicado à Reabilitação Cardíaca e Grupos Especiais pela UGF-RJ. Mestre em Engenharia Elétrica com ênfase em Engenharia Biomédica e Doutora em Ciências da Saúde pela PUCRS.

<sup>2</sup> Professora da Faculdade de Enfermagem da PUCRS.

<sup>3</sup> Médica Cardiologista. Mestranda do Programa de Pós Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde da PUCRS.

<sup>4</sup> Residente de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

<sup>5</sup> Médico Cardiologista. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia e Professor de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da PUCRS. Fellow do American College of Cardiology.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio metabólico, associado a produção e acúmulo de tecido adiposo, relacionado a resistência à insulina e liberação de citocinas inflamatórias. A IL-6 é uma citocina inflamatória produzida no tecido adiposo visceral e com alta atividade biológica, afetando adversamente o metabolismo lipídico e glicêmico, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV). **Metodologia:** A Interleucina-6 foi avaliada em 80 pacientes com SM, 40 pacientes sem DCV e 40 pacientes com DCV estabelecida, em um estudo transversal controlado composto por uma amostra histórica do banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico da PUCRS. **Resultados:** Os níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes com DCV estabelecida ( $P=0.036$ ). A idade média é maior no grupo de pacientes sem DCV ( $60\pm 10$ ). Foram, ainda, estatisticamente significativos os valores de PAD ( $P=0,008$ ), LDL- Colesterol ( $P=0,026$ ) no grupo sem DCV. Para o grupo com DCV, o uso de Sinvastatina é realizado pela maior parte dos pacientes, demonstrando significância estatística, respectivamente, ( $P=0,001$ ). **Conclusão:** Pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados, confirmando sua associação com o desenvolvimento de DCV. Esses pacientes, mesmo fazendo uso de estatinas, ainda demonstram níveis de IL-6 aumentados, conferindo maior risco e probabilidade de ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Interleucina-6, Doença Cardiovascular, Síndrome Metabólica.

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome Metabólica (SM) está relacionada à deposição central de gordura e à resistência à insulina, sendo um transtorno metabólico complexo, representado por um conjunto de fatores que aumentam o risco cardiovascular (REAVEN, 1988). O acúmulo de tecido adiposo e visceral são os maiores preditores de eventos cardiovasculares e que a medida da circunferência abdominal é a melhor mensuração na identificação da doença nos indivíduos (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011).

Como órgão endócrino, o tecido adiposo secreta uma grande variedade de hormônios e adipocinas, como, a liberação da citocina inflamatória IL-6 (GOYENECHEA et.al., 2005). Essas substâncias com alta atividade biológica e com grande potencial para afetar adversamente o metabolismo glicêmico e lipídico (CURAT et.al., 2004) desempenham um importante papel na patogênese da resistência à insulina, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, disfunção endotelial e da aterosclerose (WOZNIAK et.al., 2009; WURM et.al., 2007; LIU et.al., 2011) favorecendo o desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV) (GOYENECHEA et.al., 2005).

Dessa forma, entende-se que a disfunção no endotélio é o primeiro passo para a aterosclerose. Isso ocorre em resposta aos elevados níveis LDL-Colesterol oxidados circulantes na corrente sanguínea ou, por uma lesão ou infecção das células endoteliais e do músculo liso, que sintetizam proteínas pró-inflamatórias, incluindo, quimiocinas, moléculas de adesão celular, citocinas, fatores de crescimento, como também, substâncias pró-trombóticas (MÜNDEL et.al., 2008; ROSS, 1999; HANSSON, 2005). Ou seja, essas células inflamatórias contribuem para a formação da placa aterosclerótica que consiste em um conjunto de lipídios protegidos por uma cobertura fibrosa (ROSS, 1999).

A Interleucina-6 (IL-6) é descrita como uma citocina inflamatória multifuncional que regula a resposta imune e aguda do organismo, a hematopoiese e a inflamação (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011). Tem sido proposta como um marcador inflamatório associada à SM e implica em muitas alterações relacionadas com o excessivo ganho de peso, podendo representar, também, um fator hormonal indutor à resistência a nível muscular, mediada pela adiposidade (GOYENECHEA et.al., 2005; ELKS & FRANCIS, 2010).

Dessa forma, a IL-6 é uma importante moduladora do metabolismo lipídico, estando diretamente associada à SM devido o aumento da oxidação de gorduras e reesterificação de ácidos graxos, sugerindo-se assim, sua associação com o desenvolvimento de DCV (BAYTURAN et.al., 2010; PRESTES et.al., 2006).

Contudo, o objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM e verificar sua associação com o desenvolvimento de DCV.

## **METODOLOGIA**

Níveis séricos de IL-6 foram mensurados em 80 pacientes com SM, 40 pacientes sem DCV e 40 pacientes com DCV estabelecida, que foram acompanhados no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital São Lucas (HSL/PUCRS) de Março de 2008 a Dezembro de 2011. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob o protocolo no 11/05731. Pacientes com Doenças crônicas agudas, câncer, doenças crônicas do fígado, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca classe IV (de acordo com New York Heart Association) foram excluídos. Baseado nos critérios do NCEP-ATPIII (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (NCEP, 2002; GRUNDY et.al., 2005) SM foi definida pela presença de 3 ou mais desses critérios: obesidade abdominal  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres; hipertigliceridemia (TGL)  $\geq 150$  mg/dL; HDL  $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres; pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mmHg e pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg; A DCV estabelecida foi definida como: história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM) confirmado por eletrocardiograma (ECG), cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia, revascularização do miocárdio prévia; revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de stent). Foram selecionados parâmetros clínicos como,

Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, Hipertensão Arterial (HAS), DM tipo 2, Glicemia de jejum (GJ), Colesterol Total (CT), LDL-Colesterol, HDL-Colesterol e Triglicerídeos e, como parâmetros antropométricos, o Índice de Massa Corporal (IMC), a Circunferência Abdominal (CA), Relação Cintura/Quadril e, ainda, outras variáveis que descrevem características da população estudada: Idade, Sexo, Glicose Controlada (GC) e o uso de sinvastatina pelos pacientes. Para a coleta de sangue dos exames laboratoriais, foram necessárias 12 horas de jejum dos pacientes. Assim, para se obter os valores correspondentes a cada variável selecionada no estudo, foram realizadas as seguintes etapas: para a medida das variáveis como, glicemia de jejum e perfil lipídico (Colesterol Total, HDL colesterol, LDL colesterol e Triglicerídeos), foi utilizado o método Química Seca da VITROS 5.1 Chemistry, Johnson & Johnson®, a partir de amostra no soro desses pacientes, que se encontra armazenado a -70°C no Instituto de Pesquisa da PUCRS. Diagnóstico de DM tipo 2 foi definido como: glicose sanguínea em jejum  $\geq 126$  mg/dL ou; 2h de glicose sanguínea após a ingestão de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg / dL ou; hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  ou;  $\geq$  glicose aleatória de 200 mg/dL com sintomas clássicos de hiperglicemia. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram aferidas na posição sentada e realizadas duas medidas sequenciais com intervalos de 3 minutos entre as mensurações. Foi utilizado um monitor de pressão arterial automático da marca BIC, tipo Aneróide e, dos valores obtidos, optou-se em utilizar a segunda mensuração, pois sugerem uma medida mais estável. Níveis séricos de IL-6 foram avaliados por ELISA no Laboratório de Biofísica da PUCRS.

IMC foi calculado de acordo com a fórmula: peso (kg)/altura<sup>2</sup> (m). Peso (kg) e altura (cm) foram mensurados utilizando uma balança de precisão da marca Filizola, sem uso de calçados e vestindo roupas leves. A circunferência abdominal foi realizada na posição supina, após expiração, determinada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Ainda, a relação Cintura/Quadril (C/Q) foi obtida a partir dos valores da circunferência abdominal dividido pelo circunferência do Quadril. Os valores de referência para homens e mulheres foram considerados de acordo com os critérios da NCEP-ATP III.

Quanto a análise estatística, os dados quantitativos foram descritos por média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas por contagens e percentuais. O estudo da normalidade dos dados ocorreu pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os valores de interleucina-6, devido as suas fortes assimetrias, receberam transformação logarítmica antes da análise. Esses dados foram expressos por média geométrica e valor mínimo e máximo.

As comparações dos dados quantitativos entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste t-Student. Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Para ajustes de covariáveis nos valores de IL-6 utilizou-se a análise de covariância com procedimento de erro-padrão robusto.

Para a obtenção dos resultados, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 21.0.

## **RESULTADOS**

Foram avaliados 80 pacientes com SM, destes, 40 com DCV estabelecida e 40 sem episódio de DCV. As características basais desses pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características basais dos grupos de pacientes com Síndrome Metabólica segundo ausência ou presença de Doença Cardiovascular

Características	Sem DCV	Com DCV	p
	(n=40)	(n=40)	
Idade, anos	60±10	58±9	0,48§
Sexo masculino, nº (%)	14 (35)	18 (45)	0,49¥
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	32,6±5,0	31,4±4,7	0,29§
Circunferência abdominal, cm	107±11	107±11	0,95§
Relação C/Q	0,98±0,09	1,00±0,07	0,22§
PAS, mmHg	155±27	147±24	0,22§
PAD, mmHg	92±11	84±14	0,008§
HAS, nº(%)	19 (47,5)	22(55,0)	0,66¥
Diabetes Mellitus 2, nº (%)	16 (40,0)	23 (57,5)	0,18¥
Glicemia de jejum, mg/dL	140±71	146±76	0,74§
Glicose Cont. ≤ 99mg/dL, nº (%)	28 (70,0)	28 (70,0)	>0,99¥
Colesterol Total, mg/dL	208±47	187±54	0,081§
LDL, mg/dL	129±39	107±46	0,026§
HDL, mg/dL	46±12	42±8	0,095§
Triglicerídeos, mg/dL	212±99	202±138	0,72§
Uso de Sinvastatina, nº(%)	11(27,5)	33 (82,5)	<0,001¥

Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão ou contagens (percentuais)

§ Teste t-Student para grupos independentes;

¥ Teste Qui-quadrado de Pearson

Em uma análise geral, nota-se que, pacientes com SM e sem DCV apresentam valores de PAD e LDL- colesterol mais elevados em comparação com o grupo com DCV. Com isso, fica evidente, que no grupo com DCV estabelecida, 82,5% dos pacientes fazem uso de sinvastatina e, estão controlados pelo uso dessa medicação. Já, no grupo sem DCV apenas 27,5% dos pacientes fazem uso desta medicação anti-inflamatória, o que corresponde a apenas ¼ desses indivíduos e, o que explica, possivelmente, os valores elevados da PAD e LDL- colesterol nesse grupo de pacientes. Por fim, os dois grupos apresentam características semelhantes e não diferem de forma significativa nas demais variáveis analisadas.

Quando a IL-6 foi associada ao desenvolvimento de DCV, os resultados apontaram diferença estatística significativa (p=0,039), mostrando que o grupo com DCV (23,52±59,78; mediana: 9,80) está concentrando níveis mais elevados desta citocina inflamatória, quando comparado ao grupo sem DCV (10,39±3,50; mediana: 9,40), como demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2: Média, desvio padrão, mediana e amplitude para os valores de IL-6 em pacientes com SM com e sem DCV.

IL-6	Síndrome Metabólica		p£
	Com DCV (n=40)	Sem DCV (n=40)	
<b>Níveis/valores</b>			
Média±desvio padrão	23,52±59,78	10,39±3,50	0,039£
Mediana (1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> quartil)	9,80 (9,20-15,97)	9,40 (8,6-10,7)	
Amplitude	7,80 – 382,31	7,90 – 27,90	

## DISCUSSÃO

A SM é definida como um distúrbio metabólico caracterizada por fatores que aumentam a predisposição e o risco para o desenvolvimento de DCV (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011). O sobrepeso e a obesidade (YORK et.al., 2004; CELORIA, 2013), juntamente com três ou mais critérios como, DM tipo 2 (WOZNIAK et.al., 2004), hipertensão, elevados níveis de triglicérides e baixos níveis de HDL – colesterol, classificam o indivíduo com SM e, esses critérios, quando associados, são considerados de alto risco, pois aumentam a inflamação e a chance de ocorrência de novos eventos cardiovasculares nesses indivíduos (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011).

Esta relação entre o fator de risco obesidade abdominal e DCV vem sendo estabelecida em alguns estudos epidemiológicos. Em um estudo de coorte com 44.702 mulheres nos EUA, livres de Doença Arterial Coronariana (DAC), idade entre 40-65 anos, foi observada a evolução deste grupo de mulheres durante o período entre 1986-1994 e foram reportados 251 Infartos do Miocárdio e 69 mortes relacionadas à DAC e, a circunferência abdominal aumentada esteve associada de maneira independente com o risco de DAC no grupo estudado (REXRODE et.al., 1998).

Outro estudo francês, com uma amostra de 7.079 homens, verificou que a obesidade abdominal que foi medida pelo diâmetro sagital abdominal, foi associada significativamente com o risco aumentado de morte súbita, mesmo após terem sido feitos ajustes para idade, índice de massa corporal, gordura subcutânea do tronco, diâmetro torácico sagital, tabagismo, pressão arterial sistólica, diabetes e níveis de colesterol (EMPANA et.al., 2004).

Da mesma forma, uma revisão sistemática com 3.459 indivíduos, com e sem SM, comparou a relação entre as características clínicas e progressão da placa aterosclerótica entre os grupos. Esses, foram monitorados pela ultrassonografia intravascular, durante 7 ensaios clínicos. O resultado encontrado foi que mais da metade dos Indivíduos (57,8%) eram portadores de SM, idade média de 57,3 + 9,2 anos, sendo 32,3% do sexo feminino. O grupo portador de SM, mostrou-se altamente prevalente e associado a maior progressão da aterosclerose coronária do que o grupo sem SM (BAYTURAN et.al., 2010).

No entanto, esses fatores de risco, podem ainda conduzir ao desequilíbrio endotelial (BARZILAY & FREEDLAND, 2003) liberando citocinas inflamatórias na corrente sanguínea, como o biomarcador IL-6 (MÜNDEL et.al., 2008). Os marcadores inflamatórios são responsáveis pela lesão endotelial e agregação plaquetária e, como consequência, podem levar a formação de placa aterosclerótica (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011).

Entretanto, o presente estudo buscou verificar a associação de DCV com o aumento dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM e para isso, foram então, avaliados e comparados os níveis séricos de IL-6 nesses grupos de pacientes.

Nesse estudo os níveis de IL-6 mostraram-se mais elevados nos pacientes com SM e DCV estabelecida, reforçando a associação existente entre a SM e os demais fatores de risco tradicionais à DCV, o que indica, possivelmente, que esses indivíduos possam estar mais suscetíveis a novos eventos cardiovasculares como, o IAM e o AVC, como já descrito anteriormente na literatura (REXRODE et.al., 1998).

No entanto, esse aumento nos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM e com DCV estabelecida foi quatro vezes maior em relação ao grupo sem DCV o que pode ser explicado devido a associação da SM com maior liberação de citocinas inflamatórias como a IL-6 pelo tecido adiposo, aumentando a prevalência de DCV nesses indivíduos, sendo esta combinação de alto risco, aumentado em 2,5 vezes a mortalidade na população mundial (LAKKA et.al., 2002).

Níveis elevados de IL-6 estão relacionados a um maior risco de eventos cardiovasculares na evolução de pacientes pós Síndrome Coronariana Aguda, no entanto, o

valor prognóstico dos níveis séricos de IL-6 não estão definidos em pacientes com Doença Arterial Coronariana crônica estável (FAIN, 2010).

A IL-6, desempenha um papel importante na patogênese da Doença Arterial Coronariana e níveis elevados desse biomarcador inflamatório foram encontrados em humanos com placas ateroscleróticas. Ainda, elevados níveis de IL-6 estão correlacionados com aumento da mortalidade, como na angina instável, disfunção ventricular esquerda, propensão ao diabetes e suas complicações, hipertensão, obesidade e vários tipos de câncer (FISMAN & TENENBAUM, 2010).

Buscando uma nova associação a ser abordada, pode-se ainda comentar, sobre o uso de sinvastatina nos grupos sem e com DCV. Pode-se perceber que, mesmo com o uso desta medicação em quase toda a amostra com DCV estabelecida (82,5%), o LDL-Colesterol e a PAD mostraram-se mais baixos no grupo sem DCV. Isto nos remete a entender que, nesses pacientes com DCV, o processo inflamatório encontra-se ainda muito expressivo, o que sugere, o alto risco da ocorrência de novos eventos cardiovasculares. Ou seja, mesmo com uso de medicação anti-inflamatória, podemos observar, que o grupo de pacientes com DCV possui alto risco cardiometabólico e a inflamação parece ser constante nesses indivíduos.

Neste contexto, o estudo dos biomarcadores inflamatórios, como a IL-6, são de grande valia para a população, pois visam identificar precocemente o risco cardiovascular nos indivíduos. Torna-se, ainda, oportuno, o uso do conhecimento sobre os biomarcadores, visando um diagnóstico mais preciso e eficaz, exercendo um controle terapêutico maior no que diz respeito à prevenção da ocorrência de novos eventos cardiovasculares, objetivando a redução desses episódios e a melhoria da saúde geral desses indivíduos.

Trabalhos adicionais, que reportem as mesmas características desse estudo, não foram encontrados. Esse, possui limitações como todo estudo transversal. Assim, são necessárias pesquisas adicionais que possam identificar melhor a associação do biomarcador IL-6 e DCV em pacientes com SM pois, as exposições e os desfechos avaliados foram realizados em um único momento, o que pode impossibilitar estabelecer relações mais específicas sobre o contexto estudado.

## **CONCLUSÃO**

O estudo demonstrou que, pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 mais elevados, o que confirma sua associação com o desenvolvimento de DCV. Esses pacientes, mesmo fazendo uso de estatinas, com potencial de ação anti-inflamatória, ainda persistem com níveis de IL-6 elevados, conferindo maior risco e probabilidade de ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- REAVEN, G. M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition.*, v. 13, n.1, p. 65; discussion 4, 6, 1997.
- ESPINOLA-KLEIN, C.; GORI T.; BLANKENBERG S.; MÜNZEL T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.*, v. 16, p. 1663-74, 2011.
- GOYENECHEA, E.; PARRA M. D.; MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, J. A. Role of IL-6 and its -174G>C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity. *Na Sist Sanit Navar.*, v. 28, n. 2, p. 357-66, 2005.
- CURAT, C. A.; MIRANVILLE, A.; SENGENES, C. et. al. From Blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes.*, v. 53, p. 1285-1292, 2004.
- WOZNIAK E. S.; GEE, L. L. et. al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A review article. *Dig Dis Sci.*, v. 54, n. 9, p. 1847-56, Sep. 2009.
- WURM, S.; NEUMEIER, M.; WEIGERT, J.; SCHAFFLER, A.; BUECHLER, C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and

adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol.*, v. 6, p. 7, 2007.

LIU, R.; WANG, X.; BU, P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 93, n. 1, p. 21-25, Jul. 2011.

MÜNDEL, T.; SINNING, C.; POST, F.; WARNHOLTZ, A.; SCHULZ, E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.*, v. 40, p. 180-196, 2008.

ROSS R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.*, v. 352, n. 16, p. 1685-95, 2005.

ELKS, C. M.; FRANCIS, J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.*, v. 12, n. 2, p. 99-104, 2010.

BAYTURAN O.; E. MURAT, T.; ANDREA, L. et. al. The metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arch Intern Med.*, v. 170, n. 5, p. 478-484, 2010.

PRESTES, J.; DONATTO, F. F.; DIAS, R.; FROLINNI, A. B.; CAVAGLIERI, C. R. Papel da Interleucina-6 como sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fit Perform J.*, v. 5, n. 6, p. 348-53, 2006.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.*, v. 106, n. 25, p. 3143-421, 2002.

GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.*, v. 112, n. 17, p. 2735-52, 2005.

ASSOCIATION AD. DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. *Diabetes Care.*, v. 36 Suppl 1, p. 67-74, 2013.

YORK, D. A.; ROSSNER, S.; CATERSON I. et. al. American Heart Association. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Group Worldwide Demographics of Obesity. *Circulation.*, v. 110, p. 363-70, 2004.

CELORIA, B. M. J. Associação entre variantes do gene da adiponectina (ADIPOQ): -11391 G/A, -11377 C/G, + 45T/G e I164T e os níveis circulantes de adiponectina de alto peso molecular e fatores de risco cardiometabólico [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2013.

REXRODE, K. M.; CAREY, V. J.; HENNEKENS, C. H. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.

EMPANA, J. P.; DUCIMETIERE, P.; CHARLES, M. A.; JOUVEN, X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study I. *Circulation.*, v. 110, p. 2781-5, 2004.

BARZILAY, J.; FREEDLAND, E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol.*, v. 52, p. 85-94, 2003.

LAKKA, H.M.; LAAKSONEM, D. E.; LAKKA, T. A.; NISKANEN, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* ., v. 288, n. 21, p. 2709-16, 2002.

FAIN J.N. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.*, 2010:513948, 2010.

FISMAN, E. Z.; TENENBAUM, A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovascular Diabetology.*, v. 9, p. 62, 2010.

## **EVALUATION OF SERUM INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ITS ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASE.**

### **ABSTRACT**

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a metabolic disorder associated with the production and accumulation of adipose tissue related to insulin resistance and release of inflammatory cytokines. IL-6 is an inflammatory cytokine produced in visceral adipose tissue and with high biological activity, adversely affecting lipid and glucose metabolism, creating a favorable environment for the development of cardiovascular disease (CVD). Methodology: Interleukin-6 was evaluated in 80 patients with MetS, 40 patients without CVD and 40 patients with established CVD, in a controlled cross-sectional study consisting of a historical sample of the database Outpatient Cardiometabolic Risk PUCRS. Results: Serum IL-6 levels were higher in patients with established CVD ( $P=0.036$ ). The average age is higher in the group of patients without CVD ( $60\pm 10$  years). Were also statistically significant values of DBP ( $P=0.008$ ), LDL cholesterol ( $P=0.026$ ) in the group without CVD. For patients with CVD use of simvastatin is performed by most patients, showing statistical significance, respectively ( $P=0.001$ ). Conclusion: Patients with MetS and with established CVD, showed serum levels of IL-6 higher, confirming its association with the development of CVD. These patients, even making use of statins also show levels of IL-6 increased, improving risk and probability of occurrence of new cardiovascular events.

**KEYWORDS:** Interleukin-6, cardiovascular disease, metabolic syndrome.

## **ÉVALUATION DES NIVEAUX DE SERUM INTERLEUKINE-6 CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN SYNDROME MÉTABOLIQUE ET LEUR ASSOCIATION AVEC MALADIES CARDIOVASCULAIRES.**

### **RÉSUMÉ**

Introduction: Le syndrome métabolique est un trouble métabolique associé à la production et l'accumulation de tissu adipeux, associées à l'insulino-résistance et la libération de cytokines inflammatoires. IL-6 est une cytokine inflammatoire produite dans la graisse viscérale et l'activité biologique élevée, ce qui affecte le métabolisme des lipides et du glucose, la création d'un environnement propice au développement de maladies cardiovasculaires. Méthodologie: L'interleukine-6 a été évaluée chez 80 patients atteints de syndrome métabolique, 40 patients sans maladie cardiovasculaire et 40 patients atteints de maladies cardiovasculaires dans une étude transversale contrôlée compose d'un échantillon historique de base de données clinique de risque cardiometabolique des PUCRS. Résultats: Les taux sériques d'IL-6 étaient plus élevés chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ( $P=0,036$ ). L'âge moyen est plus élevé chez les patients sans maladie cardiovasculaire ( $60\pm 10$ ). Il y avait aussi statistiquement significative les valeurs de la la pression artérielle diastolique ( $P=0,008$ ), taux de cholestérol LDL ( $P=0,026$ ) dans le groupe sans maladies cardiovasculaires. Pour le groupe maladies cardiovasculaires avec l'utilisation de la simvastatine est effectuée par la plupart des patients, montrant la signification statistique, respectivement ( $p=0,001$ ). Conclusion: Les patients atteints syndrome métabolique et ayant subi un maladie cardiovasculaire, ont montré des niveaux sériques de l'IL-6 supérieur, confirmant son association avec le développement des maladies cardiovasculaires. Ces patients, même en faisant usage des statines, démontrent en outre l'IL-6 niveaux ont augmenté, donnant un plus grand risque et la probabilité de survenue de nouveaux événements cardiovasculaires.

**MOTS-CLÉS:** l'interleukine-6, les maladies cardiovasculaires, le syndrome métabolique.



## **EVALUACIÓN DE CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INTERLEUCINA-6 EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO Y SU ASOCIACIÓN CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

### **RESUMEN**

**Introducción:** El síndrome metabólico es un trastorno metabólico asociado con la producción y la acumulación de tejido adiposo, relacionado con la resistencia a la insulina y la liberación de citoquinas inflamatorias. IL-6 es una citoquina inflamatoria producida en la grasa visceral y la alta actividad biológica, afectando negativamente el metabolismo de los lípidos y la glucosa, la creación de un entorno propicio para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. **Metodología:** La interleucina-6 se evaluó en 80 pacientes con síndrome metabólico, 40 pacientes sin enfermedad cardiovascular y 40 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida en un estudio transversal controlada consiste en una muestra histórica de la base de datos de la Clínica de riesgo cardiometabólico de la PUCRS. **Resultados:** Los séricas de IL-6 niveles fueron más altos en los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida ( $P=0,036$ ). La edad media es mayor en pacientes sin enfermedad cardiovascular ( $60\pm 10$ ). También fueron estadísticamente significativos los valores de la presión arterial diastólica ( $p=0,008$ ), el colesterol LDL ( $P=0,026$ ) en el grupo sin enfermedad cardiovascular. Para el grupo con enfermedad cardiovascular el uso de simvastatina se realiza por la mayoría de los pacientes, mostrando la significación estadística, respectivamente ( $P=0,001$ ). **Conclusión:** Los pacientes con síndrome metabólico y con enfermedad cardiovascular establecida, mostraron niveles séricos de IL-6 más alta, lo que confirma su asociación con el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. Estos pacientes, incluso haciendo uso de las estatinas, demuestran una vez más la IL-6 niveles aumentaron, dando mayor riesgo y la probabilidad de ocurrencia de nuevos eventos cardiovasculares.

**PALABRAS CLAVE:** interleucina-6, la enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico.

## **AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇA CARDIOVASCULAR.**

### **RESUMO**

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio metabólico, associado a produção e acúmulo de tecido adiposo, relacionado a resistência à insulina e liberação de citocinas inflamatórias. A IL-6 é uma citocina inflamatória produzida no tecido adiposo visceral e com alta atividade biológica, afetando adversamente o metabolismo lipídico e glicêmico, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV). **Metodologia:** A Interleucina-6 foi avaliada em 80 pacientes com SM, 40 pacientes sem DCV e 40 pacientes com DCV estabelecida, em um estudo transversal controlado composto por uma amostra histórica do banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico da PUCRS. **Resultados:** Os níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes com DCV estabelecida ( $P=0,036$ ). A idade média é maior no grupo de pacientes sem DCV ( $60+10$  anos). Foram, ainda, estatisticamente significativos os valores de PAD ( $P=0,008$ ), LDL- Colesterol ( $P=0,026$ ) no grupo sem DCV. Para o grupo com DCV, o uso de Sinvastatina é realizado pela maior parte dos pacientes, demonstrando significância estatística, respectivamente, ( $P=0,001$ ). **Conclusão:** Pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados, confirmando sua associação com o desenvolvimento de DCV. Esses pacientes, mesmo fazendo uso de estatinas, ainda demonstram níveis de IL-6 aumentados, conferindo maior risco e probabilidade de ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interleucina-6, Doença Cardiovascular, Síndrome Metabólica.