

# INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS Na Proteína C Reactiva

Ana T. TIMÓTEO, Fernando MIRANDA, Joana FELICIANO, Rui FERREIRA

## RESUMO

**Introdução:** A obesidade é um problema generalizado e crescente, assim como um dos componentes da Síndrome Metabólica (SM). Em populações saudáveis, a proteína C reactiva (PCR) correlaciona-se com medições de obesidade.

**Objectivos:** Analisar numa população de doentes com doença cardíaca, se se mantém a correlação entre a PCR e as variáveis de SM, assim como a relação entre a PCR e a doença arterial coronária (DAC).

**Material e Métodos:** Estudo de 1231 doente admitidos para procedimento cardíaco invasivo electivo. Obtiveram-se dados antropométricos, valores de PCR, assim como identificação das variáveis componentes de SM. Comparámos os grupos distribuídos de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) e correlacionámos com PCR e outras variáveis.

**Resultados:** A frequência global de SM foi de 59%. A PCR foi significativamente mais elevada em doentes obesos, comparada com doentes com peso normal ou excesso de peso. A PCR correlacionou-se significativamente com todos os factores de risco. As melhores correlações foram obtidas com o perímetro abdominal, índice de massa corporal e número de componentes de SM. O melhor limiar da PCR para predizer SM foi de 0,38 mg/dL. Os factores de risco, incluindo as medidas de obesidade explicam apenas 3,3 – 3,5% da variância da PCR. O sexo foi o factor que melhor se correlacionou, seguido pelo colesterol-HDL. Das variáveis antropométricas, apenas o Índice de Massa Corporal contribuiu para a variância. Não se detectou nenhuma associação entre a PCR, SM e a presença de DAC.

**Conclusões:** Em doentes com doença cardíaca, encontrámos uma associação significativa entre a PCR, variáveis antropométricas e SM, contudo não tão significativas como o previamente descrito em populações saudáveis. O número de componentes de SM é também um factor importante para influenciar a PCR.

## SUMMARY

### INFLUENCE OF ANTHROPOMETRIC VARIABLES In Reactive Protein

**Introduction:** Obesity is a widespread and growing problem and one of metabolic syndrome (MS) components. In healthy populations, C reactive protein (CRP) is correlated with obesity measurements.

**Objectives:** To study in a population of patients with cardiac disease, if the correlation between CRP and MS variables is also maintained, and the relation between CRP and coronary artery disease (CAD).

**Material and Methods:** Study of 1231 patients admitted for an elective cardiac invasive procedure. We collected anthropometric measurements, CRP levels, as well as the other variables of MS. We compared groups according to body mass index distribution and correlation was performed between CRP and all other variables.

A.T.T., F.M., J.F., R.F.:  
Serviços de Cardiologia e de  
Patologia Clínica. Hospital de  
Santa Marta. Lisboa

© 2011 CELOM

Results: The overall frequency of MS was 59%. CRP was significantly higher in obese patients, compared to normal and overweight patients. CRP was significantly correlated with all risk factors. The best correlations were obtained for waist circumference, body mass index and number of metabolic syndrome components. The best cut-off value of CRP to predict MS is 0.38 mg/dL. Risk factors, including obesity measures can only explain 3.3 – 3.5% of CRP variance. Gender was the best correlate, followed by HDL-cholesterol. From the anthropometric variables, only body mass index contributed to the variance. No significant association was found between CRP, MS and the presence of CAD.

Conclusions: In patients with cardiac disease, we found a significant association between CRP, anthropometric variables and MS, however not as significant as previously described in healthy patients. The number of MS components was also an important influence for CRP.

A obesidade é um problema generalizado e em crescimento nos países desenvolvidos, mas também nos países em desenvolvimento, com consequências médicas, psicológicas e económicas significativas. Os factores de risco cardiovascular têm tendência para se associarem numa mesma pessoa<sup>1</sup>. Os indivíduos com Síndrome Metabólica (SM) apresentam um risco aumentado para diabetes e doenças cardiovasculares<sup>2</sup>. A resistência á insulina, a leptina, o estado inflamatório sistémico de baixo grau, o stress oxidativo e a disfunção endotelial parecem ser o elo de ligação entre os diversos factores de risco como mecanismos comuns subjacentes<sup>3,4</sup>. A inflamação tem um papel fundamental na patogénese das doenças cardiovasculares<sup>5</sup>. A proteína C reactiva (PCR), um regente de fase aguda, é um marcador do estado inflamatório sistémico e um factor predizente para doença cardiovascular, para além daquilo que é estimado pelos factores de risco adicionais<sup>6,7</sup>. Este marcador inespecífico de inflamação tem sido estudado como marcador potencial de doenças sistémicas como o caso das doenças cardiovasculares nos anos mais recentes. A PCR surgiu como um dos marcadores inflamatórios mais promissores para predizer independentemente o risco cardiovascular e é considerado como um dos componentes opcionais de SM<sup>8</sup>.

Por outro lado, estudos prospectivos mostraram que um valor elevado de PCR prediz o desenvolvimento de SM<sup>9</sup>. Quer a obesidade, quer a resistência á insulina, características subjacentes á SM, parecem também influenciar os níveis de PCR<sup>10,11</sup>. No entanto, estes estudos anteriores mostraram resultados díspares no respeitante á capacidade predizente independente. A investigação clínica sugere que a adiposidade tem um papel central na associação entre inflamação crónica, PCR elevada e risco de doença cardiovascular, através dos produtos das citocinas dos adipócitos (sobretudo a interleucina 6), conduzindo a um aumento da produção hepática de PCR<sup>12</sup>. Neste processo, a gordura corporal hepática é mais activa do ponto de vista metabólico quando comparada com a do tecido subcutâneo periférico<sup>13</sup>.

Diversos estudos em populações saudáveis<sup>14-22</sup> descreveram a associação entre a PCR e variáveis antropométricas. Em populações de indivíduos com doença cardíaca conhecida, esta relação não foi ainda sistematicamente analisada.

## OBJECTIVOS

O presente estudo avalia a distribuição da PCR e a sua associação a factores de risco cardiovascular que constituem os componentes de SM, em particular relativamente ás variáveis antropométricas, numa tentativa de identificar a variável com papel mais crucial na modulação plasmática dos níveis de PCR. Estudámos também a relação entre os níveis de PCR e a presença de doença coronária significativa.

## MATERIALE MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 1231 doentes, referenciados á nossa instituição de Agosto de 2004 a Dezembro de 2006 para realização de procedimento invasivo cardíaco electivo: coronariografia por suspeita de doença coronária (com ou sem doença coronária previamente conhecida) ou para avaliação pré-cirurgia valvular cardíaca; estudo electrofisiológico para avaliação de arritmia conhecida ou suspeitada; cateterização cardíaca direita /esquerda por cardiopatia congénita, ou qualquer outro procedimento invasivo. Dentro destes motivos, 67% por suspeita de doença coronária, 13% por doença valvular cardíaca, 5% por cardiopatia congénita, 10% por arritmia cardíaca e 5% por outros diagnósticos.

Foram colhidas amostras de sangue venoso após período de jejum nocturno na manhã antes de realização do exame. A PCR sérica foi analisada por ensaio cinético imunofelométrico (Access, Dade Behring). O limiar mínimo de detecção é de 0,35 mg/dL. As restantes determinações enzimáticas foram efectuadas utilizando métodos *standard* enzimático-colorimétricos.

As medidas antropométricas foram realizadas segun-

do técnicas *standard*. A altura foi medida ao 1 mm mais próximo e o peso aos 100 g mais próximos. O perímetro abdominal (PA) foi medido a meia distância entre a costela inferior e a crista ilíaca lateral. O Índice de Massa Corporal (IMC) é um índice calculado (Kg/m<sup>2</sup>). Os doentes foram divididos de acordo com o IMC: Normal (<25 Kg/m<sup>2</sup>), Excesso de peso (25 – 29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e Obesos (≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>).

Definiu-se Síndrome Metabólico de acordo com os critérios da *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute modified National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III)*<sup>8</sup>, segundo os quais, consiste na combinação de três ou mais dos seguintes componentes: PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg (ou terapêutica anti-hipertensora concomitante); Colesterol-HDL baixo (< 40 mg/dL no sexo masculino e <50 mg/dL no sexo feminino) ou terapêutica específica concomitante; triglicéridemia em jejum ≥ 150 mg/dL ou terapêutica específica concomitante; perturbação da glicemia em jejum (glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL) ou terapêutica específica concomitante; obesidade abdominal (PA >88 cm no sexo feminino e 102 cm no sexo masculino). Foram considerados fumadores se consumo actual de tabaco ou se pararam de fumar durante o último ano. Diabetes mellitus foi definida como utilização de medicação anti-diabética ou glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL.

Os Indivíduos com valores de PCR superiores a 5,0 mg/dL, foram considerados como indicando infecção definitiva, pelo que não foram incluídos na análise.

Foi efectuado um sub-estudo em doentes com angina estável referenciados para coronariografia. Definiu-se doença coronária significativa pela presença de estenose coronária ≥70%.

### Análise estatística

A distribuição dos valores de glicémia em jejum, triglicéridos e particularmente a PCR apresentaram-se altamente desviados numa análise exploratória. Por esse motivo, foi efectuada transformação logarítmica natural (Ln) dessas variáveis antes de qualquer análise estatística, para melhorar a normalidade e calcularam-se médias geométricas (com o respectivo intervalo de confiança 95%) pela exponenciação dos valores log. As comparações entre grupos foram efectuadas com os testes *t-Student* e ANOVA com

análise *post-hoc* de Dunnet C para variáveis contínuas (apresentadas como média ± desvio padrão) e o teste de  $\chi^2$  ou o teste de Fischer (consoante apropriado) para as variáveis categóricas (apresentadas como frequência e percentagem).

Para a análise de correlação simples, utilizou-se a correlação de Spearman. Efectuou-se correlação parcial para a interacção entre a PCR e o PA, IMC e o número de componente de SM, ajustado para idade, sexo e tabagismo. Avaliou-se o *cut-off* da PCR a partir de tabelas de sensibilidade e especificidade. Calcularam-se curvas *Receiver Operating Characteristics (ROC)* e as respectivas *Area Under Curve (AUC)*. Construíram-se modelos de regressão linear múltipla para avaliação da relação independente entre os factores de risco e a PCR (como variável dependente). Utilizaram-se dois modelos separados incluindo diferentes medidas de obesidade (IMC e PA) para avaliar a contribuição independente das diferentes medidas de obesidade na variância dos níveis de PCR. Incluíram-se outras variáveis independentes na mesma análise dos modelos: idade, sexo, tabagismo, hipertensão, número de componentes de SM e SM propriamente dito.

Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Toda a análise estatística foi efectuada utilizando o programa SPSS 10.0 para Windows (Chicago Inc., Il).

### RESULTADOS

Foram incluídos 1231 doentes (63 ± 13 anos), 716 (58%) do sexo masculino. Os dados demográficos, antropométricos, clínicos e bioquímicos gerais estão apresentados no quadro 1 por grupo de IMC.

Quadro 1 – Características por grupo de IMC.

	Normal n=310	Excesso peso n=580	Obeso n=341	p
Idade (anos)* ^	60 – 17	64 – 11	63 – 10	<0,001
Sexo masculino n(%) *¶	168 (54)	378 (65)	170 (50)	<0,001
Hipertensão n(%) *^	215 (69)	496 (86)	297 (87)	<0,001
Diabetes n(%) "	43 (14)	153 (26)	108 (32)	<0,001
Tabagismo n(%) "	42 (14)	59 (1)	28 (8)	<0,001
Perímetro abdominal (cm) "	86 – 10	98 – 75	108 – 9	<0,001
Glicémia (mg/dL) "	107 (104 – 110)	114 (112-117)	122 (118-125)	<0,001
Triglicéridos (mg/dL) *^	74 (70 – 79)	92 (88 – 97)	98 (92 – 103)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	185 – 44	185 – 42	187 – 46	NS
Colesterol-HDL (mg/dL) *^	46 – 13	42 – 12	42 – 12	<0,001
Colesterol-LDL (mg/dL)	122 – 38	121 – 38	122 – 39	NS
PCR (mg/dL) ¶	0,45 (0,42-0,49)	0,44 (0,41-0,45)	0,51 (0,48-0,55)	<0,001
Triglicéridos elevados n(%) *^	29 (9)	113 (19)	67 (20)	<0,001
Colesterol-HDL baixo n(%) "	142 (46)	354 (59)	224 (66)	<0,001
Glicémia elevada n(%) "	153 (49)	400 (69)	265 (78)	<0,001
Perímetro abdominal alto n(%) "	51 (16)	276 (48)	317 (93)	<0,001

Análise Post-Hoc Dunnet C: \*Normal vs. Excesso peso,  $p < 0,05$  ^ Normal vs. Obeso,  $p < 0,05$  ¶ Excesso de peso vs. Obeso,  $p < 0,05$ , " Todos os grupos diferentes.

HDL – High density lipoprotein; LDL – Low density lipoprotein; PCR – Proteína C reactiva.

Com excepção do colesterol total e colesterol-LDL, verificaram-se diferenças significativas para todas as variáveis. Os doentes com excesso de peso e obesos eram mais idosos, mais frequentemente do sexo masculino (no grupo do excesso de peso), com mais hipertensão arterial, diabetes, maior PA e níveis mais elevados de glicemia e triglicéridos. Apresentavam níveis mais baixos de colesterol-HDL e menor frequência de fumadores. A frequência global de SM foi de 59% (55% no sexo masculino e 64% no sexo feminino). O componente mais frequente da definição de SM foi a hipertensão (82%), seguido pela glicemia elevada (66%), colesterol-HDL baixo (58%), PA elevado (52%) e triglicéridos elevados (17%). Estes componentes foram mais frequentes nos grupos com excesso de peso e obesos. Relativamente á PCR, os obesos apre-

sentaram valores significativamente mais elevados do que o grupo com peso normal ou excesso de peso.

A correlação entre os factores de risco e os níveis de PCR estão apresentados no Quadro 2.

No total dos doentes e no sexo masculino, a PCR associou-se de forma significativa e positivo com todos os factores de risco, excepto com o colesterol-HDL, onde se verificou uma correlação inversa significativa e com a idade, onde não se verificou correlação. O colesterol total e colesterol-LDL não se correlacionaram com a PCR quando avaliados individualmente para cada sexo. No sexo feminino, não se verificou associação relativamente aos triglicéridos. De um modo geral, a magnitude das correlações foi melhor com as medidas de obesidade e com o número de componentes de SM do que com outras variáveis. Na correlação parcial (corrigida para a idade, sexo e tabagismo) entre as variáveis antropométricas, o número de componentes de SM e o logaritmo da PCR, o IMC ( $r=0,094$ ), o PA ( $r=0,102$ ) e o número de componentes de SM ( $r=0,124$ ) permaneceram significativos ( $p < 0,001$ ).

Como esperado (Quadro 3), os níveis de PCR são significativamente mais elevados em doentes com SM ( $p < 0,001$ ), também para ambos os sexos analisados separadamente.

Em contraste, não se verificou diferença de acordo com a presença ou ausência de hipertensão e diabetes. Apenas nos homens fumadores se verificaram valores mais elevados de PCR comparativamente com não fumadores. Os valores médios de PCR, de acordo com o aumento no número de componentes de SM (0, 1-2,  $\geq 3$  componentes), estão apresentados por sexo e amostra total na Figura 1. A PCR média aumentou com o aumento do número de componentes de SM na amostra total e também na análise individual por sexo. A presença de diabetes não aumentou a PCR (Figura 2). Os diabéticos

Quadro 2 – Correlação da LogPCR com outras variáveis

Variáveis	Total		Homens		Mulheres	
	r	p	r	p	r	P
Idade	0,024	NS	0,006	NS	0,016	NS
IMC	0,147	<0,001	0,135	<0,001	0,153	0,001
PA	0,117	<0,001	0,138	<0,001	0,143	0,001
Creatinina sérica	-0,012	NS	0,048	NS	0,027	NS
Log glucose	0,105	<0,001	0,162	<0,001	0,089	0,04
Log triglicéridos	0,099	0,001	0,145	<0,001	0,072	NS
Colesterol total	0,065	0,023	0,068	NS	0,031	NS
Colesterol-HDL	-0,081	0,004	-0,152	<0,001	-0,111	0,01
Colesterol-LDL	0,069	0,015	0,074	0,05	0,053	NS
Número componentes SM	0,105	<0,001	0,201	<0,001	0,129	0,003

IMC – Índice Massa Corporal; PA – Perímetro abdominal; HDL – High density lipoprotein; LDL – Low density lipoprotein; SM – Síndrome Metabólico.

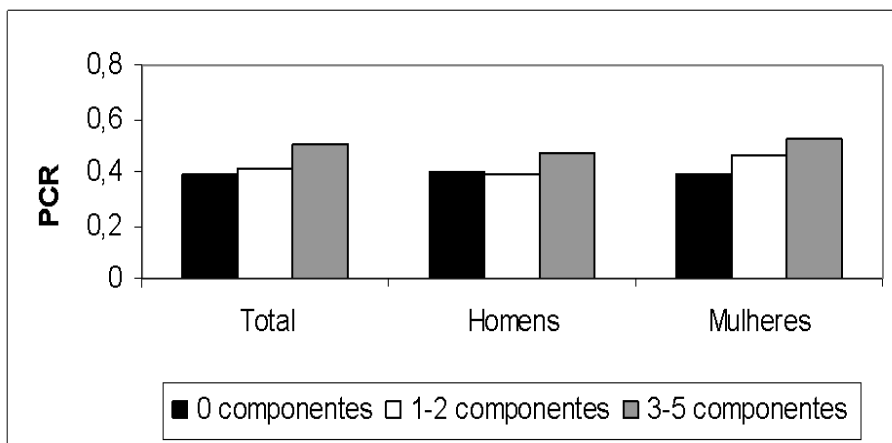


Fig.1 - Valores médios da PCR com o aumento dos componentes de SM

Quadro 3 – Valores de PCR (media geométrica, IC 95%) por sexo, de acordo com a presença de factores de risco.

Característica	Total		Sexo ♂		Sexo ♀	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Hipertensão	0,45 (0,42-0,49)	0,46 (0,44-0,48)	0,50 (0,44-0,57)	0,49 (0,46-0,52)	0,41 (0,38-0,45)	0,44 (0,42-0,46)
Tabagismo <sup>†</sup>	0,46 (0,44-0,47)	0,48 (0,43-0,53)	0,50 (0,47-0,53)	0,39 (0,31-0,51)	0,43 (0,41-0,44)	0,49 (0,43-0,55)
Diabetes	0,46 (0,44-0,48)	0,46 (0,43-0,50)	0,49 (0,49-0,52)	0,51 (0,45-0,58)	0,44 (0,41-0,46)	0,44 (0,41-0,48)
SM*	0,41 (0,40-0,44)	0,50 (0,47-0,52)	0,45 (0,41-0,49)	0,52 (0,49-0,56)	0,39 (0,38-0,42)	0,47 (0,44-0,50)

\*  $p < 0,001$  para todos os grupos <sup>†</sup>  $p < 0,05$  no sexo masculino.

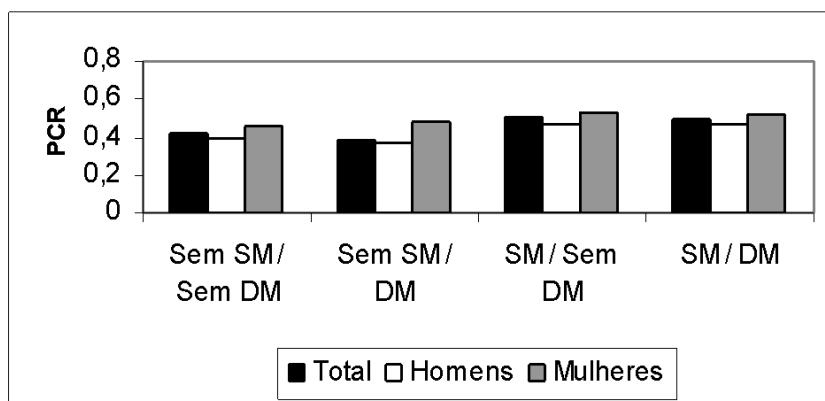


Fig. 2 - Valores médios de PCR de acordo com a presença de SM e/ou diabetes

Quadro 4 – Predizentes dos níveis de PCR para diferentes medidas de obesidade

Variável	Modelo 1			Modelo 2		
	$\beta$	p	R <sup>2</sup> modelo	$\beta$	P	R <sup>2</sup> modelo
Sexo masculino	-0.038	0.001		-0.091	0.002	
C-HDL baixo	0.042	0.02		0.08	0.02	
SM	0.059	NS	3,3%	0,07	NS	3,5%
PA	0,002	NS		-	-	
IMC	-	-		0,07	0,02	

Modelo 1 incluiu PA e Modelo 2 IMC. Os modelos também incluíram a

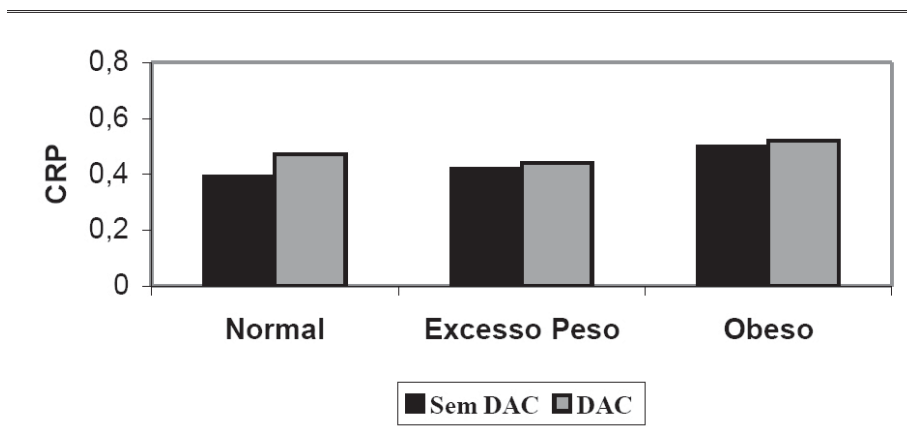


Fig. 3 – Valores médios de PCR de acordo com o IMC e a presença de doença coronária

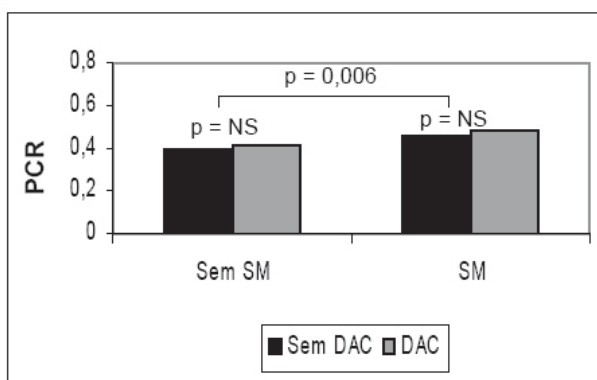
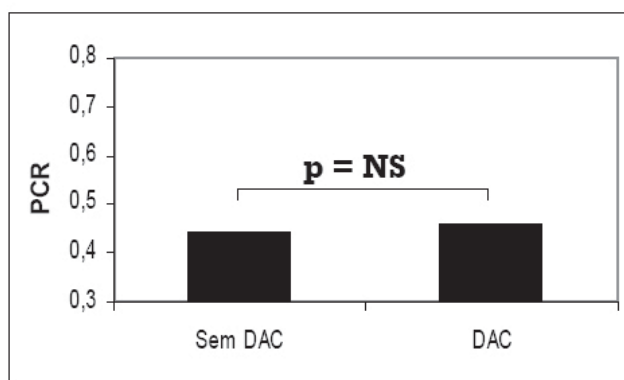


Fig. 4 – Valores médios de PCR de acordo com a presença de SM e doença coronária

sem SM apresentam níveis idênticos de PCR a doentes sem SM e sem diabetes

Por análise das curvas ROC e respectiva AUC, o valor de PCR que permite prever a presença de SM é 0,38 mg/dL, com AUC 0,61, IC 95% 0,57 – 0,64,  $p < 0,001$ , com Sensibilidade 46%, Especificidade 72%). No sexo masculino, obtivemos uma AUC de 0,61, IC 95% 0,57 – 0,65,  $p < 0,001$ , com um *cut-off* de 0,36 mg/dL (Sensibilidade 42% e Especificidade de 77%). No sexo feminino, uma AUC de 0,58, IC 95% 0,53 – 0,64,  $p = 0,002$ , com um maior *cut-off*: 0,46 mg/dL (Sensibilidade 43%, Especificidade 72%).

As variáveis predizentes da PCR estão apresentadas no Quadro 4. O efeito das variáveis independentes na PCR explica apenas 3,3 – 3,5% da variância em diferentes modelos que incluíram o IMC e o PA como medidas de obesidade, respectivamente. Contudo, apenas o IMC contribuiu para a variância com apenas 0,5%. O sexo foi o que melhor se correlacionou independentemente com a PCR em ambos os modelos (sexo feminino > masculino), e explicou 0,1% a 0,8% da variância, seguido pelo colesterol-HDL baixo (0,2% a 0,6% da variância).

No sub-estudo da doença coronária efectuado em doentes com angor estável (Figuras 3,4), não encontramos associação entre a presença de doença coronária e os níveis de PCR.

Em doentes com peso normal, verificou-se uma tendência para uma diferença significativa nos níveis de PCR em doentes com doença coronária (DC). Contudo, esta relação não se verificou nos doentes obesos e com excesso de peso. Em doentes com e sem SM, também não se verificou diferença nos níveis de PCR de acordo com a presença de DC.

## DISCUSSÃO

Alguns estudos sobre os níveis de PCR e variáveis antropométricas, foram efectuados sobretudo em populações saudáveis. Evidências recentes sugerem que o tecido adiposo produz PCR e que a expressão da PCR é negativamente regulada pela adiponectina, uma adipocitoquina com propriedades anti-inflamatórias<sup>13</sup>. Outro estudo mostrou uma associação inversa entre os níveis de PCR e o grau de actividade física. Uma parte do efeito relacionado com a actividade física é provavelmente mediado por alterações da massa gorda e redução da produção de interleucina-6 pelos adipocitos<sup>1</sup>. Florez et al<sup>14</sup> descreveram em indivíduos saudáveis aumento dos níveis de PCR em doentes com SM e que estes se correlacionam com o PA ( $r=0,28, p < 0,001$ ) o IMC ( $r=0,38, p < 0,001$ ) em ambos os sexos. A obesidade abdominal foi o mais importante componente isolado de SM associado com os níveis de PCR  $>3$  mg/l (OR 3,1, IC 95% 1,4 – 10,1), seguido pelo sexo feminino e tabagismo. Sorenson et al<sup>15</sup> descreveram a associação entre os níveis de PCR e a idade, medidas centrais de adiposidade e características de SM, particularmente nas mulheres. Não se identificou nenhuma associação com os lípidos plasmáticos e o tabagismo.

Também em indivíduos saudáveis, Santos et al<sup>16</sup> observaram níveis mais elevados de PCR em doentes com SM e significativamente superior na presença de obesidade central, pressão arterial elevada, hipertrigliceridémia e glicemia em jejum elevada. Os maiores contribuintes para níveis elevados de PCR foram a obesidade central e a glicemia elevada. A PCR também aumenta significativamente á medida que o número de componentes de SM aumenta. Em outros estudos, em crianças<sup>17</sup>, adultos jovens<sup>18,19</sup> e em idosos<sup>20</sup>, os resultados foram sobreponíveis. Outros estudos diversos em indivíduos sem doença cardíaca<sup>21,22</sup> obtiveram resultados similares.

Na nossa população de doentes com doença cardíaca, também se verificou um aumento dos níveis de PCR de acordo com o IMC e a presença de SM. Os níveis de PCR correlacionaram-se com várias variáveis antropométricas e bioquímicas, assim como com o número de componentes de SM; mas principalmente com o IMC, PA e número

de componentes de SM, mesmo após ajuste. Contudo, quando analisámos o modo como as variáveis explicam a variância dos níveis de PCR, a sua influência para o modelo é muito inferior (3,3 – 3,5%) do que a verificada em populações saudáveis, apesar de se manter estatisticamente significativa. As variáveis que influenciam os níveis de PCR são essencialmente as mesmas, contudo com menores valores de correlação. É contudo de notar que das variáveis de SM, a gordura corporal foi o maior preditor independente da PCR nesta população, confirmando assim a obesidade como medidor do excesso de PCR observados no SM. Rodilla et al<sup>22</sup> mostraram que o SM causa mais influência nos níveis de PCR do que a presença de diabetes, que não modificou significativamente os níveis de PCR. Khan et al<sup>21</sup> mostraram também em diabéticos que a PCR aumenta significativamente com o aumento do número de componentes de SM. O nosso estudo confirmou esses resultados. Em mulheres, um aumento da PCR pode ser resultado de um efeito estrogénico. Os estrogénios têm sido implicados na regulação da produção hepática de várias proteínas, incluindo a PCR. Os contraceptivos orais e a terapêutica hormonal de substituição pós-menopáusicas na forma de estrogénios são conhecidas por influenciarem marcadamente os níveis de PCR<sup>24</sup>. Existe também evidência de que o tabagismo aumenta a PCR, actuando assim possivelmente como uma variável confundente<sup>25</sup>. Ajustámos por isso os resultados para o estado de tabagismo devido á conhecida associação com inflamação, mesmo sem termos identificado contribuição estatisticamente significativa na nossa amostra total (apenas no sexo masculino).

Após estudos prévios que reportaram uma associação fraca entre DAC e PCR plasmática<sup>26</sup> e estudo angiográfico de maior dimensão onde não se encontrou correlação significativa entre a extensão de aterosclerose coronária e a PCR<sup>27</sup>, Aronson et al<sup>28</sup> estudaram a interacção entre o IMC em doentes com angor estável crónico. Os autores mostraram uma interacção significativa entre DAC e as categorias de IMC no que respeita aos níveis de PCR. No tercil inferior de IMC, os doentes com DAC apresentam níveis marcadamente mais elevados comparados com doentes sem DAC. Contudo, este relacionamento tornou-se mais fraco para os doentes do segundo tercil e não se encontrou nenhuma associação no terceiro tercil, concluindo que o nível de obesidade é essencial para interpretar a associação entre a PCR e a severidade de DAC. Os autores sugerem que os adipocitos em indivíduos com excesso de peso e obesidade podem induzir a produção de PCR independentemente da presença de DAC, o que terá influenciado os resultados. No nosso sub-estudo, obtive-

mos resultados semelhantes, com uma tendência para níveis mais elevados de PCR (apenas no grupo com IMC normal) em doentes com DAC comparados com doentes sem DAC. Não se verificou diferença para outros grupos de IMC. A PCR foi postulada como medida da carga da placa, em especial de placas instáveis<sup>27</sup>. Os nossos resultados podem ser explicados pelo facto de a angiografia não permitir uma informação precisa da verdadeira carga aterosclerótica e das medições angiográficas da severidade de DAC não se correlacionarem necessariamente com a actividade inflamatória da placa. Novos métodos de diagnóstico que permitem avaliar a composição da própria placa aterosclerótica poderão ser muito úteis neste tipo de análise.

Outro aspecto importante é o limiar óptimo da PCR para SM. Este poderá ser influenciado pela população estudada. Um estudo de Oda et al<sup>29</sup> no Japão mostrou que em indivíduos saudáveis, o limiar obtido é inferior ao descrito para outras populações. Na nossa população de doentes com doença cardíaca, estudámos o melhor limiar da PCR para SM, tendo obtido valores mais elevados.

### Limitações

Este estudo é observacional e *cross-sectional*, não podendo por isso provar, mas apenas sugerir causalidade da associação observada. Este estudo também não inclui avaliação directa da massa gorda corporal e sua distribuição. Em alternativa, optámos por utilizar medidas bem estabelecidas, cuja medição é simples para aplicação a nível populacional.

Outra limitação importante está relacionada com o facto de termos utilizado para o estudo o teste normal de PCR e não o teste mais sensível da PCR de alta sensibilidade, que permite detectar valores de PCR abaixo do limiar de detecção do teste habitual, e já com provas dadas da sua importância na estratificação de risco para doença arterial coronária nas sociedades ocidentais – as concentrações de PCR propostas como baixo risco se  $<0,1$  mg/dL, risco intermédio se  $0,1-0,3$  mg/dL e alto risco se  $>0,3$  mg/dL<sup>30</sup>. Contudo, a maioria dos laboratórios ainda utiliza a medição da PCR pelo teste habitual. Pensamos assim que os nossos resultados permitem uma aplicação clínica mais generalizada e não apenas a grupos restritos onde seja possível efectuar o estudo de alta sensibilidade.

### CONCLUSÕES

Numa população portuguesa com doença cardíaca, encontramos uma associação significativa entre os níveis de PCR, variáveis antropométricas e Síndrome Metabóli-

co, contudo não tão significativa como a descrita para populações de indivíduos saudáveis. O número de componentes do Síndrome Metabólico é também uma influência importante nos níveis de PCR. A presença de doença arterial coronária significativa não se associou com os níveis de PCR.

Se a inflamação sub-clínica é na realidade outra faceta do Síndrome Metabólico, o tratamento anti-inflamatório deverá ser estudado como um método a considerar nestes doentes. Para além disto, as vantagens de intervenções não farmacológicas como a redução de peso e prática regular de exercício físico podem-se traduzir numa redução dos níveis de PCR por redução da inflamação, obtendo-se assim benefício adicional para além da redução da prevalência da obesidade.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relativamente ao presente artigo

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

### BIBLIOGRAFIA

1. AIZAWA Y, KAMIMURA N, WATANABE H et al: Cardiovascular risk factors are really linked in the Metabolic Syndrome: This phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol* (In press)
2. ISOMAA B, ALMGREN P, TOUMI T et al: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001;24:683–9
3. ZIMMET P, BOYKO EJ, COLLIER GR, DE COURTEN M: Etiology of the metabolic syndrome: Potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999;892:25–44
4. SINAICO AR, STEINBERGER J, MORAN A et al: Relation of Body Mass Index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005;111:1985–91
5. ROSS R: Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126
6. KULLER LH, TRACY RP, SHATEN J, MEILAHN EN: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537–547
7. KOENING W, SUND M, FROHLICH M, FISCHER HG et al: C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237–42
8. GRUNDY SM, CLUMAN JI, DANIELS SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Hearts

Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52

9. HAN T, SATTAR N, WILLIAMS K, GONZALEZ-VILLALPONDO C, LEAN M, HAFFNER S: Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25:2016-21

10. ESTA A, D'AGOSTINO JR, HOWARD G et al: Chronic sub-clinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7

11. HAK AE, STEHOUWER CD, BOTS ML et al: Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and sub-clinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1986 - 91

12. YUDKIN JS, STEHOUWER CD, EMEIS JJ, COPPACK SW: C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972 - 8

13. MOHAMED-ALI V, PINKNEY JM, COPPACK SW: Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1145-58

14. FLOREZ H, CASTILLO-FLOREZ S, MENDEZ A et al: C-reactive protein is elevated in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:92-100

15. SORENSEN MV, LEONARD WR, TARSKAYA LA et al: High-sensitivity C-reactive protein, adiposity, and blood pressure in the Yakut of Siberia. *Am J Hum Biol* 2006;18:766 - 775

16. SANTOS AC, LOPES C, GUIMARAES JT, BARROS H: Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1452-6

17. WU DE, CHU NF, SHEN MH, WANG SC: Obesity, plasma high sensitivity c-reactive protein levels and insulin resistance status among school children in Taiwan. *Clin Biochem* 2006;39:810-5

18. PATEL DA, SRINIVASAN SR, XU J et al: Distribution and metabolic syndrome correlates of plasma C-reactive protein in biracial (black-white) younger adults. The Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:699-705

19. RAITAKARI M, MANSIKKANIEMI K, MARNIEMI J,

VIKARI JS, RAITAKARI OT: Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults. The cardiovascular risk in young finns study. *J Int Med* 2005;258:428-434

20. HOEKSTRA T, GELEIJNSE J, SCHOUTEN EG, KOK FJ, KLUFT C: Relationship of C-reactive protein with components of the metabolic syndrome in normal-weight and overweight elderly. *Nut Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:270 - 8

21. KHAN SE, ZINMAN B, HAFFNER SM 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

22. RODILLA E, COSTA JA, MARES S et al: Impact of metabolic syndrome on CRP levels. *Rev Clin Esp* 2006;206:363-8.

23. OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T et al: Reciprocal association of C-reactive protein and adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003;107:671-4

24. TUCK CH, HOLLERAN S, BERGLUND R: Hormonal regulation of lipoprotein (a) levels: effect of estrogen replacement therapy in lipoprotein (a) and acute phase reactants in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1822 -9

25. RIDKER P, CUSHMAN M, STAMPFER M, TRACY R, HENNEKENS C: Inflammation, aspirin, and risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9

26. ANIGUCHI H, MOMIYAMA Y, OHMARI R et al: Association of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;178:173-7

27. ARROYO-ESPLIGUERO R, AVANZAR P, LORIN-SALES J et al: C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:401-8

28. ARONSON D, GOLDBERG A, ROGUIN A et al: Effect of obesity on the relationship between plasma C-reactive protein and coronary artery stenosis in patients with stable angina. *Atherosclerosis* 2006;185:137-142

29. ODA E, OOHARA K, ABE A et al: The optimal cut-off point of C-reactive protein as an optional component of metabolic syndrome in Japan. *Circ J* 2006;70:384-8

30. PEARSON TA, MENSAH GA, ALEXANDER RW et al: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for the healthcare professionals from the Center for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511