

Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?

Metabolic syndrome, atherosclerosis and inflammation: an inseparable triad?

Sandra Maria Barbalho^{1,2}, Marcelo Dib Bechara¹, Karina Quesada¹, Márcia Rocha Gabaldi¹, Ricardo de Alvares Goulart³, Ricardo José Tofano³, Rodrigo Galhardi Gasparini³

Resumo

Observa-se, nas populações mundiais, aumento do sedentarismo e aumento do consumo de gorduras e açúcares, sendo estes vinculados normalmente aos alimentos industrializados. A consequência disso rapidamente se manifestou no aumento do sobrepeso/obesidade e na instalação de alterações fisiológicas e metabólicas, como a Síndrome Metabólica, que é representada por alterações na glicemia, nos lipídeos e na pressão arterial. Há evidências de ligação estreita entre estas alterações e os processos inflamatórios, que também podem estar associados ao estresse oxidativo. Estas condições levam à patogênese das alterações vasculares ou intensificam os processos metabólicos que acompanham a Síndrome Metabólica. O objetivo desta revisão foi comparar as inúmeras referências literárias que mostram correlação entre os componentes da Síndrome Metabólica e o aumento dos mediadores de inflamação. Para isso, utilizou-se *Pubmed*, *Scopus*, *Lilacs* e *SciELO* como base de dados, sendo que os artigos selecionados dataram principalmente dos últimos cinco anos.

Palavras-chave: síndrome metabólica; arteriosclerose; inflamação.

Abstract

Populations all over the world are increasingly inactive and are consuming increasing quantities of fats and sugars, which is generally linked to industrially processed foods. The consequences have rapidly manifest as an increase in overweight/obesity and in physiological and metabolic changes, such as the Metabolic Syndrome, which is a series of changes in glycemia, lipids and blood pressure. There is evidence of a close relationship between these changes and inflammatory processes, which can also be linked to oxidative stress. These conditions lead to the pathogenesis of vascular abnormalities or intensify metabolic processes that accompany the metabolic syndrome. The objective of this review is to compare the large number of bibliographic references that show correlations between components of the Metabolic Syndrome and increases in the mediators of inflammation. The publications reviewed were located using the *Pubmed*, *Scopus*, *Lilacs* and *SciELO* databases and the majority of the articles selected were published within the last 5 years.

Keywords: metabolic syndrome; arteriosclerosis; inflammation.

¹ Universidade de Marília (UNIMAR), Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP, Brasil.

² Faculdade de Tecnologia de Alimentos de Marília – FATEC, Marília, SP, Brasil.

³ Associação Beneficente do Hospital Universitário, Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Julho 08, 2015. Aceito em: Setembro 02, 2015.

O estudo foi realizado na Faculdade de Medicina de Marília, Marília, SP, Brasil.

■ INTRODUÇÃO

O mundo moderno trouxe muitos benefícios e conforto para o homem, porém levou a modificações importantes no estilo de vida. Se, em épocas remotas, o homem deveria gastar quantidades grandes de calorias na tentativa de conseguir seu alimento, hoje este panorama é bem diferente. Observa-se, nas populações mundiais, aumento do sedentarismo e aumento do consumo de gorduras e açúcares, sendo estes vinculados normalmente aos alimentos industrializados. A consequência disso rapidamente se manifestou na redução da desnutrição e no baixo peso para o aumento do sobrepeso/obesidade. Estima-se que a proporção de obesos no Brasil seja de 17,1% e, quanto ao sobrepeso, as porcentagens são também alarmantes: 49,1% das mulheres e 56,5% dos homens¹.

Associadas ao sobrepeso e à obesidade, estão outras alterações metabólicas e fisiológicas que se manifestam na forma de Diabetes do tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM), que agravam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares (DCVs) e câncer, que são as doenças crônico-degenerativas que mais causam morbimortalidade na atualidade. Estas alterações metabólicas envolvem alteração no metabolismo dos carboidratos resultante da diminuição da resposta insulínica, principalmente no tecido muscular e adiposo (TA), levando à hiperglicemia e também a alterações no metabolismo dos lipídeos, acarretando as dislipidemias. Além disso, modificam o padrão de resposta imune, tendo como consequência a instalação de um processo inflamatório que culminará em um círculo vicioso de exacerbação das alterações bioquímicas/aumento da produção de mediadores inflamatórios^{2,3}.

A preocupação com o aumento da incidência das doenças crônico-degenerativas é crescente e muitos estudos mostram as mais diferentes abordagens quanto à complexidade e aos aspectos etiopatogênicos; porém, é consenso que as modificações no estilo de vida são a forma mais eficaz de melhorar ou prevenir os fatores de risco. A modificação na alimentação e a prática regular de exercício físico modifica o perfil metabólico e inflamatório, levando a um quadro de equilíbrio metabólico⁴.

Este levantamento bibliográfico propõe uma abordagem dos aspectos principais dos processos inflamatórios envolvidos na obesidade, na Síndrome Metabólica (SM) e nas DCVs.

■ METODOLOGIA

Esta revisão bibliográfica baseou-se em levantamento de artigos publicados principalmente nos últimos cinco anos e foram utilizadas as seguintes bases de

dados: *Medline, Scielo, Pubmed, Scopus e Lilacs*. A busca retrospectiva se limitou a artigos científicos indexados, que envolveram seres humanos e animais.

■ DISCUSSÃO

Caracterização da Síndrome Metabólica

A SM tornou-se um problema de saúde pública em ambos os gêneros, em razão de sua alta prevalência. É caracterizada por uma série de fatores de risco, normalmente associados à resistência à insulina e à deposição de gordura na região abdominal. Estes fatores de risco estão interligados por aspectos bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos, e aumentam diretamente o risco de desenvolver DM2 e DCV. Pode variar de incidência em diferentes populações de acordo com etnia, idade, gênero e região (urbana ou rural), e de acordo com o critério diagnóstico. Segundo o *International Diabetes Federation – IDF* (2005), um quarto da população adulta mundial é portadora desta síndrome⁵⁻⁷.

Foi denominada de Síndrome X Metabólica e é delineada por vários critérios de diagnóstico, como o EGIR – *European Group for the Study of Insulin Resistance* (1999), o AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists* (2003) e o IDF (2005); contudo, o *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (2001) é o recomendado pela Primeira Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica (IDBSM, 2005). Estes critérios de diagnóstico incluíram desvios na glicemia relacionados à resistência à insulina (RI), valores aumentados de IMC, níveis elevados de triglicerídeos e diminuídos de HDL-c (lipoproteína de densidade alta), e pressão arterial elevada^{5,8-10}.

É consensual, na literatura recente, de que há, pelo menos, seis critérios que definem a presença de SM: obesidade, circunferência abdominal (CA) > 102 cm no sexo masculino ou > 88 cm no sexo feminino, RI (glicemia de jejum acima de 100mg/dL), elevados níveis de triglicerídeos (> 150 mg/dL) e baixos níveis de HDL-c (< 40 mg/dL no sexo masculino ou < 50 mg/dL no sexo feminino), presença de hipertensão arterial (> 130/85 mm Hg) e um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. É considerado portador aquele indivíduo que possuir três ou mais dos fatores descritos acima^{4,7,11-14}.

É possível observar a presença de SM também em pessoas com IMC normal; assim, pode-se dizer que a obesidade é fator de risco, mas não está presente na totalidade dos portadores⁴.

Estudos mostram que a SM também pode estar relacionada a patologias, como esteatose hepática, câncer, depressão, doenças respiratórias e reumáticas^{15,16}.

Inflamação: há como medir?

Há muito se sabe que as doenças coronarianas estão entre as principais causas de morte no mundo moderno e os custos decorrentes para os Sistemas de Saúde Pública são altíssimos, sendo a prevenção a melhor alternativa para redução destes custos e dos altos índices de morbidade/mortalidade. Com isso, inúmeros algoritmos têm sido utilizados para delinear os fatores de risco destas doenças. Entre os mais conhecidos, estão os escores de risco de *Framingham*, de *Reynolds*, os níveis de Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-us), também denominada de alta sensibilidade (PCR-hs), e a espessura da íntima média da carótida¹⁷. Contudo, a utilização de muitas destas ferramentas pode não ser viável na prática clínica diária; no entanto, algumas destas podem ser úteis na predição dos eventos cardiovasculares.

Alguns estudos mostram que a PCR pode ser utilizada como um marcador inflamatório para detecção inicial de doenças ateroscleróticas^{10,15,18}. A PCR recebe atenção especial nesta revisão em virtude de ser o marcador de inflamação mais estudado e mais utilizado na predição de eventos cardiovasculares.

Algumas citocinas, como a Interleucina-1 (IL-1), IL-6 e o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), podem regular a síntese de PCR. Estudos prévios mostram que esta proteína pode exercer importantes efeitos pró-inflamatórios e, quando se liga a moléculas resultantes de inflamação ou infecção, desencadeia a ativação do complemento, o que leva à lesão tecidual¹⁹⁻²¹.

Dados da literatura mostram que há forte correlação entre valores elevados de PCR em indivíduos com sobrepeso ou obesidade. A presença de hiperglicemia, a dislipidemia, os valores aumentados de PCR e o risco de SM também são afetados pelo sobrepeso/obesidade em crianças, o que leva ao risco de comorbidades futuras^{22,23}.

Além disso, tem-se demonstrado que a PCR-us tem forte correlação com eventos vasculares recorrentes. Há, também, na literatura, correlação positiva entre os valores de PCR-us elevados e a presença de hiperglicemia, hipertensão, tabagismo e presença de SM ou valores alterados nos lipídeos plasmáticos^{6,15,23-25}.

A hiperglicemia relaciona-se à inflamação devido à formação de produtos avançados de glicação (AGEs), que podem levar à síntese de IL-6, à ativação de macrófagos e ao estresse oxidativo, o que culminaria com a produção de PCR, contribuindo para a inflamação. Os AGEs derivam da reação não enzimática da glicose (além de sua oxidação) com proteínas, lipídeos e também ácidos nucleicos, levando ao estresse

oxidativo e ao subsequente desenvolvimento de processos inflamatórios e trombóticos; essas condições explicam, em parte, a relação do DM com os eventos cardiovasculares. Os AGEs elevam a produção de espécies reativas de oxigênio, prejudicando a função dos sistemas antioxidantes. Por outro lado, os AGEs também são produzidos em situações de oxidação, o que contribui para as complicações crônicas do DM. Sua ação inicia-se pela sua ligação ao receptor de AGE (RAGE). Esta interação leva à ativação de JAK (*Janus Kinase*), ρ -GTPase, cinases reguladas por sinalização extracelular e cinase mitógeno ativada p38. A interação com o receptor também ativa NADPH oxidases e eleva a formação intracelular de espécies reativas de oxigênio, o que, por sua vez, aumenta a formação de AGEs. Ocorre também ativação de NF- κ B (fator nuclear - *kappa* β), que ativa a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o MCP-1 (peptídeo 1 quimiotático de monócitos), intensificando a resposta inflamatória²⁶⁻²⁸.

A elevação da PCR também está presente na gênese da aterosclerose e mesmo modestas alterações podem ser preditoras de eventos cardiovasculares. Seus níveis aproximadamente triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas. Dessa forma, a PCR pode predizer eventos cardiovasculares, já que representa um fator de risco independente de desenvolver DCV. Alguns estudos mostram que, ao relacionar com múltiplos fatores de risco para doenças cardiovasculares, em especial a gordura visceral, aqueles indivíduos com altos níveis de PCR, independente do grau de dislipidemia, apresentam grande risco de sofrer infarto agudo do miocárdio^{6,29,30}.

Em conclusão, pode-se inferir que a PCR associa-se à morbidade cardiovascular e está fortemente relacionada ao número de componentes da SM; porém, há uma correlação mais forte com a adiposidade do que com a sensibilidade insulínica ou o controle glicêmico. No entanto, 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^{6,20,22,23,31}.

A avaliação da PCR pode ser importante até mesmo em adultos com valores não preocupantes de Lipoproteína de Densidade Baixa (LDL-c) e é um preditor para uso ou não de estatina. Esta indicação está baseada nas recomendações no estudo *JUPITER* (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*), que mostra os possíveis efeitos benéficos desta medicação em pessoas aparentemente saudáveis, mas que apresentam valores de LDL-c < 130mg/dL

associados a valores de PCR acima de 2 mg/dL^{32,33}. Vale ressaltar que o aumento da PCR-us é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares¹⁷.

SM, tecido adiposo e aspectos inflamatórios

A SM tem herança poligênica, em que o acúmulo de gordura abdominal exerce papel fundamental para a alta morbidade-mortalidade. Esse depósito de gordura abdominal tem forte relação com o desenvolvimento de RI e consequente hiperglicemia de jejum. Como dito anteriormente, a RI e o aumento da CA são acompanhados por aumento na liberação de mediadores pró-inflamatórios, principalmente no tecido adiposo (TA), no fígado e no músculo esquelético^{17,34,35}.

O TA também está relacionado à inflamação, pois há bastante tempo deixou de ser considerado como mero local de armazenamento de triacilglicerídeos, sendo, na verdade, considerado um órgão endócrino produtor de diversas adipocinas, tais como IL-6, adiponectina, leptina, Inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e TNF- α . O desbalanço na liberação destes mediadores químicos modifica vários fatores associados às doenças cardiovasculares (balanço energético, sensibilidade à insulina, pressão arterial, metabolismo lipídico, imunidade e homeostase), favorecendo o desenvolvimento de um processo inflamatório de baixa intensidade, que origina uma resposta imune local caracterizada por aumento de biomarcadores inflamatórios, como a PCR e espécies químicas oxidativas^{36,37}.

Quando o indivíduo está com IMC caracterizando obesidade (maior ou igual a 30 kg/m²), há expansão dos adipócitos pré-existentes no TA, principalmente por armazenamento de triacilglicerídeos. Em um indivíduo magro, pode-se observar liberação de adipocinas anti-inflamatórias que refletem em bom controle metabólico, oxidativo e inflamatório. Já em um indivíduo com obesidade moderada, pode-se observar uma mudança no padrão secretório pelo início da liberação de adipocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-18, resistina, lipocalina-2 e TNF- α , entre outras; porém, há ainda liberação de pequena quantidade de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina. Observa-se, então, um aumento da inflamação, uma redução do controle metabólico e há, ainda, alteração no endotélio vascular. Quando o indivíduo é considerado obeso, cessa a liberação de adipocinas anti-inflamatórias e aumenta a liberação das pró-inflamatórias, levando a um aumento exacerbado da inflamação, um sério descontrole metabólico e uma disfunção endotelial³⁸.

O aumento do TA pode atingir uma proporção em que se produzem mediadores que interferem

na utilização da glicose da dieta, levando a uma situação de RI. A consequência disto é o avanço de um processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Este processo, que tem início local, tem efeitos sistêmicos em razão da liberação de inúmeras adipocitocinas. Em uma primeira fase, pode-se dizer que os mediadores pró-inflamatórios são liberados pelos adipócitos expandidos, mas a intensificação da expansão do TA também decorre da infiltração de macrófagos³⁹.

A condição de obesidade induzida pela dieta pode modificar o padrão secretor do TA, havendo mudança do estado de macrófagos alternativamente ativados, denominados M2, para o estado de macrófagos classicamente ativados, denominados M1. Os M2 têm perfil de secreção de citocinas anti-inflamatórias, enquanto os M1 têm perfil de secreção pró-inflamatório. Esta troca, ou mudança de estado, leva à secreção de quimiotáticos como o TNF- α , contribuindo ainda mais para o processo inflamatório^{36,39-42}.

Além dos macrófagos, células T *killers*, mastócitos e outras células do sistema imunológico também têm sua produção aumentada no TA na condição de obesidade e contribuem com o estado pró-inflamatório neste ambiente. Nesta circunstância, observa-se também uma diminuição da razão de células CD8+ / Treg CD4+ (células T reguladoras CD4+) no TA. No tecido adiposo de obesos, há um decréscimo no número dos linfócitos Treg CD4+, cuja atividade é imunossupressora; estes reconhecidamente secretam citocinas anti-inflamatórias, as quais, por sua vez, inibem a migração de macrófagos. Isto leva a crer que o aumento do TA na obesidade e sobrepeso associa-se diretamente à ativação do sistema imune inato, que coordena respostas inflamatórias³⁹.

A IL-4 e a IL-13 mostram principalmente propriedades pró-padrão M2, enquanto que IFN- γ (*Interferon* gama) e GM-CSF (fator estimulador das colônias de macrófagos-granulócitos), também secretados pelo TA, relacionam-se à ativação do padrão M1. Estreitamente relacionada à polarização dos macrófagos, está a mudança para o padrão *T-helper cells* 1 (T_H1) ou *T-helper cells* 2 (T_H2), e a alteração da atividade das Treg. Na obesidade, quando há consumo de dieta hiperlipídica, são ativadas as células pró-inflamatórias T_H1 e macrófagos M1, com consequente produção de IFN- γ , TNF- α e IL-12, enquanto a diferenciação de células T virgens para células T_H2 (que secretam IL-4, IL-10 e IL-13) é reduzida, assim como a atividade da Treg³⁶.

Apesar da necessidade de mais estudos em relação à liberação de mediadores na obesidade e na SM, sabe-se que IL-2, IL-6 e TNF- α estão muito aumentados em

indivíduos obesos, enquanto que IL-4, IL-5, IL-12, IL-13 e IFN- γ elevam-se na SM. Há estudos que mostram que tanto na obesidade generalizada quanto na central, há elevação significativa de IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ . Na generalizada, também se observa elevação de TNF- α e, conseqüentemente, de seus efeitos inflamatórios. Outro dado interessante é que se observa um aumento dos níveis de IL-4, IL-12 e IL-13 em indivíduos com obesidade generalizada que não praticam atividade física^{36,39,43-45}.

Desta maneira, o padrão secretório do TA pode contribuir para os distúrbios metabólicos associados à obesidade e esta, por sua vez, resulta em um estado metabólico pró-inflamatório, com associação direta com a disfunção endotelial e o desenvolvimento das DCV^{46,47}.

Aterosclerose: alguns aspectos inflamatórios

Assim como os conhecimentos sobre o papel endócrino do TA avançaram a passos largos nos últimos anos, também evoluiu o que se conhece sobre a aterosclerose. Por muito tempo, esta foi considerada simplesmente como resultante de um acúmulo de lipídios na parede arterial. No entanto, nas últimas duas décadas, o crescente aumento de estudos no campo vascular tem fornecido inúmeros detalhes à definição inicial da doença aterosclerótica²².

Os fatores de risco de formação de placas aterogênicas têm relação com o estilo de vida (dieta aterogênica, sedentarismo, obesidade, tabagismo, etilismo) e outros fatores como a RI (ou DM), a hipertensão arterial, a hipertrigliceridemia, os baixos níveis de HDL-c e LDL-c oxidado, e as alterações nos valores de homocisteína, de PCR-us, do fator VII de coagulação, do ativador tecidual do plasminogênio e do PAI-1^{24,48}.

A aterosclerose é uma DCV, caracterizada pela inflamação crônica da parede da artéria e conseqüente formação de placas, assim como pela ativação de diferentes células inatas do sistema imune que estão envolvidas diretamente na gênese do depósito das substâncias constituintes destas placas, que são compostas principalmente de lipídios, cálcio e células inflamatórias. As lesões ateroscleróticas são, de fato, uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e dinâmicas, essencialmente inflamatórias, por natureza. Em pacientes vulneráveis, a aterosclerose se desenvolve por meio da influência de condições que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabetes e a própria obesidade. Esses fatores danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular. O interessante é que a relação entre

os fatores de risco mostra ser de multiplicação e não simplesmente de adição^{24,49}.

O processo inflamatório, além de aumentar o risco de hipertensão e DM2, também promove elevação dos níveis de citocinas, o que está diretamente relacionado ao recrutamento de monócitos e infiltração de macrófagos na parede arterial, com formação da placa. Como são processos lentos e assintomáticos, os sinais podem demorar anos para se manifestar; assim, o uso de marcadores como a PCR-us é importante indicador. A presença de hipertensão também se relaciona com o aumento do estresse oxidativo e conseqüente desencadeamento do processo inflamatório na parede dos vasos^{24,29,50}.

A hiperglicemia e o desenvolvimento do DM relacionam-se com o desenvolvimento da aterosclerose por diferentes mecanismos. Talvez o mecanismo mais bem estudado seja o que tange aos AGEs, que se relacionam à gênese da placa, mas também podem ser acumulados nas lesões. Estes produtos são mediadores de lesão endotelial, inflamação e alterações lipídicas – como, por exemplo, a oxidação da LDL-c – que, nesta condição, são altamente aterogênicas, pois os macrófagos envolvidos na formação da placa têm receptores *scavenger* para captação de LDL-c oxidada; observe-se que, com o tempo, esses macrófagos se tornam células espumosas. Também há estimulação pelos AGEs da expressão do gene para MCP-1, da molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula de adesão da célula vascular 1 (VCAM-1) e PAI-1. Estes eventos são seguidos pelo recrutamento de células inflamatórias para a parede dos vasos. Os AGEs também exercem propriedades aterogênicas por interferir na produção de óxido nítrico (\bullet NO), por diminuição da atividade da óxido nítrico sintase. O \bullet NO tem importante papel na regeneração endotelial, na vasodilatação e na inibição da agregação plaquetária. Assim, a deficiência em sua produção auxilia na disfunção endotelial e na formação da placa^{28,51}.

O aumento do tecido adiposo visceral associa-se diretamente à elevação dos níveis de PCR e esta associação dos níveis é diretamente proporcional ao acúmulo de tecido adiposo visceral e aos componentes da síndrome da resistência insulínica. Esta relação permite correlacionar diretamente o aumento do tecido adiposo visceral exercendo papel fundamental no desenvolvimento da aterosclerose. Dessa forma, a síndrome da resistência insulínica, o aumento do IMC (obesidade, principalmente a visceral) e a aterosclerose estão intimamente relacionados e podem ser determinantes na resposta exacerbada dos eventos inflamatórios do endotélio vascular. A PCR estimula

ainda a expressão e a atividade do PAI-1 em células endoteliais. Esta situação é exacerbada quando há hiperglicemia, uma vez que são gerados mais mediadores de inflamação. A elevação dos níveis de PAI-1 no DM e na SM ocorre em razão, também, da estimulação dos monócitos e das células endoteliais pela PCR, que, nestas situações, se encontra significativamente aumentada. Essa proteína também induz a expressão de várias moléculas, como as ICAM-1, VCAM-1, selectinas e MCP-1. Em monócitos, a PCR-us também está relacionada com a estimulação da produção do fator tecidual, que é um ativador extrínseco da cascata de coagulação. A PCR também atua como reguladora da produção de óxido nítrico no endotélio vascular e coordena a produção e a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias por adipócitos^{6,20,31,35,52}.

Dados da literatura mostram que a elevação dos níveis de fibrinogênio, fibrina e produtos de degradação do fibrinogênio tem relação com a formação e o desenvolvimento da placa de ateroma. O fibrinogênio exerce papel fundamental na formação e no crescimento da placa de ateroma, além de ser precursor de trombos murais. Ele também está envolvido nos mecanismos de agregação plaquetária e injúria da célula endotelial, que exercem papel na formação do trombo. Valores elevados de fibrinogênio associados à presença de outros fatores de risco, como hipertensão, tabagismo, sedentarismo, dislipidemia e RI, elevam os riscos de formação de trombos. Assim como a PCR-us, o fibrinogênio é considerado um fator de risco independente para a DCV. O aumento de fibrinogênio, fibrina e produtos de degradação do fibrinogênio podem levar à esclerose das paredes dos vasos e ao estreitamento do lúmen, além de contribuírem com a ruptura da placa⁵²⁻⁵⁴.

Outro marcador de inflamação é o CD40, expresso por linfócitos T e por plaquetas ativadas, além de ser expresso por células endoteliais na superfície de células musculares lisas e em macrófagos. O sCD40L é o ligante deste marcador e, na forma solúvel, mas também pode ser encontrado como proteína transmembrana. Níveis elevados deste ligante também podem indicar risco aumentado de DCV⁴².

A exacerbção da inflamação aumenta a instabilidade da placa aterosclerótica, fazendo com que haja maior vulnerabilidade de eventos coronarianos recorrentes. Esta instabilidade leva à obstrução de pequenos compartimentos vasculares ou mesmo à formação de trombos, que podem levar a obstruções mais graves. A degradação da capa fibrosa por ação de metaloproteínas de matriz (MMPs) e a neovascularização nas placas são processos implicados na instabilidade da placa. As MMP-2 e MMP-8, além de VEGF (fator de

crescimento de endotélio vascular), estão envolvidas diretamente nesta instabilidade. As MMP-2 têm a capacidade de degradar a proteína glutina do tipo IV, além de contribuírem com a revascularização através da degradação das matrizes. As MMP-8 relacionam-se principalmente com a degradação de laminina, fibronectina, elastina e proteína glutina dos tipos I-IV. Esta metaloproteínase, além de ativar a MMP-2, também regula a expressão de IL-1b, IL-8, CD2, CD4, CD8 e TNF- α , agravando os eventos inflamatórios⁵⁴⁻⁵⁶.

Com o exposto, pode-se reafirmar que a inflamação tem papel imprescindível na gênese e na progressão da aterosclerose. Outro fator importante, já comentado no contexto dos AGES, é o NF- κ B, que induz a expressão de vários mediadores químicos de inflamação, contribuindo para a formação e o desenvolvimento da placa aterosclerótica. Vale ressaltar que, assim como o NF- κ B, o efeito da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) e a proteína cinase C (PKC) têm sido relacionados como sinalizadores de eventos inflamatórios. Estudos mostram que o fibrinogênio, a fibrina e os produtos de degradação do fibrinogênio podem regular a atividade de MMP-2 e VEGF, através da ativação de PKC e MAPK por influência de NF- κ B^{54,57-59}.

Vários autores mostraram a associação entre os níveis de PCR, SM e os indicadores de placas ateroscleróticas. Valores maiores no *score* de placas e na espessura da íntima e média do vaso foram encontrados em indivíduos portadores de SM. Estes parâmetros também podem apresentar correlação positiva quando os níveis de PCR mostram-se mais elevados^{6,15,60}. Há autores que encontraram relação positiva entre a glicemia, o Índice de Castelli I (CT/HDL-c), a pressão arterial e a composição corporal, quando comparados com a espessura da íntima média da carótida, mostrando que os fatores de risco da SM associam-se não somente com o início do desenvolvimento da placa aterosclerótica, mas também com a progressão do aumento da mesma⁶¹.

Assim, os fatores de risco emergentes, como a PCR-us, também devem ser monitorados a fim de uma abordagem mais eficaz na estimativa dos riscos de eventos coronarianos, pois a aterosclerose representa uma condição de alto custo e suas complicações estão entre as principais causas de morte no mundo.

Faz-se necessário, portanto, o desenvolvimento de programas eficazes de prevenção no sentido de incentivar melhores padrões de alimentação, assim como estimular a prática de atividade física. Também é necessário o tratamento da dislipidemia, da hipertensão,

do DM e da obesidade, e o desencorajamento ao consumo de cigarro e álcool^{17,52}.

■ CONCLUSÃO

Considerando-se a importância do controle dos fatores de risco e da estratificação dos mesmos no que tange à associação entre os componentes da SM, é importante delinear fatores prognósticos, adotando-os como uma ferramenta de uso diário na prevenção da DCV. Isto vai além da análise dos parâmetros antropométricos, bioquímicos e de estilo de vida tradicionais, devendo-se levar em conta os marcadores inflamatórios como a PCR-us. Este marcador está associado à morbidade cardiovascular e está fortemente atrelado ao número de componentes da SM. Deve-se considerar também que a adoção das medidas intervencionistas deve ser iniciada na infância, para que os novos hábitos se estendam até a fase adulta, aumentando, assim, não somente a expectativa de vida, mas também a sua qualidade. Assim, além da terapia medicamentosa, para que a tríade Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação possa ser dissociada, há necessidade de intervenções multiprofissionais.

■ REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Vigilante Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 120 p.
2. Rigby N. Eating and obesity – the new world disorder. *Nutrients*. 2013;5(10):4206-10. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5104206>.
3. McGill AT. Causes of metabolic syndrome and obesity-related co-morbidities part 1: a composite unifying theory review of human-specific co-adaptations to brain energy consumption. *Arch Public Health*. 2014;72(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-3258-72-30>. PMID:25708524.
4. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015;6(2):109-20. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0305>.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2005. https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. Acessado: 13/06/2015.
6. Kawada T, Andou T, Fukumitsu M. Metabolic syndrome showed significant relationship with carotid atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2015. Epub ahead of print.
7. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary heart disease risk factors and outcomes in the twenty-first century: findings from the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):541. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0541-5>. PMID:25794955.
8. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Supl 1):1-28.
9. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. *J Sex Med*. 2015;12(4):856-75. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12828>. PMID:25675988.
10. Won KB, Chang HJ, Niinuma H, et al. Inverse association between central obesity and arterial stiffness in Korean subjects with metabolic syndrome: a cross-sectional cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015;7:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-7-3>.
11. Coffman E, Richmond-Bryant J. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2015;13:7. PMID:25788869.
12. Teixeira AA, Marrocos MS, Quinto BM, et al. Diversity of apolipoprotein E genetic polymorphism significance on cardiovascular risk is determined by the presence of Metabolic Syndrome among hypertensive patients. *Lipids Health Dis*. 2014;13(1):174. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-13-174>. PMID:25413697.
13. Johnson KM, Dowe DA. Accuracy of statin assignment using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline versus the 2001 NCEP ATP III guideline: correlation with atherosclerotic plaque imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):910-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.056>.
14. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>. PMID:16157765.
15. Martocchia A, Stefanelli M, Falaschi GM, Toussan L, Ferri C, Falaschi P. Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases. *Aging Clin Exp Res*. 2015. Epub ahead of print. PMID:25813987.
16. Abella V, Scotece M, Conde J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol*. 2014;343746.
17. Zeb I, Budoff M. Coronary artery calcium screening: does it perform better than other cardiovascular risk stratification tools? *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):6606-20.
18. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular Diseases. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;8(Supl 3):23-33. <http://dx.doi.org/10.4137/CMC.S17067>.
19. Blauth F, Lara GM, Wagner SC, César LR. Association between cardiovascular risk factors and C reactive protein in aged women. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(2):83-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442008000200004>.
20. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em prever a Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):537-49. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302008000300015>.
21. Svensson E, Mor A, Rungby J, et al. Lifestyle and clinical factors associated with elevated C-reactive protein among newly diagnosed Type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study from the nationwide DD2 cohort. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:74. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-14-74>.
22. Ohkuma T, Iwase M, Fujii H, et al. Dose- and time-dependent association of smoking and its cessation with glycemic control and insulin resistance in male patients with type 2 diabetes mellitus: the fukuoka diabetes registry. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122023. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122023>.
23. Petkeviciene J, Klumbiene J, Kriaucioniene V, Raskiliene A, Sakyte E, Ceponiene I. Anthropometric measurements in childhood and prediction of cardiovascular risk factors in adulthood: Kaunas

- cardiovascular risk cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):218. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1528-5>. PMID:25880559.
24. Lima LM, Carvalho MG, Vale AAL, et al. Proteína C-reativa Ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. *J Bras Med Lab*. 2007;43(2):83-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442007000200003>.
 25. Silva IT, Sanches LB, Mello APQ, Damasceno NRT. Impacto da proteína C-reativa no risco cardiovascular de adolescentes. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(5):585-91. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000027>. PMID:20428726.
 26. Libermann TA, Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF- κ B transcription factor. *Mol Cell Biol*. 1990;10(5):2327-34. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.10.5.2327>. PMID:2183031.
 27. Li J, Schmidt AM. Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Biol Chem*. 1997;272(26):16498-506. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.272.26.16498>. PMID:9195959.
 28. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015;5(1):194-222.
 29. Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Hirata KI. Anti-inflammatory and immune-modulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2015;66(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc.2015.02.002>.
 30. Gremmel T, Perkmann T, Kopp CW, et al. Interleukin-6 and asymmetric dimethylarginine are associated with platelet activation after percutaneous angioplasty with stent implantation. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122586. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122586>.
 31. Junqueira ASM, Romêo LJM Fo, Junqueira CLC. Avaliação do grau de inflamação vascular em pacientes com síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):360-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001000008>.
 32. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2010;122:e584-e636.
 33. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>. PMID:18997196.
 34. Karaman S, Hollmén M, Robciuc MR, et al. Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Mol Metab*. 2014;4(2):93-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2014.11.006>.
 35. Guimarães GC Fo, Sousa AL, Jardim TS, et al. Progression of blood pressure and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in a reference center. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(4):292-98. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150001>.
 36. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121971. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>.
 37. Habich C, Sell H. Heat shock proteins in obesity: links to cardiovascular disease. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(2):117-24. <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2014-0040>.
 38. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989.
 39. Ringseis R, Eder K, Mooren FC, Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:58-68. PMID:25825956.
 40. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175-84. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29881>. PMID:17200717.
 41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1796-808. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI200319246>. PMID:14679176.
 42. Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Increased serum concentrations of Soluble CD40 Ligand as a prognostic marker in patients with Acute Coronary Syndrome. *Indian J Clin Biochem*. 2009;24(3):229-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-009-0043-9>. PMID:23105840.
 43. Tateya S, Kim F, Tamori Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:93. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2013.00093>. PMID:23964268.
 44. Lacey DC, Achuthan A, Fleetwood AJ, et al. Defining GM-CSF- and macrophage-CSF-dependent macrophage responses by in vitro models. *J Immunol*. 2012;188(11):5752-65. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1103426>. PMID:22547697.
 45. Schipper HS, Prakken B, Kalkhoven E, Boes M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23(8):407-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.011>. PMID:22795937.
 46. Shaharyar S, Roberson LL, Jamal O, et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated c-reactive protein and hepatic steatosis in a large healthy Brazilian population. *J Obes*. 2015;2015:178526. PMID:25838943.
 47. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension - a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42. <http://dx.doi.org/10.2174/1573402111666150529130922>. PMID:26022210.
 48. Asare GA, Santa S, Ngala RA, Asiedu B, Afriyie D, Amoah AG. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *Int J Womens Health*. 2014;2014(6):597-603. <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S59852>.
 49. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV Jr. Obesidade e doença arterial coronariana: papel da inflamação vascular. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):273-79. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010000200021>.
 50. Alie N, Eldib M, Fayad ZA, Mani V. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease: PET/CT for the evaluation of atherosclerosis and inflammation. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;8(Supl 3):13-21. PMID:25674025.
 51. Barbato JE, Tzeng E. Nitric oxide and arterial disease. *J Vasc Surg*. 2004;40(1):187-193.
 52. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, et al. Na update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(1):1-11. <http://dx.doi.org/10.5551/jat.2600>. PMID:20032572.
 53. Reinhart WH. Fibrinogen—marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med*. 2003;8(3):211-6. <http://dx.doi.org/10.1191/1358863x03vm494ra>. PMID:14989564.
 54. Cao Y, Zhou X, Liu H, Zhang Y, Yu X, Liu C. The NF- κ B pathway: regulation of the instability of atherosclerotic plaques activated by Fg, Fb, and FDPs. *Mol Cell Biochem*. 2013;383(1-2):29-37. <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-013-1751-2>. PMID:23839109.

55. Vacek TP, Rehman S, Neamtu D, Yu S, Givimani S, Tyagi SC. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:173-83. <http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S68415>. PMID:25767394.
56. Gargiulo S, Gamba P, Testa G, et al. Relation between TLR4/NF- κ B signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability. *Aging Cell.* 2015;14(4):569-81. <http://dx.doi.org/10.1111/accel.12322>. PMID:25757594.
57. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2015. Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.01.021>.
58. Russo MA, Sansone L, Carnevale I, et al. One special question to start with: can HIF/NF κ B be a target in inflammation? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015;15(3):171-85. <http://dx.doi.org/10.2174/1871530315666150316120112>. PMID:25772175.
59. Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e957508. <http://dx.doi.org/10.4161/21688362.2014.957508>.
60. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo PDO, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. *J Vasc Bras.* 2014;13(2):108-15. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
61. Masley SC, Roetzheim R, Masley LV, McNamara T, Schocken DD. Emerging risk factors as markers for carotid intima media thickness scores. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(2):100-7. PMID:25751621.

Correspondência

Sandra Maria Barbalho
Alameda Jatobás, 126 – Santa Gertrudes
CEP 17514-844 – Marília (SP), Brasil
Tel.: (14) 99655-3190 / (14) 3306-9434
E-mail: smbarbalho@terra.com.br

Informações sobre os autores

SMB - Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar); Professora da Faculdade de Medicina de Marília e da Faculdade de Tecnologia de Alimentos de Marília (FATEC).
MDB - Doutor em Genética pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Botucatu; Professor da Faculdade de Medicina de Marília.
KQ - Mestre em Ciência dos Alimentos pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Botucatu; Professora da Faculdade de Medicina e de Nutrição de Marília.
MRG - Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Botucatu; Professora da Faculdade de Medicina, Enfermagem e Ciências da Saúde de Marília.
RAG e RGG - Médicos generalistas na Associação Beneficente do Hospital Universitário da UNIMAR.
RJT - Médico Especialista em Cardiologista; Cardiologista Intervencionista na Beneficência Portuguesa de São Paulo; Médico Cardiologista da Unidade de Cirurgia Cardíaca e Hemodinâmica (UCCH) da Associação Beneficente do Hospital Universitário da UNIMAR; Professor da Faculdade de Medicina de Marília.

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: SMB, MDB
Análise e interpretação dos dados: RAG, MRG, RGG
Coleta de dados: KQ, MRG
Redação do artigo: SMB, KQ
Revisão crítica do texto: RJT, RAG
Aprovação final do artigo*: SMB, MDB, KQ, MRG, RAG, RGG, RJT.
Análise estatística: N/A.
Responsabilidade geral pelo estudo: SMB, MDB

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao *J Vasc Bras.*