

Evaluación del Grado de Inflamación Vascular Pacientes con Síndrome Metabólico

Adriana Silva Monteiro Junqueira^{1,3,4}, Luiz José Martins Romêo Filho¹, Camillo de Léllis Carneiro Junqueira^{2,3}

Universidade Federal Fluminense¹; Unigranrio²; Rede Esho³; Laboratório Sérgio Franco⁴; Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumen

Fundamento: El síndrome metabólico se define como un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares relacionados a la obesidad visceral y resistencia insulínica, que llevan a un aumento de la mortalidad general, especialmente cardiovascular. Los marcadores inflamatorios se consideran factores de riesgo emergentes y pueden ser potencialmente utilizados en la estratificación clínica de las enfermedades cardiovasculares estableciendo valores pronósticos.

Objetivo: Esta investigación tiene por objetivo evaluar qué componentes del síndrome metabólico presentan aumento de IL-6 y PCR-as, identificando el marcado que mejor expresa el grado de inflamación, y qué componente presenta en forma aislada mayor interferencia en los marcadores inflamatorios estudiados, a fin de identificar otros factores de riesgo importantes en la determinación de la inflamación arterial.

Metodología: Se seleccionaron 87 pacientes, entre 26 y 85 años, hipertensos, diabéticos y dislipidémicos que obedecen a los criterios necesarios al diagnóstico de certidumbre de síndrome metabólico. Los pacientes se evaluaron mediante la MAPA de 24h y sometidos a análisis de PCR-as e IL-6, entre otras variables metabólicas.

Resultados: Los pacientes que presentaron PCR > 0,3mg/dl mostraron correlación significativa ($P < 0,05$) con perímetro abdominal > 102/88 cm en el 83,7%; glicemia > 110mg/dl en el 88%; e IMC > 30kg/m² en el 60,5% de los individuos estudiados.

Conclusión: Se concluyó que la PCR fue el marcador inflamatorio de mayor expresión con relación a las variables estudiadas, siendo las de mayor relevancia estadística: tabaquismo, albuminuria, historia de cardiopatía personal previa, IMC, perímetro abdominal e hiperglicemia. La interleucina-6 no mostró correlación con ninguna variable estudiada. (Arq Bras Cardiol 2009; 93(4) : 353-359)

Palabras clave: Síndrome metabólico, proteína C reactiva, interleucina-6.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) se traduce en una entidad frecuente en países desarrollados, así como en nuestro medio. Se define como un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares relacionados a la obesidad visceral y resistencia insulínica, que llevan a un aumento de la mortalidad general, especialmente cardiovascular¹. Este consenso final, no obstante, viene siendo ampliamente discutido, pasando por varias definiciones basadas en estudios de larga escala. Durante décadas se adoptaron diferentes criterios para definir el síndrome metabólico, tomando en consideración la presencia de dislipidemia, hipertensión arterial sistémica (HAS), resistencia insulínica, medidas de circunferencia abdominal e índice de masa corporal (IMC); además de la

presencia de disglucemia o diabetes mellitus (DM) en sus diversas asociaciones^{2,3}. Por tratarse de un síndrome que engloba diversos componentes agregados entre sí, y que varía de acuerdo con el origen étnico, sexo, hábitos alimentarios, estilos de vida, fenotipos y ubicación geográfica, se hace difícil establecer una clasificación única para el síndrome metabólico.

En la práctica clínica, algunos factores inflamatorios, a pesar de no específicos, como la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6), demuestran un papel establecido predictivo y pronóstico de gran relevancia clínica en varias formas de enfermedad cardiovascular⁴.

Inicialmente, la PCR se empleaba en el diagnóstico de procesos articulares. Actualmente, el papel de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) ciertamente presenta una gran atención como siendo un marcador de riesgo de desarrollo de enfermedad aterosclerótica⁵. Este marcador tiene un valor pronóstico superior para los eventos cardíacos cuando se lo compara con otros marcadores de riesgo emergentes, tales como homocisteína y lipoproteína (a)⁶. La interleucina

Correspondencia: Adriana Silva Monteiro Junqueira •

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

E-mail: asmjunqueira@uol.com.br

Artículo recibido el 31/08/08; revisado recibido el 21/10/08;

aceptado el 21/10/08.

6 (IL-6) es una citosina multifuncional que opera como un mediador inflamatorio, elevándose en la respuesta al estrés y encontrándose aumentada en el síndrome metabólico y en la resistencia a la insulina.

Con base en estas observaciones, y considerando la importancia del control de los factores de riesgo y estratificación de los mismos en lo tocante a la asociación entre HAS, diabetes mellitus o resistencia insulínica, dislipidemia y obesidad visceral, se hace necesario un mayor empeño en delinear factores pronósticos adoptándolos como una herramienta práctica en la prevención y progresión de la enfermedad cardiovascular en nuestros servicios.

Métodos

Se trata de un estudio observacional, transversal, orientado principalmente a la evaluación del grado de inflamación, según la PCR y la IL-6, relacionado con los componentes del síndrome metabólico y otros factores de riesgo cardiovascular. El estudio fue proyectado de acuerdo con las Directrices y Normas Reglamentarias de Investigaciones Involucrando Seres Humanos (Resolución 196/1996 del Consejo Nacional de Salud) y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Federal Fluminense.

Se seleccionaron pacientes adultos, con más de 18 años de edad, con un promedio de 62,2 años, siendo el 75,9% del sexo femenino y el 24,1% del sexo masculino, conocidamente hipertensos, diabéticos tipo 2 que obedecieran a los criterios necesarios al diagnóstico de certidumbre de síndrome metabólico. Todos los pacientes analizados eran portadores de hipertensión arterial comprobada por medidas de presión casuales (PA >130/85 mmHg en por lo menos dos ocasiones diferentes), diabetes mellitus (glicemia en ayuno superior o igual a 126mg/dl en dos medidas previas diferentes) y dislipidemia, previamente diagnosticadas. Estaban usando o no fármacos antihipertensivos, hipolipemiantes y/o hipoglicemiantes, y provenían de los ambulatorios de cardiología del Hospital de Saracuruna/RJ y de la Universidad Estatal de Rio de Janeiro. Al ser orientados sobre la investigación en cuestión, respondían el cuestionario de anamnesis, pasaban por examen clínico y eran interrogados sobre su deseo y disponibilidad para participar del estudio, firmando un Término de Consentimiento Informado, respetándose los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los resultados se entregaban a los pacientes participantes y todas las dudas surgidas, sobre cualquier asunto involucrado con la investigación, eran aclaradas para ser encaminadas posteriormente al médico asistente.

Se excluyeron de este estudio individuos sin diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, o que no satisfacían criterios mínimos clásicos para el diagnóstico de SM; individuos en uso de antiinflamatorios hormonales y no hormonales; pacientes con trauma reciente; pacientes con historia de procesos infecciosos en actividad o historia de presencia de neoplasia; y los que no concordaron en la realización de los exámenes complementarios. Los pacientes en uso de aspirina en dosis antiagregante plaquetaria permanecieron en el trabajo.

Los datos de anamnesis relevantes para el estudio eran: Edad, en años de vida, tiempo de HAS y DM, además de medidas de

perímetro abdominal e IMC. El tiempo de hipertensión arterial y diabetes se contaron en años de vida. Para el IMC se utilizó la fórmula del peso en kilogramos, dividido entre la altura en metros al cuadrado (peso Kg/altura m²).

Los pacientes se encaminaron entonces al Laboratorio Dr. Sérgio Franco para la realización de exámenes de laboratorio complementarios y evaluación del comportamiento de la presión por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) de 24h.

Para uniformizar los valores de presión arterial (PA), utilizamos la V Directriz de Hipertensión Arterial de la Sociedad Brasileña de Cardiología (SBC/2006), que clasifica la HAS en niveles 1, 2, 3 y sistólica aislada⁷. Los pacientes se evaluaron mediante la MAPA, por un período de 24h, siguiendo los fundamentos de las IV Directrices de MAPA de la SBC/2005. Evaluamos la presión arterial por medida oscilométrica con equipo de marca Spacelabs, modelo 90207. Se aceptó un porcentaje mínimo del 80% del total de las medidas realizadas. Utilizamos para el análisis tensional, valores medios de medidas de presión arterial sistólica y diastólica durante vigilia y sueño, cuantificación del descenso nocturno sistólico y diastólico y cálculo de cargas presóricas sisto-diastólicas en estos períodos.

Consideramos variables alteradas: Cargas presóricas sistólicas y diastólicas superiores al 50%, tanto en vigilia como en el sueño; ausencia de descenso nocturno satisfactorio (caída tensionar inferior al 10% para presión sistólica y diastólica con relación al período de vigilia); presión arterial sistólica (PAS) superior a 135 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) superior a 85 mmHg para la vigilia; PAS superior a 120 mmHg y PAD superior a mmHg para el sueño; y PA superior a 130 x 80 mmHg en las 24h. Los pacientes cuyas actividades laborales correspondían al período nocturno fueron excluidos de la investigación en cuestión.

En este estudio, todos los análisis y medidas se realizaron en el mismo laboratorio y en un único día, siendo la recolección sanguínea procesada en el período de la mañana, con ayuno de 12 horas y reposo previo de una hora. Se realizaron medidas de laboratorio de relevancia en este estudio por presentar correlación con la evaluación del comportamiento metabólico y de la dinámica presórica como un todo; tales como urea, creatinina sérica y urinaria, glicemia; hemoglobina glicosilada, colesterol total y fracciones, triglicéridos, renina, albúmina urinaria, PCR, IL-6, y ácido úrico.

Los parámetros utilizados para asignar a los pacientes diabéticos y portadores de SM se basaron en la I Directriz Brasileña para Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Metabólico 2005, estableciendo como normoglucémicos los pacientes con glicemia en ayunas hasta 99mg/dl, intolerantes a la glucosa los que se encontraban en una franja entre 100 y 125 mg/dl y como diabéticos los que presentaban dos o más medidas séricas de glucosa superiores a 126 mg/dl. Las medidas de glicemia en ayunas se consideraron alteradas para el estudio en cuestión con valores iguales o superiores a 110 mg/dl, conforme orientación de la directriz supracitada⁸.

La proteína C reactiva (PCR) cuantitativa se midió por el método de nefelometría (ultrasensible), en muestras aisladas de sangre, y el valor de referencia considerado normal fue

de hasta 0,3 mg/dl.

La Interleucina 6 se midió con Kit Immulite IL-6 (DPC), como medida cuantitativa en suero. Su valor de referencia se consideró normal hasta 5,0pg/ml.

Con el objetivo de verificar si existe asociación significativa entre los factores de riesgo con los marcadores inflamatorios PCR y IL-6, se aplicaron los siguientes métodos:

- Para comparación de datos cuantitativos entre los dos grupos, se utilizó el test *t* de Student para muestras independientes o de Mann-Whitney (no paramétrico).

- Para comparaciones de proporciones (datos cualitativos), se aplicó el test chi-cuadrado (χ^2) o el exacto de Fisher, cuando no se pudo evaluar el de χ^2 .

Se utilizó el método no paramétrico, pues algunas variables no presentaron distribución normal (distribución Gaussiana) debido a la dispersión de los datos y/o la falta de simetría de la distribución. El criterio de determinación de significancia adoptado fue el nivel del 5%.

Resultados

Encontramos niveles medios elevados de PCR-AS, en valores de 0,7mg/dl, con valores mínimos en 0,3mg/dl y máximos en 4,4mg/dl, sugiriendo presencia de inflamación vascular.

Analizando los valores extremos de proteína C reactiva (<0,3mg/dl o > 0,3mg/dl), observamos que el grupo de pacientes con PCR > 0,3mg/dl presentó proporción de fumadores (23,8%) significativamente mayor ($p = 0,010$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl (4,6%), o sea, pacientes fumadores tiene más inflamación vascular que los no fumadores, como se ilustra en el gráfico 1.

Pacientes con PCR > 0,3mg/dl presentaron proporción de historia de cardiopatía personal (25,6%) significativamente mayor ($p = 0,042$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl (9,1%), conforme lo ilustra el gráfico 2. Esto significa que la historia de cardiopatía personal previa presenta mayor correlación con el desarrollo de inflamación vascular.

Con relación a la obesidad visceral, durante el análisis cualitativo, el grupo de pacientes con PCR > 0,3mg/dl presentó

proporción de IMC > 30Kg/m² (60,5%) significativamente mayor ($p = 0,024$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl (34,1%). Analizando cuantitativamente los factores de riesgo estudiados, según la PCR-as, observamos que el grupo de pacientes con PCR > 0,3 mg/dl presentó IMC promedio ($31,2 \pm 4,2\text{Kg/m}^2$) significativamente mayor ($p = 0,007$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl ($28,6 \pm 4,7\text{Kg/m}^2$), conforme se evaluó en los cálculos anteriores.

De los pacientes con niveles séricos de PCR-as elevados (>0,3mg/dl), el 83,7% presentó perímetro abdominal superior a 102/88cm, mostrando correlación significativa a nivel del 0,011% cuando se los compara con los pacientes con PCR inferior a 0,3mg/dl (59,1%), conforme se ilustra en el gráfico 4.

Pacientes con glicemia elevada (>110mg/dl), presentaron PCR > 0,3mg/dl (88,6%) significativamente mayor ($p = 0,05$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl (72,1%), corroborando los que la literatura médica presenta en evidencias. Ya pacientes con PCR elevada (> 0,3mg/dl) presentaron albúmina urinaria mediana (20mg/l) significativamente mayor ($p = 0,05$) que el grupo con PCR \leq 0,3mg/dl (11,7mg/l). No existe asociación significativa entre el PCR y los demás factores de riesgo, a nivel del 5%.

Analizamos además, cualitativa y cuantitativamente, la interleucina 6 (IL-6), con el objetivo de verificar si los dos grupos (IL-6 > 5,0 y IL-6 \leq 5,0pg/dl) son estadísticamente diferentes desde el punto de vista de los factores de riesgo estudiados. Observamos que no existe asociación significativa entre ese marcador y los factores de riesgo cualitativos.

Discusión

Al evaluar los componentes del síndrome metabólico relacionados entre sí y todas las causas de muerte, se observa que la asociación del trinomio perímetro abdominal aumentado con glicemia elevada, hipertensión arterial o hipertrigliceridemia, o incluso la combinación de estos cuatro factores, es más significativa que otras asociaciones. En gran parte de la población de media edad, cuatro componentes específicos de la SM se asocian a un riesgo mucho más elevado de mortalidad. Estas evidencias representan un impacto relevante en la detección de pacientes de alto riesgo con trastornos metabólicos y sugieren el hecho de que el síndrome

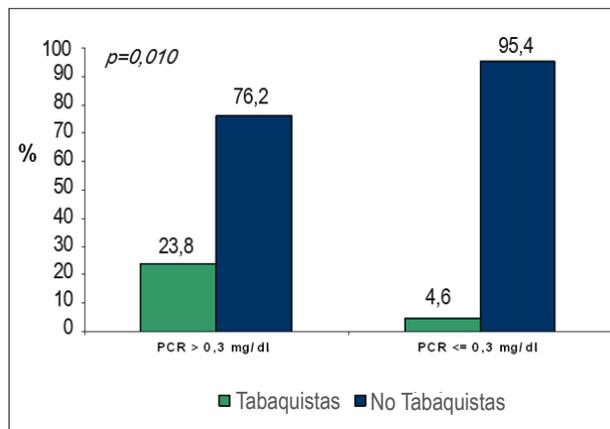


Gráfico 1 - Tabaquismo versus PCR.

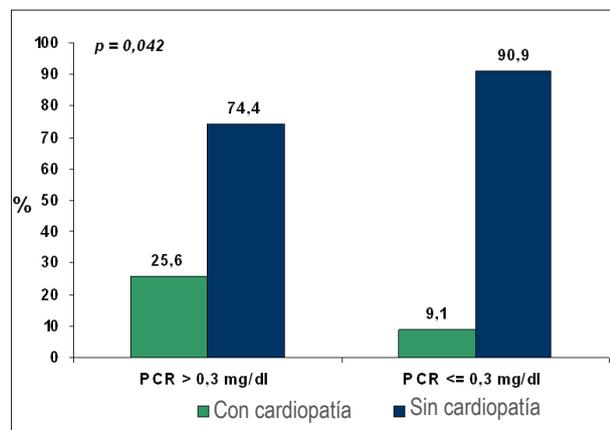


Gráfico 2 - Historia de cardiopatía personal versus PCR.

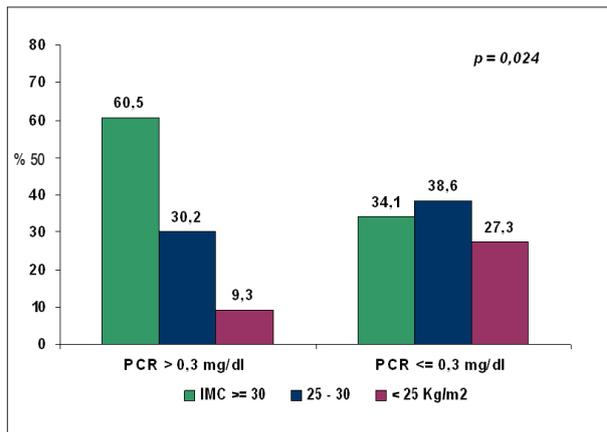


Gráfico 3 - Índice de Masa Corpórea versus PCR.

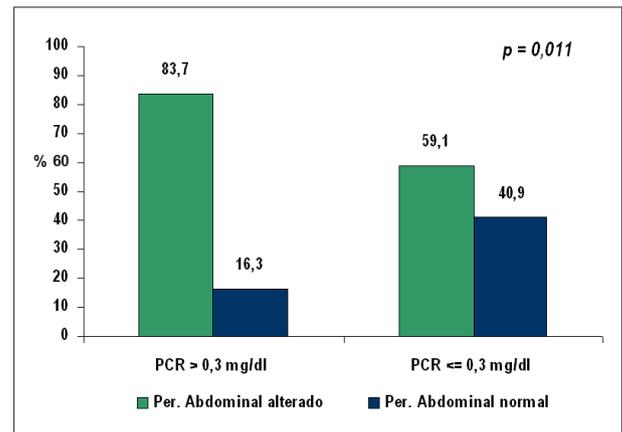


Gráfico 4 - Perímetro Abdominal versus PCR.

metabólico no tiene un perfil de comportamiento homogéneo, como lo observara recientemente Guize et al.⁹

Pacientes con cuatro o cinco componentes de la SM presentan un riesgo más elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular. Se destaca que el riesgo de desarrollo de diabetes es todavía más significativo, comparado con los pacientes sin ningún componente metabólico. La PCR proporciona información pronóstica en ambos casos¹⁰.

De este modo, el marcador inflamatorio PCR se asocia a la morbilidad cardiovascular a largo plazo, estando fuertemente relacionado con el número de componentes de la SM. Existe, no obstante, una correlación más fuerte con la adiposidad que con la sensibilidad insulínica o el control glicémico, observada en investigación realizada por el "ADOPT Study Group, 2006" (A Diabetes Outcomes Progression Trial). Así, la obesidad es el factor más determinante de la asociación directa entre niveles séricos de PCR y síndrome metabólico en pacientes portadores de DM 2, hecho éste también evidenciado en los objetivos de esta investigación¹¹.

El índice de masa corporal promedio de nuestros participantes estaba en el intervalo del sobrepeso (29,9 kg/m²), con el 47,1% de los individuos portando IMC superior a 30kg/m². Esta variable se correlacionó de manera significativa con la proteína C reactiva, con p valor del orden de 0,024.

De acuerdo con los artículos estudiados y los resultados obtenidos en el análisis estadístico de los pacientes portadores de síndrome metabólico, observamos que el componente de mayor relevancia clínica de este síndrome, y de asociación significativa más expresiva a los marcadores inflamatorios, está íntimamente vinculados a la obesidad visceral, traduciéndose por el elevado IMC y perímetro abdominal aumentado. En nuestra investigación, el grupo de pacientes con PCR > 0,3 mg/dl presentó proporción de perímetro abdominal >102/88 cm significativamente mayor que el grupo con PCR baja, con valor de significancia en p=0,011.

Recientemente, fue realizado un estudio realizado por Saijo et al.¹² que investigó la asociación entre concentraciones de PCR, parámetros de la obesidad visceral, síndrome de resistencia insulínica y aterosclerosis carotídea en pacientes orientales sanos, que tenían IMC más bajo que los pacientes

occidentales, mediante medidas antropométricas, análisis de bioimpedancia, tomografía computada abdominal (TC) y PCR de alta sensibilidad. Se examinaron las asociaciones con componentes del síndrome metabólico, interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tisular alfa (TNF-alpha) y engrosamiento medio-intimal (EMT) de la arteria carótida común (ACC), por ecografía en 116 pacientes sanos. En análisis de regresión sin ajuste, se encontró una asociación significativa de la PCR con los parámetros de la obesidad visceral. Después del ajuste para edad, sexo y tabaquismo, la asociación de niveles elevados de PCR se mostró más significativa para parámetros de la obesidad visceral (circunferencia de la cintura, relación cintura-cadera y acumulación de tejido adiposo visceral) que para otros parámetros de obesidad (peso). En el estudio oriental, no hubo relación directa entre IL-6 y PCR, con todo, PA y variables metabólicas se correlacionaron significativamente con la PCR, así como en la investigación en cuestión. Después de ajustes para edad, sexo, tabaquismo e IMC; la PA y el HDL colesterol se mostraron asociados de forma importante¹².

De este modo, se concluyó que niveles elevados de PCR se asocian a la acumulación de tejido adiposo visceral, más significativamente a los componentes del síndrome de la resistencia insulínica. Estos datos sugieren que existe un posible papel del tejido adiposo visceral en la génesis de la aterosclerosis. Por lo tanto, obesidad, síndrome de la resistencia insulínica y aterosclerosis están íntimamente relacionadas y pueden ser determinantes de una respuesta aumentada de la inflamación vascular. Observamos en esta disertación que valores elevados de PCR presentaron una relación negativa cuando se analizan en pacientes con bajo IMC, sugiriendo que existe un mejor efecto inflamatorio en pacientes no obesos.

Otro importante estudio también examinó la relación entre la proteína C-reativa (PCR), medidas de la obesidad, variables del síndrome metabólico y grosor medio-intimal de carótidas comunes en 186 mujeres sanas, de media edad, seleccionadas de la población general, mediante análisis de regresión¹³. La PCR se asoció fuertemente con el índice de masa del cuerpo (IMC), circunferencia de la cintura y otras variables del síndrome metabólico, incluyendo la presión arterial, insulina, HDL-colesterol, triglicéridos, apolipoproteína A1

(inversa), antígeno inhibidor del activador del plasminógeno y antígeno activador del plasminógeno tisular. Las asociaciones entre PCR y las variables del síndrome de la resistencia insulínica desaparecieron después del ajuste para IMC. Ya la asociación de PCR con el grosor medio-intimal era tenue y estaba limitada a los fumadores. El IMC se correlacionó en el 29,7% de las pacientes con relación a la variación de PCR, mientras que el grosor medio-intimal carotídeo sólo en el 3,7% de ellas. Los resultados de este estudio indicaron que la adiposidad está asociada fuertemente con la PCR en mujeres de media edad saludables. En esta población, el IMC se mostró significativamente relacionado con la PCR y otras variables del síndrome metabólico, con todo, estudios adicionales deben determinar si la pérdida ponderal puede mejorar el estado inflamatorio.

Pocos estudios presentan una relación precisa entre obesidad y marcadores inflamatorios en pacientes portadores de SM. Individuos con obesidad abdominal presentaron niveles séricos de PCR-as e IL-6 significativamente más elevados que pacientes no obesos, conforme fuera evidenciado y publicado recientemente por Nishida et al. En esta disertación encontramos una correlación significativa entre IMC y perímetro abdominal aumentado cuando se los compara con la PCR, con p valor de 0,024 y 0,011, respectivamente. Cuando el análisis estadístico se aplicó a la IL-6, sin embargo, no observamos diferencia estadística significativa¹⁴.

En cuanto a la dislipidemia, en nuestra investigación no conseguimos observar una correlación relevante con las variables inflamatorias analizadas, PCR o IL-6. No obstante, el análisis estadístico mostró una leve tendencia de correlación significativa, con p valor de 0,082, cuando se analizó el HDL-colesterol en el orden de 43,3 mg/dl y PCR >0,3mg/dl. Aunque el 68,2% de los participantes estudiados en nuestra investigación sean portadores de LDL-colesterol elevado, o sea, superior a 100 mg/dl, no se encontró correlación relevante entre esa variable y los marcadores inflamatorios en análisis estadístico.

El tabaquismo es un factor importante de riesgo modificable y tiene consistente asociación epidemiológica con enfermedades cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres. Aproximadamente el 50% de los pacientes de media edad portadores de enfermedad cardiocirculatoria son fumadores o ex-fumadores. Las alteraciones vasculares derivadas del tabaquismo involucran disfunción endotelial, alteraciones de la coagulación sanguínea y anormalidades del metabolismo lipídico. La contribución de la inflamación vascular en la enfermedad aterosclerótica de los fumadores fue demostrada en estudios que evaluaron los niveles séricos de la PCR en fumadores y no fumadores. En el "Women's Health Study"¹⁵, en el grupo de las mujeres fumadoras, los niveles séricos de PCR fueron significativamente mayores que en el grupo de las no fumadoras. Resultados similares se observaron en una población de médicos en que se utilizó la PCR como marcador de inflamación. La relación entre niveles de PCR y tabaquismo es proporcional al número de cigarrillos fumados. En el estudio de Mendall y colaboradores, la elevación de los niveles séricos de PCR e IL-6 en hombres fue directamente proporcional al número de cigarrillos consumidos¹⁶.

Algunos estudios recientes sugieren una relación entre hipertensión arterial y niveles de IL-6, de tal manera que la

hipertensión arterial parece ser un predictor de nivel de IL-6 en mujeres, pero no en hombres¹⁷, lo que fue evidenciado en nuestros participantes.

Niveles glicémicos alterados generalmente están presentes en disturbios metabólicos, lesiones vasculares y renales. En nuestra muestra, el 80,5% de los pacientes presentaban valores elevados de glicemia en ayunas, con valores medios de 154,5 mg/dl. Esta variable se correlacionó significativamente con el marcador inflamatorio PCR, siendo el p valor=0,05, sin embargo no presentó la misma relación con IL-6, confrontando los hallazgos de literatura de investigación médica.

De acuerdo con Laaksonen et al.¹⁸, pacientes con niveles de PCR superiores a 3mg/l presentan más riesgo de desarrollar SM o diabetes que aquellos con valores menores a 1,0mg/l. Después de un ajuste para estilo de vida y factores relacionados con la resistencia insulínica, el riesgo de aparición de DM aun se muestra alto en pacientes con PCR elevada, no obstante la asociación con el síndrome metabólico se hace menos significativa. Una inflamación de bajo grado puede aumentar el riesgo de SM y diabetes en pacientes de media edad, no obstante, es riesgo es una parte mediado por la obesidad y factores relacionados a la resistencia insulínica¹⁸.

El análisis de los datos presentados en esta investigación corrobora la literatura y muestra una correlación significativa entre disglucemia y PCR, o sea, en el 88,6% de los pacientes con glicemia mayor o igual a 110 mg/dl estudiados, la PCR encontrada era superior a 0,3 mg/dl. Niveles glicémicos alterados generalmente están presentes en disturbios metabólicos, lesiones vasculares y renales. En nuestra muestra, el 80,5% de los pacientes presentaban valores elevados de glicemia en ayunas, y esa variable se correlacionó significativamente con el marcador inflamatorio PCR.

En ese contexto, la presencia de microalbuminuria, o sea, aumento de la excreción urinaria de albúmina superior a lo ideal es uno de los factores que predisponen a la resistencia insulínica, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (principal causa de muerte en pacientes con diabetes tipo 2¹⁹). Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud recomienda su determinación anual en pacientes con ese perfil clínico.

Considerando que la pérdida proteica urinaria es una de las primeras manifestaciones de lesión renal, sea secundaria a la nefropatía diabética o a la nefropatía hipertensiva, determinamos entonces la albúmina urinaria como punto de corte evaluado en 20 mg/l. Aunque niveles de pérdida proteica renal estén graduados en micro y macroalbuminuria, respectivamente 20 a 350mg/l y >350mg/l, optamos por clasificar el valor encontrado en normal (<20mg/l) y alterado (>20mg/l). Puesto que son manifestaciones clínicas comunes a los pacientes portadores de HAS y HAS, entidades que componen el diagnóstico de SM, observamos la correlación entre la albúmina urinaria mediana de 20mg/l y la PCR elevada en el nivel de significancia de p=0,05, cuando se lo compara a valores de PCR <0,3mg/dl (11,7mg/l), es decir, el grupo con PCR elevada presentó albuminuria mediana significativamente mayor que el grupo con PCR baja.

La microalbuminuria actualmente es considerada factor de riesgo independiente para aterosclerosis y enfermedad

cardiovascular, mortalidad prematura en diabéticos tipo 1 y 2, adultos mayores, pacientes portadores de HAS, así como la población en general²⁰.

Según Lin, Klausen y Choi, (2007) la microalbuminuria está fuertemente asociada al síndrome metabólico, existiendo además una significativa relación entre el número de componentes y la prevalencia de la lesión renal²¹.

Creemos que la correlación entre albuminuria, componentes de la SM y marcadores inflamatorios pueda ser más significativa, según la literatura investigada, en muestras mayores, cuando los tests estadísticos se vuelven más sensibles.

Frente a los conocimientos actuales, resulta obvio recomendar que se intensifiquen y se incentiven las investigaciones médicas sobre el tema "Síndrome Metabólico", visto que existen aún muchas controversias acerca de definiciones y criterios rígidos para establecer el diagnóstico unificado de esta entidad tan relevante en el mundo actual y en el futuro. Resulta preocupante el hecho de que el estilo de vida adoptado por nuestra población esté contribuyendo para la instalación de las múltiples enfermedades que forman los componentes de este síndrome. En este contexto, las evidencias médicas vienen demostrando la necesidad de un abordaje diagnóstico precoz, de la instauración de medidas preventivas y de terapias específicas con el objetivo de determinar un impacto importante en la reducción de la mortalidad y morbilidad de nuestros pacientes.

Conclusión

El síndrome metabólico todavía carece de una definición bien establecida, pero hay una indicación consensual de que el aumento de la presión arterial, los disturbios del metabolismo de glúcidos y lípidos, y el exceso de peso están, de forma definitiva, asociados al aumento de la morbimortalidad cardiovascular. Este hecho se observa no sólo en países desarrollados, sino también de una forma preocupante en países en desarrollo y subdesarrollados².

Debido al grado elevado de daño que las alteraciones metabólicas atribuyen al organismo, resulta esencial el reconocimiento de factores de riesgo modificables y la adopción de cambios comportamentales, así como medidas de circunferencia abdominal, presión arterial, perfil lipídico y análisis de glicemia en ayunas, para traer el riesgo cardiovascular del paciente. La prevención y los continuos

esfuerzos en la detección precoz de esas alteraciones son fundamentales en el empeño global para revertir la epidemia de obesidad.

Los marcadores de la inflamación se consideran factores de riesgo emergentes y pueden ser potencialmente utilizados en la estratificación clínica de las enfermedades cardiovasculares estableciendo valores pronósticos. La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) se propuso como un marcador inflamatorio que puede ser utilizado para detección inicial de enfermedades ateroscleróticas⁵. El análisis de las correlaciones entre variaciones séricas de los marcadores inflamatorios en este grupo especial de pacientes, más específicamente PCR e IL-6, puede sugerir dos indicadores precoces de lesiones órganos blanco, beneficiando al paciente mediante una prevención más incisiva²². En nuestra investigación concluimos que el marcador inflamatorio de mayor expresión fue la PCR-as, correlacionándose especialmente con IMC, perímetro abdominal y glicemia en ayunas elevados, corroborando la bibliografía médica. Con todo, la IL-6 no mostró correlación significativa con ningún componente metabólico o demás factores de riesgo estudiados. De los demás factores de riesgo analizados, obtuvimos correlación significativa entre PCR-as y tabaquismo, albúmina urinaria mediana elevada e historia personal de cardiopatía.

A pesar de la conocida importancia de los factores de riesgo convencionales descritos y del papel de la aterosclerosis como sustrato de las cardiopatías, resulta importante la búsqueda de otros factores que puedan desempeñar un papel relevante en la estratificación y desarrollo de la enfermedad cardiovascular, volviendo la prevención más eficaz.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado por el Laboratorio Dr. Sérgio Franco.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de la tesis de Maestría de Adriana Silva Monteiro Junqueira de la Universidad Federal Fluminense.

Referencias

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84 (supl 1): 3-28.
2. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33: 283-303.
3. Vidal J, Morinigo R, Codoceo VH, Casamitjana R, Pellitero S, Gomis R. The importance of diagnostic criteria in the association between the metabolic syndrome and cardiovascular disease in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005; 29: 668-74.
4. da Luz PL, Laurindo FRM. Inflamação e aterosclerose. In: Nobre F, Serrano Jr, CV (eds). *Tratado de Cardiologia SOCESP*. São Paulo: Manole; 2005. p. 369-80.
5. Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103 (13): 1813-8.
6. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004; 110 (4): 380-5.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão

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