AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA ASSOCIADA À DOENÇA CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM ATIVIDADE FÍSICA.

HELEGDA, Lara Colognese [1]
BODANESE, Luis Carlos [2]
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.
Porto Alegre/RS/Brasil
laracolognese@yahoo.com.br

[1] 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 pela Pontifícia Universidade Católica-PUCRS. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica/ Ciências da Saúde pela PUCRS.
[2] Médico Cardiologista. Professor Titular da Disciplina de Cardiologia e Professor de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-PUCRS. Fellow do American College of Cardiology.

RESUMO

Introdução: Pacientes com Doença Arterial Coronariana, tanto em suas formas agudas quanto crônicas, apresentam níveis elevados da adipocina inflamatória Interleucina-6 (IL-6) quando comparados à população geral, presumidamente saudável. A Interleucina-6 é uma citocina multifuncional que regula a resposta imune do organismo, a hematopoiese, a resposta da fase aguda, e a inflamação. No músculo esquelético, a expressão de IL-6 aumenta após o exercício físico e é expressa por fibras musculares durante a contração, sendo liberada em grandes quantidades do músculo para a circulação durante essa prática. **Metodologia:** Estudo transversal controlado, baseado em uma amostra histórica obtida por sorteio entre os registros do banco de dados de pacientes com Síndrome Metabólica, segundo ausência e presença estabelecida de Doença Cardiovascular, classificados conforme os critérios NCEP/ATP III, atendidos no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital da PUCRS, no período de 03/2008 a 12/2011. **Conclusão:** A IL-6 está envolvida na patogênese da Síndrome Metabólica e na associação de desfechos clínicos cardiovasculares. Em relação aos dois grupos estudados de indivíduos sedentários e praticantes de atividade física regular, obteve-se significância estatística, porém, sabe-se que a amostra utilizada para essa análise possui pouco poder estatístico.

PALAVRAS-CHAVE: Interleucina-6, Síndrome Metabólica, Atividade Física.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as Doenças Cardiovasculares passaram a ser a principal causa de morte em todo o mundo (PORTO, 2005). No Brasil, representam a primeira causa de morte, constituindo-se de um grave problema de saúde pública (Ross, 1999). A Doença Cardiovascular relacionada com a Síndrome Metabólica (SM) vem aumentando a mortalidade geral em 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em cerca de 2,5 vezes na população mundial (Lakka et al., 2002).

A Síndrome Metabólica é caracterizada por um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (Liu et al.,2011). Foi inicialmente descrita por Reaven em 1988, sendo caracterizada por uma combinação de resistência à insulina com hiperinsulinemia, dislipidemia

(perfil lipídico plasmático aterogênico), aumento dos níveis pressóricos, obesidade abdominal (visceral) e intolerância à glicose (Reaven et al., 1988).

A inflamação parece ter um fator-chave no desenvolvimento do diabetes e da aterosclerose (Barzilay et al., 2003). A ligação entre o tecido adiposo e os níveis sistêmicos de adipocinas não está claramente compreendida, embora haja alguma evidência de interação hormonal entre o tecido adiposo e outros tecidos, tal como a musculatura esquelética (Tomas et al., 2004).

Todas essas manifestações da SM levam a um aumento do risco de Doença Arterial Coronariana (DAC), que aparece de forma prematura nesses pacientes. A ligação entre resistência à insulina e o risco aumentado para o desenvolvimento de DAC parece ser complexa e multifatorial (Wozniak et al., 2009).

Esse distúrbio ocorre com maior freqüência na população com sobrepeso ou obesidade, sendo mais prevalente em mulheres (James et.al.,2004), mas demonstrando um crescimento mais acentuado em homens, conforme evidenciado na análise de dois períodos subseqüentes, desenvolvido pelo United States National Heath and Nutrition Evaluation Survey (NHANES) (York et al., 2004).

Ainda, pacientes com Doença Arterial Coronariana, tanto em suas formas agudas quanto crônicas, apresentam níveis elevados da adipocina inflamatória Interleucina-6 (IL-6) quando comparados aos pacientes da população geral, presumidamente saudáveis. Sabe-se que o aumento nos níveis de IL-6 entre os pacientes com DAC é significativamente mais pronunciado entre os pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) do que nos pacientes com DAC estável. (Nijm et al., 2005; Yamashita et al., 2003).

A Interleucina-6 é uma citocina multifuncional que regula a resposta imune do organismo, a hematopoiese, resposta da fase aguda e a inflamação. Além disso, pode-se dizer que a IL-6 tem sido demonstrada como inibidora da ação da insulina no músculo, fígado e adipócitos in vivo e in vitro, além de contribuir para a resistência à insulina hepática em indivíduos obesos (Espinola-Klein et. al., 2011). É uma substância biologicamente ativa que não é secretada apenas pelas células do sistema imunológico durante condições inflamatórias, mas é também liberada no tecido adiposo e pela contração muscular na ausência de inflamação (Prestes et al., 2006).

No músculo esquelético, a expressão de IL-6 aumenta após o exercício físico e é expressa por fibras musculares durante a contração, sendo liberada em grandes quantidades do músculo para a circulação durante essa prática. Esta citocina pode exercer um importante papel na homeostasia da glicose durante o exercício prolongado, otimizando a resposta metabólica durante a atividade muscular (Prestes et al., 2006). Também, a IL-6 mostrou ter participação no controle de vias metabólicas durante o exercício (Prestes et.al., 2006). Quando combinadas dieta e exercícios são ótimas terapias para a obesidade (Eder et al, 2009).

A IL-6 tem sido proposta como um marcador de Síndrome Metabólica, já que implica em muitas alterações relacionadas com o excessivo ganho de peso e pode representar um fator hormonal indutor da resistência a nível muscular, mediado pela adiposidade. Na obesidade produz um acúmulo de tecido adiposo, relacionada com a resistência à insulina e com as doenças cardiovasculares (Goyenechea et al., 2005).

Portanto, o tratamento da SM consiste basicamente em detectar e reverter os processos que desencadeiam o excesso de deposição central possíveis de serem modificados. Dentre as principais metas estão à redução de peso e da circunferência abdominal, a normalização da dislipidemia e controle da pressão arterial (PA) e glicemia. Associado às estratégias farmacológicas para o tratamento da SM, a prática de atividades físicas regulares e a modificação de hábitos alimentares desempenham papel central nessas ações (Petersen et al., 2005).

METODOLOGIA

Estudo transversal controlado, baseado em uma amostra histórica obtida por sorteio entre os registros do banco de dados de pacientes com Síndrome Metabólica, segundo ausência e presença estabelecida de Doença Cardiovascular, classificados conforme os critérios NCEP/ATP III, atendidos no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital da PUC-RS, no período de 03/2008 a 12/2011. De uma amostra de 200 indivíduos, foram sorteados 80 pacientes com Síndrome Metabólica, sendo 40 com ausência de Doença Cardiovascular e 40 com Doença Cardiovascular estabelecida para o desenvolvimento do estudo.

A Síndrome Metabólica foi definida pelo critério do NCEP/ATPIII com presença de três ou mais critérios como:

1. Obesidade abdominal: cintura > ou = a 102 cm em homens e>ou = a 88 cm em mulheres;
2. Hipertrigliceridemia: > ou = a 150 mg/dl;
3. Colesterol HDL baixo: < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres;
4. Pressão Arterial elevada: PAS (sistólica) > ou = a 130 mmHg e PAD (diastólica) > ou = a 85mmHg .

Doença Cardiovascular estabelecida foi definida como:

1- História prévia de Infarto Agudo do Miocárdio, confirmada por Eletrocardiograma, Cintilografia Miocárdica, ou Cineangiocoronariografia, realizados neste hospital.
2- Revascularização do miocárdio prévia.
3- Revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de Stent).

A medida da circunferência abdominal foi realizada na posição em pé, após, expiração, com a fita métrica, entre a borda costal e a crista ilíaca. Os valores considerados, para homens e mulheres, de acordo com os critérios da NCEP-ATP III.

O peso e altura foram avaliados por balança de precisão e o valor do Índice de Massa Corporal (IMC) calculado pela fórmula: peso (kg)/altura^2(m).

A determinação da pressão arterial foi realizada na posição sentada na chegada à sala de atendimento e após repouso de 5 minutos. Será feita a média e o valor obtido será considerado para o registro.

A variável, Atividade física regular foi obtida pela informação do paciente por meio de um questionário estruturado que serve de base para o banco de dados do ambulatório. As respostas previstas foram: sedentarismo e atividade física regular.

A amostra de sangue foi coletada em jejum de 12 horas, para as seguintes dosagens: Glicose, Colesterol Total, HDL - colesterol, LDL- colesterol e Triglicerídeos. Interleucina-6 foi avaliada por Elisa e as demais variáveis como glicemia de jejum e perfil lipídico foram medidas por meio do método Química seca, da Vitros 5.1 Chemistry, Johnson- Johnson®, a partir da amostra do soro desses pacientes, que se encontra armazenado a -70□C no Instituto de Pesquisa da instituição. O sangue foi coletado sob anuência dos pacientes com o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme o projeto de pesquisa número 06/03546, aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa. A coleta de dados e o sangue para realização dos exames foram coletados no primeiro dia de consulta quando pacientes são avaliados para Síndrome Metabólica, os exames laboratoriais e os exames realizados para avaliar Doença Cardiovascular fazem parte da rotina do Ambulatório.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a análise desse estudo, os dados quantitativos foram descritos por média e desvio-padrão e as variáveis categóricas foram expressas por freqüência e percentual. Os valores de interleucina-6, devido a sua forte assimetria, receberam transformação logarítmica antes da análise. Os dados foram expressos por média geométrica e valores, mínimo e máximo.

Abaixo, a **Tabela 1** mostra as características basais de pacientes com Síndrome Metabólica classificados em sedentários e com atividade física regular. Não foram encontradas

correlações importantes entre IL-6 e as variáveis abaixo descritas, sendo que todos os coeficientes observados foram $r_s < 0,30$.

Tabela 1 – Características basais dos grupos de pacientes sedentários e com atividade regular

Característica	Sedentários n=74	Atividade regular n=6	P
Idade, anos	60±10	58±9	0,71
Sexo masculino, nº (%)	44 (60)	4 (67)	>0,99
IMC, Kg/m^2	32,4±4,9	28,2±3,9	0,044
Cintura, cm	107±11	102±13	0,42
Relação C/Q	1,00±0,09	1,00±0,07	0,81
PAS, mmHg	152±27	138±22	0,19
PAD, mmHg	89±13	83±12	0,23
Glicemia de jejum, mg/dL	144±75	135±52	0,70
Colesterol total, mg/dL	199±53	187±38	0,51
LDL, mg/dL	119±45	114±36	0,76
HDL, mg/dL	45±11	41±7	0,22
Triglicerídeos, mg/dL	211±123	166±55	0,12

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

As comparações dos dados quantitativos entre os dois grupos foram realizadas por ANOVA e teste *t Student* com procedimento de erro-padrão robusto (Welch). Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário.

Na **Figura 1**, pode-se observar que o grupo com atividade física regular, mesmo com um número reduzido de pacientes, demonstrou significância estatística quando comparado com o grupo de indivíduos sedentários quanto aos níveis séricos da citocina inflamatória Interleucina-6 nos pacientes com Síndrome Metabólica.

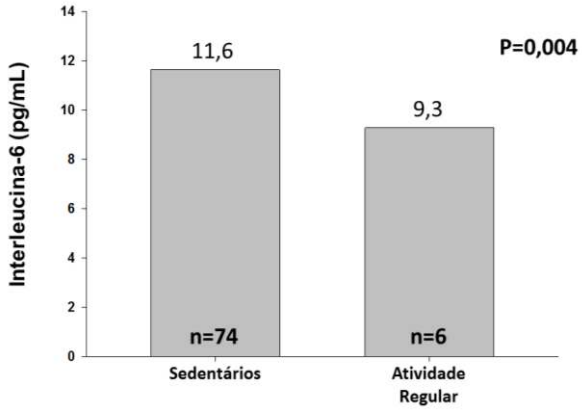

Figura 1 – Gráfico de barras representando as médias geométricas para interleucina-6 em pacientes com síndrome metabólica segundo, dois grupos, sedentários e atividade física regular.

Para ajuste de covariáveis nos valores de IL-6 foi utilizada a análise de covariância com procedimento de erro-padrão robusto. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 21.0.

Abaixo, a **Tabela 2** descreve um resumo da comparação não-ajustada e ajustada entre pacientes sedentários e com atividade física regular para Interleucina-6, sendo os dados apresentados como médias geométricas.

Tabela 2 – Comparação não-ajustada e ajustada entre pacientes sedentários *versus* com atividade física regular para interleucina-6 (IL-6).

			Análise não-ajustada		Análise ajustada para idade		Análise com ajuste adicional[a]	
Desfecho	Sedentários *	Atividade física regular*	razão das médias (IC95%)	P	razão das médias (IC95%)	P	razão das médias (IC95%)	P
	n=74	n=6	1,25	0,004	1,27	0,008	1,26	0,037
IL-6, pg/mL	11,63	9,28	(1,07 a 1,46)		(1,06 a 1,52)		(1,01 a 1,57)	

*Os dados são apresentados como médias geométricas. IC, intervalo de confiança; P, significância estatística; [a]ajuste adicional para idade, sexo e presença de doença cardiovascular.

CONCLUSÃO

Portanto, a IL-6 está envolvida na patogênese da Síndrome Metabólica e na associação de desfechos clínicos cardiovasculares de alta morbimortalidade, como o acidente vascular cerebral (AVC) e o infarto agudo do miocárdio (IAM).

Em relação aos dois grupos estudados de indivíduos sedentários e praticantes de atividade física regular, obteve-se significância estatística, porém, sabe-se que a amostra utilizada para essa análise possui pouco poder estatístico.

No entanto, nota-se que entre os diversos indicadores de risco que se associam à etiologia das doenças cardiovasculares, destaca-se o estilo de vida sedentário, caracterizado pela ausência ou insuficiência de atividade física nesses indivíduos com Síndrome Metabólica e que mudanças nos hábitos e estilo de vida, principalmente relacionadas à dieta equilibrada e exercícios físicos são de fundamental importância para a melhora da qualidade de vida desses pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

EDER K, BAFFY N, FALUS A, et.al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. **Inflammation Research**, 2009; 58:727-36.

ESPINOLA-KLEIN C, GORI T, BLANKENBERG S, MUNZEL T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. **Front Biosci**. 2011 jan 1;16:1663-74.

GOYENECHEA E, PARRA MD, MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, JA. Implicación de La IL-6 su polimorfismo – 174G>C em el control Del peso corporal y em lãs complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. **Na. Sist. Sanit. Navar**. 2005; 28 (2): 357-66.

JAMES PT, RIGBYN, LEACH. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. **Eur J Cardivasc Prev Rehabil** 2004;11:3-8.

LAKKA HM, LAAKSONEM DE, LAKKA TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**. 2002 Dec 4; 288 (21): 2709-16.

LIU R, WANG X, BU P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. **Diabetes Research and Clinical Practice.** 2011 jul; 93(1):21-5.

NIJM J, WIKBY A, TOMPA A, et al. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. **Am J Cardiol**. 2005;95:452-6.
PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **Jppl Physiol.** 2005 Apr; 98(4):1154-62.
PORTO, Celmo C. **Doenças do Coração: prevenção e tratamento**. 2ª Ed. RJ: Guanabara Koogan, 2005.
PRESTES J, DONATTO FF, DIAS R, et al. Papel da Interleucina-6 como sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício Físico. **Fitness & Performance Journal**, 2006; 5(6):348-53.
REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistence in human disease. **Diabetes** 1988;37:1595-607.
ROSS R. Atherosclerosis an inflammatory disease. **N Engl J Med**, 1999; 340:115-126.
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). Final Report. **Circulation** 2002; 106:3143-421.
TOMAS E, KELLY M, XIANG X et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. **Proc Nutr Soc** 2004;63:381- 5.
WOZNIAK ES, GEE LL, et. al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. **Springer Science** 2009; 54:1847-1856.
YAMASHITA H, SHIMADA K, SEKI E, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and c-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. **Am J Cardiol.** 2003;91:133-6.
YORK DA, ROSSNER S, CATERSON I et. al. American Heart Association. Prevention conferenceVII: obesity, a worldwide epidemic related to heart diseaseand stroke: Group worldwide demographics of obesity. **Circulation** 2004;110: 363-70.

Lara Colognese Helegda
Rua Professor Freitas Cabral, 370/ 905 B.
Jardim Botânico – Cep= 90690-130 Porto Alegre/RS.