

Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica

RESUMO

O processo inflamatório é o elo entre a síndrome metabólica e as doenças cardiovasculares. Para medir o grau da inflamação subclínica, vários biomarcadores inflamatórios têm sido propostos. Este trabalho tem como objetivo revisar as recentes pesquisas das associações entre os biomarcadores inflamatórios e a síndrome metabólica, bem como a capacidade daqueles em prever a síndrome metabólica. Estes biomarcadores incluem as citocinas pró-inflamatórias, citocinas anti-inflamatórias, adipocinas, chemocinas, marcadores de inflamação derivados de hepatócitos, marcadores de consequência da inflamação e enzimas. Com esta revisão pode-se integrar o novo conhecimento referente às interações possíveis de mediadores inflamatórios com a síndrome metabólica, visto que estes biomarcadores desempenham vários papéis e seguem diversos caminhos metabólicos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/3:537-549**)

Descritores: Síndrome metabólica; Obesidade; Resistência à insulina; Inflamação; Citocinas

ABSTRACT

Inflammation Biomarkers Capacity in Predicting the Metabolic Syndrome.

The inflammatory process is the link between metabolic syndrome and cardiovascular diseases. To measure the degree of subclinical inflammation some inflammatory biomarkers have been considered. This work reviews the recent researches of the associations between inflammatory biomarkers and metabolic syndrome, as well as the capacity in predicting the metabolic syndrome. These biomarkers include pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, adipokines, chemokines, inflammation markers derived from hepatocytes, the consequence markers of inflammation and enzymes. This review integrates the new knowledge of inflammatory mediators interactions with metabolic syndrome, since these biomarkers play different roles and follow diverse metabolic ways. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/3:537-549**)

Keywords: Metabolic syndrome; Obesity; Insulin resistance; Inflammation; Cytokines

INTRODUÇÃO

OS ÚLTIMOS ANOS, têm ocorrido mudanças expressivas na compreensão dos riscos e da patogênese de uma série de doenças crônicas com inflamação subclínica, entre elas a obesidade, o diabetes e as doenças cardiovasculares aterotrombóticas, que juntas constituem uma crescente causa da

perspectiva

ANA CAROLINA PINHEIRO VOLP
RITA DE CÁSSIA G. ALFENAS
NEUZA MARIA BRUNORO COSTA
VALÉRIA PAULA RODRIGUES MINIM
PAULO CÉSAR STRINGUETA
JOSEFINA BRESSAN

Departamento de Ciência e Tecnologia dos Alimentos da Universidade Federal de Viçosa (UFV), MG, Brasil (ACPV, VPRM, PCS); Departamento de Nutrição e Saúde da UFV (RCGA, NMBC, JB).

Recebido em 06/11/2007
Aceito em 22/01/2008

morbimortalidade em todo o mundo. A semelhança notável dos fatores de risco para estas doenças estimulou investigações que elucidassem uma patofisiologia comum para tais condições. Dessa forma, pesquisas vêm sendo realizadas com o intuito de entender o conjunto dos fatores de risco em indivíduos, com o propósito de estabelecer alvos potenciais de terapia na prevenção ou no tratamento destas doenças e de suas complicações (1).

Uma maneira para expressar a tendência de um dado fator de risco agregado é a *odds ratio* (quociente das probabilidades) ou o risco relativo, em associação a determinada anormalidade com a presença de duas ou mais das anormalidades adicionais (1). Um estudo mostrou que cinco anormalidades metabólicas (hipertensão, diabetes, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e ácido úrico elevado) foram associadas com importantes fatores de risco: obesidade (avaliada pelo índice de massa corporal – IMC), obesidade visceral (avaliada pela relação cintura-quadril) e resistência à insulina (avaliada por determinações sanguíneas de glicose e insulina em jejum). Aqueles valores encontrados no quintil mais elevado de cada uma destas três medidas (fatores de risco) apresentaram maiores valores da *odds ratio* para a síndrome metabólica (SM) quando apresentaram agrupamento de duas, três e especialmente quatro ou mais destas anormalidades metabólicas (2).

A SM é estabelecida quando o indivíduo apresenta três ou mais dos seguintes componentes: 1) intolerância à glicose com glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL; 2) obesidade abdominal ou maior quantidade de gordura visceral com circunferência da cintura maior que 102 cm para homens e maior que 88 cm para mulheres; 3) triacilglicerol maior ou igual a 150 mg/dL; 4) HDL-colesterol menor que 40 mg/dL para homens e menor que 50 mg/dL para mulheres; e 5) terapia anti-hipertensiva vigente ou pressão arterial maior ou igual a 130 x 85 mmHg (3,4). Já o Internacional Diabetes Federation (2005) recomenda que o critério fixo seja obesidade abdominal ou maior quantidade de gordura visceral com circunferência da cintura maior que 94 cm para homens e maior que 80 cm para mulheres e mais dois critérios anteriormente citados, considerando intolerância à glicose valores de glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL (5).

O possível elo entre SM e inflamação é a resistência insulínica (RI). Defeitos da ação da insulina nos tecidos-alvo (músculo, fígado e tecido adiposo) levam ao aumento do processo inflamatório crônico de baixa in-

tensidade. Independentemente do agente iniciante, a relação entre RI e processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz RI, e esta, por sua vez, acentua o processo inflamatório (6). Os resultados de vários estudos têm confirmado que as doenças crônicas são acompanhadas pelos processos inflamatórios e que a presença de inflamação pode preceder o futuro desenvolvimento destas doenças (6,7-15).

Dada a importância desta síndrome e a demonstração recente de associações entre os marcadores e os elementos inflamatórios que a constituem, o objetivo desta revisão é integrar o novo conhecimento referente às interações possíveis de mediadores inflamatórios com a SM.

MARCADORES ASSOCIADOS COM A INFLAMAÇÃO

A reação de inflamação induzida pelos fatores de risco e a resposta imunológica associada são os principais eventos que conduzem ao processo de aterogênese conjuntamente com a SM (16,17). Portanto, os marcadores de inflamação são também alvos potenciais de terapia na prevenção ou no tratamento da aterosclerose e suas complicações (8,12,18).

Os diversos marcadores associados com a inflamação podem ser divididos em categorias, como: 1) citocinas pró-inflamatórias; 2) citocinas anti-inflamatórias; 3) adipocinas; 4) chemocinas; 5) marcadores de inflamação derivados de hepatócitos; 6) marcadores de consequência da inflamação; e 7) enzimas (19).

Citocinas pró-inflamatórias

Tendo em vista que a maior produção de citocinas pró-inflamatórias se dá pelos adipócitos, a relação entre maior secreção e os níveis altos de citocinas em pessoas com obesidade seria esperada, predispondo ao risco de desenvolver SM. Um estudo demonstrou que indivíduos com obesidade (IMC > 30 kg/m²) associados à obesidade central apresentaram *odds ratio* de 9,4 (4,5 a 19,7) para desenvolver SM em cinco anos. Aqueles que tinham somente obesidade abdominal ou obesidade apresentaram *odds ratio* de 2,7 (1,2 a 6,4) e 4,8 (2,1 a 11,1), respectivamente (20). Como constatado, os efeitos podem ser sinérgicos e quanto maior a presença de tecido adiposo, maior a associação entre inflamação (níveis aumentados de citocinas pró-inflamatória) e SM.

As citocinas pró-inflamatórias de maior relevância são: a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-8 (IL-8), a interleucina-1 β (IL-1 β) e as CD40 e CD40L (19).

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória, envolvida no desenvolvimento da hiperinsulinemia e na SM, pois desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoprotéica (LPL) e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. Em mulheres com IMC > 28,3 kg/m², níveis deste marcador foram quatro vezes maior que o de mulheres com IMC inferior, levando a risco relativo quatro vezes para a hiperinsulinemia (21).

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que desempenha uma gama de funções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual (14). Esta citocina é mediadora central da resposta de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amiloide sérica A (SAA), e em especial, da proteína C reativa (PCR) (14,17,22). Indivíduos com níveis aumentados de PCR (> 1,35 μ g/mL) apresentaram valores aumentados de IL-6 (3,22 pg/mL), quando comparados com indivíduos com níveis baixos de PCR (< 1,35 μ g/mL), que apresentaram valores baixos de IL-6 (1,35 ng/mL). Este efeito pode ser, em parte, por causa da estimulação da PCR pela IL-6 (22). Em mulheres saudáveis, níveis séricos acima de 2,05 pg/mL são considerados elevados, correspondendo ao maior quartil ou percentil 75 (21). Já em indivíduos com doença cardíaca, os níveis séricos aumentaram de modo bem expressivo. Pacientes com falência cardíaca crônica, que tinham níveis séricos de IL-6 no maior quartil (29,71 pg/mL) apresentaram risco relativo de 2,11 para óbito dentro de 24 meses (23). Dessa forma, níveis desta citocina podem prever morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que já apresentaram algum evento cardiovascular (14).

A IL-6 é produzida e secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos e pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica pelo seu efeito parácrino, autócrino e endócrino (14). É secretada principalmente por adipócitos,

em especial pelo tecido adiposo visceral (21). Valores séricos de IL-6 foram fortemente associados com a circunferência da cintura (21), indicando que pessoas com obesidade central possuem mais chance de desenvolver SM, efeito este aumentado na obesidade em decorrência do maior estoque de gordura corporal.

Um estudo com pessoas saudáveis demonstrou que a IL-6 se correlaciona com todos os componentes da SM (glicemia, circunferência da cintura, níveis séricos de triglicerídeos e de HDL-colesterol, pressão sistólica, pressão diastólica), além dos níveis séricos de insulina, IMC e os marcadores inflamatórios IL-18 e PCR ($p < 0,001$). Neste estudo, quanto mais componentes da SM os indivíduos apresentaram (0, 1, 2 e ≥ 3), maiores eram os valores da IL-6 (3,08 [2,92 a 3,26]; 3,47 [3,31 a 3,65]; 3,93 [3,71 a 4,15]; 4,33 [4,05 a 4,61] μ g/L), respectivamente ($p < 0,001$). Por fim, indivíduos que apresentaram valores de IL-6 no maior tercil (> 3,90 μ g/L), comparados aos indivíduos com valores de IL-6 no menor tercil (< 2,90 μ g/L), apresentaram *odds ratio* para SM de 2,58 ($p < 0,001$) após ajustado para sexo e idade; *odds ratio* para SM de 1,46 após ajuste para sexo, idade, insulina e IMC ($p = 0,18$); *odds ratio* para SM de 2,03 após ajuste para sexo, idade e insulina (somente para indivíduos com IMC < 30 kg/m²) ($p = 0,03$) (24). Assim, níveis elevados de IL-6 são associados com a SM de uma forma dependente da obesidade.

Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina com ação autócrina, parácrina e endócrina (25,26). Age no adipócito, desempenhando um papel regulador no acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese, com diminuição da expressão da LPL, do GLUT-4 e da acetil-CoA sintetase, bem como com aumento da lipólise (25,27). Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e metabolismo da glicose (28). Este efeito ocorre em razão da supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do IRS-1 e a atividade do receptor insulina quinase (PI3K). Tal fato resulta redução da síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana com conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina. Esta redução de sensibilidade periférica à insulina ocasiona o aumento da glicogênese hepática e reduz o *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando um quadro de hiperinsulinemia (27,29). A expressão de RNAm e a secreção de TNF- α são elevadas em obesos,

correlacionando positivamente com o aumento do volume dos adipócitos, tanto no depósito visceral quanto subcutâneo (25,26,28). Dessa forma, sua expressão no tecido adiposo tem sido implicada como o fator causal na patogênese da obesidade ligada à RI (14,18). Em um estudo comparando indivíduos de peso normal (IMC = 19 a 24 kg/m²) e obesos (IMC = 32 a 54 kg/m²), houve correlação positiva entre níveis de TNF- α e IMC, sugerindo a correlação entre níveis altos de TNF- α e o acúmulo de tecido adiposo, principalmente em indivíduos obesos (IMC > 35 kg/m²) (25).

Por causa de sua atividade biológica pleiotrópica, esta citocina está envolvida no processo de inflamação, pois desempenha um papel principal na cascata das citocinas e estimula a síntese de outras citocinas (14). Assim como a IL-6, o TNF- α é mediador central da resposta de fase aguda, pois também determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, SAA, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e, em especial, da PCR (14,17,22).

Em pessoas com excesso de peso (IMC > 27 kg/m²), os valores séricos de TNF- α e de TNFR-2 foram significativamente mais elevados que em pessoas com peso normal (IMC < 25 kg/m²) (28). O TNF- α é secretado por adipócitos, macrófagos, células musculares lisas e esqueléticas e células endoteliais (14,18). Ainda, o TNF- α induz a expressão de IL-6 no tecido adiposo e promove a expressão endotelial de moléculas de adesão (15).

Estudos científicos têm demonstrado correlações significantes entre o TNF- α e os componentes da SM: triacilglicerol, HDL-colesterol e pressão arterial sistólica, além das correlações entre TNF- α e IMC, sensibilidade à insulina e PAI-1 ($p < 0,05$) (22). Visto que o TNF- α está correlacionado com os componentes da SM (22), pode predizer risco para doenças cardiovasculares e infarto (14,23). Em indivíduos com presença de doença cardíaca, seus níveis aumentaram de maneira bem expressiva. Pacientes com falência cardíaca crônica que tinham níveis séricos de TNF- α no maior quartil (11,20 pg/mL) apresentaram risco relativo de 3,09 para óbito dentro de 24 meses (23). Ainda, tem sido demonstrado que o TNF- α é um marcador independente para infarto do miocárdio (14).

Interleucina-1 β (IL-1 β)

A família de citocinas IL-1 compreende várias citocinas pró-inflamatórias envolvidas no processo de aterogênese e SM. A IL-1 β pertence a grande família das

IL-1, e é geralmente produzida por monócitos e macrófagos, mas também por outras células, como as células endoteliais, musculares lisas e plaquetas ativadas. A IL-1 β induz a ativação transcripcional do gene NF- κ B para a expressão de moléculas de adesão e citocinas. Também, aumenta a expressão das moléculas de adesão endotelial, facilitando a agregação de outras células inflamatórias no endotélio ativado (14).

A IL-1 β , conjuntamente com o TNF- α , estimula a produção de IL-6 por células musculares lisas e aumenta a expressão de macrófagos, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), associados com a progressão do processo inflamatório da aterosclerose (14).

Interleucina-18 (IL-18)

A IL-18 é um outro membro da grande família de citocinas IL-1, e merece receber especial interesse no que se refere à sua função no desenvolvimento do processo de aterogênese. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α , induzem a expressão da IL-18 por macrófagos. A IL-18, por meio de seu receptor expresso nos linfócitos 1-T-helpers, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos, induz à secreção das citocinas IL-6, TNF- α , IL-1 β e das moléculas de adesão endotelial ICAM-1 e VCAM-1 (14). Assim, a IL-18 é uma citocina pró-inflamatória com ação pleiotrópica, que está envolvida com importantes funções regulatórias na resposta imune, sendo considerada um marcador inflamatório (24).

Entre outras funções, a IL-18 exerce, por si própria, a quimiotaxia das células T humanas, promovendo seu recrutamento para dentro da placa. Ainda, parece que a IL-18 induz a expressão de diversas metaloproteínas, que podem fragilizar a capa fibrosa da lesão aterosclerótica, tornando uma placa vulnerável (14). Seus valores de referência situam-se na faixa de 1,21 ng/L (0,56 a 3,80) para adultos jovens (18 a 39 anos) e 1,64 ng/L (0,56 a 7,52) para adultos (40 a 55 anos) (30). Valores de referência acima destes devem ser investigados, pois mesmo valores dentro da faixa de normalidade já podem representar inflamação subclínica, sendo preditor para SM.

Um estudo com indivíduos saudáveis demonstrou correlação entre a IL-18 e os componentes da SM: glicemia, circunferência da cintura, níveis séricos de triacilgliceróis e de HDL-colesterol, pressão sistólica, pressão diastólica, além dos níveis séricos de insulina, IMC e os marcadores inflamatórios IL-6 e PCR ($p <$

0,001). Neste estudo, quanto mais componentes da SM os indivíduos apresentaram (0, 1, 2 e ≥ 3), maiores eram os valores da IL-18 (255, 279, 315, 356 $\mu\text{g/L}$), respectivamente ($p < 0,001$). Por fim, indivíduos que apresentaram valores de IL-18 no maior tercil ($> 356 \mu\text{g/L}$), comparados aos indivíduos com valores de IL-18 no menor tercil ($< 251 \mu\text{g/L}$), apresentaram *odds ratio* para SM de 3,81 ($p < 0,001$) após ajuste para sexo e idade; *odds ratio* para SM de 2,28 após ajuste para sexo, idade, insulina e IMC ($p < 0,003$); *odds ratio* para SM de 3,41 após ajuste para sexo, idade e insulina (somente para indivíduos com IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,001$) (24). Desse modo, níveis elevados de IL-18 são associados com a SM de uma forma independente da obesidade e da RI.

CD40 e CD40L

A CD40 é uma proteína de membrana da família de receptor TNF, e a CD40L é um membro da família TNF, ambas são co-expressadas pelos macrófagos, linfócitos T, plaquetas, células endoteliais e células musculares lisas (14). Dessa forma, elas foram introduzidas como novos marcadores inflamatórios (31). A CD40L existe na forma solúvel (sCD40L) e também como uma proteína transmembrana. Níveis circulantes de sCD40L refletem a ativação do sistema CD40/CD40L. Este sistema tem sido implicado na patofisiologia da aterosclerose, desde o processo de aterogênese precoce até o processo tardio das complicações trombóticas (14).

Entre suas funções, o sistema CD40/CD40L exerce diversos efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos, como: a) estimulação da produção de radicais livres (ROS) nas células endoteliais, os quais antagonizam a produção de óxido nítrico (ON); b) indução da expressão de moléculas de adesão (CAMs) nas células musculares lisas e endoteliais; c) estimulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias e chemocinas; d) aumento da expressão de metaloproteinasas, tornando a placa aterosclerótica mais frágil; e) indução da expressão do fator tissular no endotélio e células musculares lisas, promovendo o aumento do potencial trombogênico da placa; e f) participação na ativação plaquetária. Nesse sentido, tem sido demonstrado que a CD40 é expressa da superfície de plaquetas, e sua ligação resulta ativação plaquetária, a qual promove a formação do trombo (14,19).

Um estudo demonstrou que os valores séricos de sCD40L são maiores em indivíduos obesos (IMC > 30

kg/m^2) ($8,63 \pm 2,37 \text{ ng/mL}$), quando comparados com eutróficos (IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$) ($8,06 \pm 1,50 \text{ ng/mL}$), porém sem diferença estatística. No entanto, quando os mesmos autores compararam os valores séricos de sCD40L em três grupos separados, classificados pelo IMC (Grupo 1: IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$), (Grupo 2: IMC = 30 a $34,9 \text{ kg/m}^2$), (Grupo 3: IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$), os níveis de sCD40L foram para o grupo 1, 2 e 3 de ($8,06 \pm 1,50 \text{ ng/mL}$), ($8,04 \pm 1,81 \text{ ng/mL}$) e ($9,51 \pm 2,85 \text{ ng/mL}$), respectivamente. Não houve diferença estatística nos níveis séricos de sCD40L entre os grupos 1 e 2. Porém, a média da concentração plasmática foi significativamente maior para o grupo 3, quando comparado aos grupos 1 e 2 (31).

Já em outro estudo, foi demonstrado que os valores séricos de sCD40L não se correlacionaram de modo significativo com os parâmetros da SM, nem com os valores de IMC, glicose, insulina e HOMA-IR, quando todos os participantes foram analisados juntos ($p > 0,05$). No entanto, depois de os participantes serem analisados separadamente, conforme seu IMC, os valores de sCD40L foram significativamente maiores somente para indivíduos com grau maior de obesidade (IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,05$) (31). Em outro estudo também não foi encontrada correlação significativa entre os componentes da SM e a CD40L ($p > 0,05$). Porém, após regressão linear múltipla, incluindo os componentes da SM, a CD40L foi associada somente com obesidade abdominal ($p < 0,04$). Quando os voluntários foram separados em dois grupos, um com SM e outro sem SM, os valores da CD40L foram maiores para o grupo com SM ($4,11 \pm 1,64 \text{ ng/mL}$ \times $2,61 \pm 0,89 \text{ ng/mL}$, respectivamente; $p < 0,001$). Esses resultados indicaram que a CD40L é um marcador de inflamação independente da SM, que pode estar aumentada e agravada pelo aumento de gordura corporal (IMC) e por obesidade abdominal, em decorrência e do estado inflamatório e oxidativo prejudicado (32).

Citocinas antiinflamatórias

Interleucina 10 (IL-10)

A IL-10 é uma citocina pleiotrópica produzida pelas células T helpers, linfócitos T, linfócitos B, monócitos e macrófagos. Possui propriedades antiinflamatórias, cuja principal função é a regulação do sistema imune, pois inibe de maneira potente a expressão e/ou a produção de citocinas pró-inflamatórias. Exerce seu efeito antiin-

flamatório no sistema vascular pela inibição das interações celulares endoteliais (CAMs) e leucocitárias, inibição de citocinas pró-inflamatórias e inibição da produção de chemocinas por macrófagos ou linfócitos. A IL-10 parece inibir de uma maneira continuada a produção das citocinas pró-inflamatórias por meio de *feedback* negativo (33).

Por causa dessa propriedade regulatória do sistema imune, sua relação com a SM foi recentemente estudada. Indivíduos que não apresentaram SM tinham maiores valores de IL-10, quando comparados com indivíduos com SM ($4,74 \text{ pg/mL} \times 4,34 \text{ pg/mL}$; $p = 0,014$). Os níveis de IL-10 foram correlacionados com a SM depois de ajustar para todos seus componentes ($p < 0,05$), além da correlação com a PCR e adiponectina ($p < 0,01$) (33).

Adipocinas

Adiponectina

A adiponectina é um hormônio secretado pelos adipócitos e possui propriedades antilipolíticas e antiinflamatórias. Alterações nos genes que codificam a adiponectina predisõem indivíduos a desenvolver SM, RI, diabetes, obesidade e doenças arteriais coronarianas. Seus níveis séricos estão diminuídos em indivíduos obesos quando comparados a indivíduos magros. Um aumento pós-prandial de seus níveis em indivíduos obesos pode ocorrer como efeito compensatório para favorecer a manutenção da tolerância normal à glicose naqueles indivíduos que têm RI (34).

Pelas suas propriedades antiinflamatórias, estudos demonstraram que este hormônio é um marcador da SM, pois seus níveis diminuídos foram correlacionados com a elevação das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- α e PCR (34). Por outro lado, a adiponectina aumenta a expressão da citocina antiinflamatória IL-10 em macrófagos humanos (33).

Um estudo demonstrou que indivíduos sem SM apresentaram maiores valores de adiponectina, quando comparados com indivíduos com SM ($17,03 \times 13,85 \text{ } \mu\text{g/mL}$; $p < 0,001$). Quando correlacionados os valores de adiponectina com os componentes da SM, foram encontradas associações inversas entre adiponectina e circunferência da cintura, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, triacilglicerol e glicemia e associação direta entre adiponectina e HDL-colesterol ($p < 0,05$). Ainda, foi encontrada correlação com IMC e com PCR,

IL-6 e IL-10 ($p < 0,05$). Dessa forma, a adiponectina está associada à SM também pela regulação de citocinas pró/antiinflamatórias (33).

Outro estudo também demonstrou correlação entre a adiponectina e os componentes da SM, além da correlação com o IMC e o HOMA ($p < 0,05$). Neste estudo, a *odds ratio* da adiponectina para SM foi de 0,36 ($p < 0,01$) após ajuste para idade, 0,34 ($p < 0,01$) após ajuste para sexo e 0,29 ($p < 0,01$) após ajuste para IMC (35).

Em um estudo foi demonstrado, pela primeira vez, que mulheres sem SM possuem aumento dos níveis de adiponectina e IL-10 (efeito antiinflamatório) ao mesmo tempo em que possuem diminuição dos níveis de PCR e IL-6 séricos (efeito pró-inflamatório). Já mulheres com SM possuem diminuição dos níveis de adiponectina e IL-10, ao mesmo tempo em que possuem aumento dos níveis de PCR e IL-6 séricos (33).

Chemocinas

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)

A MCP-1 desempenha um papel causal no recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima da artéria (14). A MCP-1, que controla a função dos monócitos por meio de seu receptor, está envolvida em mudanças inflamatórias na parede arterial, prejudicando a vasodilatação endotélio-dependente. Portanto, medidas dos níveis circulantes da MCP-1 podem ser úteis em predizer o risco da aterogênese e SM. De fato, ambas, MCP-1 e seu receptor, têm sido importantes alvos terapêuticos para prevenir a aterogênese. Autores têm sugerido esta chemocina como marcador precoce em potencial para a aterogênese (19).

A MCP-1 é produzida por uma variedade de células, incluindo células musculares lisas (19), leucócitos, células endoteliais e fibroblastos, em resposta a LDL oxidada e citocinas pró-inflamatórias (14), sendo, desse modo, também um produto da reação da inflamação (19). Seus valores de referência situam-se na faixa de $95,7 \text{ ng/L}$ ($43,4$ a $156,4$) para adultos do sexo masculino (18 a 55 anos) e $77,5 \text{ ng/L}$ ($29,2$ a $138,5$) para adultos do sexo feminino (18 a 55 anos) (30). Novamente aqui cabe a consideração de que valores acima desses de referência devem ser investigados, pois mesmo valores dentro da faixa de normalidade já podem representar inflamação subclínica.

Níveis aumentados de MCP-1 têm sido encontrados em pacientes hiperlipidêmicos, visto que suas con-

centrações foram correlacionadas com o LDL-colesterol ($p < 0,05$). Aumento da sua expressão tem sido encontrado em pacientes com doença arterial coronária e seus níveis encontram-se elevados em pacientes admitidos por infarto do miocárdio (14).

Marcadores de inflamação sintetizados por hepatócitos

Os marcadores de inflamação sintetizados por hepatócitos de maior relevância são: a PCR, o fibrinogênio e a SAA (19).

Proteína C reativa (PCR)

A PCR é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, o TNF- α e a IL-1 (36). Embora o fígado seja a principal fonte de PCR, os adipócitos e o tecido arterial também a sintetizam (14,21). Seus níveis estão aumentados em resposta às infecções ativas ou ao processo inflamatório agudo. Elevações modestas dos níveis de PCR estão também presentes em situações crônicas inflamatórias, como a aterosclerose (14), e seus níveis aproximadamente triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas (36). Dessa forma, tem sido descrito pela literatura a capacidade de a PCR prever eventos cardiovasculares (1). Como pode ser observado nos dados do *Physicians Health Study*, depois de ajustar para múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares (em especial a gordura visceral), aqueles indivíduos com altos níveis de PCR, independente do nível de dislipidemia, apresentaram grande risco de sofrer infarto agudo do miocárdio (37).

A PCR não é considerada somente um biomarcador do processo aterosclerótico, mas também está envolvida na patogênese da aterosclerose por meio de vários mecanismos: a) inibe a transcrição da óxido-nítrico-sintase endotelial (eONS) nas células endoteliais e desestabiliza o RNAm da eONS, o qual leva a um decréscimo na liberação basal de ON; b) promove a expressão de moléculas de adesão (CAMs) pelas células endoteliais, induz a MCP-1 e promove a captação de colesterol pelos macrófagos (14); c) estimula os monócitos a produzir o fator tissular e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) por meio da estimulação do fator de transcrição nuclear kappa- β (6,14,15) (Figura 1).

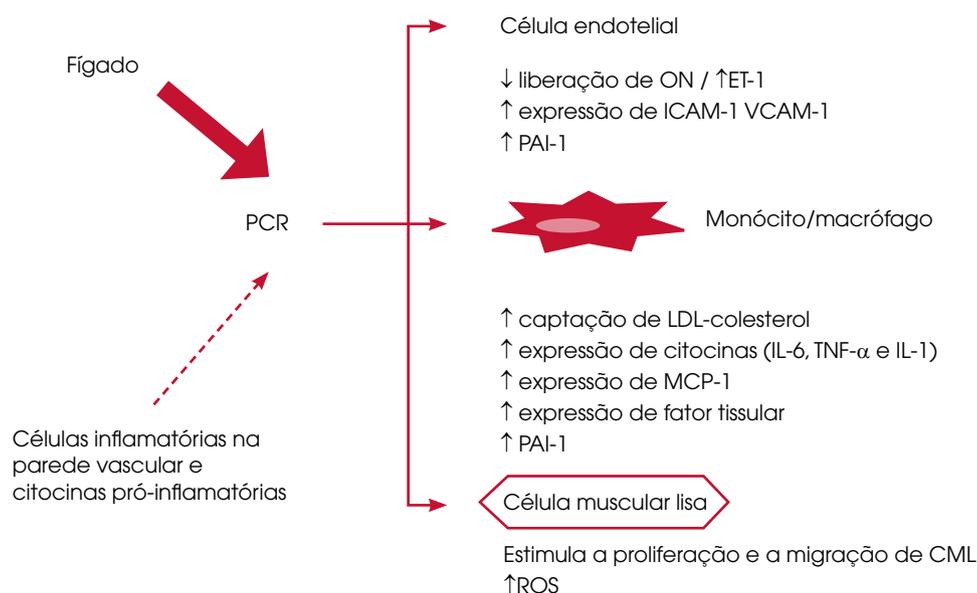
A PCR estimula ainda a expressão e a atividade do PAI-1 em células endoteliais, e este efeito é adicional em situação de hiperglicemia. Assim, a elevação dos níveis de

PAI-1 no diabetes e na SM, é em razão, também, da estimulação dos monócitos e das células endoteliais pela PCR, que nestas situações também se encontra significativamente aumentada (38). Indivíduos com níveis aumentados de PCR ($> 1,35$ mg/L) apresentaram valores aumentados de PAI-1 (10,7 AU/mL), quando comparados com indivíduos com níveis baixos de PCR ($< 1,35$ mg/L), que apresentaram valores baixos de PAI-1 (6,5 AU/mL). Esse efeito pode ser, em parte, por causa da estimulação da PAI-1 pela PCR (22).

Tem sido demonstrado que a PCR e o fibrinogênio – marcadores de inflamação sistêmica – predizem eventos de doença cardíaca coronariana independente dos riscos convencionais, e o estatuto científico do American Heart Association (AHA) tem sugerido a determinação dos níveis da PCR como uma opção em pacientes com classificação de risco intermediário pelo *Framingham Risk Score* (3,4,39). Um estudo demonstrou que a PCR correlaciona-se com o fibrinogênio antes e após ajuste para sexo e idade ($p < 0,05$) (40). Em outro estudo, indivíduos com níveis aumentados de PCR ($> 1,35$ mg/L) apresentaram valores aumentados de fibrinogênio (301,8 mg/mL), quando comparados com indivíduos com níveis baixos de PCR ($< 1,35$ mg/L), que apresentaram valores baixos de fibrinogênio (275,2 mg/mL).

Os pontos de corte para baixo risco ($< 1,0$ mg/L), médio risco (1,0 a 3,0 mg/L) e alto risco ($> 3,0$ mg/L) correspondem aos tercís de valores séricos de PCR em uma população adulta. O tercís de alto risco corresponde ao aumento de, aproximadamente, duas vezes no risco relativo, quando comparado ao tercís de baixo risco. Esses tercís estão fundamentados em distribuições de amostras de PCR em mais de 15 populações/estudos envolvendo mais de 40 mil pessoas (9). Em um estudo com indivíduos normais, foi definido que valores acima de 5,9 mg/L foram considerados níveis séricos elevados, correspondendo, nesta população, ao maior quartil ou percentil 75 (21).

Pessoas com SM possuem valores séricos de PCR significativamente maiores que pessoas sem SM. Em um estudo, os valores encontrados para as pessoas com e sem SM foram de 1,0 (0,5 a 2,0) e 0,3 (0,2 a 0,45) mg/dL, respectivamente (41). Em estudo com pessoas saudáveis, foi demonstrado que níveis séricos da PCR correlacionam-se com todos os componentes da SM: glicemia de jejum, circunferência da cintura, triacilglicéris, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica e dias-



ON = óxido nítrico; ET-1 = endotelina-1; ICAM-1 e VCAM-1 = moléculas de adesão; PAI-1 = inibidor do ativador de plasminogênio; IL-6 = interleucina-6; TNF = fator de necrose tumoral alfa; CML = células musculares lisas; MCP-1 = *monocyte chemoattractant protein-1*; ROS = radicais livres. Adaptado de Francisco e cols. (14).

Figura 1. PCR e inflamação. A PCR, produzida principalmente pelos hepatócitos, estimula as células endoteliais, as células mononucleares (monócitos, macrófagos) e as células lisas a produzir mediadores inflamatórios relacionados à síndrome metabólica.

tólica, e também com valores de IMC, insulina, índice de sensibilidade à insulina (S_i), colesterol total e LDL colesterol ($p < 0,05$). Houve aumento linear nos níveis de PCR com o aumento do número de desordens metabólicas (dislipidemia, adiposidade central, RI e hipertensão), porquanto o quartil mais elevado da PCR foi significativamente maior que o terceiro, segundo e primeiro; o terceiro quartil da PCR foi maior que o segundo e o primeiro, e o segundo quartil da PCR foi maior que o primeiro. Assim, a inflamação crônica subclínica faz parte da SM, porém a PCR é um preditor de eventos cardiovasculares, independentemente relacionada à sensibilidade insulínica (7). De fato, o decréscimo na sensibilidade à insulina pode levar ao aumento da expressão de PCR pela diminuição dos efeitos fisiológicos da insulina (efeitos antiinflamatórios) na síntese hepática de proteínas de fase aguda (6). Estudos com pessoas saudáveis demonstraram que a insulina exerce efeitos seletivos na síntese de proteínas hepáticas, com aumento na síntese de albumina e decréscimo da síntese de fibrinogênio, realidade inversamente vista em típicas situações de resposta de fase aguda (estresse metabólico, injúrias). Resistência a esse efeito pode levar ao aumento da síntese de proteínas de fase aguda, como o fibri-

nogênio de PCR (efeitos pró-inflamatórios causados pela RI e hiperglicemia) (6,7).

Portadores de SM apresentaram concentrações médias plasmáticas de PCR significativamente maiores que pessoas sem SM ($p < 0,05$). Nesse mesmo estudo, foi demonstrado que ao usar o primeiro tercil da PCR como referência, a *odds ratio* da PCR para a SM foi significativamente maior para o segundo tercil [2,9 (1,5 a 5,9)] e terceiro tercil [5,7 (3,1 a 11,0)] (42). Desse modo, pode-se observar que as concentrações plasmáticas de PCR estão correlacionadas com a SM (41), com o grau de obesidade (21) e também com o tipo de distribuição de gordura corporal (31).

Outro estudo demonstrou correlação da PCR com os componentes da SM: glicemia, circunferência da cintura, triacilglicerol, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, além do IMC, insulina e HOMA-IR ($p < 0,05$). Nesse mesmo estudo, quando mais componentes da SM, maiores eram os valores da PCR. Para cada 4,0 mg/L de aumento nas concentrações da PCR, a *odds ratio* para SM era de 1,7 (1,3 a 2,4), porém tornou-se insignificante após ajuste para IMC, com *odds ratio* de 1,3 (0,9 a 1,8) (43). Outro estudo também demonstrou a correlação da PCR com os com-

ponentes da SM: glicemia, circunferência da cintura, triacilglicerol, HDL-colesterol, pressão sistólica, pressão diastólica, além da insulinemia, IMC e marcadores inflamatórios IL-6 e IL-18 ($p < 0,001$). Nesse estudo, quanto mais componentes da SM os indivíduos apresentaram (0, 1, 2 e ≥ 3), maiores eram os valores da PCR (1,14 [1,00 a 1,30], 1,57 [1,39 a 1,77], 2,23 [1,94 a 2,55], 2,70 [2,30 a 3,17] mg/L), respectivamente ($p < 0,001$). Por fim, indivíduos que apresentaram valores de PCR no maior tercil ($> 2,40$ mg/L), comparados aos indivíduos com valores de PCR no menor tercil ($< 1,01$ mg/L), apresentaram *odds ratio* para SM de 2,93 ($p < 0,001$) após ajuste para sexo e idade; para SM de 1,11 após ajuste para sexo, idade, insulina e IMC ($p = 0,70$); *odds ratio* para SM de 2,32 após ajuste para sexo, idade e insulina (somente para indivíduos com IMC < 30 kg/m²) ($p = 0,01$) (24). Esses estudos sugerem que níveis elevados de PCR são associados com a SM e a mesma prediz SM, de modo dependente da obesidade (24,43).

Entre todos os marcadores inflamatórios estudados, a PCR é a única que sozinha apresenta mais força em predizer risco para doenças, apresentando um risco relativo de 4,4 para o maior quartil, quando comparado com o menor quartil. Porém, algumas limitações devem ser levadas em consideração, pois seus níveis séricos podem elevar-se transitoriamente por duas a três semanas depois de uma grande infecção, trauma ou evento isquêmico agudo (14).

Fibrinogênio

Em indivíduos saudáveis, os níveis séricos de fibrinogênio correlacionam-se com os componentes da SM: glicemia de jejum, circunferência da cintura, HDL-colesterol, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, e também com o IMC, a insulinemia, os valores da pró-insulina e o índice de sensibilidade à insulina (S_1) ($p < 0,05$). A média dos valores séricos de fibrinogênio nesse grupo foi de $276,4 \pm 1,8$ mg/dL (7), valores estes dentro da escala de normalidade, que é estabelecida entre 2,16 a 5,04 g/L. Provavelmente esses valores seriam mais elevados se os indivíduos apresentassem um agrupamento de pelo menos três dos componentes descritos anteriormente. Em outro estudo com pessoas idosas não-diabéticas, após ajuste para idade, os valores séricos de fibrinogênio correlacionaram-se com alguns componentes da SM: glicemia e HDL-colesterol (44). Indivíduos com SM possuem valores séricos de fibrinogênio significativamente maiores que pessoas sem SM. Nesse estudo, os valores encontrados para as pes-

soas com e sem SM foram de $3,04 \pm 0,76$ ml/L e $2,40 \pm 0,34$ ml/L, respectivamente (41).

Visto que a hiperfibrinogenemia está correlacionada aos componentes da SM, pode predizer risco para diabetes e doenças cardiovasculares (15,45). O fibrinogênio promove a trombose arterial e venosa por meio do aumento da formação de fibrina, agregação plaquetária e viscosidade de plasma, e promove a aterosclerose pela proliferação de células endoteliais e da musculatura lisa vascular (15). Indivíduos com valores de fibrinogênio no maior quartil, apresentaram *odds ratio* de 1,2 (1,0 a 5,0) para desenvolver diabetes melito tipo 2 (DM2) em um período de sete anos (45).

Um estudo demonstrou correlação positiva entre níveis de insulina e níveis de fibrinogênio, consistentemente durante vários estágios de tolerância à glicose ($p < 0,05$). Pessoas com tolerância normal à glicose, tolerância prejudicada à glicose e DM2 apresentaram valores séricos de fibrinogênio de $271,4 \pm 2,1$, $287,7 \pm 3,1$ e $293,8 \pm 2,7$ mg/dL, respectivamente. O decréscimo da sensibilidade à insulina foi um fator independentemente associado a altos níveis de fibrinogênio (46). Esses resultados indicaram que o fibrinogênio seja um marcador da SM, um estado de RI.

Proteína amilóide sérica A (SAA)

A SAA é uma proteína de fase aguda, considerada um marcador muito sensível que reflete o estado inflamatório agudo (Wu e Wu). A SAA é sintetizada pelos hepatócitos após estímulo de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α (19).

Seus níveis parecem refletir o grau da inflamação sistêmica (19). E m estágio precoce de doença, antes de desenvolver alguma complicação clínica adicional (inflamação subclínica), paciente com DM2 estão geralmente associados com baixo grau de inflamação. Por outro lado, a inflamação está intensificada em pacientes com IAM. Em pacientes com DM2, somente um leve aumento de SAA pode ser encontrado e, por outro lado, pacientes com IAM podem apresentar níveis aumentados. Assim, é sugerido usar a SAA para avaliar o grau do risco relacionado à reação inflamatória, pois seus níveis são proporcionais ao grau de inflamação (47).

Uma escala de referência para os valores séricos de SAA foi estabelecida recentemente, para adultos saudáveis. As concentrações plasmáticas da SAA entre homens e mulheres não apresentaram diferença estatística. Entretanto, a diferença das concentrações de SAA entre adul-

tos jovens (< 50 anos) e adultos (> 50 anos) foi significativa, nos quais as pessoas mais velhas apresentaram valores de SAA normais altas. Desconsiderando a idade, a média geral seria determinada como $2,4 \pm 2,1$ mg/L, com mediana 1,7 mg/L e ponto de corte mais elevado (p95) de 6,75 mg/L. Os autores também calcularam o ponto de corte mais elevado (p95) para os adultos jovens e para os adultos com idade mais avançada, que foram de 4,9 e 8,3 mg/L, respectivamente (47).

Tanto a SAA como a PCR refletem inflamação sistêmica (19). A SAA não somente tem um efeito direto na aterogênese, como também pode promover a desestabilização da placa aterosclerótica (47). Portanto, a SAA é um marcador de inflamação que complementa a PCR em prever eventos cardiovasculares futuros (19,47). Deve ser notado que a PCR, a SAA e o fibrinogênio são marcadores de inflamação sintetizados pelos hepatócitos sob o estímulo das citocinas derivadas de adipócitos IL-6 e TNF- α . Entretanto, ambos os níveis séricos de SAA e de PCR podem aumentar cerca de mil vezes em resposta à inflamação. Já a magnitude do aumento do fibrinogênio pode ser de somente 50%. Por outro lado, existe uma vantagem adicional associada à medida do fibrinogênio. Não somente o aumento do nível do fibrinogênio está relacionado ao sistema de coagulação, mas este parâmetro é também considerado um fator de risco independente para a doença cardiovascular (19).

Marcadores de consequência da inflamação

Microalbumina urinária

A microalbumina urinária não é um marcador da inflamação, mas um marcador que reflete a presença da inflamação. A microalbuminúria tem sido detectada quase sempre em associação com a inflamação em virtude da inflamação sistêmica derivada da lesão vascular. A microalbuminúria, agora considerada um marcador de risco para a doença cardiovascular, aparece precedendo o desenvolvimento da RI, da DM2 e da SM (19).

O exame da microalbumina urinária é simples, estável e barato de medir (19,48). A microalbuminúria é definida como a razão entre a albumina e a creatinina urinária, e seus valores situam-se entre de 30 a 300 mg/g. Pontos de corte mais específicos para homens e mulheres incluem valores de 17 mg/g e 25 mg/g, respectivamente (48).

Sua relação com a SM tem sido estudada, pois os efeitos renais precoces da hipertensão incluem dano endotelial vascular, pelo aumento da pressão intraglomerular, geran-

do especialmente aumento da permeabilidade vascular e escape da albumina. Um estudo avaliou a relação entre microalbuminúria e SM, constatando que entre as mulheres e os homens, a *odds ratio* da microalbumina para SM foi de 2,2 (1,44 a 3,34) e 4,1 (2,45 a 6,74), respectivamente. Depois de ajustado para os componentes da SM, a hipertensão demonstrou a associação mais forte (48).

Enzimas

COX-2 e lipoproteína associada à fosfolipase-A2

Duas enzimas têm sido relacionadas ao processo da inflamação e à SM. Uma é a COX-2, enzima responsável pela produção de prostaglandinas provenientes do ácido araquidônico em células inflamatórias. Sua expressão pelos macrófagos e pelas células endoteliais é induzida por citocinas, como a IL-1 e o TNF- α (19). A outra enzima é a lipoproteína associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA₂), uma enzima monomérica, membro da superfamília fosfolipase A₂, que é uma família de enzimas que hidrolizam fosfolipídios oxidados da superfície das LDL, gerando produtos bioativos, os quais potencializam o processo inflamatório (14,19). A lisofosfatidilcolina, um amplificador da aterogênese, é o produto principal resultante dessa reação. Essa induz a expressão de moléculas de adesão (CAMs) nas células endoteliais, participa na ativação de linfócitos T e promove a proliferação de células musculares lisas vasculares (14).

No plasma, 80% da LP-PLA₂ estão ligadas à LDL, especialmente às partículas pequenas e densas de LDL, e 20% estão associadas com o HDL. Níveis elevados de LP-PLA₂ foram relatados em pacientes com hipercolesterolemia (14).

Um estudo demonstrou que a LP-PLA₂ foi significativamente correlacionada aos componentes da SM: circunferência da cintura ($p < 0,02$), triacilglicerol ($p < 0,001$), HDL-colesterol ($p < 0,003$), além da LDL-colesterol e PCR. Seus valores eram maiores nas pessoas diabéticas com SM, quando comparadas às pessoas não-diabéticas com SM ($268 \pm 23,4 \times 127 \pm 15,8$ ng/mL; $p < 0,001$). Houve também, um aumento linear dos valores da LP-PLA₂ com o incremento do número dos componentes da SM ($p = 0,41$) (49).

Dessa forma, uma elevada atividade de LP-PLA₂ no soro está associada à função prejudicada da vasodilatação endotelial sistêmica em pacientes com doenças cardiovasculares. A identificação sérica de LP-PLA₂ é um novo preditor independente de disfunção endotelial e

proporciona um importante indício para fazer associação entre marcadores inflamatórios e doença aterosclerótica coronariana (19).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tecido adiposo secreta ativamente diversas citocinas pró-inflamatórias. Assim, a associação entre o grau da obesidade e a inflamação é esperada. Por outro lado, muitas associações entre os componentes da SM e os marcadores de inflamação podem ocorrer de maneira independente do grau da obesidade.

A força da relação entre marcadores de inflamação e componentes da SM pode ser similar, tanto em pessoas saudáveis quanto em pessoas enfermas (após IAM), bem como em pessoas com peso normal quanto em pessoas com excesso de peso. Isso sugere que a contribuição da RI no processo inflamatório não é somente um fenômeno restrito a pessoas com presença de doença ou com excesso de peso. Todos os fatores que modulam o tecido adiposo a produzir citocinas pró-inflamatórias devem ser mais explorados, embora ainda exista uma inabilidade em encontrar diferenças nos níveis de marcadores de inflamação entre pessoas saudáveis e pessoas com presença de doença, e entre pessoas com peso normal e excesso de peso (11). Todo um contexto, em especial padrões alimentares (50) e atividade física, deve ser levado em consideração nos determinantes da SM e não somente valores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal.

Os resultados apresentados nesta revisão são de importância clínica relevante. Como já demonstrado, o tratamento dos diversos componentes da SM (adiposidade, dislipidemia, hipertensão) pode apresentar efeitos benéficos em termos da prevenção do DM2 e doenças cardiovasculares. Ainda, a inflamação subclínica é uma outra faceta da SM, e o tratamento antiinflamatório, como a melhora na sensibilidade à insulina, pode ser necessário, incluindo redução de peso, atividade física e controle na alimentação.

O processo inflamatório é uma reação muito complexa, no qual os marcadores mencionados parecem desempenhar vários papéis e seguir diversos caminhos metabólicos.

Mais pesquisas são necessárias no intuito de identificar novos marcadores inflamatórios, níveis de referência e de risco e pontos de corte, em especial para a população brasileira. É concebível ainda, a realização de

investigações que monitorem um marcador em separado ou marcadores em conjunto que possam prever risco de doença com segurança.

REFERÊNCIAS

1. Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Rev Paul Med.* 2001;119(3):122-7.
2. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Shannett AR, Blacati FL, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and african-americans: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) baseline study. *Diabetes Care.* 1996;19(5):414-8.
3. 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.* 2002;106: 3143-421.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI). Scientific statement. *Circulation.* 2005;112: 2735-52.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. (IDF 2005)- 7p. Disponível em: hiperlink http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (acesso em 6 out 2007).
6. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007;99(Suppl):15B-26.
7. Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42-7.
8. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir Res.* 2001;89:644-71.
9. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice. *Circulation.* 2003;107:499-511.
10. Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, MacGovern Pg. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Ann Intern Med.* 2000;133(2):81-91.
11. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Hawe E, Humphries SE, Di Minno G, Margaglione M, et al. The hifmech study group. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the hifmech study. *Metabolism.* 2004;53:852-7.
12. Kon KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(11):1978-85.
13. Pérez AE. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 2005;20(1): 5-17.
14. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.* 2006;369:1-16.
15. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:223-33.

16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
17. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109:2-10.
18. Klein J, Perwitz, Kraus D, Fasshauer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(1):1-7.
19. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clin Chim Acta*. 2006;366:74-80.
20. Vanhala PT, Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Takala JK. Predictive value of different types of obesity on onset of metabolic syndrome; 5-years follow-up study. XIV International Symposium on Atherosclerosis. Rome, Italy. June 2006 (P453).
21. Rexrode KM, Pradhan A, Mansos JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*. 2003;13:1-9.
22. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
23. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:3060-7.
24. Hung J, McQuillan BM, Chapman CML, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1268-73.
25. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*. 1998;47:1384-90.
26. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:447-55.
27. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med*. 1995;27(7):435-8.
28. Winkler G, Kiss S, Ketszhelyi L, Sapi Z, Ory I, Salamon F, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF- α) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(2):129-35.
29. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated and cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:3-9.
30. Berrahmoune H, Lamont JV, Herbeth B, Fitzgerald PS, Visvikis-Siest S. Biological determinants of and reference values for plasma interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1, epidermal growth factor, and vascular endothelial growth factor: results from the Stanislas Cohort. *Clin Chem*. 2006;52:504-10.
31. Guldiken S, Demir M, Arikan E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M, et al. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res*. 2007;119:79-84.
32. Angélico F, Alessandri C, Ferro D, Pignatelli P, Del Ben S, Fiorello S, et al. Enhanced soluble CD40L in patients with the metabolic syndrome: relationship with in vivo thrombin generation. *Diabetologia*. 2006;49:1169-74.
33. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:235-40.
34. Suzuki GS, Montes PH, Santomauro AT, Souto RP, Folho FF. Adiponectina é um promissor marcador precoce da síndrome metabólica. *Diabetes Clínica*. 2005;6:419-27.
35. Monhan V, Deepa R, Pradeepa R, Santhanakrishnan Vimalleswaran K, Mohan A, Velmurugan K, et al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome – The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism*. 2005;54(4):476-81.
36. Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;20:1-5.
37. Ridker PM, Willerson JT. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(2):2-10.
38. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404.
39. Wilson PWF, Dagostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
40. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy-II PF, Kullo IJ. Association of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypert*. 2007;20:83-9.
41. Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Gelozeze B, et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clin Sci*. 2006;61(5):433-40.
42. Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population-JMS Cohort Study. *Circulation*. 2007;71:26-31.
43. Browning LM, Jebb SA, Mishra GD, Cooke JH, O'Connell MA, Crook MA, et al. Elevated sialic acid, but not CRP, predicts features of the metabolic syndrome independently of BMI in women. *Inter J Obes*. 2004;28:1004-10(a).
44. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000;152:897-907.
45. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Affenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (ARIC study): a cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-52.
46. Festa A, D'agostino R, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:562-8.
47. Wu TL, Tsai C, Chang PY, Tsao KC, Sun CF, Wu LL, et al. Establishment of an in-house Elisa and the reference range for serum amyloid A (SAA). Complementary between SAA and C-reactive protein as markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2007;376:72-6.
48. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: Nhanes III. *Am J Hyp*. 2003;16:952-8.
49. Noto H, Chitkara P, Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the metabolic syndrome and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006;20: 343-8.

50. Volp ACP, Hermsdorff HHM, Bressan J. Efecto de dietas ricas en sacarosa y en lípidos ingeridas en condiciones de vida libre sobre la resistencia insulínica en mujeres con peso normal y exceso de peso. *Nutr Hosp.* 2007;22(1):46-60.

Endereço para correspondências:

Ana Carolina Pinheiro Volp
Departamento de Tecnologia de Alimentos da UFV
Av. PH Rolfs, s/nº -- Campus Universitário
36570-000, Viçosa MG
E-mail: anavolp@gmail.com