

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE
MARCADORES NÃO CONVENCIONAIS: ADIPONECTINA DE ALTO PESO
MOLECULAR, VAI E LAP**

VANESSA ZEN

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Costa Fuchs

Local de realização: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, julho de 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



TESE DE DOUTORADO

**DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE
MARCADORES NÃO CONVENCIONAIS: ADIPONECTINA DE ALTO PESO
MOLECULAR, VAI E LAP**

VANESSA ZEN

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Costa Fuchs

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2015

CIP - Catalogação na Publicação

Zen, Vanessa

Doença Arterial Coronariana - Avaliação através de marcadores não convencionais: Adiponectina de alto peso molecular, VAI e LAP / Vanessa Zen. -- 2015. 167 f.

Orientadora: Sandra Costa Fuchs.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Doença Arterial Coronariana. 2. Inflamação. 3. Adiponectina de alto peso molecular. 4. Adiposidade corporal. I. Fuchs, Sandra Costa, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Sandro Cadaval Gonçalves, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aline Marcadenti, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Leila Beltrame Moreira, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pela oportunidade e compreensão.

Aos membros da Banca Examinadora: Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, Prof^a. Dr^a. Aline Marcadenti e Prof^a. Dr^a. Leila Beltrami Moreira, por terem aceito participar e pelas contribuições ao meu aprendizado.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de Doutorado.

À minha orientadora, Prof^a. Sandra Costa Fuchs, pela oportunidade de fazer parte de um grupo de pesquisa tão importante, por todo aprendizado, dedicação e compreensão, fundamentais para minha formação e crescimento deste trabalho.

Aos colaboradores do Estudo EROS, que contribuíram de forma importante para a realização do estudo, realizando os exames e interpretando os resultados, Prof. Jorge Pinto Ribeiro (*in memoriam*), Dr. Marco Vugman Wainstein, Prof. Alcides José Zago, Dr. Alexandre do Canto Zago, Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, Dr. Rodrigo Vugman Wainstein, Dr. Luis Carlos C. Bergoli e Dr. Felipe Fuchs.

Ao Prof. Flávio D. Fuchs que apoiou a realização desse projeto, pelo aprendizado e grata convivência.

À Alessandra Kherkoff, pela parceria durante esses anos, na vida e na coleta de dados, pela amizade que construímos.

Aos meus amigos, pela presença e incentivo, em especial Jaqueline Fink, amiga e parceira de estudos na reta final de nossas teses.

À minha mãe, Cloé Maria Sanguanini Zen, meu pai, Rodovi Zen e meu irmão, Micael Zen, pelo apoio e suporte ao meu crescimento.

Ao maior presente que ganhei da vida e que chegou no meio dessa jornada, meu filho Francisco. Obrigada por me tornar uma pessoa melhor a cada dia!

Ao meu marido, Eduardo Agustini, por ter sido meu suporte em toda essa jornada, pelo exemplo, paciência. Sou uma pessoa melhor por tê-lo ao meu lado!

Aos colegas e amigos do laboratório, por compartilhar tantos momentos e aprendizado.

Sumário

Resumo.....	9
APRESENTAÇÃO	13
INTRODUÇÃO	14
REVISÃO DE LITERATURA	16
1. Doença Arterial Coronariana	16
1.1 Epidemiologia	16
1.2 Fatores de risco	17
2. Obesidade e Doença Arterial Coronariana.....	19
2.1 Métodos para avaliação de parâmetros antropométricos	19
2.1.1 Índice de Massa Corporal.....	20
2.1.2 Circunferência da Cintura.....	21
2.1.3 Razão Cintura-Quadril	22
2.1.4 Razão Cintura-Altura	23
2.1.5 Circunferência do pescoço	23
2.2 Obesidade como preditor de Doença Arterial Coronariana	24
2.2.1 Obesidade Geral	25
2.2.2 Obesidade Central	28
2.2.3 Outros indicadores de obesidade	31
3. Aterosclerose e inflamação - mecanismos de causação de doença cardiovascular	37
3.1 Tecido adiposo e inflamação.....	41
3.2 Marcadores inflamatórios e risco cardiovascular	43
3.2.1 Proteína-C reativa.....	44
3.2.3 Adiponectina	50
3.2.3.1 Adiponectina e Diabetes Mellitus	69
JUSTIFICATIVA	64
OBJETIVOS.....	65
REFERÊNCIAS.....	66

ARTIGO 1	93
ARTIGO 2	113
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	137
ANEXOS	139
a. Aprovação pelo Comitê de Ética	139

Abreviaturas e siglas

CC	Circunferência da cintura
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença cardiovascular
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IL-1	Interleucina-1
IL-10	Interleucina-10
IL-1β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	Índice de Massa Corporal
LAP	Lipid Accumulation Product
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAI-1	Inibidor de ativação do plasminogênio I
PCR	Proteína-C reativa
RCAIt	Razão cintura-altura
RCQ	Razão cintura-quadril
SCA	Síndrome coronariana aguda
SM	Síndrome metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
VCAM-1	Molécula de adesão vascular-1

Resumo

Doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de morbimortalidade ao redor do mundo. A investigação dos fatores de risco, bem como seu manejo tem sido foco de investigação nas últimas décadas, por grandes estudos de coorte. Porém, trata-se de uma rede causal complexa, que envolve diversos níveis de causação e mesmo que fatores de risco tenham sido estabelecidos, como diabetes mellitus, hipertensão e dislipidemia, o aprofundamento das relações, tais como a busca pelas bases genéticas das doenças, novos fatores de risco e sua relação com o desenvolvimento da DAC, tem sido o objetivo das pesquisas nos últimos anos. O processo aterosclerótico é lento e gradual, envolve a interação entre fatores de risco e células parietais e inflamação está entre os mecanismos que iniciam esse processo. Novos marcadores relacionados ao processo inflamatório, envolvidos desde a iniciação ao desenvolvimento da DAC têm sido descritos e parecem estar fortemente ligados aos fatores de risco. O tecido adiposo corporal, mais especificamente, o tecido adiposo visceral apresenta estreita relação com o processo inflamatório da aterosclerose. Fenótipo este associado com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e com diminuição da produção de interleucinas e adipocinas antiinflamatórias, como adiponectina, sendo associado com aumento no risco cardiovascular e diabetes.

Obesidade visceral tem sido relacionada ao risco de DAC, com base na sua atividade metabólica, estimulando a inflamação sistêmica e local, e sua relação com diabetes, hipertensão e síndrome metabólica, já estabelecida. No entanto, permanece a lacuna de quais os mecanismos que tornam a obesidade fator de risco para DAC, independente dos fatores de risco clássicos. As hipóteses são que índices que agreguem parâmetros metabólicos aos antropométricos possam melhor quantificar o papel da adiposidade corporal no desenvolvimento de DAC e, que adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus estão envolvidos na patogênese da DAC.

A primeira hipótese foi testada estudo de coorte com 916 indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia eletiva, por suspeita de DAC, seguidos por até cinco anos, onde avaliou-se a contribuição do índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), razão cintura-quadril (RCQ), *Lipid Accumulation Product* (LAP), *Visceral Adiposity Index* (VAI) e *Body Adiposity Index* (BAI) sobre a incidência de eventos cardiovasculares maiores (MACE). MACE foi definido como desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia. Regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para estimação do risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram diagnosticados 75 casos de MACE. A maioria dos indivíduos foi do sexo masculino (56,1%) e com maior incidência de MACE (10,5%), versus 5,2%, entre as mulheres. Índices antropométricos não se associaram com ocorrência de MACE. O aumento de 10 unidades nos índices LAP (RR=1,02; IC95%: 1,0-1,04, p<0,001) e VAI (RR=1,51; IC95%: 1,22-1,79, p=0,03) foi independentemente associado com incidência de MACE. BAI não foi preditor de MACE nessa população (RR=1,25; IC95%: 0,75-2,07, p=0,4). Quando estratificado por idade, VAI foi preditor de MACE nos indivíduos com <60 anos (RR=1,36; IC95%: 1,15-1,62, p<0,001) e o LAP, naqueles com 60 anos ou mais (RR=1,06; IC95%: 1,01-1,12, p=0,03). Cerca de 12% e 16% do excesso de risco atribuído ao VAI é mediado por hipertensão e diabetes mellitus, respectivamente. Juntos, responsáveis por 23,5% do excesso de risco. Já nos indivíduos com <60 anos, diabetes mellitus e hipertensão arterial, 35,5% do excesso de risco do VAI foi mediado por esses fatores, sendo que diabetes mellitus foi responsável pela maior proporção. A conclusão do nosso estudo foi que VAI e LAP foram significativamente associados com incidência de MACE e parte do efeito do VAI e LAP foi mediado por hipertensão e diabetes mellitus.

Para verificar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus, com doença multiarterial, foi conduzido estudo caso-controle, com 384 mulheres submetidas à cineangiocoronariografia eletiva por suspeita de DAC. Doença multiarterial foi definida, quando lesão significativa em duas ou mais artérias e controles, aqueles livres de lesão significativa (<50%). Adiponectina de alto peso molecular foi avaliada em tercís. Entre os casos, 61 mulheres tinham

doença multiarterial, 68 doença em uma artéria e 255 controles. Regressão logística multinomial foi utilizada para estimar *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%) entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com doença multiarterial. Doença multiarterial foi fortemente associada com o segundo tercil de adiponectina de alto peso molecular (OR=2,80; IC95%:1,37-5,69, P=0,005), mas não com o terceiro tercil (OR=1,13; IC95%:0,51-2,51, p=0,8). O efeito foi independente de fatores socioeconômicos, de estilo de vida, de HDL-colesterol, hipertensão arterial e diabetes mellitus (OR=2,56; IC95%:1,19-5,49 p= 0,02). Análise estratificada por status de diabetes mellitus, mostrou que adiponectina de alto peso molecular foi preditora de doença multiarterial apenas nas mulheres com diabetes, OR 3,98 IC95% 1,46-10,86, p=0,007, do segundo tercil em relação ao primeiro. Diabetes mellitus foi preditora independente de DAC em uma artéria (OR 1,96 IC95%: 1,01-3,79, p=0,046) e de doença multiarterial (OR=2,41; IC95%:1,26-4,64, p=0,008).

Nosso estudo demonstrou que adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus foram preditores independentes de doença multiarterial em mulheres. Adiponectina foi independentemente associada com doença multiarterial em mulheres com diabetes mellitus, mas não naquelas sem a doença. Adiponectina de alto peso molecular pode ser uma medida útil em pacientes diabéticos de alto risco.

Como resultado do nosso trabalho, demonstramos que adiposidade corporal, avaliada através de índices que captem uma possível disfunção do tecido adiposo visceral, como VAI e LAP, pode ser uma medida útil na identificação de indivíduos com risco para eventos coronarianos. Associado ao perfil inflamatório ocasionado pelo aumento da adiposidade corporal e aumento do risco para preditores importantes de DAC, como hipertensão arterial e diabetes mellitus, verificamos que, contrário às propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas atribuídas à adiponectina e sua associação com menor risco para diabetes mellitus, em pacientes com doença estabelecida e risco elevado, a adiponectina de alto peso

molecular pode prever doença multiarterial, especialmente se associado com diabetes mellitus. Esta que foi fortemente associada com doença multiarterial.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “*Doença Arterial Coronariana - Avaliação Através de Marcadores não Convencionais: Adiponectina de Alto Peso Molecular, VAI e LAP*”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 28 de julho de 2015. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão de Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais

Documentos de apoio, incluindo projeto de pesquisa e aprovação pelo comitê de ética, estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

Doença cardiovascular segue entre as principais causas de morbimortalidade mundial e doença arterial coronariana é responsável pela maior proporção de mortes devido à doença cardiovascular (Go *et al*, 2013). As taxas de mortalidade, por doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral, vêm diminuindo nos últimos anos, mas permanece elevado (Kramarow *et al*, 2013). No Brasil, acarreta em gastos elevados com tratamento e reabilitação dos pacientes.

Os principais fatores de risco para doença arterial coronariana foram estabelecidos nas últimas décadas, entre eles, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo e obesidade (McFate, 1978; Margolis *et al*, 1974; Stamler *et al*, 1993). Atualmente, a busca é pela compreensão dos mecanismos que explicam as associações.

Obesidade, problema de saúde pública, que tem sua prevalência em elevação, está associada com risco para doença arterial coronariana. Especialmente, adiposidade visceral, parece ser fortemente relacionada com a doença, além de aumentar o risco de diabetes mellitus e hipertensão arterial (Després e Tchernof, 2013). Entretanto, os mecanismos responsáveis pela associação da obesidade com doença arterial coronariana ainda não foram completamente elucidados. Índices de avaliação corporal que agreguem parâmetros metabólicos aos antropométricos, podem aumentar a capacidade de predição atribuída à obesidade (Kahn, 2005a; Amato *et al*, 2010; Bergman *et al*, 2011). Ainda, sabe-se que o tecido adiposo secreta adipocinas que estão envolvidas no processo inflamatório da doença arterial coronariana. Exemplo, a adiponectina, proteína que circula na corrente sanguínea em níveis elevados, em indivíduos saudáveis, apresenta características anti-inflamatórias, anti-aterogênicas e tem sido associada com menor risco para diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença arterial coronariana (Lara-Castro, 2006; Inoue *et al*, 2007). Porém, nos pacientes com doença estabelecida essa relação é controversa.

Nesta revisão, discutem-se os aspectos relativos à adiposidade corporal, mecanismos inflamatórios e como esses fatores estão associados com doença arterial coronariana.

REVISÃO DE LITERATURA

1. Doença Arterial Coronariana

1.1 Epidemiologia

Doença cardiovascular (DCV) está entre as principais causas de morbimortalidade em diferentes países (Murray e Lopez, 1996; Go *et al*, 2013). Segundo levantamento da American Heart Association, a taxa de mortes devido à DCV está em declínio, porém segue alta. De 2000 a 2010, a taxa de mortes por DCV declinou 16,7% ao ano. Em 2010, a fração de mortes atribuível à DCV foi 236,6 por 100000 pessoas, sendo maior em homens do que em mulheres e em negros, do que brancos. Doença arterial coronariana (DAC) foi responsável pela maior parte das mortes por DCV, uma em cada seis mortes, nos Estados Unidos, no mesmo período (Go *et al*, 2013). Para 2030, a previsão é que 43,9% da população Americana tenha alguma forma de DCV e o número de mortes alcance, em torno de 23,4 milhões de pessoas ao redor do mundo (WHO, 2011a; Go *et al*, 2013). Mudanças no estilo de vida associados ao crescimento econômico e urbanização, níveis de fatores de risco, reduções na morbimortalidade por doenças transmissíveis e na mortalidade perinatal, acompanhado de aumento na prevalência de doenças crônicas, sugerem que 80% da carga global de DCV ocorrerá em países em desenvolvimento, refletindo o período de transição epidemiológica, pelo qual passam esses países. Já os países desenvolvidos experimentam a redução da carga de DCV, refletindo melhora no tratamento e controle de fatores de risco (Lopez *et al*, 2006; Gaziano, 2005).

A prevalência de DAC no Brasil determina consumo elevado de recursos para tratamento e reabilitação de pacientes. Em 2011, a estimativa de custo direto associado infarto agudo do miocárdio (IAM), sob a perspectiva do SUS, foi de mais de R\$500 milhões. O custo total estimado para IAM, nesse período, incluindo custos diretos e indiretos foi de R\$ 3,8 bilhões (Teich e Araújo, 2011). Em 2010, nos

Estados Unidos, o custo total da doença cardiovascular foi estimado ser 444 bilhões de dólares, sendo 108,9 bilhões despendidos com DAC. Nos EUA, aproximadamente um a cada seis dólares gastos em saúde são em tratamento das DCV (Heidenreich *et al*, 2011).

A mortalidade, por DAC e acidente vascular cerebral, tem diminuído nos últimos anos. Análise de dados do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES; 1988-1994 e 2005-2008) mostraram que infarto ou morte por DAC, em 10 anos, passou de 7,1% para 5,2%, entre indivíduos com 45 a 64 anos (Kramarow *et al*, 2013). Esse declínio poderia ser explicado por aumento nas intervenções cirúrgicas e percutâneas, melhor controle e tratamento de fatores de risco, mudanças de estilo de vida e tratamento medicamentoso. Entretanto, a incidência continua elevada, principalmente em determinados grupos da população, como indivíduos de raça negra ou com baixo nível sócio econômico (CDC, 2011).

Segundo dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade do DATASUS, foram registrados, no Sistema Único de Saúde brasileiro, 100.000 óbitos por cardiopatia isquêmica, em 2011 (Ministério da Saúde/DATASUS, 2014) e a taxa de internações por cardiopatia isquêmica, em 2012, foi 12,52% e no Rio Grande do Sul essa taxa foi 20%.

1.2 Fatores de risco

Fatores de risco para DAC são bem conhecidos e estudados há algumas décadas em grandes estudos de coorte, como *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* (Mc Fate, 1978) e *Framingham Heart Study* (Margolis *et al*, 1974). Análise agregada de três grandes estudos de coorte, originalmente publicados nas décadas de 70 e 90 (Mc Fate, 1978; Margolis *et al*, 1974; Stamler *et al*, 1993), totalizando, aproximadamente, 390.000 participantes e tempo de seguimento entre 21 e 30 anos, detectou que 87% a 100% dos pacientes com DAC fatal tinham pelo menos

um fator de risco. Os fatores de risco avaliados nessas coortes foram colesterol total maior do que 240 mg/dl, pressão arterial sistólica maior do que 140 mmHg, pressão arterial diastólica maior do que 90 mmHg, tabagismo e diabetes mellitus (Greenland *et al*, 2003). Análise agregando mais de 122.000 indivíduos, participantes de 14 ensaios clínicos randomizados internacionais conduzidos na década de 90, verificou que 80% a 90% dos indivíduos com DAC apresentavam fatores de risco convencionais – tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus (Khot *et al*, 2003). Análise de tendência temporal mostrou que o risco atribuível na população para os principais fatores de risco para DCV (hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, hipercolesterolemia e tabagismo) diminuiu ao longo do tempo, a partir da década de 80. Esse resultado foi atribuído à diminuição na prevalência de hipercolesterolemia e tabagismo, mulheres e indivíduos Afro-americanos permanecem apresentando risco atribuível agregando fatores de risco mais elevado (Cheng *et al*, 2014).

O estudo de casos e controles INTERHEART ampliou a investigação de fatores de risco para IAM, e nove fatores de risco foram responsáveis por 90% dos casos de IAM, nos homens, e 94%, nas mulheres. Entre os fatores de risco investigados, encontram-se obesidade central, avaliada pela razão cintura-quadril (RCQ), hipertensão arterial, diabetes mellitus, e os relacionados a estilo de vida, entre outros (Yusuf *et al*, 2004). A análise do estudo INTERHEART para países da América Latina, arrolando participantes de Argentina, Brasil, Colômbia, Chile, Guatemala e México, confirmou os achados anteriores com risco atribuível à população de 88% (Lanas *et al*, 2007).

No Brasil, o estudo AFIRMAR (*Acute Myocardial Infarction Risk Factor Assessment in Brazil*) caracterizou tabagismo, diabetes mellitus, razão cintura-quadril, história familiar de DAC, LDL-colesterol e hipertensão arterial como os principais fatores de risco para IAM na população brasileira (Piegas *et al*, 2003). Estudo de coorte, realizado em Porto Alegre, incluindo mais de 1000 participantes já havia mostrado que pressão arterial sistólica e consumo abusivo de bebidas alcoólicas estavam associados, independentemente, com mortalidade por doença

cardiovascular (Moraes *et al*, 2003). Em Porto Alegre, um estudo realizado por Fuchs e colaboradores, mostrou que mulheres expostas a quatro ou cinco fatores de risco agregados tinham cerca de sete vezes mais chance de apresentar DCV, quando comparadas aquelas com um ou nenhum fator de risco (Fuchs *et al*, 2008).

Em 2009, estudo realizado na população australiana incluindo mais de 8600 participantes verificou que tabagismo, obesidade central, medida pela razão cintura-quadril, e razão colesterol total/HDL eram preditores de mortalidade por DAC e, juntamente com pressão arterial sistólica foram fortes preditores de morte por DCV (Dhaliwal e Welborn, 2009).

Em paralelo a confirmação do papel dos fatores de risco tradicionais, desenvolve-se a busca de bases genéticas das doenças e aprofundam-se análises de novos marcadores que agregam parâmetros objetivos de risco de desenvolvimento da DAC. Novos marcadores de processo inflamatório - que participa da etiologia de DAC - têm sido descritos (Ross R, 1999) e esses parecem estar ligados aos fatores de risco (Kaptoge *et al*, 2010; Côté *et al*, 2005). Em conjunto, busca-se estabelecer predição clínica para identificar indivíduos em maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares e traçar estratégias terapêuticas (Libby, 2002; Weber e Noels, 2011). Exemplo disso, o tecido adiposo corporal, mais especificamente, o tecido adiposo visceral apresenta estreita relação com o processo inflamatório da aterosclerose. Fenótipo esse que está associado com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e com diminuição da produção de interleucinas e citocinas antiinflamatórias, como adiponectina, sendo associado com aumento no risco cardiovascular e diabetes mellitus (Despre's, 2007; Kishida *et al*, 2011).

2. Obesidade e Doença Arterial Coronariana

2.1 Métodos para avaliação de parâmetros antropométricos

Obesidade é caracterizada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como excesso de peso que afeta a saúde, decorrente do consumo excessivo de calorias e

gasto energético insuficiente. Contudo, o excesso de peso acarreta distribuição corporal de gordura que varia entre indivíduos obesos, além de representar outros riscos à saúde, associados à obesidade (WHO, 1999). O excesso de peso acarreta maior risco de desenvolver diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, DCV, aumentando a carga global de doença e diminuindo a expectativa de vida (WHO, 1999). Dessa forma, torna-se relevante padronizar a avaliação de diferentes parâmetros antropométricos, a fim de obterem-se medidas fidedignas para classificação dos indivíduos e permitir a comparação de excesso de peso intra e inter populações.

2.1.1 Índice de Massa Corporal

Índice de massa corporal é um índice simples, comumente utilizado para classificar desnutrição, baixo peso, sobrepeso e obesidade. A nível populacional é a medida mais utilizada para avaliação de obesidade. Entretanto, não leva em consideração a composição da massa corporal e a variação na distribuição de gordura corporal (WHO, 1999). Sua avaliação depende da medida de peso e altura, como segue abaixo. A aferição do peso e altura deve ser realizada com o indivíduo vestindo roupas leves e sem calçados.

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$$

A Organização Mundial da Saúde determinou pontos de corte para classificação do índice de massa corporal, como segue na Tabela 1:

Tabela 1. Classificação do Índice de Massa Corporal

Classificação	IMC	Risco de comorbidades
Baixo peso	<18,50	Baixo
Eutrófico	18,50 – 24,99	Médio
Sobrepeso	≥25,00 – 29,99	Aumentado
Obesidade Grau I	30,00 – 34,99	Moderado

Obesidade Grau II	35,00 – 39,99	Grave
Obesidade Grau III	≥40,00	Muito grave

Fonte: WHO, 1999

2.1.2 Circunferência da Cintura

A deposição de gordura abdominal é fator de risco bem estabelecido para síndrome metabólica, diabetes mellitus, hipertensão arterial (Després *et al*, 2008; Gus *et al*, 2004). Esse efeito envolve ação sobre a resistência à insulina, hipertrigliceridemia, aumento dos níveis de lipoproteínas como LDL-colesterol e VLDL e diminuição dos níveis de HDL-colesterol (Després e Tchernof, 2013). Apesar de haver variabilidade nas técnicas usadas para caracterizar deposição de gordura abdominal, destaca-se a variação considerável dentro de uma categoria de IMC, quando avaliado o risco de DAC associado com circunferência da cintura (CC) (Canoy *et al*, 2013). Assim, outros métodos foram avaliados para identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver doenças relacionadas à obesidade (WHO, 1999). Os índices mais utilizados são circunferência da cintura, razão cintura-quadril e razão cintura-altura (RCAIt) (Siavash *et al*, 2008; Hoefle *et al*, 2005; Coutinho *et al*, 2011; Sabah *et al*, 2014; Dhaliwal *et al*, 2014).

A padronização da técnica de aferição é essencial para evitar vieses. Há várias técnicas utilizadas, sendo mais utilizada a medida obtida com o indivíduo em pé, utilizando como local de aferição o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no final de uma expiração, utilizando fita métrica inelástica, com precisão de 0,1 cm. O indivíduo deve ficar com os pés juntos, distribuindo seu peso igualmente em ambos os pés, manter os braços em posição relaxada e respirar normalmente. A fita deve ficar confortável ao redor da cintura, ajustada, porém sem causar compressão (Han *et al*, 1995; Sönmez *et al*, 2003; WHO, 2008a). Outros protocolos de aferição também são utilizados, como a menor circunferência abdominal e a circunferência na altura da cicatriz umbilical (Ross *et al*, 2008; Wang *et al*, 2003).

Na Tabela 2 estão descritos os pontos de corte propostos pela OMS, para identificação de risco associado com complicações metabólicas:

Tabela 2. Classificação dos pontos de corte para circunferência da cintura.

Risco de complicações metabólicas	Circunferência da cintura	
	Homens	Mulheres
Aumentado	≥94	≥80
Substancialmente aumentado	≥102	≥88

Fonte: WHO, 1999

2.1.3 Razão Cintura-Quadril

A razão cintura-quadril é outro indicador de obesidade abdominal, associado com risco cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensão arterial (Gus *et al*, 2004; Marcadenti *et al*, 2011; Donato *et al*, 2006). Calculado pela divisão da circunferência da cintura pela circunferência do quadril (CQ), ambas em centímetros, como segue:

$$RCQ = CC/CQ$$

A circunferência do quadril deve ser aferida com o indivíduo em pé, na linha dos trocânteres femurais utilizando fita métrica flexível e inelástica, com precisão de 0,1 cm (Han *et al*, 1995; Sönmez *et al*, 2003).

Os pontos de corte propostos pela OMS são maiores do que 1,0 para homens e maior do que 0,85 para mulheres (WHO, 1999). No entanto, outros pontos de corte são utilizados, como ≥0,90 e ≥0,95 para homens e ≥0,80 e ≥0,85 para mulheres, considerando-se dois níveis de risco (Sönmez *et al*, 2003). Os pontos de corte são baseados em estudos realizados, predominantemente, em populações de origem europeia. Entretanto, diferença na composição corporal de diferentes grupos étnicos, entre homens e mulheres e idade, especialmente em relação ao status menopausal das mulheres, devem ser considerados (WHO, 2008b).

2.1.4 Razão Cintura-Altura

Razão cintura-altura é outro marcador de obesidade central, tal como a circunferência da cintura e a razão cintura-quadril, e parece ser um indicador de diabetes mellitus e DCV (Browning *et al*, 2010). O cálculo da RAlt é feito através da divisão da circunferência da cintura pela altura, em centímetros (Siavash *et al*, 2008), como segue:

$$RAlt = CC/Altura$$

Razão cintura-altura foi primeiramente testado no *Framingham Heart Study*, no qual foi superior ao IMC em identificar indivíduos em risco cardiovascular (Kahn *et al*, 2005b). Como ponto de corte, tem sido utilizado até o presente momento o valor $\geq 0,55$, como critério de anormalidade (Siavash *et al*, 2008; Sabah *et al*, 2014). Indivíduos com RAlt acima desse ponto de corte foram melhor correlacionados com DAC do que IMC (Sabah *et al*, 2014) e melhor marcador de obesidade central do que circunferência da cintura e capaz de prever DAC, em indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia. (Siavash *et al*, 2008).

2.1.5 Circunferência do pescoço

Circunferência do pescoço apresenta correlação positiva com fatores de risco tradicionais para DCV como pressão arterial, triglicerídeos, colesterol, glicose plasmática, síndrome metabólica entre outros (Bem-Noun e Laor, 2004; Bem-Noun e Laor, 2006). A correlação positiva com índices antropométricos de obesidade torna a circunferência do pescoço uma medida simples para identificar pacientes em sobrepeso e obesidade (Bem-Noun *et al*, 2001; Bem-Noun e Laor, 2006).

Ainda não possuem pontos de corte estabelecidos para classificação dos indivíduos. No entanto, Bem-Noun e cols, identificaram que homens e mulheres com circunferência do pescoço maior ou igual a 37 cm e 34 cm, respectivamente, necessitam de uma avaliação do sobrepeso ou obesidade (Bem-Noun *et al*, 2001).

Ainda em estudo realizado com pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, circunferência do pescoço >41,6 cm em homens e >37,0 cm em mulheres associou-se com a presença de DAC (Zen *et al*, 2012).

2.2 Obesidade como preditor de Doença Arterial Coronariana

A obesidade é um problema de saúde pública na maior parte dos países desenvolvidos, por elevar os custos destinados à saúde, reduzir a qualidade de vida (Søltøft *et al*, 2009) e aumentar o risco de morte (Catenacci *et al*, 2009). Em todo o mundo, 2,8 milhões de pessoas morrem a cada ano resultado do sobrepeso e obesidade. Ao redor do mundo, a prevalência de obesidade dobrou entre 1980 e 2014. Em 2014, mais de 1,9 bilhão de pessoas com 18 anos ou mais foi sobrepeso. Destes 600 milhões foram obesos, sendo 13% da população adulta mundial (11% de homens e 15% de mulheres) (WHO, 2014). Estima-se que em 2030, 57,8% da população terá sobrepeso ou obesidade (Kelly *et al*, 2008). Análise de coortes de nascimento da população norte-americana, avaliadas nos *National Health and Nutrition Examination Surveys*, entre 1971 e 2006, sugere que há aumento crescente na prevalência de obesidade para uma mesma categoria de idade. Em coortes de nascimento mais recentes os indivíduos estão apresentando prevalências de obesidade que eram observadas em coorte de indivíduos nascidos décadas antes. A exposição cumulativa ao excesso de peso ao longo da vida, provavelmente acarretará implicações nas taxas de diabetes mellitus e mortalidade nos próximos anos (Lee *et al*, 2010). Sendo importante distinguir entre aqueles de maior risco, com distribuição central de gordura, daqueles com menor risco, associada com distribuição periférica e mais equilibrada da gordura corporal (WHO, 1999). Pois, existem evidências que apoiam a ideia de que o acúmulo regional de gordura é mais importante para estratificação de risco cardiovascular do que o excesso de adiposidade total (Bastien *et al*, 2014).

2.2.1 Obesidade Geral

A obesidade está associada com fatores de risco para DAC, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, e ainda, com apnéia do sono, doença hepática não- Alcoólica, algumas formas de câncer (Catenacci *et al*, 2009, Steinhorst *et al*, 2014; Marcadenti *et al*, 2011; Gus *et al*, 2004) e eventos cardiovasculares (Adams *et al*, 2006; Wilson *et al*, 2008). A associação entre massa corporal e risco de DAC ainda está plenamente embasada em mecanismos fisiopatológicos. Isto se deve, em parte, pela relação complexa entre peso corporal e potenciais fatores confundidores, tais como tabagismo, uso de medicamentos e suas interações, perda de peso não intencional devido a morbidade associada (Logue *et al*, 2011).

Associação entre obesidade e DCV foi investigada nos estudos de coorte - *Framingham Heart Study* (Hubert *et al*, 1983), *Physicians' Health Study* (Gelber *et al*, 2008), *Women's Health Study* (Gelber *et al*, 2008) - que caracterizaram obesidade como fator de risco para mortalidade e eventos cardiovasculares. O estudo *Framingham Offspring* mostrou que IMC estava positivamente associado com incidência de DAC, acidente vascular cerebral e DCV, mesmo após ajuste para fatores de risco tradicionais (Wilson *et al*, 2008). Em 2011, análise de 12 estudos de coorte europeus mostrou que o aumento de cinco unidades no IMC foi associado com aumento de 34% na mortalidade por DCV em homens e 29% em mulheres. A associação permaneceu significativa mesmo após ajustes para idade, tabagismo, colesterol total e pressão arterial sistólica (Dudina *et al*, 2011). Estudo de coorte com 6.082 participantes, acompanhados por mais de 15 anos, mostrou que IMC entre 30-39 kg/m² associou-se com risco de eventos coronarianos fatais (HR= 1,60 IC95%: 1,02-2,53), independente de fatores de confusão. O mesmo não foi observado para eventos não-fatais (HR = 1,06 IC95%: 0,86 -1,32) (Logue J *et al*, 2011).

Labounty e cols analisaram dados de 13.874 pacientes do registro CONFIRM (*Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicentre*), com suspeita de DAC, seguidos, em média por 2,5 anos. Os pacientes

foram encaminhados para realização de tomografia coronariana para avaliação de sintomas, exames prévios alterados ou pacientes assintomáticos requerendo avaliação pré-operatória. DAC foi definida de acordo com a presença de placa aterosclerótica, em ausente, leve (uma lesão $\leq 49\%$), moderada (50-69% de estenose) e severa ($\geq 70\%$ de estenose). Mortalidade total e IAM não-fatal foram os desfechos primários. O IMC associou-se positiva e independentemente com prevalência de DAC, acarretando uma elevação de 25% no risco para elevação de 5 kg/m², (OR= 1,25; IC95%: 1,20-1,30) e para DAC obstrutiva ($\geq 50\%$ de estenose) (OR= 1,13 para aumento de 5 kg/m², IC95%: 1,08-1,19). Maior IMC também associou-se com maior número de segmentos com placa aterosclerótica nas artérias coronárias e com risco de infarto do miocárdio não-fatal (HR=1,28 para aumento de 5 kg/m², IC95%: 1,12-1,45) (Labounty *et al*, 2012).

Na população geral, excesso de peso está associado com risco aumentado de DAC, insuficiência cardíaca e morte. No entanto, em populações com morbidade estabelecida, a associação de obesidade com mortalidade total, cardiovascular, infarto e revascularização apresenta resultados controversos (Romero-Corral *et al*, 2006). Estudos avaliando a relação entre IMC e DAC, essa detectada através de cineangiocoronariografia, não encontraram associação. Parte do efeito parece ter sido explicado por outros fatores de risco. Mas relação positiva com o número de artérias com estenose $\geq 50\%$ foi sugerida (Auer *et al*, 2005; Rossi *et al*, 2009). Em grande parte dos estudos foram observadas associações de sobrepeso e obesidade com menor complexidade das lesões ateromatosas (Niraj *et al*, 2007; Rubishtein *et al*, 2006; Cepeda-Valery *et al*, 2014), gravidade de DAC e taxa de mortalidade (Hastie *et al*, 2010).

Em estudo de coorte a influência de obesidade na sobrevida de pacientes com DCV aterosclerótica, submetidos à cineangiocoronariografia, foi avaliada em dados de 37.573 participantes, acompanhados por 11 anos. Indivíduos com sobrepeso apresentaram maior sobrevida (HR=0,82; IC95%:0,71-0,95), enquanto aqueles com IMC superior a 40, entre 18,5 e 23 e inferior a 18,5 kg/m² apresentaram maior risco de mortalidade - HR=1,35 (IC95%:1,05-1,72), HR= 1,28

(IC95%:1,13-1,45) e HR=2,04 (IC95%:1,63-2,57), respectivamente, do que indivíduos com IMC ≥ 23 e < 25 kg/m² (Azimi *et al*, 2013). Os resultados indicam uma curva “J”, ou seja, indivíduos extremamente obesos ou com IMC inferior a 23 kg/m² apresentaram maior risco. Resultados similares têm sido descritos em estudos que detectaram curva “J” para mortalidade cardiovascular (Romero-Corral *et al*, 2006; Angeras *et al*, 2012). Em revisão sistemática com quarenta estudos de coorte, analisando a associação entre obesidade, avaliada através do IMC, e mortalidade e eventos cardiovasculares, em pacientes com DAC, verificou-se associação de obesidade com mortalidade total apenas em indivíduos com história de cirurgia de revascularização do miocárdio. Indivíduos com IMC < 20 e entre 30-35 kg/m² tiveram maior risco de mortalidade total e cardiovascular e indivíduos com IMC entre 25 e 29 kg/m² apresentaram melhor sobrevida e menor incidência de eventos cardiovasculares. Ainda, obesidade severa (IMC ≥ 35 kg/m²) foi associada com maior mortalidade cardiovascular, mas não com mortalidade total em indivíduos com DAC. (Romero-Corral *et al*, 2006). Assim, “paradoxo da obesidade” caracteriza-se por pacientes com sobrepeso ou obesidade que apresentam melhor prognóstico cardiovascular, quando comparados aos indivíduos eutróficos ou com baixo peso (Lavie *et al*, 2011). Alguns estudos têm descrito esse paradoxo em coortes de pacientes com DAC submetidos (Oreoupoulos *et al*, 2009) ou não (Hastie *et al*, 2010) a revascularização miocárdica.

Algumas explicações têm sido propostas para interpretar essa relação, que deve ser avaliada com cautela. Primeiro, sintomas e o aparecimento de lesões mais precocemente, em indivíduos obesos, levam indivíduos mais jovens a se beneficiar de tratamento preventivo e revascularização coronária, o que parece promover maior sobrevida (Niraj *et al*, 2007; Rubishtein *et al*, 2006; Romero-Corral *et al*, 2006). Segundo, o IMC pode não refletir adiposidade adequadamente. A incapacidade para discriminar excesso de gordura corporal de massa magra é uma explicação aceitável para desfechos melhores em pacientes com sobrepeso e obesidade leve (Romero-Corral *et al*, 2006). Terceiro, indivíduos com IMC baixo ou normal estão associados com menor prevalência de fatores de risco, com exceção do tabagismo. Portanto, são menos prováveis de serem alvo de terapia em centros

de atenção secundária, tais como controle de dieta, programa de atividade física, redução de colesterol, tratamento para diabetes mellitus e hipertensão (Romero-Corral *et al*, 2006).

Se, por um lado, IMC é um indicador facilmente mensurável na prática clínica e amplamente empregado para rastrear excesso de peso; por outro lado, não têm poder discriminante para determinar massa gorda e massa magra, separadamente. Assim, deve-se avaliar com cautela a ausência de associação entre obesidade e DAC, observada em alguns estudos, pois quando comparados a estudos com medidas de obesidade central ou visceral, como circunferência da cintura e razão cintura-quadril, esses últimos tem se mostrado fortemente associados à DAC (Coutinho *et al*, 2013; Hoefle *et al*, 2005). Dados recentes comparando IMC e razão cintura-quadril em pacientes com DAC mostraram que indivíduos com peso normal, mas com obesidade central, tiveram maior risco de mortalidade (Coutinho *et al*, 2013). O que vem ao encontro da hipótese de que após a doença instalada, IMC não tenha mais efeito sobre prognóstico de DAC.

2.2.2 Obesidade Central

Obesidade central é caracterizada pelo acúmulo de gordura na região abdominal e adiposidade intra-abdominal ou visceral parece estar diretamente envolvida na patogênese de resistência à insulina, doenças metabólicas associadas e DCV (Despres *et al*, 2008; Britton *et al*, 2011). Ainda que obesidade seja frequentemente caracterizada por IMC anormal, medidas de obesidade central, como circunferência da cintura e razão cintura-quadril, são determinantes de risco cardiovascular (Pischon *et al*, 2008; Yusuf *et al*, 2005).

Medidas de obesidade central - CC, RCQ e RCAIt - mostraram ser melhores preditores de DAC e mortalidade cardiovascular, do que IMC (Siavash *et al*, 2008; Hoefle *et al*, 2005; Coutinho *et al*, 2011; Sabah *et al*, 2014; Dhaliwal *et al*, 2014). Revisão sistemática examinou a associação de obesidade central (CC, RCQ) e

obesidade geral (IMC) com mortalidade em pacientes com DAC em análise de dados individuais de, aproximadamente, 16 mil indivíduos, oriundos de três continentes. IMC associou-se inversamente com mortalidade (HR=0,64; IC95%:0,59-0,69), enquanto obesidade central elevou o risco de mortalidade (HR=1,70; IC95%: 1,58-1,83), inclusive em pacientes com IMC normal (HR=1,70; IC95%:1,52-1,89) (Coutinho *et al*, 2011). Esses resultados sugerem que medidas de obesidade central são marcadores prognósticos em pacientes com DAC, independente de IMC. No mesmo estudo, obesidade central explicou, aproximadamente, 30% de todas as mortes, apoiando a importância das medidas de distribuição da gordura corporal e implementação de estratégias de perda de peso que possam aumentar a sobrevivência.

Nesses pacientes, a detecção de obesidade através de diferentes métodos pode variar em até três vezes. Estudo mostrou que obesidade foi diagnosticada em 15, 20 e 51% dos homens utilizando IMC, CC (≥ 102 cm) e RCQ ($> 0,95$), respectivamente. Sendo que muitos pacientes podem não ser diagnosticados como obesos, dependendo do método utilizado (Sönmez *et al*, 2003). Em estudo conduzido com 24.508 participantes do *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Norfolk* (EPIC-Norfolk), razão cintura-quadril foi mais consistente e, independentemente, associada com DAC, do que circunferência da cintura e IMC, em homens e mulheres (Canoy *et al*, 2007). A modificação do efeito pela circunferência do quadril sugere que o risco de DAC pode ser subestimado quando a circunferência da cintura é usada sozinha.

Em pacientes submetidos à angiografia coronariana, análise de impacto de obesidade sobre mortalidade mostrou que razão cintura-quadril e circunferência da cintura são preditores de mortalidade total, eventos coronarianos e desfechos vasculares cumulativos em pacientes com DAC significativa (Hoefle *et al*, 2005).

Outros indicadores, menos usuais, de distribuição central de gordura também têm sido associados com risco cardiovascular. Circunferência do pescoço e RCAIt mostraram-se fortemente associados com risco cardiovascular, quando comparadas a outros parâmetros antropométricos (Zen *et al*, 2012; Siavash *et al*, 2008). Análise de duas coortes norte-americanas de profissionais - *Physician's*

Health Study e *Women's Health Study* - comparou diferentes índices antropométricos associados com risco de DCV, encontrando forte associação entre RCAIt e risco de DCV, porém não apresentou diferenças significativas em relação ao IMC (Gelber *et al*, 2008). No entanto, estudo realizado em pacientes com suspeita de DAC, submetidos à cineangiografia coronariana, identificou que RCAIt foi melhor preditor de DAC do que o IMC (Siavash *et al*, 2008). Revisão sistemática identificou RCAIt como preditora de diabetes mellitus e risco cardiovascular, apontando ponto de corte de 0,5. Além da vantagem de ser uma medida de fácil aplicação, independe da idade, gênero e raça para classificação. Diferentemente de circunferência da cintura, que possui diferentes pontos de corte e para a qual se atribuem diferencial por grupos étnicos (Browning *et al*, 2010).

Circunferência do pescoço, ainda foi pouco explorada em relação a risco cardiovascular, ainda que esteja fortemente associada com fatores de risco tradicionais, tais como hipertensão, diabetes mellitus, colesterol e síndrome metabólica (Laakso *et al*, 2002; Bem-Noun e Laor, 2004). Estudos encontraram forte correlação entre circunferência do pescoço e índices antropométricos - IMC, CC e RCQ - sendo indicado como medida simples para identificar pacientes com sobrepeso e obesidade (Bem-Noun *et al*, 2001; Bem-Noun e Laor, 2006). Análise transversal de estudo de base populacional, delineado para avaliar se circunferência do pescoço adiciona informação a que é dada pela circunferência da cintura em relação a obesidade central, mostrou que circunferência do pescoço pode ser empregado como indicador de obesidade central e adiposidade visceral (Onat *et al*, 2009). Circunferência do pescoço foi associada com a presença de DAC, em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia, independente de fatores de risco tradicionais e outras medidas antropométricas, OR=2,4 (IC95%:1,1-4,3) para os indivíduos com circunferência do pescoço acima do percentil 90 (41,6 cm para homens e 37 cm para mulheres) (Zen *et al*, 2012).

Possíveis explicações para maior associação entre obesidade visceral e DAC, independente de fatores de risco, tem sido sugeridas. Primeiro, obesidade central está associada com maior quantidade de gordura visceral, a qual está associada

com resistência a insulina, hipertrigliceridemia, aumento das partículas densas de LDL e baixos níveis de HDL, características consideradas pró-aterogênicas. Obesidade visceral também tem avaliada como exercendo papel no processo inflamatório da inflamação, através da ativação ou liberação de mediadores inflamatórios, além da patogênese da hipertensão (Hansson, 2005; Despre's e Lemieux, 2006).

2.2.3 Outros indicadores de obesidade

2.2.3.1 Lipid Accumulation Product

Quando a disponibilidade de lipídeos excede a capacidade do corpo humano em metabolizá-los, os adipócitos aumentam de volume, depositando-se especialmente na cavidade intra-abdominal. Em paralelo, a concentração sanguínea de certos lipídeos torna-se cronicamente elevada. Assim, foi proposto, inicialmente, que a acumulação de lipídeos fosse detectada através da combinação de níveis elevados de triglicerídeos e circunferência da cintura aumentada, chamada cintura hipertrigliceridêmica. Essa combinação, por sua vez, poderia se constituir em marcador de risco metabólico (Kahn e Valdez, 2003). Kahn e Valdez analisaram dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). A combinação de circunferência da cintura aumentada (>95 cm para homens e > 88 cm para mulheres) e níveis elevados de triglicerídeos (> 128 mg/dl) foi comparada a outros parâmetros utilizados para identificar indivíduos em risco metabólico – IMC elevado, síndrome metabólica e pré-diabetes. Quando comparados com indivíduos com níveis normais de cintura e triglicerídeos, aqueles com cintura hipertrigliceridêmica apresentavam mais dislipidemia, hiperglicemia e hiperinsulinemia (Kahn e Valdez, 2003). Entretanto, pontos de corte para anormalidade de circunferência da cintura e triglicerídeos plasmáticos não são unânimes. Lemieux e cols haviam descrito cintura hipertrigliceridêmica a partir da combinação de circunferência da cintura superior a 90 cm e níveis de triglicerídeos maiores do que 176 mg/dl, mostrando que indivíduos com esse perfil tinham

excesso de gordura visceral, níveis aumentados de insulina, apolipoproteína B e LDL-colesterol (Lemieux *et al*, 2000).

A combinação de duas medidas, uma de obesidade central e outra de acúmulo de lipídeos, associa-se com resistência à insulina e risco cardiovascular (Kahn e Valdez, 2003; Lemieux, 2000). O método utiliza medida da circunferência da cintura, como indicador de acúmulo de gordura intra-abdominal - que inclui depósito de gordura visceral - e concentração sérica de triglicerídeos, gerando um índice contínuo de excesso de lipídeos, o *Lipid Accumulation Product index* (LAP) (Kahn, 2005a; Wiltgen *et al*, 2009). O índice LAP, descrito por Kahn, em 2005, o qual combina circunferência da cintura com níveis plasmáticos de triglicerídeos. Foi validado, comparativamente ao IMC, em um estudo utilizando dados da população norte-americana adulta, descrita no *National Health And Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Circunferência da cintura e triglicerídeos, por serem ácidos graxos circulantes na corrente sanguínea, são os componentes do LAP e ambos tendem a aumentar com a idade, acumulando ao longo do tempo (Kahn e Cheng, 2008). O valor mínimo de circunferência da cintura, utilizado para definir os pontos de partida, específicos por sexo, foi aquele no qual as concentrações de triglicerídeos foram arbitrariamente iguais a zero e a circunferência da cintura composta principalmente de tecido magro. Consistente com esses pressupostos, o LAP foi definido para descrever a extensão em que o indivíduo teve tanto circunferência da cintura quanto os níveis de triglicerídeos elevados, isto é, a combinação de uma mudança anatômica e fisiológica (Kahn, 2005a). Assim, foram construídas as equações, específicas por sexo:

$$\textbf{Homens: } \text{LAP} = (\text{CC [cm]} - 65) \times (\text{concentração TG [mmol/L]})$$

$$\textbf{Mulheres: } \text{LAP} = (\text{CC [cm]} - 58) \times (\text{concentração TG [mmol/L]})$$

Na Tabela 3 estão descritos estudos que avaliaram a associação do LAP com desfechos cardiovasculares, na qual se observa associação positiva do LAP com mortalidade e risco cardiovascular. Na análise longitudinal dos dados do NHANES III, com mais de 9.000 participantes, com idade entre 18 e 90 anos, os autores

detectaram melhor desempenho do LAP do que IMC para detectar risco cardiovascular (Kahn, 2005a). No estudo de Ioachimescu e cols, LAP (variável transformada logaritmicamente) foi identificado como preditor de mortalidade (HR para $\ln(\text{LAP})=1,40$; IC95%:1,24-1,58). Após ajustar para idade, gênero, tabagismo, diabetes mellitus, pressão arterial sistólica e diastólica, HDL-colesterol e LDL-colesterol, $\ln(\text{LAP})$ permaneceu preditor independente de mortalidade (HR para $\ln(\text{LAP})=1,46$; IC 95%:1,24–1,71). Análise estratificada para presença de diabetes mellitus, identificou manutenção da associação significativa apenas para indivíduos diabéticos (HR para $\ln(\text{LAP})=1,64$; IC 95%:1,34-2,02) (Ioachimescu *et al*, 2010). Em 2011, Wehr e cols, demonstraram associação independente do LAP com mortalidade total (HR = 4,28 IC95%: 1,94–9,44), cardiovascular (HR=3,47; IC95%: 1,28–9,40) e por insuficiência cardíaca congestiva (HR=10,77; IC95%:1,21–95,88), em mulheres pós-menopausa, referidas para cineangiocoronariografia. Valores elevados de LAP foram preditores de mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares, nas mulheres pós-menopausa diabéticas e eutróficas. A mesma relação não foi confirmada em homens (Wehr *et al*, 2011).

Tabela 3. Estudos que avaliaram associação do LAP com mortalidade CV e por todas as causas

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Ioachimescu <i>et al</i> , 2010	Coorte/ The PreCIS (Preventive Cardiology Information System)	5924		Mortalidade	Preditor de mortalidade em pacientes não diabéticos
Bozorgmanesh <i>et al</i> , 2010a	Coorte/ Tehran lipid and glucose study (TLGS)	6751	≥ 30	DCV e mortalidade por todas as causas	Aumento do risco para DCV em mulheres. Inversamente associado com mortalidade total, em homens
Wehr <i>et al</i> , 2011	Coorte/ The	3154		Mortalidade	Aumento do risco de

	Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study			CV e DM II	morte por ICC e mortalidade por todas as causas em mulheres diabéticas pós-menopáusicas, mas não em homens
Kahn et al, 2012	Coorte/ NHANES III	11347	18 a 64	Mortalidade por todas as causas	Aumento do risco para pessoas expostas ao tabaco

O LAP mostrou-se ser um preditor forte de diabetes em indivíduos jovens e apresentou melhor desempenho do que IMC, mas foi similar a RCAIt e razão cintura-quadril (Bozorgmanesh *et al*, 2010b). No entanto, ainda não foi realizada a comparação do LAP com outras medidas antropométricas de obesidade central e visceral, quanto ao poder preditivo de detectar doença arterial coronariana.

2.2.3.2 Body adiposity index

Devido a limitada acurácia do IMC na aferição de gordura corporal, especialmente em indivíduos com massa magra elevada e atletas, esforços tem sido feitos na busca de métodos mais acurados e de fácil aplicabilidade. Visto que métodos considerados acurados, como absorciometria de feixe duplo (DXA – *dual X-ray absorptiometry*), tomografia computadorizada e ressonância magnética são métodos complexos e de alto custo para prática clínica.

Body adiposity index (BAI) foi criado para estimar a adiposidade dos indivíduos, sendo uma medida direta do percentual de gordura corporal. Apresenta alta correlação com DEXA ($r=0,85$), concordância de 0,95 e utiliza a medida da circunferência do quadril e da altura (Bergman *et al*, 2011):

$$\text{BAI} = (\text{CQ (cm)} / \text{Altura (m)}^{1,5}) - 18$$

Primeiramente, BAI foi validado em dois grupos étnicos, afro-americanos (*Triglyceride and Cardiovascular Risk in African-Americans - TARA Study*) e mexicanos-americanos (*BetaGene Study*). As populações foram divididas de acordo com o percentual de gordura derivado do DEXA. O BAI prediz melhor o percentual de gordura superior a 20% (Bergman *et al*, 2011). Na sequência, BAI foi comparado ao IMC em indivíduos caucasianos, onde se correlacionou melhor com percentual de gordura corporal, medido por DEXA, especialmente em indivíduos com IMC normal. Por outro lado, superestimou adiposidade naqueles com menor percentual de gordura e subestimou em pacientes sobrepeso (Vinknes *et al*, 2013).

Estudos avaliando a capacidade do BAI em relação ao IMC não tem encontrado superioridade do BAI em estimar gordura corporal, bem como em prever DCV e mortalidade cardiovascular (Barreira *et al*, 2011; Freedman *et al*, 2012; Dhaliwal *et al*, 2014). Dhaliwal e cols avaliaram a capacidade do BAI para predição de DCV e mortalidade por DAC, em comparação com IMC, e outras medidas de obesidade central. Tanto BAI, quanto IMC mostraram-se positivamente associados com DCV e mortalidade por DAC, porém quando ajustado para fatores de risco tradicionais a associação não se manteve. Em contraste, CC e RCQ foram claramente superiores, predizendo DCV e mortalidade por DAC (Dhaliwal *et al*, 2014).

Apesar de não haver diferenciação do método entre homens e mulheres, parece haver diferença, quanto ao gênero, na capacidade do BAI prever percentual de gordura corporal (Vinknes *et al*, 2013). No estudo de Vinknes e cols, BAI obteve correlação maior com percentual de gordura corporal do que IMC quando analisada a população total, perdendo a superioridade quando avaliados homens e mulheres separadamente (Vinknes *et al*, 2013). Resultados similares foram encontrados em outros estudos (Sun *et al*, 2013; Zwierzchowska *et al*, 2013).

Embora o BAI seja um método criado recentemente, seu poder preditor de fatores de risco cardiovascular foi testado em alguns estudos (Dhaliwal *et al*, 2014; Lichtash *et al*, 2013). No entanto, seu papel numa possível associação direta com DAC ainda não foi testado.

2.2.3.3 Visceral adiposity index

A busca de indicadores para avaliação do tecido adiposo visceral, com maior sensibilidade do que parâmetros clássicos -tais como CC, IMC e lipídeos, úteis para aferir risco cardiometabólico, resultou no *visceral adiposity index* (VAI) (Amato *et al*, 2010).

VAI é um índice específico, por gênero, baseado e na circunferência da cintura, nível de triglicerídeos-colesterol, capaz de estimar disfunção do tecido adiposo visceral associado ao risco cardiometabólico. Essa capacidade pode ser explicada pelo fato do VAI incluir parâmetros físicos e metabólicos, podendo refletir indiretamente outros fatores de risco não clássicos, como produção de adipocitoquinas, lipólise aumentada e ácidos graxos livres no plasma (Amato *et al*, 2011).

O índice foi construído e validado separadamente para homens e mulheres, em uma amostra de 315 indivíduos saudáveis, comparativamente a tecido adiposo avaliado através de ressonância magnética. Foi assumido VAI=1 para indivíduos saudáveis, não obesos, com distribuição normal do tecido adiposo e níveis normais de triglicerídeos e HDL-colesterol (Amato *et al*, 2010).

Homens: $VAI = (CC/39,68 + (1,88 \times IMC)) \times (TG/1,03) \times (1,31/HDL)$

Mulheres: $VAI = (CC/36,58 + (1,89 \times IMC)) \times (TG/0,81) \times (1,52/HDL)$

Foi caracterizada associação forte positiva de VAI com componentes da síndrome metabólica, eventos cardio e cerebrovasculares (Amato *et al*, 2010; Mohammadreza *et al*, 2012) e poder preditivo para incidência de diabetes maior do que seus componentes isoladamente (Bozorgmanesh *et al*, 2011). Em estudo de Chen e cols, VAI foi positivamente associado com incidência de diabetes, sendo a relação dose-resposta (maior vs. menor quintil de VAI, (HR=2,55; 95%IC: 1,58-4,11). *Visceral adiposity index* ainda foi melhor do que IMC, CC e RCAIt (Chen *et al*, 2014). Sua correlação com adipocitoquinas foi testada em estudo recente, onde VAI apresentou maior número de correlações com adipocitoquinas, como resistina (r= 0.379; P<0,001), PCR (r= 0.419; P<0,001), adiponectina (r= -0,330; P< 0,001), IL-6 (r= 0.300; P<0,01) entre outros, do que com índices antropométricos tradicionais (Amato *et al*, 2014). Estudos avaliando a capacidade preditora do VAI para detectar DAC ainda são escassos. Em estudo de Zhang e cols, VAI associou-se com aumento de aproximadamente quatro vezes o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal (Zhang *et al*, 2013a). No entanto, faltam estudos relacionando VAI com presença e gravidade de doença arterial coronariana.

3. Aterosclerose e inflamação - mecanismos de causação de doença cardiovascular

Inflamação e aterotrombose estão entre os principais mecanismos para iniciação e progressão da DAC. Disfunção endotelial e alta concentração de lipídeos, particularmente de LDL-colesterol, são fatores desencadeantes de aterogênese, promovendo liberação de citocinas e quimiocinas, responsáveis pelo recrutamento de leucócitos. Anteriormente, pensava-se que o processo aterosclerótico era decorrente do acúmulo de lipídeos dentro da parede arterial (Ross, 1999; Danesh *et al*, 2000). Contudo, o processo aterosclerótico é mais do que isso, envolve interação complexa entre fatores de risco, células da parede arterial e trocas moleculares. Nesse contexto, emergiu o papel da inflamação em todos os estágios da aterogênese (Libby e Theroux, 2005; Tousoulis *et al*, 2011).

Fatores de risco cardiovasculares, como dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes mellitus podem causar dano ao endotélio vascular, promovendo a resposta inflamatória e resultando na ativação de células endoteliais. A ativação das células endoteliais vem acompanhada de expressão de moléculas de adesão celular (figura 1), como a molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) e aumento da formação de espécies reativas de oxigênio, prejudicando a função endotelial. O aumento da permeabilidade do endotélio facilita a infiltração de lipídeos, especialmente partículas de LDL-colesterol, na íntima arterial dando início à resposta inflamatória na parede arterial (Hansson, 2005). A liberação de VCAM-1 permite a ligação aos leucócitos e monócitos T, presentes no início da lesão. Uma vez ativados, os monócitos penetram na camada da íntima e se transformam em macrófagos maduros que englobam lipoproteínas modificadas. Ésteres de colesterol acumulam-se no citoplasma, e os macrófagos tornam-se células espumosas, caracterizando a estria gordurosa, estágio precoce da aterosclerose. Acúmulo e multiplicação de macrófagos liberam diversos fatores de crescimento e citocinas, ampliando o processo inflamatório (Libby 2006). A proliferação dos macrófagos pode ser o mecanismo predominante apoiando a resposta inflamatória crônica (Rosenfeld, 2014). A habilidade dos macrófagos de produzir citocinas, enzimas proteolíticas e fatores de crescimento, pode ser crítica no papel dessas células no dano e reparação que leva ao remodelamento e progressão da lesão (Ross, 1999; Christodoulidis *et al*, 2014).

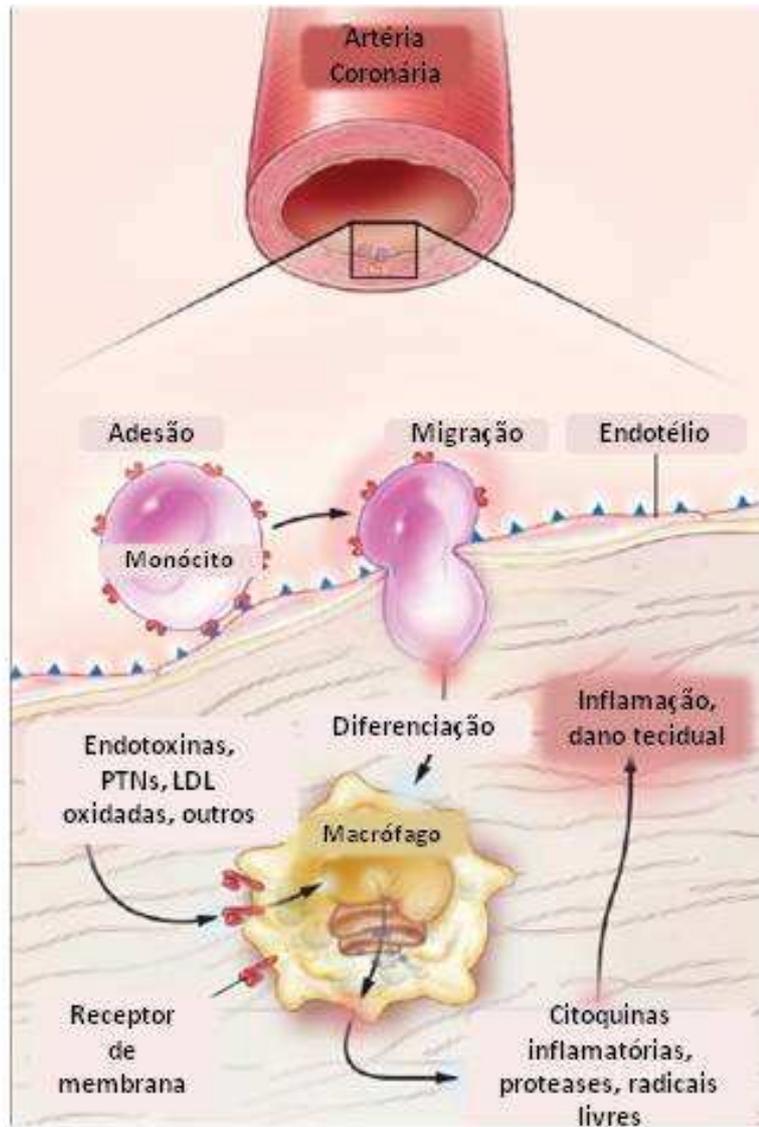


Figura 1. Processo de adesão celular (Hansson, 2005).

A capa fibrosa que protege a placa aterosclerótica é formada por colágeno intersticial, que confere resistência e estabilidade. A inflamação interfere na integridade do colágeno intersticial bloqueando a produção e estimulando sua degradação. Processo desencadeado pelos linfócitos T que estimulam a produção de substâncias responsáveis pela inibição e destruição do colágeno, tais como Interferon- γ e interleucina-1 (IL-1). O enfraquecimento da capa fibrosa torna a placa vulnerável ao rompimento e formação de trombos, sendo o principal mecanismo de ruptura da placa ateromatosa (Figura 2).

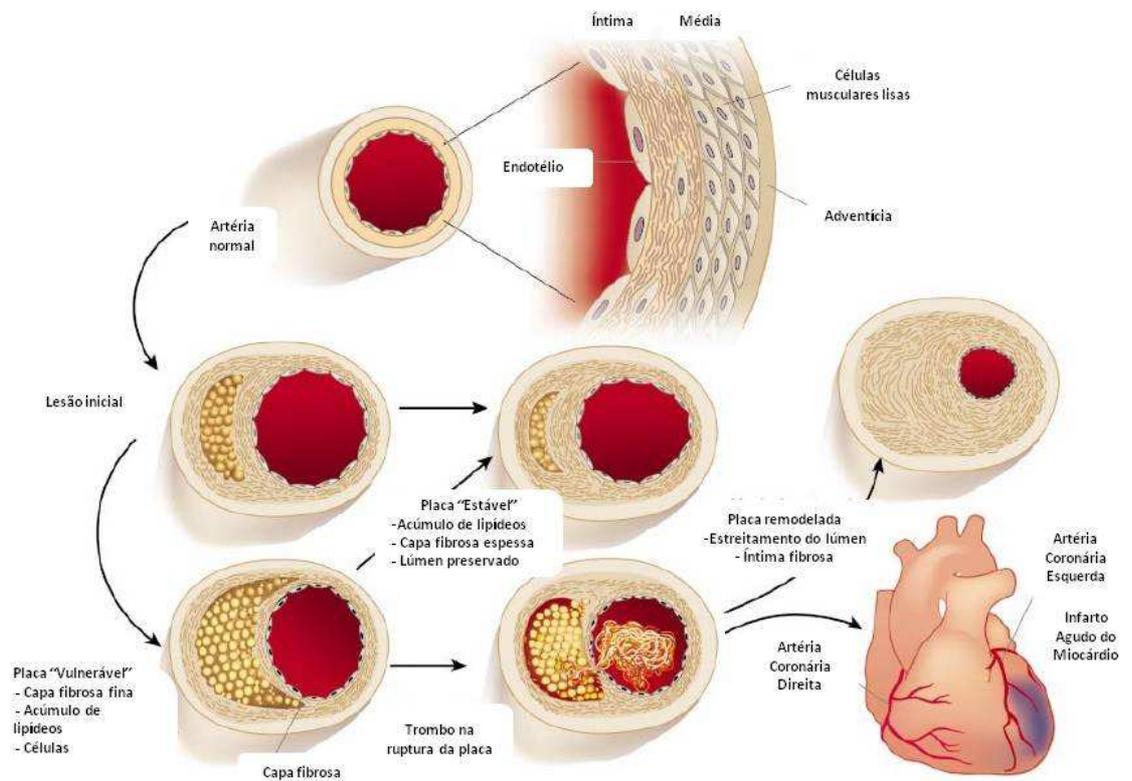


Figura 2. Formação da placa aterosclerótica (Libby, 2002).

Portanto, a inflamação não está presente apenas no início do desenvolvimento da placa aterosclerótica, mas também na progressão para a placa complexa, no enfraquecimento da cobertura fibrosa, tornando-a vulnerável ao rompimento e aumento da trombogenicidade, podendo levar a síndrome coronariana aguda e outras complicações (Libby, 2006). Torna-se evidente que a ativação da placa, que a deixa instável e sujeita à ruptura, mais do que estenose, repercute na gênese de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, a placa estável também apresenta atividade inflamatória, liberando mediadores inflamatórios na circulação sistêmica. Esses marcadores refletem um processo inflamatório local, na parede arterial e também em outros tecidos, como no tecido adiposo (Hansson, 2005). Assim, torna-se necessário esclarecer a contribuição dessas moléculas como marcadores de risco e como parte da cadeia que leva à progressão da doença.

3.1 Tecido adiposo e inflamação

O tecido adiposo, anteriormente, considerado apenas como estoque energético, obteve o reconhecimento de sua função como órgão endócrino, sendo fonte importante de citocinas, fatores de crescimento e proteínas (Berg e Scherer, 2005; Vieira-Potter, 2014). Fatores secretados pelo tecido adiposo são chamados, coletivamente, de adipocitoquinas e podem ter atividade pró- ou anti-inflamatória. Os adipócitos têm sido relacionados com a indução da expressão e secreção de reactantes de fase aguda e mediadores de inflamação. Entre as principais substâncias expressadas ou reguladas pelo tecido adiposo, estão fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-10 (IL-10), inibidor de ativador do plasminogênio I (PAI-1), proteína-C reativa (PCR), e potenciais moduladores inflamatórios tais como, leptina, adiponectina e resistina (Berg e Scherer, 2005; Fain *et al*, 2004).

Deve ser feita a distinção entre os vários depósitos adiposos. A gordura não-ectópica parece ser menos deletéria metabolicamente, sendo seu papel principal o armazenamento de energia. O excesso de gordura ectópica - definida como um acúmulo de lipídios, em excesso, nos depósitos adiposos viscerais e, normalmente, nos tecidos magros (intra-hepática, intramuscular, sinusite renal, do pericárdio, miocárdio e gordura perivascular) é claramente um perigo para a saúde (Bastien *et al*, 2014; Alexopoulos *et al*, 2014).

A expressão de adipocitoquinas pode variar dependendo do local no qual se deposita o tecido adiposo. Os dois depósitos de tecido adiposo mais abundantes são o subcutâneo e o visceral, que apresentam propriedades distintas, sejam elas metabólicas, estados de inflamação e produção de adipocitoquinas. As diferenças individuais, em relação ao impacto da obesidade sobre o risco cardiometabólico – de proteção para neutro ao risco aumentado (Samaras *et al*, 2010; Bastien *et al*, 2014). A gordura subcutânea ou não-ectópica parece ser metabolicamente menos deletéria, sendo sua principal função o estoque de energia. Contudo, o excesso de adiposidade, em particular obesidade visceral e ectópica (Despre's, 2007), causa um

desequilíbrio na expressão de adipocitoquinas o que pode gerar um efeito local ou sistêmico sobre a resposta inflamatória, contribuindo para a iniciação ou progressão das complicações cardiovasculares e metabólicas induzidas pela obesidade (Ouchi *et al*, 2011).

Além dos adipócitos, o tecido adiposo contém pré-adipócitos, células endoteliais, fibroblastos, leucócitos e macrófagos, tidos como responsáveis pela resposta inflamatória crônica observada em obesos (Weisberg *et al*, 2003). Embora o tecido adiposo, geralmente, seja ocupado por 5 a 10% de macrófagos, ganho de peso induzido causa um aumento significativo na infiltração de macrófagos, constituindo até 60% do total de células do tecido adiposo, sendo mais abundantes no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo (Weisberg *et al*, 2003). Acredita-se ser esse o elo ligando o tecido adiposo visceral e o desenvolvimento de resistência a insulina (Bruun *et al*, 2005). Entretanto, propriedades similares aquelas dos macrófagos, em relação a sua contribuição à inflamação, tem sido identificadas nos adipócitos. O tecido adiposo não era tido como órgão imune ou inflamatório. Contudo, a descoberta de elevada secreção desses fatores no tecido adiposo de obesos, forneceu a primeira evidência de conexão direta entre obesidade e inflamação sistêmica (Berg e Scherer, 2005). A inflamação sistêmica observada na obesidade, sem dúvida, não é derivada apenas do tecido adiposo, mas também do fígado e de outros tecidos inflamatórios importantes. Contudo, mesmo para algumas proteínas derivadas do fígado, acredita-se que o tecido adiposo seja a força inicial para sua regulação. Exemplo disso é o PCR, um marcador de inflamação sistêmica. Acredita-se que a regulação dessa proteína no fígado seja realizada pela IL-6 e essa, pode ser derivada do tecido adiposo, drenando diretamente para o sistema portal, que causa o aumento da produção hepática da PCR associada à obesidade (Yudkin *et al*, 2000).

Associação entre obesidade e inflamação aumenta a possibilidade de que marcadores inflamatórios associados com risco aterotrombótico possam refletir um estado metabólico que predispõe a ocorrência de eventos cardiovasculares (Pepys e Hirschfield, 2003). Um provável mecanismo é a produção desregulada das

adipocitoquinas, que parece interferir na relação dos adipócitos com os macrófagos. A infiltração do tecido adiposo de obesos, por macrófagos, aumenta a liberação de TNF- α e IL-6. Uma das adipocitoquinas envolvidas, a adiponectina, tem efeito anti-inflamatório sobre os macrófagos, e é caracterizada pela secreção diminuída nos indivíduos obesos (Galic *et al*, 2010).

3.2 Marcadores inflamatórios e risco cardiovascular

Como já mostrado, a doença aterosclerótica é iniciada e progride com a participação do processo inflamatório até a potencial ruptura da placa aterosclerótica (Ross, 1999; Libby, 2006). Estudos clínicos e epidemiológicos mostram relação consistente entre marcadores inflamatórios e risco de DCV (Riedker *et al*, 2000; Taniguchi *et al*, 2005; Laughlin *et al*, 2007). Diversos marcadores têm sido avaliados como preditores de eventos coronarianos, em particular PCR de alta sensibilidade (Kuller *et al*, 1996; Ridker *et al*, 2000, Taniguchi *et al*, 2005), PAI-I, TNF- α , IL-6, angiotensinogênio, leptina, resistina e adiponectina, entre outros (Berg e Scherer, 2005).

A relação dos marcadores inflamatórios com o risco de eventos cardiovasculares é conhecida. No entanto, a influência da obesidade, em especial da obesidade visceral, sobre esta relação ainda não está completamente elucidada (Brooks *et al*, 2010). Assim, a influência desses marcadores de inflamação sobre a progressão da DAC estabelecida permanece controversa, haja vista a variedade de substâncias e funções que desempenham, não só a nível arterial, mas em outros tecidos como o tecido adiposo (Libby e Theroux, 2005).

A predição de risco cardiovascular atual, com fatores de risco tradicionais tem tido um desempenho menos satisfatório em indivíduos idosos (Greeland *et al*, 2004) comparados a adultos de meia-idade (Wang *et al*, 2006; Folsom *et al*, 2006). Por outro lado, a utilização de biomarcadores, entre eles, os de inflamação, tem adicionado poder preditivo moderado aos fatores de risco tradicionais (Wang *et al*,

2006). Contudo, novos marcadores devem ser mais investigados para melhorar a predição de DAC na prática clínica. Marcadores inflamatórios, como PCR, podem ser úteis para melhorar a estratificação de risco cardiovascular e orientar o tratamento, principalmente em indivíduos com risco intermediário (Ballantyne *et al*, 2005; Christodoulidis *et al*, 2014).

3.2.1 Proteína-C reativa

Proteína-C reativa é uma proteína produzida predominantemente no fígado, como parte da resposta à fase aguda e regulada pelos níveis circulantes de IL-6, embora IL-1 e TNF- α possam induzir sua expressão a nível hepático. Também é expressa em células musculares lisas dentro de artérias e tem sido estudada como promotora de aterogênese e vulnerabilidade da placa (Verma *et al*, 2002), assim como seu papel na disfunção progressiva do miocárdio (Choi *et al*, 2012). Associação com eventos cardiovasculares adversos tem sido observada em pacientes assintomáticos, com placas ateroscleróticas não calcificadas, não sendo confirmada a associação com placas mais graves (Park *et al*, 2012), fortalecendo a relação da PCR com a atividade da placa (Zouridakis *et al*, 2004). Sendo assim, o valor prognóstico da PCR pode diferir de acordo com as características da placa aterosclerótica (Park *et al*, 2012; Lai *et al*, 2011).

Níveis elevados de PCR são preditores de IAM futuro e morte em indivíduos aparentemente saudáveis (Ridker *et al*, 2000; Taniguchi *et al*, 2005; Buckley *et al*, 2009) e de risco aumentado de eventos coronarianos futuros e insuficiência cardíaca em pacientes com DAC (Folsom *et al*, 2002; Eisen *et al*, 2014). Concentrações de PCR parecem estar associadas com progressão rápida da DAC, independente da morfologia da placa. Mecanismos inflamatórios envolvendo ativação de monócitos e macrófagos parecem ter papel significativo na vulnerabilidade da placa ateromatosa e na progressão rápida da DAC (Zouridakis *et al*, 2004). Metanálise que analisou dados individuais de 54 estudos prospectivos, totalizando mais de 160.000 indivíduos verificou que as concentrações de PCR têm

associação log-linear com DAC, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade vascular, em indivíduos inicialmente livres da doença. No entanto, a associação com doença coronariana parece depender de outros fatores de risco e marcadores de inflamação (Kaptoge *et al*, 2010).

Estudos mostram ainda, associação forte entre níveis de PCR com medidas antropométricas de obesidade (Aronson *et al*, 2004; Greenfield *et al*, 2004), IMC e CC, indicando que obesidade geral e obesidade central estão associadas com PCR elevada em homens e mulheres (Wee *et al*, 2008). Relação dose-resposta também foi identificada entre o número de componentes da síndrome metabólica e níveis de PCR (Voils e Cooper-DeHoff, 2014). O tecido adiposo é fonte importante de citocinas e IL-6, que estimulam a produção hepática de PCR (Wellen e Hotamisligil, 2003). Assim, o tecido adiposo pode determinar os níveis circulantes de PCR (Aronson *et al*, 2004). Obesidade, em particular, obesidade abdominal, apresenta associação com inflamação sistêmica, detectada por PCR, com dados mostrando que a redução de obesidade abdominal reduz os níveis de PCR (Brooks *et al*, 2010). Esta relação foi fortalecida em estudo mostrando que PCR pode não aumentar o risco de doença aterosclerótica na ausência de obesidade (Blaha *et al*, 2011). Níveis elevados de PCR têm sido associados com progressão da aterosclerose em vários locais da árvore arterial (Van der Meer *et al*, 2002). Apesar do índice de massa corporal ser um dos determinantes dos níveis de PCR em indivíduos saudáveis, esse efeito, no contexto da DAC, ainda não está claro (Munford, 2001).

A Tabela 4 apresenta estudos realizados com PCR na predição de DAC, em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia.

Tabela 4. Estudos avaliando a associação de Proteína-C reativa com Doença Arterial Coronariana e eventos coronarianos, avaliada através de cineangiocoronariografia

Referência	Delimitação/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Zouridakis <i>et al</i> , 2004	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo por angina estável	124	61±10	Progressão da DAC em pacientes com angina estável	Associação independente da PCR com progressão da DAC
Taniguchi <i>et al</i> , 2005	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	276	64±8	Extensão da DAC	Níveis de PCR associaram-se com presença e extensão da DAC, após exclusão dos pacientes em uso de estatinas
Alber <i>et al</i> , 2008	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	5641	63,9 ±10,9	Gravidade da DAC	PCR associou-se independentemente com prevalência e gravidade de DAC
Moiyama <i>et al</i> , 2010	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	136	64±9	Gravidade da DAC	Ausência de associação independente entre níveis de PCR gravidade da DAC
Liu <i>et al</i> , 2012	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	418	±57,5	Gravidade da DAC em pacientes com baixo LDL-C	PCR associou-se com gravidade da DAC, em pacientes com estenose ≥50%
Rashidinejad <i>et al</i> , 2013	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	107	40-85	Gravidade da DAC	Níveis de PCR não associaram-se com gravidade da DAC

Tabela 4. Continuação

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
LaFramboise <i>et al</i> , 2013	Transversal/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	359	57,9± 10,5 (s/ DAC) e 62,8± 10,6 (DAC)	DAC	Níveis mais elevados de PCR em pacientes com DAC, referenciados para revascularização
Aronson <i>et al</i> , 2006	Caso-controle/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	830 homens	49±9 (controles) e 61±10 (DAC)	Contribuição da obesidade para os níveis de PCR no contexto de gravidade da DAC	Maiores níveis de PCR associaram-se com gravidade e extensão da DAC, particularmente em indivíduos magros e variou com o grau de adiposidade
Uluçay <i>et al</i> , 2008	Caso-controle/ Indivíduos submetidos à CAT por angina estável	52	58,3 ±9,10 (s/ DAC) e 49,1 ±11,2 (c/ DAC)	Gravidade da DAC	Não foi encontrada associação entre os níveis de PCR e gravidade da DAC
Uydu <i>et al</i> , 2013	Caso-controle/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo por dor no peito	177	35-85	Estenose coronariana	Níveis de PCR foram maiores em pacientes com DAC
Habib <i>et al</i> , 2013	Caso-controle/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo (DAC) e indivíduos saudáveis (controles)	87	±53,61	Presença e gravidade da DAC	Pacientes com DAC tiveram maiores níveis de PCR e correlacionando-se com presença e gravidade da doença
Haverkate <i>et al</i> , 1997	Coorte/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	2121	45-69	Eventos coronarianos e angina instável	PCR foi preditora de eventos coronarianos e angina instável

Tabela 4. Continuação

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Zebrack <i>et al</i> , 2002	Coorte/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo para investigar angina estável ou instável	2554	±64,2	Extensão da DAC Morte e IAM	PCR correlacionou-se com extensão e gravidade da DAC, mas a correlação foi baixa
Sukhija <i>et al</i> , 2007	Coorte/ Indivíduos admitidos com dor no peito aguda e submetidos à CAT	249	≥21	MACE (IAM, mortalidade total, revascularização do miocárdio)	Não foi encontrada associação com carga aterosclerótica ou MACE após 6 meses de seguimento e ajuste para fatores de confusão
Espinola-Klein <i>et al</i> , 2007	Coorte/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	720	±61,7	Carga aterosclerótica	Associação positiva entre PCR e carga aterosclerótica
Patel <i>et al</i> , 2013	Coorte/ Indivíduos submetidos à CAT eletivo	320 mulheres	≥55	Progressão da DAC, mortalidade total, IAM, morte CV	Níveis de PCR associaram-se com eventos coronarianos, mas não com o diâmetro luminal

Embora a maioria dos estudos mostre associação positiva de PCR com presença e gravidade da DAC, alguns não encontraram associação, como o estudo de Momiyama e cols. Não houve associação linear entre os níveis de PCR e o número de vasos acometidos (Momiyama *et al*, 2010). De forma similar, o estudo de Alber e cols encontrou associação positiva e independente entre níveis de PCR e presença de DAC, mas não com a gravidade da doença (Alber *et al*, 2008). Por outro lado, em estudo de coorte não foi encontrada associação entre marcadores de inflamação, PCR e DAC documentada angiograficamente, sugerindo possível interrelação com os fatores de risco para DAC (Sukhija *et al*, 2007). Os efeitos pró-inflamatório e pró-aterogênico da PCR, que têm sido observados nas células endoteliais, incluem diminuição da produção de óxido nítrico e prostaciclina e estimulação da produção de endotelina-1, moléculas de adesão celular, IL-8 e PAI-1, substâncias diretamente envolvidas no processo aterosclerótico (Fichtlscherer *et al*, 2000). Entre os mecanismos de ação da PCR está a mediação da captação de lipoproteínas de baixa densidade por macrófagos, portanto, contribuindo para a formação celular da placa (Zwaka *et al*, 2001). Estudo avaliando o efeito da rosuvastatina demonstrou redução nos níveis de PCR, independentemente dos níveis de LDL-colesterol, onde apenas 2% da variância nos níveis de PCR foi explicada pela variância nos níveis de LDL-colesterol (Ridker *et al*, 2009).

Anteriormente, estudo realizado com pacientes submetidos a cineangiocoronariografia mostrou que indivíduos com DAC apresentavam níveis mais elevados de PCR, em relação aqueles sem a doença. Contudo, após a exclusão de pacientes em uso de estatinas, os níveis de PCR associaram-se com o grau de estenose coronariana (OR=4,4; IC95%:1,4-13,9) (Taniguchi *et al*, 2005). Em indivíduos com níveis de LDL dentro da normalidade, PCR elevada associa-se com gravidade da DAC, mesmo após exclusão do efeito das estatinas (Liu *et al*, 2012). Ainda em pacientes com DAC estável, em tratamento crônico com estatinas, submetidos à angioplastia coronariana, PCR associou-se positivamente com mortalidade um ano após o procedimento (Ndrepepa *et al*, 2014).

Proteína-C reativa parece ser particularmente útil na predição de risco em pacientes com risco intermediário (Ridker e Silvertown, 2008; Kaptoge *et al*, 2012). Esse resultado foi verificado por Yeboah e cols, em estudo avaliando mais de 6.800 participantes do estudo MESA, onde PCR associou-se independentemente com a incidência de DAC e DCV (Yeboah *et al*, 2012). Estudo que avaliou dados de 52 estudos de coorte investigou o poder adicional de incluir níveis de PCR ou fibrinogênio aos modelos convencionais de predição de risco cardiovascular, em indivíduos livres de doença. A adição de PCR ou fibrinogênio, nessa população, ajudou a prevenir um evento adicional, ao longo de 10 anos, para cada 400 a 500 pessoas rastreadas (Kaptoge *et al*, 2012). Associação entre níveis plasmáticos de PCR e extensão da DAC permanece controversa, com estudos mostrando associação positiva entre gravidade da doença coronariana e níveis elevados de PCR (Aronson, 2006; Zebrack *et al*, 2002; Piranfar, 2014) e outros mostrando associação fraca, principalmente se levando em conta fatores de risco (Taniguchi *et al*, 2005; Haverkate *et al*, 1997; Sukhija *et al*, 2007). Ainda, metanálise que avaliou variantes genéticas da associação de PCR e DAC, concluiu ser pouco provável que PCR, por si só, seja fator causal de DAC (Wensley *et al*, 2011). Assim, permanece a questão se PCR é fator prognóstico para DAC, avaliada por cineangiocoronariografia, e se o efeito é independente de outros fatores de confusão.

3.2.3 Adiponectina

Nos últimos anos surgiram outros marcadores de DCV que ainda não foram suficientemente testados quanto a potencial associação com gravidade e extensão de DAC. Adiponectina, proteína secretada por adipócitos, exerce suas funções biológicas através dos receptores AdipoR1 e AdipoR2 (Yamauchi *et al*, 2003) e exibe potentes ações anti-aterogênicas, anti-inflamatórias e pró-insulínicas (Chudek e Wiecek, 2006; Lee e Kwak, 2014). Na circulação, a adiponectina apresenta-se sob três formas: trímeros (baixo peso molecular), hexâmeros (médio peso molecular) e unidades com 12 a 18-multímeros (alto peso molecular) (Pajvani *et al*, 2003). Sendo

que esta parece ser a forma ativa, com papel biológico mais importante (Antoniades *et al*, 2009).

Em oposição às adipocitoquinas pró-inflamatórias, níveis de adiponectina estão reduzidos em pacientes obesos, particularmente em pacientes com excesso de gordura visceral (Côté *et al*, 2005). O efeito protetor da adiponectina contra aterosclerose tem sido sugerido (Berg e Scherer, 2005) e baixo nível de adiponectina, observado em pacientes obesos, especialmente, naqueles com obesidade visceral, poderia ser um dos fatores responsáveis pelo perfil aterogênico (Côté *et al*, 2005). Hipoadiponectinemia é ligada a adiposidade central, baixo nível de HDL-colesterol, nível elevado de triglicerídeos, resistência à insulina e aumento da pressão arterial (Côté *et al*, 2005; Kazumi *et al*, 2002). Indivíduos com obesidade abdominal e excesso de gordura visceral apresentam níveis plasmáticos elevados de mediadores inflamatórios e baixos níveis de adiponectina (Côté *et al*, 2005). Estudo que examinou a relação entre adiponectina multimérica e componentes da síndrome metabólica detectou níveis elevados de adiponectina de alto peso molecular associados com níveis reduzidos de gordura abdominal, porém esta associação não foi encontrada com adiponectina total (Lara-Castro *et al*, 2006). Alta correlação entre adiponectina total e de alto peso molecular com a área de gordura visceral foi observada em indivíduos obesos. O mesmo não sendo observado com IMC e área de gordura subcutânea (Kishida *et al*, 2011). No entanto, permanece incerto se adiponectina exerce papel central no perfil de risco de pacientes com obesidade visceral.

O mecanismo exato da atividade anti-aterosclerótica da adiponectina não foi completamente esclarecida. No entanto, mecanismos têm sido propostos com base em suas propriedades, tais como a habilidade de modulação da expressão de moléculas de adesão endotelial e por afetar mecanismos importantes envolvidos na aterogênese, como aumentar a produção de óxido nítrico (NO), inibir a ativação endotelial, proliferação e transformação dos macrófagos em células espumosas e inibição da agregação plaquetária (Zhu *et al*, 2008).

A associação independente da adiponectina com risco cardiovascular sugere que essa possa ter efeito direto sobre a rede vascular, independente do efeito mediado por sua relação com sensibilidade à insulina e diabetes mellitus (Berg e Scherer, 2005). Estudos avaliando a associação de adiponectina com DAC em pacientes submetidos à cineangiocoronariografia são descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Estudos avaliando a associação de Adiponectina com Doença Arterial Coronariana e eventos coronarianos, avaliada através de cineangiocoronariografia

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Otsuka <i>et al</i> , 2006	Transversal/ Pacientes com DAC estável e SCA submetidos à CAT	207	66,8 ± 9,2	Complexidade da lesão aterosclerótica	Menores níveis de adiponectina associados com a complexidade da lesão, em homens com DAC
Saely <i>et al</i> , 2007	Transversal/ pacientes submetidos à CAT eletivo	687	62±10	SM e DAC	Maiores níveis de adiponectina em indivíduos sem SM e DAC e maior na presença de pelo menos um dos fatores da SM ou DAC
Wolk <i>et al</i> , 2007	Transversal / CAT eletivo	799	60±10	SCA	Maiores níveis de adiponectina associados com menor risco de SCA
von Eynatten <i>et al</i> , 2008	Transversal/ CAT eletivo	240 homens	31-83	Extensão da DAC	Adiponectina de alto peso molecular associou-se, inversamente, com a extensão da DAC
Rizza <i>et al</i> , 2009	Transversal/ Pacientes c/ DAC submetidos à CAT	205	60±10	Gravidade de DAC	Adiponectina total e isoformas não correlacionaram-se com gravidade da DAC
Selcuk <i>et al</i> , 2008	Transversal/ pacientes com SM submetidos à CAT	167	58,6 ± 11,5	DAC	Níveis de adiponectina menores em pacientes com DAC Correlação negativa com a gravidade da DAC

Tabela 5. Continuação

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Yu <i>et al</i> , 2009	Transversal/ pacientes submetidos à CAT eletivo	683	60,4 ± 9,6 (DAC) e 61 ± 12,0 (s/ DAC)	Gravidade da DAC	Adiponectina fortemente correlacionada com estenose coronariana e menores níveis encontrados nos pacientes com DAC
Bigalke <i>et al</i> , 2010	Transversal/ indivíduos com DAC sintomática, submetidos à CAT	220	>18	DAC (SCA e angina estável)	Níveis elevados de adiponectina total e de alto peso molecular associados com SCA
Imatoh <i>et al</i> , 2012	Transversal/ pacientes submetidos à CAT eletivo	221	59,8 ± 9,6 (DAC) e 60,7 ± 8,7 (s/ DAC)	DAC	Não houve diferença nos níveis de adiponectina de alto peso molecular entre casos e controles
Shams <i>et al</i> , 2012	Transversal/ pacientes submetidos à CAT eletivo	213	57.9 ± 11.07	DAC e gravidade	Associação negativa entre níveis séricos de adiponectina com presença e gravidade da DAC
Amirzadegan <i>et al</i> , 2013	Transversal/ pacientes submetidos à CAT eletivo	399	61.4 ± 9.94 (grupo DAC) e 57.9 ± 10.75 (s/ DAC)	DAC e gravidade	Não houve associação dos níveis de adiponectina com a presença e gravidade da DAC
Kumada <i>et al</i> , 2003	Caso-controle/ pacientes submetidos à CAT eletivo	500	40-69	DAC	Homens com hipoadiponectinemia (<4 µg/mL) tiveram chance duas vezes maior de DAC, independente de fatores de risco tradicionais

Tabela 5. Continuação

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Zornitzki <i>et al</i> , 2009	Caso-controle/ CAT eletivo	59	60,9±7,1	Extensão e gravidade da DAC	Associação positiva da adiponectina total e de alto peso molecular com gravidade e extensão da DAC em homens asiáticos
Hasan-Ali <i>et al</i> , 2011	Caso-controle/ pacientes submetidos à CAT	90	55,7 ± 12 (DAC) e 51,8 ± 11 (s/ DAC)	DAC e gravidade	Níveis de adiponectina menores em indivíduos com DAC
Hascoet <i>et al</i> , 2013	Caso-controle/ pacientes submetidos à CAT	1497	45-79	Mortalidade	Altos níveis de adiponectina, preditor de mortalidade em pacientes com DAC estável
Mittal <i>et al</i> , 2013	Caso-controle/ pacientes submetidos à CAT	90		SCA e gravidade da DAC	Maiores níveis de adiponectina independentemente associados com menor risco de SCA e pacientes com DAC grave tiveram menores níveis de adiponectina
Wang <i>et al</i> , 2014	Caso-controle/ pacientes submetidos à CAT	687	57,6 ± 5,5 (DAC) 55,5 ± 6,9 (s/DAC)	DAC	Adiponectina de alto peso molecular e sua razão c/ adiponectina total associaram-se negativamente com o risco de DAC
Pilz <i>et al</i> , 2006	Coorte/CAT eletivo	3146	≥45	Mortalidade	Altos níveis de adiponectina, preditor de mortalidade total e CV

Tabela 5. Continuação

Referência	Delineamento/ População	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Inoue et al, 2007	Coorte/ Indivíduos com DAC, submetidos à CAT	149	63±9	Gravidade da DAC e Eventos CV futuros	- Níveis de adiponectina menores em pacientes com DAC - Associação inversa de adiponectina de alto peso molecular com a gravidade da DAC - Adiponectina de alto peso molecular, forte preditora de eventos CV secundários, durante 7 anos de seguimento
Liang et al, 2008	Coorte/ indivíduos com angina estável, submetidos à ACTP	131	67±9	Gravidade da DAC, reestenose pós ACTP	Maiores níveis da razão adiponectina de alto peso molecular/adiponectina total, negativamente associados com a gravidade da DAC, mas não em reestenose pós stent
Maiolino et al, 2008	Coorte/ Pacientes de alto risco submetidos à CAT	712	60± 10,3 / 65± 9,2	Morte e eventos CVs	Ausência de associação entre adiponectina e morte CV, em pacientes de alto risco
Oliveira et al, 2012	Coorte/ Indivíduos de alto risco submetidos à CAT	603	60±10	DAC	Menores níveis de adiponectina total de alto peso molecular associaram-se independentemente com DAC
Li et al, 2012	Coorte/ Pacientes hospitalizados com DAC	449	65,5 ± 10,8	MACE	Indivíduos com menores níveis de adiponectina tiveram maior risco de eventos coronarianos futuros

Grande parte dos estudos apresenta uma associação negativa da adiponectina com presença e gravidade da DAC, bem como com eventos cardiovasculares futuros (Inoue *et al*, 2007; Oliveira *et al*, 2012; Wang *et al*, 2014). Em contraponto, alguns estudos mostraram associação positiva (Zornitzki *et al*, 2009; Hascoet *et al*, 2013; Liang *et al*, 2008). Entre os fatores que podem estar influenciando os resultados estão a diferença existente entre homens e mulheres, idade, influência de fatores ambientais e de estilo de vida, bem como fatores genéticos (Valsamakis *et al*, 2003; Eglit *et al*, 2014). A associação positiva de gravidade da DAC com adiponectina de alto peso molecular e razão adiponectina de alto peso/adiponectina total, em pacientes com DAC diagnosticada antes dos 55 anos, em homens, e dos 65 anos, em mulheres, sugere que, nesse grupo de indivíduos, a DAC seria determinada geneticamente e que o efeito de fatores ambientais seria atenuado, assim elucidando melhor o efeito da adiponectina (Wang *et al*, 2014).

A identificação de níveis baixos de adiponectina em homens e mulheres com DAC estabelecida, juntamente com o efeito anti-aterogênico da adiponectina tem fortalecido a ideia de que a adiponectina possa ser um elemento patogênico no desenvolvimento de DAC (Inoue *et al*, 2007; Szmítko *et al*, 2007). Dados mostram associação inversa entre níveis de adiponectina e DAC e IAM não-fatal (Laughlin *et al*, 2007). Sendo que baixos níveis de adiponectina estão associados com progressão da DAC (Liang *et al*, 2008) e com maior número de vasos acometidos (Inoue *et al*, 2007). Inoue e cols acompanharam pacientes submetidos à cineangiocoronariografia por sete anos. Níveis séricos de adiponectina de alto peso molecular foram preditores de eventos cardiovasculares (RR=2,79; IC95%:1,49-5,24) e foram, significativamente, maiores nos indivíduos com doença multiarterial do que naqueles com doença em apenas uma artéria (Inoue *et al*, 2007). Em metanálise de Zhang e cols, com doze estudos – oito de coorte e quatro casos-controles – níveis elevados de adiponectina se associaram com baixo risco de DAC, em homens e mulheres (Zhang *et al*, 2013b). Em contraponto, estudo que revisou a associação de adiponectina com risco de eventos coronarianos, mortalidade cardiovascular e

morte por todas as causas, não encontrou associação, sendo que os dados, ainda, sugeriram elevação do risco cardiovascular com o aumento dos níveis de adiponectina (Sook Lee *et al*, 2013). Em adultos idosos, a associação da adiponectina total e de alto peso molecular com risco de DCV apresentou-se como uma curva U, onde níveis de adiponectina até 12,4 mg/L foram associados com menor mortalidade, em pacientes sem DCV prévia, mas níveis mais elevados conferiram maior risco (211-Kizer *et al*, 2012). Não sendo encontrada, nesse grupo de pacientes, diferença substancial entre adiponectina total e de alto peso molecular (Kizer *et al*, 2013).

A isoforma de alto peso molecular da adiponectina tem sido mais fortemente correlacionada com DAC e sua extensão (Inoue *et al*, 2007; Zornitzki *et al*, 2009; von Yenatten *et al*, 2008), assim como com eventos cardiovasculares futuros em indivíduos, de ambos os sexos, com DAC (Inoue *et al*, 2007) e em indivíduos de meia idade, inicialmente livres de DAC, mas com níveis elevados de glicose plasmática (Saito *et al*, 2013). Foi demonstrada a associação da adiponectina total e de alto peso molecular com risco de DAC, em mulheres, mesmo quando ajustada para diversos fatores de risco cardiovasculares (RR=0,3; IC95%:0,35–0,80). No entanto, a associação não se manteve após ajustar-se para diabetes mellitus, HDL-colesterol, hemoglobina glicada e PCR (Pischon *et al*, 2011), sugerindo possível dependência da doença de base na relação entre adiponectina e perfil inflamatório relacionado à DAC.

Baixos níveis plasmáticos de adiponectina de alto peso molecular associaram-se significativamente com a presença e extensão da placa coronariana, em pacientes com suspeita de DAC, submetidos a tomografia angiográfica. O mesmo não foi observado em relação à adiponectina total (Kunita *et al*, 2012). Matsuda e cols encontraram nível baixo de adiponectina total, independentemente, associados com doença multiarterial, em pacientes submetidos à tomografia, especialmente quando combinados com idade avançada, homens, diabetes mellitus e hipertensão arterial. Sugerindo que, em adição ao manejo clínico da hipertensão arterial e do diabetes mellitus, medidas que melhorem os níveis séricos de

adiponectina possam ser estratégias úteis para prevenir o desenvolvimento de DAC (Matsuda, 2013).

Algumas metanálises foram publicadas nos últimos anos na expectativa de esclarecer o efeito da adiponectina sobre o risco de DAC. No entanto, os resultados foram conflitantes, variando entre associação positiva (Zhang *et al*, 2013b), negativa (Wu *et al*, 2014) e, ainda, ausência de associação (Kanhai *et al*, 2012; Sook Lee *et al*, 2013; Sattar *et al*, 2006; Hao *et al*, 2013). Sattar e cols, não mostraram associação significativa entre níveis de adiponectina e risco de DAC, em metanálise de seis estudos de coorte (Sattar *et al*, 2006). No entanto, esse estudo só incluiu homens, não sendo possível extrapolar o resultado para mulheres, visto que havia diferença nos níveis de adiponectina entre os gêneros (Eglit *et al*, 2014). Kanhai e cols em 2013, também não encontraram associação entre adiponectina e risco de DAC, em pacientes sem manifestação clínica prévia de DCV, em metanálise com mais de 23 mil participantes (Kanhai *et al*, 2012). Resultado semelhante ao encontrado em outras duas metanálises (Hao, *et al* 2013; Sook Lee *et al*, 2013). No entanto, nesses estudos as dosagens foram de outras isoformas, como a de alto peso molecular, ou a diferença entre as isoformas não foi levada em consideração nas análises. Por outro lado, maiores níveis de adiponectina foram associados com menor risco de DAC em estudos prospectivos, sumarizados no trabalho de Zhang e cols (Zhang *et al*, 2013b). A relação inversa foi consistente entre homens e mulheres de meia-idade, mas não em indivíduos mais velhos (Zhang *et al*, 2013b). Pessoas idosas normalmente possuem outros fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e mais frequentemente estão em tratamento medicamentoso, o que pode explicar a ausência de associação. Ainda, adiponectina pode aumentar em resposta ao estado inflamatório que desencadeia aumento da expressão, síntese e liberação, na tentativa de conter o dano endotelial (Wu *et al*, 2013). Isso explicaria a associação positiva, encontrada em alguns estudos, com níveis elevados de adiponectina associados com risco aumentando de DAC, especialmente em indivíduos de alto risco (Mackey *et al*, 2015). Nesse sentido, Wu e cols mostraram, em sua metanálise, que o aumento nos níveis plasmáticos de adiponectina foi significativamente associado com elevação da mortalidade total e

cardiovascular, em indivíduos com DCV (Wu *et al*, 2014). Semelhante à metanálise que relatou associação positiva entre adiponectina e mortalidade total e cardiovascular, incluindo quatro estudos (Sook Lee *et al*, 2013).

Não está claro ainda se adiponectina é fator de risco direto na linha de causalidade da DAC ou se o efeito, se existente, seria difícil de distinguir. Estudos com adequado controle para fatores de confusão podem caracterizar essa relação. Mas, atualmente, os dados são conflitantes e o papel da adiponectina no desenvolvimento e progressão de DAC permanece a ser esclarecido e, se presente, quais os mecanismos envolvidos.

3.2.3.1 Adiponectina e Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus é, reconhecidamente, fator de risco para DAC e pior prognóstico nos pacientes acometidos para doença (CDC, 2011). Pacientes diabéticos tem menor taxa de sucesso em intervenções coronarianas do que aqueles livres da doença, manifestando maior taxa de reestenose coronariana, maior incidência de infarto do miocárdio ou de infarto recorrente e mortalidade (Aronson D, 1996; Donahoe *et al*, 2007; Aronson D, 1997). Entre os mecanismos envolvidos nesse processo está a resistência à insulina que, frequentemente, está associada com hiperinsulinemia que, por sua vez, causa uma série de anormalidades, que incluem níveis elevados de triglicérides, baixos níveis de HDL-colesterol, desordens na coagulação, aumentada resistência vascular e hipertensão arterial (Wu T e Wang L, 2003). Diabetes mellitus tem efeitos adversos sobre a anatomia das artérias coronárias, associando-se, mais fortemente, com doença multiarterial do que em não diabéticos (Wu T e Wang L, 2003). DAC, em pacientes com diabetes mellitus, tende a ser uma doença mais complexa, caracterizada por artérias menores, difusas, calcificadas, envolvendo diversas artérias, identificando esses indivíduos como sendo de alto risco (Creager MA, 2003). A decisão de qual estratégia de tratamento será utilizada, nesses pacientes, deve levar em

consideração, não apenas a lesão coronariana, mas também morbidade associada (Naito e Kasai, 2015).

Adiponectina é inversamente associada com diabetes mellitus (Li *et al*, 2009). Exerce importante papel no metabolismo da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina (Lara-Castro, 2006). O mecanismo primário para tal função da adiponectina é através do aumento da oxidação de ácidos graxos e inibição da produção hepática de glicose. Sendo que, menores níveis de adiponectina, especialmente adiponectina de alto peso molecular, estão inversamente associados à gordura corporal, resistência à insulina e diabetes mellitus (Lara-Castro, 2006; Fisman e Tenenbaum, 2014). Artigo publicado por Li e cols mostrou que maiores níveis de adiponectina estão consistentemente associados com menor risco de diabetes mellitus em estudos prospectivos e em diversas populações, incluindo asiáticas, indígenas, africanas e caucasianas. E da mesma forma para homens e mulheres, sugerindo que adiponectina possa ser marcador de redução do risco de diabetes mellitus. (Li *et al*, 2009). Resultado reproduzido por trabalho realizado com dados do estudo de coorte *Nurse's Health Study* no qual, mulheres inicialmente saudáveis, com altas concentrações de adiponectina total e de alto peso molecular tiveram menor risco de diabetes mellitus, em 12 anos de seguimento (Heidemann *et al*, 2013).

A associação entre adiponectina e DAC, em indivíduos com diabetes mellitus tem sido avaliada em diversos estudos (Hung *et al*, 2010; Ghanbari *et al*, 2013). Alguns desses trabalhos estão sumarizados na Tabela 6.

Tabela 6. Estudos avaliando a associação de Adiponectina com Doença Arterial Coronariana e eventos coronarianos, em indivíduos com Diabetes Mellitus.

Referência	Delineamento	N	Idade (anos)	Desfecho	Resultados
Krzyzanowska <i>et al</i> , 2009	Transversal	147	63 (59-70)	Eventos CV	Adiponectina de alto peso molecular não foi relacionada com prevalência de DAC ou incidência de eventos CV
Ghanbari <i>et al</i> , 2013	Transversal	1015	±68,2	DAC	Maiores níveis de adiponectina em mulheres com suspeita de DAC e glicemia normal, comparado a pacientes com DM, mas não em homens
Bittencourt <i>et al</i> , 2014	Transversal	818 (347 c/ DM)	60.8 ± 10.5	DAC	Não houve associação de adiponectina e DAC
Horáková <i>et al</i> , 2015	Transversal	551	±57,5	IAM fatal e não-fatal, DAC, AVC	Associação inversa entre adiponectina total e de alto peso molecular e risco CV, em indivíduos com DM
Oliveira <i>et al</i> , 2012	Caso-controle	450 (DAC), 153 (controles)	60±10	DAC	Associação inversa entre adiponectina e risco de DAC
Saito <i>et al</i> , 2013	Caso-controle aninhado	117 casos 234 controles	≥40 anos	Eventos CV	Maiores níveis de adiponectina total e da razão entre adiponectina total/alto peso molecular, inversamente associados com eventos CV, em adultos de meia-idade, com níveis elevados de glicose, mas não nos mais velhos.
Mackey <i>et al</i> , 2015	Caso-controle	124 casos, 553 controles	50-79	DAC	Associação positiva entre adiponectina e DAC em mulheres c/ DM e obesas, mas não nas s/ DM
Hung <i>et al</i> , 2010	Coorte	193 (113 c/ DM)	65 (30-92)	MACE	Associação positiva entre adiponectina e DAC

Dada a relação inversa entre adiponectina e diabetes mellitus, o esperado é que a relação seja a mesma com o risco de DAC. No entanto, as evidências são limitadas e conflitantes (Hung *et al*, 2010; Horáková *et al*, 2015). Wu e cols conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a associação entre as concentrações de adiponectina e risco de DCV, em indivíduos com diabetes mellitus e não identificou uma associação estatisticamente significativa (Wu *et al*, 2013). Porém, número limitado de estudos foi incluído, cinco estudos de coorte e um estudo de casos e controles, e a isoforma da adiponectina não foi levada em consideração. Schottker e cols observaram uma curva U da associação entre adiponectina e risco de DCV em pacientes com diabetes mellitus (Schottker *et al*, 2013). Associação entre adiponectina e DAC, em pacientes diabéticos, foi inversa em estudo de Schulze e cols. Entretanto, após ajuste para HDL-colesterol, a associação perdeu a significância (Schulze *et al*, 2005). Essa relação pode ser explicada por variáveis intermediárias, relacionadas ao metabolismo da glicose, lipídeos e inflamação, especialmente nível de HDL-colesterol (Pischon, 2011).

Além disso, outros mecanismos são propostos. É reconhecido que níveis de adiponectina aumentam com a idade, diminuição das funções renal e cardíaca podem estar associadas com níveis aumentados de adiponectina, visto em pacientes com idade avançada. Assim, nessa população, associação positiva entre adiponectina e risco CV pode ser apoiada pela ideia de que elevação dos níveis de adiponectina acontece em resposta à disfunção cardíaca e outros processos do envelhecimento (Teoh *et al*, 2006). O aumento dos níveis de adiponectina pode ser um mecanismo compensatório, na tentativa de conter o processo que envolve dano vascular e metabólico, decorrente de doença pré-existente, mais do que um efeito causal da adiponectina (Mackey *et al*, 2015; Hung *et al*, 2010). Assim, especula-se que, embora adiponectina tenha propriedades anti-inflamatórias e anti-ateroscleróticas, esses efeitos podem ter papel mais importante numa fase precoce de desenvolvimento da doença do que quando a doença já está estabelecida, como o encontrado em pacientes de alto risco com diabetes mellitus (Wu *et al*, 2013).

JUSTIFICATIVA

Obesidade tem sido relacionada entre os fatores de risco já estabelecidos para doença cardiovascular. Em particular, obesidade visceral tem sido fortemente relacionada ao risco de doença arterial coronariana, com base na sua atividade metabólica, secretando substâncias que agem estimulando ou protegendo o organismos da inflamação sistêmica e local, e sua relação com diabetes mellitus, hipertensão e síndrome metabólica, estabelecidas. Índices de adiposidade que agregam parâmetros metabólicos tem sido correlacionados com os fatores de risco para doença arterial coronariana e podem ser ferramentas úteis para captar indivíduos em risco para doença arterial coronariana. No entanto, permanece uma lacuna sobre quais são os mecanismos que tornam obesidade um fator de risco para doença arterial coronariana, independente de fatores de risco clássicos, e qual seria o papel da adiponectina na predição de doença arterial coronariana.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a associação entre marcadores não convencionais, adiponectina de alto peso molecular, VAI e LAP, e diabetes mellitus com doença arterial coronariana, avaliada através de cineangiocoronariografia quantitativa.

Objetivos Específicos:

Objetivo 1 - Artigo 1

Avaliar o efeito de adiposidade corporal, através de LAP, BAI e VAI, circunferência da cintura, razão cintura quadril e índice de massa corporal, sobre a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia eletiva e estimar o quanto do efeito é decorrente da hipertensão arterial e diabetes, isoladamente e em conjunto.

Objetivo 2 - Artigo 2

Verificar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com doença multiarterial, em mulheres submetidas à cinenangiocoronariografia.

REFERÊNCIAS

- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006; 355(8):763-78.
- Alber H F, Wanitschek M M, Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dörler J, et al. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38 (6): 372–80.
- Alexopoulos N, Katritsis D, Raggi P. Visceral adipose tissue as a source of inflammation and promoter of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233: 104-112.
- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33: 920-22.
- Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galuzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011; 10:183.
- Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Misiano G, Milano S, Giordano C. Visceral adiposity index (VAI) is predictive of an altered adipokine profile in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014; Mar 9(3): e91969.
- Amirzadegan A, Shakarami A, Borumand MA, Davoodi G, Ghaffari-Marandi N, Jalali A. Correlation between Plasma Adiponectin Levels and the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *J Teh Univ Heart Ctr*. 2013;8(3):140-45.
- Angerås O, Albertsson P, Karason K, Råmunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013; 34:345-53.

Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Stefanadis C. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease. *Obes Rev.* 2009; 10:269-79.

Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, et al. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28:674-79.

Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:528–35.

Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1997;126:296–306.

Aronson D. Effect of obesity on the relationship between plasma C-reactive protein and coronary artery stenosis in patients with stable angina. *Atherosclerosis.* 2006; 185:137-42.

Auer J, Weber T, Berent R, Lassnig E, Maurer E, Lamm G, et al. Obesity, body fat and coronary atherosclerosis. *In J Cardiol.* 2005; 98:227-35.

Azimi A, Charlot MG, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Køber L, Jensen LO, et al. Moderate overweight is beneficial and severe obesity detrimental for patients with documented atherosclerotic heart disease. *Heart.* 2013 Jan 18. [Epub ahead of print]

Ballantyne CM, Nambi V. Markers of inflammation and their clinical significance. *Atherosclerosis.* 2005; Suppl. 6: 21–29.

Barreira TV, Harrington DM, Staiano AE, Heymsfield SB, Katzmarzyk PT. Body Adiposity Index, Body Mass Index and Body Fat in White and Black Adults. *JAMA.* 2011 Aug 306(8): 828–30.

Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014, 56: 369-81.

Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. *Exp Clin Cardiol*. 2006; 11(1):14-20.

Ben-Noun L, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *Am J Hypertens*. 2004; 17:409-14.

Ben-Noun L, Sohar E, Arie Laor. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes Res*. 2001; 9(8):470-77.

Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2005; 96:939-49.

Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring N, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 May ; 19(5): 1083–89.

Bigalke B, Stellos K, Geisler T, Seizer P, Mozes V, Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*. 2010; 21(1): 11–19.

Bittencourt C, Piveta VM, Oliveira CSV, Crispim F, Meira D, Saddi-Rosa P, et al. Association of classical risk factors and coronary artery disease in type 2 diabetic patients submitted to coronary angiography. *Diabetol Metabol Syndr*. 2014; 6:46.

Blaaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Blankstein R, Agatston A, O'Leary DH, et al. Association between obesity, CRP, and subclinical atherosclerosis—implications for the JUPITER trial: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1430-8.

Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Diabetes prediction, Lipid accumulation product, and adiposity measures; 6-year follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *Lipids Health Dis*. 2010;9:45b.

Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. *Lipids Health Dis*. 2011;10: 88.

Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performances of lipid accumulation product vs. adiposity measures for cardiovascular diseases and all-cause mortality, 8.6-year follow-up: Tehran lipid and glucose study. *Lipids Health Dis.* 2010, 9:100a.

Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;124(24):e837–41.

Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-Reactive Protein to Abdominal Adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106:56–61.

Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010; 23:247–69.

Bruun JM, Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2282–89.

Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, and Helfand M. C-Reactive Protein as a Risk Factor for Coronary Heart Disease: A Systematic Review and Meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:483-95.

Canoy D, Boekholdt M, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk Cohort: a population-based prospective study. *Circulation.* 2007;116:2933-43.

Canoy D, Cairns BJ, Balkwill A, Wright FL, Green J, Reeves G, et al. Coronary heart disease incidence in women by waist circumference within categories of body mass index. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(5): 759–62.

Catenacci VA, Hill JM, Wyatt HR. The obesity epidemic. *Clin Chest Med.* 2009; 30:415-44.

Center for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the US 2011. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2011.

Cepeda-Valery B, Chaudhry K, Slipczuk L, Pressman GS, Figueredo VM, Lavie CJ, et al. Association between obesity and severity of coronary artery disease at the time of acute myocardial infarction: Another piece of the puzzle in the “obesity paradox”. *Int J Cardiol.* 2014 Sep;176(1):247-9.

Chen C, Xu Y, Guo Z, Yang J, Wu M, Hu X. The application of visceral adiposity index in identifying type 2 diabetes risks based on a prospective cohort in China. *Lipids Health Dis.* 2014;13:108.

Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H, et al. Temporal Trends in the Population Attributable Risk for Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 2014; 130:820-28.

Choi EY, Yan RT, Fernandes VRS, Opdahl A, Gomes AS, Almeida ALC, et al. High-sensitivity C-reactive protein as an independent predictor of progressive myocardial functional deterioration: The multiethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2012;164:251-8.

Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in Coronary Artery Disease. *Cardiol Rev.* 2014 Jan 15. [Epub ahead of print]

Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep.* 2006;58 Suppl:81-8.

Côté M, Mauriège P, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1434-39.

Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of

Mortality in Subjects With Coronary Disease Role of “Normal Weight Central Obesity”. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:553–60.

Coutinho T, Goel K, Correa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1877-86.

Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003; 108: 1527-32.

Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low Grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:199-204.

Despre's JP. Cardiovascular Disease Under the Influence of Excess Visceral Fat. *Crit Pathways in Cardio*. 2007;6: 51–59.

Despre's JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444:881-87.

Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1039–49.

Dhaliwal SS, Welborn TA, Goh LG, Howat PA. Obesity as assessed by body index and multivariable cardiovascular disease risk. *PLoS One*. 2014 Apr 8; 9(4): 294560.

Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and cigarette smoking are key determinants of cardiovascular disease deaths in Australia: a public health perspective. *Prev Med*. 2009; 49(2-3):153-57.

Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–75.

Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006; 13 (2):280-85.

Dudina A, Cooney MT, De Bacquer D, De Backer G, Ducimetiere P, Jousilahti P, et al. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(5):731-42.

Eglit T, Lember M, Ringmets I, Rajasalu T. Gender differences in serum high-molecular-weight adiponectin levels in metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 385–391.

Eisen A, Benderly M, Behar S, Goldbourt U, Haim M. Inflammation and future risk of symptomatic heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2014. May;167(5):707-14.

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Schnabel R, Munzel T, et al. The AtheroGene Investigators. Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis*. 2007;195: e126–e134.

Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145:2273–82.

Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000–6.

Fisman EZ and Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:103.

Folsom AR, Alekic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002; 144:233-8.

Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1368–73.

Freedman DS, Thornton JC, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB, Wang J, Pierson RN Jr, et al. The body adiposity index (hip circumference ÷ height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference. *Obesity*. 2012 Dec;20(12): 2438-44.

Fuchs SC, Moreira LB, Camey SA, Moreira MB, Fuchs FD. Clustering of risk factors for cardiovascular disease among women in Southern Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2008; 24 suppl 2: S285-93.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 316: 129–39.

Gaziano T. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation*. 2005; 112:3547-53.

Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:605 – 15.

Ghanbari AA, Dörr R, Spitzer S, Stumpf J, Britz A, Amann-Zalan I, et al. Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(5):452–58.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;129:e28-e292.

Greenfield JR, Samaras K, Jenkins AB, Kelly PJ, Spector TD, Gallimore JR, et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation*. 2004; 109:3022-28.

Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290:891-97.

Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291(2):210–15.

Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 7(1):50-3.

Habib SS, Al Masri A. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pak J Med Sci*. 2013 Nov;29(6):1425-9.

Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ*. 1995;311:1401-5.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 28: 1530-38.

Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: A meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):29-35.

Hasan-Ali H, Abd El-Mottaleb NA, Hamed HB, Abd-Elseyed A. Serum adiponectin and leptin as predictors of the presence and degree of coronary atherosclerosis. *Coron Artery Dis*. 2011; 22:264–69.

Hascoet S, Elbaz M, Bongard V, Bouisset F, Verdier C, Vindis C, et al. Adiponectin and Long-Term Mortality in Coronary Artery Disease Participants and Controls. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:e19-e29.

Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell ACH, Oldroyd KG, Flapan AD, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010. Jan;31(2):222-6.

Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet.* 1997; 349:462-66.

Heart Disease and stroke Prevention - Addressing the nation's Leading Killers. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division For Heart Disease and Stroke Prevention, 2011.

Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS, and Hu FB. Total and High-Molecular Weight Adiponectin and Resistin in Relation to the Risk for Type 2 Diabetes in Women: A Prospective Study. *Ann Intern Med* 2008;149(5): 307–16.

Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(8):933–44.

Hoefle G, Saely Ch, Benzer W, Benzer W, Marte T, Langer P, et al. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Int J Obes.* 2005; 29:785-91.

Horáková D, Azeem K, Benešová R, Pastucha D, Horák V, Dumbrovská L, et al. Total and High Molecular Weight Adiponectin Levels and Prediction of Cardiovascular Risk in Diabetic Patients. *Int J Endocrinol.* 2015; May 5 [Epub ahead of print].

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968 – 77.

Hung WC, Wang CP, Lu LF, Yu TH, Chiu CA, Chung FM, et al. Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocrine Journal*. 2010;57 (9):793-802.

Imatoh T, Miyazaki M, Kadowaki K, Tanihara S, Akashi C, Une H. Measurement of high-molecular-weight adiponectin is not useful in assessing coronary stenosis. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(4):741–45.

Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007;100:569-74.

Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The Lipid Accumulation Product and All-cause Mortality in Patients at High Cardiovascular Risk: A PreCIS Database Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1836-44.

Kahn HS and YJ Cheng. Longitudinal changes in BMI and in an index estimating excess lipids among white and black adults in the United States. *Int J Obes*. 2008; 32: 136–43.

Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr*. 2005, 146:482–488. (b)

Kahn HS, McKeever Bullard K, Barker LE, Imperatore G. Differences between Adiposity Indicators for Predicting All-Cause Mortality in a Representative Sample of United States Non-Elderly Adults *PLoS One*. 2012;7(11):e50428.

Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 5:26. (a)

Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CSPM, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FLJ. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013. Jul;14(7):555-67.

Kaptoge S, Angelantonio ED, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. The Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet*. 2010; 375: 132–40.

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med*. 2012;367:1310-20.

Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25:971–76.

Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008; 32:1431–37.

Khan HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:928-34.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*. 2003; 290:898-904.

Kishida K, Kim KK, Funahashi T, Matsuzawa Y, Kang HC, Shimomura I. Relationships between circulating Adiponectin levels and fat distribution in obese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(7):592-5.

Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Zieman SJ, Mukamal KJ, et al. Total and High-Molecular-Weight Adiponectin and Risk of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke in Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98: 255–63.

Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Mukamal KJ, Ix JH, Zieman SJ, et al. Associations of Total and High-Molecular-Weight Adiponectin With All-Cause and Cardiovascular

Mortality in Older Persons The Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2012;126:2951-61.

Kramarow E, Lubitz J, Francis Jr R. Trends in the coronary heart disease risk profile of middle-aged adults. *Ann Epidemiol*. 2013; 23:31-4.

Krzyzanowska K, Aso Y, Mittermayer F, Inukai T, Brix J, Schernthaner G. High-molecular-weight adiponectin does not predict cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Transl Res*. 2009;153:199–203.

Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relationship of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996;144:537-47.

Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:85-89.

Kunita E, Yamamoto H, Kitagawa T, Ohashi N, Utsunomiya H, Oka T, et al. Association Between Plasma High-Molecular-Weight Adiponectin and Coronary Plaque Characteristics Assessed by Computed Tomography Angiography in Conditions of Visceral Adipose Accumulation. *Circ J*. 2012;76:1687 –96.

Laakso M, Matilainen V, Kiukaanniemi. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obes*. 2002;26:873-75.

Labounty TM, Gomez MJ, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Body mass index and the prevalence, severity, and risk of coronary artery disease: an international multicentre study of 13 874 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 May;14(5):456-63.

LaFramboise WA, Dhir R, Kelly LA, Petrosko P, Krill-Burger JM, Sciulli CM, et al. Serum protein profiles predict coronary artery disease in symptomatic patients referred for coronary angiography. *BMC Medicine*. 2012, 10:157

Lai CL, Ji YR, Liu XH, Xing JP, Zhao JQ. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J*. 2011;124(16):2452-56.

Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America - The INTERHEART Latin American Study. *Circulation*. 2007; 115:1067-74.

Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin Multimeric Complexes and the Metabolic Syndrome Trait Cluster. *Diabetes*. 2006; 55:249–59.

Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H2031–H2041.

Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality: The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol*. 2007;165:164–74.

Lavie CJ, De Schutter A, Patel D, Artham SM, Milani RV. Body Composition and Coronary Heart Disease Mortality— An Obesity or a Lean Paradox? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):857-64.

Lee JM, Pilli S, Gebremariam A, Keirns CC, Davis MM, Vijan S, et al. Getting heavier, younger: trajectories of obesity over the life course. *Int J Obes*. 2010 Apr;34(4):614-23.

Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil*. 2014;10(2):54-59.

Lemieux I, Pascot As, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000;102(2):179–84.

Li Q, Luc Y, Suna L, Yana J, Yana X, Fanga L, et al. Plasma adiponectin levels in relation to prognosis in patients with angiographic coronary artery disease. *Metabolism*. 2012 Dec;61(12):1803-8.

Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes- A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88.

Liang KW, Sheu WH, Lee WL, Liu TJ, Ting CT, Hsieh YC, et al. Decreased circulating protective adiponectin level is associated with angiographic coronary disease progression in patients with angina pectoris. *Int J Cardiol*. 2008;129:76-80.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111:3481-88.

Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2006;83(suppl):456S– 60S.

Lichtash CT, Cui J, Guo X, Chen YD, Hsueh WA, Rotter JI, [et](#) al. Body adiposity index versus body mass index and other anthropometric traits as correlates of cardiometabolic risk factors. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6): e65954.

Liu HH, Zhao D, Ma CS, Liu XH, Lv Q, Yue Qi, et al. C-Reactive Protein Predicts the Severity of Coronary Artery Disease Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Angiology*. 2012; 63(3) 218-22.

Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. *Heart*. 2011;97:564-68.

Lopez A, Mathers C, Ezzati M, Jamison D, Murray C. Global burden of disease and risk factors. New York, NY: The World Bank and Oxford University Press; 2006.

Mackey RH, McTigue KM , Chang YF, Barinas-Mitchell E, Evans RW, Tinker LF. Lipoprotein particles and size, total and high molecular weight adiponectin, and leptin in relation to incident coronary heart disease among severely obese postmenopausal women: The Women's Health Initiative Observational Study. *BBA Clinical*. 2015;3: 243–50.

Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, Zanchetta M, Pedon L, Antezza K, et al. Plasma Adiponectin for Prediction of Cardiovascular Events and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93: 3333–40.

Marcadenti A, Fuchs SC, Moreira LB, Wiehe M, Gus M, Fuchs FD. Accuracy of anthropometric indexes of obesity to predict diabetes mellitus type 2 among men and women with hypertension. *Am J Hypertens*. 2011; 24(2):175-80.

Margolis JR, Gillum RF, Feinleib M, Brasch RC, Fabsitz RR. Community surveillance for coronary heart disease: the Framingham Cardiovascular Disease Survey. Methods and preliminary results. *Am J Epidemiol*. 1974; 100(6):425-36.

Matsuda M, Tamura R, Kishida N, Sagawa T, Kanno K, Nishimoto O, et al. Predictive value of adiponectin in patients with multivessel coronary atherosclerosis detected on computed tomography angiography. *J Atheroscler Thromb*. 2013; 20 (10):767-76.

McFate SW. The Multiple Risk Factor Intervention Trial. The Multiple Risk Factor Intervention Group. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;304:293-308.

Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. DATASUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>. Acessado em 22 de setembro de 2014.

Mittal A, Gupta MD, Palleda GM, Vyas A, Tyagi S. Relationship of Plasma Adiponectin Levels with Acute Coronary Syndromes and Coronary Lesion Severity in North Indian Population. *ISRN Cardiol*. 2013 Dec 10;2013:854815.

Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidon Prof AF. Prognostic significance of the complex "Visceral adiposity index" vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Mar 7;11:20.

Momiyama Y, Ohmori R, Favard ZA, Kihara T, Tanaka N, Kato R, et al. Associations between plasma C-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(5):460-67.

Moraes RS, Fuchs FD, Moreira LB, Wiehe M, Pereira GM, Fuchs SF. Risk factors for cardiovascular disease in a Brazilian population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2003; 90:205-11.

Munford RS. Statins and the acute-phase response. *N Engl J Med.* 2001;344:2016-18.

Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997; 349:1498-04.

Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World J Cardiol.* 2015; 7(3): 119-24.

Ndrepepa G, Braun S, Tada T, Guerra E, Schunkert H, Laugwitz KL, et al. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy. *Cardiovasc Revasc Med.* 2014; 15: 131–36.

Niraj A, Pradhan J, Fakhry H, Veeranna V, Afonso L. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: “Obesity Paradox” revisited. *Clin Cardiol.* 2007; 30:391-96.

Oliveira CSV, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FMA, et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes Complications.* 2012;26:94–98.

Oliveira CSV, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FMA, et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *J Diabetes.* 2012;26:94–98.

Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Dursunoğlu. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr.* 2009; 28:46-51.

Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, Padwal R, Ezzewitz JA, Sharma AM, et al. The relationship between body mass index treatment, and mortality in

patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J*. 2009; 30(21):2584-92.

Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Tohru Funahashi, Matsui K, et al. Plasma Adiponectin Levels Are Associated With Coronary Lesion Complexity in Men With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1155–62

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):85-97.

Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003; 278: 9073–85.

Park HE, Cho GY, Chun EJ, Choi SI, Lee SP, Kim HK, et al. Can C-reactive protein predict cardiovascular events in asymptomatic patients? Analysis based on plaque characterization. *Atherosclerosis*. 2012;224: 201-7.

Patel D, Jhamnani S, Ahmad S, Silverman A, Lindsay J. Discordant association of C-reactive protein with clinical events and coronary luminal narrowing in postmenopausal women: data from the Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) study. *Clin Cardiol*. 2013 Sep;36(9):535-41.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111:1805-12.

Peter Libby. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420(19/26):868-74.

Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Rossi Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, et al. Risk Factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J*. 2003; 146:331-38.

Pilz S, Mangge H, Wellnitz B, Seelhorst U, Winkelmann BR, Tiran B, et al. Adiponectin and Mortality in Patients Undergoing Coronary Angiography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:4277–86.

Piranfar AM. The Correlation between High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) Serum Levels and Severity of Coronary Atherosclerosis. *Int Cardiovasc Res J*. 2014;8(1):6-8.

Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergamann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med*. 2008; 359(20):2105-20.

Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis*. 2011; 219: 322–29.

Rashidinejad H, Rashidinejad A, Moazenzadeh M, Azimzadeh BS, Afshar RM, Shahesmaeili A, et al. The role of high-sensitivity C-reactive protein for assessing coronary artery disease severity and left ventricular end diastolic pressure in patients with suspected coronary artery disease. *Hong Kong Med J*. 2013 Aug;19(4):328-33.

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009; 373:1175-82.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342:836-43.

Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-Reactive Protein, and Atherothrombosis. *J Periodontol*. 2008;79:1544-51.

Rizza E, Clementi F, Porzio O, Cardellini M, Savo A, Serino M, et al. Adiponectin isoforms are not associated with the severity of coronary atherosclerosis but with undiagnosed diabetes in patients affected by stable CAD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:54-60.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas R J, Allison TG, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006; 368:666-78.

Rosenfeld ME. Macrophage Proliferation in Atherosclerosis: An Historical Perspective. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:e21-e22.

Ross R, Berentzen T, Bradshaw AJ, Janssen I, Kahn HS, Katzmarzyk PT, et al. Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*. 2008;9:312–25.

Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;349:115-26.

Rossi R, Lacarrino D, Nuzzo A, Chiurlia E, Bacco L, Venturelli A, et al. Influence of body mass index on extent of coronary atherosclerosis and cardiac events in a cohort of patients at risk of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Feb;21(2):86-93.

Rubinshtein R, Halon DA, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol*. 2006; 97:1277-80.

Sabah KMN, Chowdhury AW, Khan HILR, Hasan ATMH, Haque S, Ali S, et al. Body mass index and waist/height ratio for prediction of severity of coronary artery disease. *BMC Res Notes*. 2014, 7:246.

Saely CH, Risch L, Hoefle G, Rein P, Muendlein A, Marte T, et al. Low serum adiponectin is independently associated with both the metabolic syndrome and angiographically determined coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2007; 383: 97–102.

Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, et al. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis*. 2013; 229: 222e227.

Samaras K, Botelho NK, Chisholm DJ, Lord RV. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes. *Obesity*. 2010;18:884–89.

Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*. 2006; 114: 623–29.

Schottker B, Herder C, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, et al. Proinflammatory Cytokines, Adiponectin, and Increased Risk of Primary Cardiovascular Events in Diabetes Patients With or Without Renal Dysfunction: Results from the ESTHER study. *Diabetes Care*. 2013 Jun;36(6):1703-11.

Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:534–39.

Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Saydamb GS, Dogana M, et al. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Disease*. 2008,19:79–84.

Shams M, Rasekhi Kazerouni A, Ostovan MA, Omrani GR. The Relationship between Serum Adiponectin Levels with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Arch Iran Med*. 2012; 15(10): 611 – 16.

Siavash M, Sadeghi M, Amini M, Shojaee-Moradie F. Comparison of body mass index and waist/height ratio in predicting definite coronary artery disease. *Ann Nutr Metab*. 2008; 53:162-66.

Søltoft F, Hammer M, Kragh N. The association of body mass index and health-related quality of life in the general population: data from the 2003 Health Survey of England. *Qual Life Res* 2009, 18:1293–99.

Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, Demir D, Duran NE, Gençbay M, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes*. 2003;27:341-46.

Sook Lee S, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42:1029–39.

Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology*. 1993; 82(2-3):191-222.

Steinhorst AP, Gonçalves SC, Oliveira AT, Massierer D, Gus M, Fuchs SC, et al. Influence of sleep apnea severity on blood pressure variability of patients with hypertension. *Sleep Breath*. 2014; 18:397-401.

Sukhija R, Fahdi I, Garza L, Fink L, Scott M, Aude W, et al. Inflammatory Markers, Angiographic Severity of Coronary Artery Disease, and Patient Outcome. *Am J Cardiol*. 2007;99:879–84.

Sun G, Cahill F, Gulliver W, Yi Y, Xie Y, Bridger T, et al. Concordance of BAI and BMI with DXA in the Newfoundland Population. *Obesity*. 2013; 21: 499-503.

Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: H1655–H1663.

Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2005; 178:173-77.

Tchernof A and Després JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: an Update. *Physiol Rev*. 2013;93: 359–404.

Teich V, Araujo DV. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85-94.

Teoh H, Strauss MH, Szmitko PE, Verma S. Adiponectin and myocardial infarction: a paradox or a paradigm? *Eur Heart J*. 2006;27:2266e8.

Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadis C, Toutouzas K et al. Pathophysiology of Atherosclerosis: The Role of Inflammation. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 4089-4110.

Ulucay A, Demirbag R, Yilmaz R, Unlu D, Gur M, Selek S, et al. The Relationship Between Plasma C-Reactive Protein Levels and Presence and Severity of Coronary Stenosis in Patients With Stable Angina. *Angiology.* 2008; 58(6): 657-62.

Uydu HA, Bostan M, Yilmaz A, Demir A, Atak M, Satiroglu Ö, et al. Comparison of inflammatory biomarkers for detection of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Jan;17(1):112-8.

Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab.* 2003 Mar;5(2):131-5.

Van Der Meer IM, De Maat MP, Hak AE, Kiliaan AJ, Del Sol AI, Van Der Kuip DA, et al. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2002;33:2750-85.

Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation.* 2002, 106:913-19.

Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol.* 2014; 16(10): 1484–92.

Vinknes KJ, Elshorbagy AK, Drevon CA, Gjesdal CG, Tell GS, Nygård O, et al. Evaluation of the Body Adiposity Index in a Caucasian Population: The Hordaland Health Study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(6): 586–92.

Voils SA, Cooper De-Hoff RM. Association between high sensitivity-C reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Examination Survey (NHANES)2009-10. *Diabetes Metab Syndrom.* 2014 Apr-Jun 8(2):88-90.

von Eynatten M, Humpert PM, Bluemmc A, Lepper PM, Hamann A, Allolio B, et al. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis*. 2008; 199: 123–28.

Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:379–84.

Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2631–39.

Wang Y, Zheng A, Yan Y, Song F, Kong Q, Qin S, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis*. 2014;235:392-97.

Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Med*. 2011; 17(11): 1410-22.

Wee CC, Mukamal KJ, Huang A, Davis RB, McCarthy EP, Mittleman MA. Obesity and C-reactive protein levels among white, black, and Hispanic US adults. *Obesity*. 2008, 16:875-80.

Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. The Lipid Accumulation product Is Associated With Increased Mortality in Normal Weight postmenopausal Women. *Obesity*. 2011; (19): 1873-80.

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; 112:1796–1808.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785-88.

Wensley F, Gao P, Burgess S, Kaptoge S, DiAngelantonio E. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2011 Feb 15;342:d548.

WHO. World Health Organization. Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series; 894, Geneva, 1999.

WHO. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, 2011.

WHO. World Health Organization.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acessado em: 16 de julho de 2015.

WHO. World Health Organization. STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, 2008. (a)

WHO. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 2008. (b)

Wilson PWF, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation*. 2008; 118:124-30.

Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009; 24(7):1726-31.

Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE, Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:292-98.

Wu T, Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Cardiol*. 2003;7(4):199-200.

Wu Z, Cheng Y, Aung LHH, Li B. Association between Adiponectin Concentrations and Cardiovascular Disease in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e78485.

Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LHH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Metab Clin Exp*. 2014; 63:1157–66.

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762-69.

Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.

Yu YW, Qu XF, Li JJ, Song Y, Liu L, Xi NN, et al. The Relationship between Plasma Level of Adiponectin and Coronary Lesion Complexity in the Population of North-East China. *J Int Med Res*. 2009; 37: 1479 – 85.

Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000;148:209–14.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005; 366:1640-49.

Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lananç F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.

Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD, Anderson JL. Intermountain Heart Collaboration Study Group. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Car*. 2002; 39:632-37.

Zen V, Fuchs FD, Wainstein MV, Gonçalves SC, Biavatti K, Riedner CE, et al. Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery

disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(4):323-30.

Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin Levels and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Med Sci.* 2013;345(6):455–61. (b)

Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Xiang YB, Cai Q, et al. Visceral adiposity and risk of coronary heart disease in relatively lean Chinese adults. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2141–45. (a)

Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, Lam KSL, Xu A. Vascular effects of adiponectin:molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Science.* 2008; 114: 361–74.

Zornitzki T, Reshef N, Ayzenberg O, Cohen R, Gandelman G, Frystyk JJ, et al. High-molecular weight adiponectina is associated with coronary artery angiographic findings in Asian Indians. *Metabolism.* 2009;58:632-37.

Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero A, et al. Markers of Inflammation and Rapid Coronary Artery Disease Progression in Patients. *Circulation.* 2004;110:1747-53.

Zwaka TP, Homback V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103:1194-97.

Zwierzchowska A, Grabara M, Palica D, Zając A. BMI and BAI as Markers of Obesity in a Caucasian Population. *Obes Facts.* 2013;6:507–11.

ARTIGO 1

Efeito de mediadores de adiposidade corporal sobre a incidência de eventos cardiovasculares

Vanessa Zen, Sandra C Fuchs em nome dos co-investigadores do Estudo EROS.

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Autor para correspondência:

Sandra Costa Fuchs, M.D., Ph.D.

Faculdade de Medicina - UFRGS

Departamento de Medicina Social

Rua Ramiro Barcelos, 2600 4o. andar

90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51-21017621

Fax: +55 51-21018420

Email: scfuchs@terra.com.br

Conflito de interesse:

Nenhum

Origem do financiamento:

CAPES, FIPE do HCPA

RESUMO

Introdução: adiposidade corporal, especialmente adiposidade visceral, está associada com risco para doença arterial coronariana (DAC). *Lipid Accumulation Product* (LAP), *Visceral Adiposity Index* (VAI) e *Body Adiposity Index* (BAI), podem acrescentar valor prognóstico às medidas antropométricas.

Objetivo: avaliar o efeito da adiposidade corporal, através de LAP, BAI e VAI, circunferência da cintura, razão cintura quadril e índice de massa corporal, sobre a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE).

Métodos e resultados: foi conduzido estudo de coorte com 916 indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia eletiva, por suspeita de DAC, seguidos por até cinco anos. MACE foi definido como desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia. Índice de massa corporal, circunferência da cintura e razão cintura-quadril foram categorizados de acordo com valores estabelecidos. LAP, VAI e BAI foram avaliados como variáveis contínuas. Regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para estimação do risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Foram diagnosticados 75 casos de MACE. A maioria dos indivíduos foi do sexo masculino (56,1%) e com maior incidência de MACE (10,5%), versus 5,2%, entre as mulheres. Índices antropométricos não se associaram com ocorrência de MACE. O aumento de 10 unidades nos índices LAP (RR=1,02; IC95%: 1,0-1,04, p<0,001) e VAI (RR=1,51; IC95%: 1,22-1,79, p=0,03) foi independentemente associado com incidência de MACE. BAI não foi preditor de MACE nessa população (RR=1,25; IC95%: 0,75-2,07, p=0,4). Quando estratificado por idade, VAI foi preditor de MACE nos indivíduos com <60 anos (RR=1,36; IC95%: 1,15-1,62, p<0,001) e o LAP, naqueles com 60 anos ou mais (RR=1,06; IC95%: 1,01-1,12, p=0,03). Cerca de 12% do excesso de risco atribuído ao VAI foi mediado por hipertensão e 16% por diabetes mellitus. Juntos, responsáveis por 23,5% do excesso de risco.

Conclusão: Nosso estudo mostrou que VAI e LAP, mas não o BAI, foram preditores independentes da incidência de MACE. Parte do efeito do VAI e LAP foi mediado por hipertensão e diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A associação entre excesso de adiposidade corporal e risco cardiovascular está sedimentada,¹⁻³ seja através do marcador mais amplamente utilizado - índice de massa corporal (IMC) - como de índices de obesidade central.⁴⁻⁶ Contudo, categorias de IMC são relativamente insensíveis ao ganho de peso, podendo haver aumento substancial sem mudança de categoria. A insensibilidade do IMC é refletida na associação com risco de doença arterial coronariana (DAC),^{7,8} uma vez que dentro de uma mesma categoria de IMC há variação substancial no risco de DAC.⁷⁻⁸ Além disso, a gênese multifatorial da DAC, caracterizada por múltiplos preditores de risco,⁹ propicia a busca de novos indicadores que mensurem adiposidade e agreguem parâmetros metabólicos. Entre eles, *Lipid Accumulation Product* (LAP), *Body Adiposity Index* (BAI) e *Visceral Adiposity Index* (VAI), os quais estão associados à risco cardiovascular e incidência de eventos cardiovasculares maiores.¹⁰⁻¹² Índices criados através da agregação de indicadores parecem apresentar maior capacidade preditiva de DAC¹³ do que fatores de risco tradicionais.^{14,15} Algumas características desses novos marcadores são particularmente úteis para detectar condições específicas como disfunção do tecido adiposo visceral e incidência de diabetes mellitus – VAI^{12,16}, resistência à insulina e diabetes mellitus – LAP¹⁰ e composição corporal (BAI).^{11,17}

Mesmo obtendo-se benefício ao avaliar DAC sob o prisma de novos marcadores, hipertensão arterial e diabetes mellitus continuam sendo seus principais determinantes⁹ e deveriam fazer parte do modelo explanatório. A associação entre adiposidade corporal, fatores de risco tradicionais e DAC indica potencial papel mediador de pressão arterial, glicemia e colesterol sobre a incidência de DAC.^{2,18} Como o excesso de adiposidade usualmente precede a elevação da pressão arterial, glicemia e do colesterol, e esses fatores de risco carregam a maior parte do risco de DAC, o excesso de risco decorrente da presença desses fatores persiste a ser esclarecido. Assim, esse estudo avaliou o efeito de adiposidade corporal, através de LAP, BAI e VAI, circunferência da cintura, razão cintura quadril e índice de massa corporal, sobre a incidência de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em indivíduos submetidos à

cineangiocoronariografia eletiva. Estimou-se o quanto do efeito era decorrente da pressão arterial e nível de glicose, isoladamente e em conjunto.

MÉTODOS

Estudo de coorte, conduzido no período de 2007 a 2012, arrolou indivíduos, com 40 anos ou mais, de ambos os sexos, com suspeita de DAC, submetidos à cineangiocoronariografia eletiva, no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Entre os pacientes elegíveis, foram excluídos aqueles com cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia percutânea prévia, câncer, insuficiência renal crônica e pacientes incapacitados de prover informações ou permanecerem de pé para realizar antropometria. A incidência de eventos cardiovasculares foi investigada através de entrevista telefônica, revisão de prontuários hospitalares e registro de óbitos, no período de janeiro a maio de 2012. Os participantes arrolados assinaram termo de consentimento para participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Registro no. 154.285).

Características socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, fatores de risco cardiovasculares tradicionais e morbidade prévia foram investigados na linha de base, previamente ao procedimento, utilizando-se questionário padronizado, por profissionais treinados. Medidas antropométricas e aferição da pressão arterial foram realizadas no dia do arrolamento. As variáveis estudadas incluíram idade, categorizada em ≥ 60 e < 60 anos; consumo abusivo de bebidas alcoólicas (≥ 30 , entre os homens, e ≥ 15 g/dia de etanol entre as mulheres);¹⁹ tabagismo, calculado pelo número de maços de cigarros fumados/dia e duração do tabagismo, categorizado em ≥ 20 e < 20 pacotes/ano;²⁰ atividade física, determinada através do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, versão curta)²¹ e categorizada em atividade leve, moderada ou vigorosa. Aferiu-se pressão arterial de forma padronizada, utilizando-se monitor oscilométrico digital validado (OMRON-CP705), e a média de três aferições foi empregada na análise. Hipertensão arterial foi definida por

pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou uso de medicamentos anti-hipertensivos, se valores inferiores a esses.

Avaliação antropométrica foi realizada com o paciente vestindo roupas leves, sem calçados e a média de três aferições foi utilizada na análise. Peso e altura foram aferidos em balança com estadiômetro Filizola, modelo 110CH, com capacidade para 150 kg, precisão de 100g e 0,1cm. Circunferências foram aferidas com fita métrica inelástica, com precisão de um milímetro. Circunferência da cintura (CC) foi aferida no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca superior,²² circunferência do quadril (CQ) foi obtida pela circunferência máxima na altura dos trocânteres femorais.²² Índice de massa corporal [IMC= peso (kg)/altura(m²)] foi calculado e categorizado em < 25, 25-29 e ≥ 30 kg/m².²³ Circunferência da cintura maior ou igual a 102 cm, em homens, e 88 cm, em mulheres, foi considerada anormal.^{22,23} Razão cintura-quadril maior do que 1,0, para homens, e 0,85, para mulheres, foi considerada anormal.²³

Entre os índices não convencionais de adiposidade, aferiram-se LAP que incorpora parâmetro antropométrico de adiposidade central e medida laboratorial de lipídeos plasmáticos. Utilizaram-se as fórmulas: [CC (cm) – 65] x TG (mmol/L) para homens e [CC (cm) – 58] x TG (mmol/L) para mulheres e é analisado como variável contínua.¹⁰ BAI foi calculado segundo a fórmula : (CQ(cm)/Altura(m)^{1,5})-18,¹¹ enquanto VAI¹² foi calculada através de formulas específicas para homens [(CC/39,68 + 1,88 x IMC) x (TG/1,03) x (1,31/HDL-C)] e mulheres [(CC/36,58 + 1,89 x IMC) x (TG/0,81) x (1,52/HDL-C)], com ambos TG e HDL-C em mmol/L.

Coleta de sangue foi realizada, com paciente em jejum de 12 horas, para dosagens laboratoriais de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia em jejum, entre outras. O sangue foi centrifugado e o soro congelado a – 80 °C para as dosagens *a posteriori*. Caracterizou-se diabetes mellitus por glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou uso de medicações hipoglicemiantes.²⁴

Cineangiocoronariografia foi realizada através de acesso transfemoral, de acordo com a técnica de Seldinger, em equipamento Siemens – Axion Artis, por

hemodinamicistas experientes. O diagnóstico de lesão significativa foi estabelecido através de análise quantitativa dos vasos epicárdicos maiores - tronco, artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita - e em vasos secundários com diâmetro maior ou igual a dois milímetros. O desfecho primário foi MACE, definido como desfecho composto constituído por morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia. Esses parâmetros foram estabelecidos pela ordem hierárquica de eventos, nessa ordem, morte cardíaca, seguida por infarto do miocárdio e revascularização tardia e não por tempo até o evento. Assim o desfecho foi atribuído à morte cardíaca, mesmo que um infarto do miocárdio tivesse ocorrido. Revascularização percutânea e cirurgia de revascularização do miocárdio baseadas nos achados angiográficos do procedimento índice, não foram incluídas como revascularização tardia.

Análise estatística

As características dos indivíduos foram descritas utilizando-se médias e desvio padrão e porcentagem, sendo a significância estatística, nas análises bivariadas, determinada através de ANOVA e teste do qui-quadrado de Pearson, respectivamente. LAP, BAI e VAI foram analisados como variáveis contínuas. Associações entre os índices antropométricos e de adiposidade corporal foram analisadas através de regressão de Poisson, com variância robusta, para estimação do risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). A magnitude da associação entre os IMC, RCQ, CC, BAI, LAP, VAI e a ocorrência de MACE foi determinada pelo cálculo do RR não ajustado e ajustado para fatores de confusão. Esses foram identificados com base na literatura e acrescidos de variáveis detectadas na análise bivariada como potenciais confundidores, através de valor $P \leq 0,2$. Posteriormente, analisamos a mediação de fatores de risco tradicionais na relação entre LAP, VAI e incidência de MACE. A análise foi estratificada por idade em ≥ 60 anos e < 60 anos. Os mediadores foram adicionados ao modelo um a um e em combinação. Não foi encontrada interação entre as variáveis no teste realizado. O *percentage excess of risk mediated* (PERM) foi estimado: $PERM = [RR_{(ajustado\ para\ confundidores)} - RR_{(ajustado\ para\ confundidores\ e\ mediador)} / RR_{(ajustado\ para\ confundidores)} - 1] \times 100$.¹⁸ As

análises foram realizadas utilizando-se o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, versão 21.0, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

O estudo incluiu 916 indivíduos, acompanhados por até cinco anos após o arrolamento. As características dos pacientes de acordo com a ocorrência de MACE estão descritas na Tabela 1. Houve predominância do sexo masculino, sendo duas vezes maior a incidência de MACE, nesse grupo. A média de idade, bem como escolaridade, consumo de álcool e nível de atividade física não diferiram entre os indivíduos que desenvolveram e os que não desenvolveram MACE. Como esperado, incidência de MACE foi maior entre pacientes com hipertensão ou diabetes mellitus, altamente prevalentes na coorte. A média de LDL-colesterol e triglicérides foi maior em quem desenvolveu MACE.

Tabela 2 mostra que IMC, circunferências da cintura e quadril e BAI não se associaram com incidência de MACE, mas, por outro lado, os índices de adiposidade corporal LAP e VAI foram significativamente maiores nos pacientes com MACE. Um aumento de dez unidades no LAP e no VAI aumentou em 2% e 51%, respectivamente, o risco de MACE. Análise estratificada por idade mostrou associação de LAP com MACE apenas nos indivíduos com mais de 60 anos, enquanto para VAI, a associação foi estabelecida para os mais jovens, apresentando tendência entre os mais idosos.

Observa-se, na Tabela 3, que a associação entre VAI e incidência de MACE reduziu, mas permaneceu significativa, mesmo após inclusão de hipertensão e diabetes no modelo. O teste de interação não foi significativo entre VAI e hipertensão ou com diabetes. Tanto hipertensão quanto diabetes mellitus foram responsáveis por parte do efeito atribuído ao VAI. Cerca de 12% do excesso de risco atribuído ao VAI é mediado por hipertensão e 16% por diabetes mellitus. Em conjunto, são responsáveis por 24% do excesso de risco de DAC. Quanto ao LAP, verificou-se uma associação significativa com MACE, mas a inclusão da hipertensão

e diabetes mellitus no modelo, levou a perda de significância estatística, permanecendo apenas como tendência.

Análise estratificada por idade permitiu explorar as associações entre VAI, LAP e MACE e a mediação decorrente de hipertensão e diabetes (Tabela 4). O índice VAI manteve-se fortemente associado com a ocorrência de MACE em pacientes com menos de 60 anos, mesmo após a inclusão dos mediadores no modelo, verificando-se que, 35% do excesso de risco atribuído ao VAI foi mediado por hipertensão e diabetes mellitus. Nos pacientes com 60 anos ou mais, a significância estatística inicial era e persistiu limítrofe. O LAP, por outro lado, associou-se com incidência de MACE nos indivíduos com 60 anos ou mais, contudo o efeito mediador foi detectado apenas para hipertensão.

DISCUSSÃO

Esse estudo de coorte identificou associação entre dois índices de adiposidade LAP e VAI e incidência de MACE em indivíduos submetidos à cineangiocoronariografia eletiva. Por outro lado, índices antropométricos tradicionalmente utilizados para identificar obesidade geral e central - IMC, CC e RCQ - não se associaram com incidência de MACE, assim como BAI. Adicionalmente, análise estratificada por idade caracterizou associação independente de LAP com MACE entre indivíduos mais velhos, enquanto o VAI manteve-se associado entre os mais jovens. Além de caracterizar a presença de modificação de efeito devido a idade, verificou-se o efeito mediador de hipertensão e diabetes. Observou-se que cerca de um quarto do efeito do VAI foi mediado por hipertensão e diabetes mellitus na amostra total e um terço do efeito no estrato de pacientes com menos de 60 anos. Em relação ao LAP, a tendência a associação, observada na amostra total, tornou-se significativa apenas no estrato de indivíduos mais velhos, sendo que hipertensão exerceu efeito mediador, modesto, mas mediação não foi observada para diabetes mellitus.

Os resultados observados para as associações entre índices de adiposidade e eventos cardiovasculares são consistentes com estudos prévios.^{12,25} Associações independentes de VAI com componentes de síndrome metabólica, doença arterial coronariana, acidente isquêmico transitório e acidente vascular isquêmico foi caracterizada em coorte proveniente da atenção primária a saúde. Por outro lado, não foi observada associação com IMC e CC e outros fatores de risco clássicos.¹²

Em outro estudo de coorte, utilizando metodologia muito semelhante para documentar um desfecho composto de eventos coronarianos, acidente vascular cerebral ou morte cerebrovascular, identificou-se associação com VAI. Caracterizou-se que aumento de 1 desvio padrão no VAI resultou em aumento de 18 a 27% no risco de CVD, independente de idade. Contudo, o controle adicional de outros fatores de risco levou a manutenção de significância estatística apenas entre as mulheres.²⁶ Em conjunto, os dois estudos prévios e o presente estudo fortalecem a ideia de que VAI acrescenta informação para predição de eventos cardiovasculares.

Associação do LAP com mortalidade total foi analisada entre pacientes referidos para avaliação cardiovascular.²⁵ LAP foi preditor independente de mortalidade, sendo mais forte a associação entre pacientes sem diabetes mellitus, homens com menos de 50 anos e em mulheres. Contudo, a associação não foi consistente em pacientes sem diabetes mellitus. Diferentemente, nesse estudo, diabetes foi mediador da associação entre LAP e MACE em indivíduos com 60 anos para os quais havia suspeita de DAC.

BAI, criado para ser uma medida direta do percentual de gordura corporal, não se associou com incidência de MACE nesse estudo. Esse resultado é consistente com outros estudos que não detectaram sua superioridade para estimar gordura corporal, em relação ao IMC,^{27,28} bem como preditor de DCV e mortalidade cardiovascular.¹⁷

Em conjunto, esses achados indicam que índices de adiposidade, que combinam medidas antropométricas e metabólicas, acrescentam poder preditivo na identificação de risco cardiovascular, pois refletem indiretamente produção de adipocinas e ácidos graxos livres no plasma, que não são identificados por IMC, CC

ou triglicerídeos. Diversos mecanismos ligando adiposidade corporal e excesso de peso à doença cardiovascular têm sido propostos nas últimas décadas.^{29,30} Contudo, talvez o mais consistente seja o reconhecimento do tecido adiposo como órgão endócrino, liberando citocinas pró-inflamatórias e contribuindo para o estado de inflamação sistêmica, que por si estimula o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes.²⁹⁻³¹ Diferentemente de outros estudos que testaram associações, buscou-se quantificar o efeito mediador de hipertensão e diabetes sobre a incidência de doença arterial coronariana.^{18,32} Esses mediadores explicaram parcialmente o efeito dos índices de adiposidade, reforçando o papel da disfunção do tecido adiposo associado à doença cardiovascular.³³

Esse estudo apresenta algumas limitações que merecem ser mencionadas. A coorte incluiu pacientes em risco para DAC, visto que foram submetidos a procedimento invasivo por suspeita de DAC, tendo predominantemente angina estável e alta prevalência de fatores de risco cardiovascular. Em uma população com alta prevalência de obesidade, essa não possui poder explanatório suficiente para obter significância estatística. Assim, obesidade, avaliada por índices antropométricos simples, obteve desempenho inferior ao de índices com medidas metabólicas e antropométricas agregadas. Ainda, por ser uma coorte de pacientes em investigação mais avançada para DAC, os resultados não devem ser extrapolados para população geral, de baixo risco.

Por outro lado, os resultados sugerem que VAI, marcador de disfunção do tecido adiposo visceral, e LAP, marcador de acúmulo de gordura corporal, podem ser úteis na predição de eventos cardiovasculares, particularmente entre aqueles com alta prevalência de fatores de risco, para os quais os índices antropométricos isolados parecem não ser suficientes. Os índices utilizam a combinação de parâmetros metabólicos e antropométricos comumente utilizados na prática clínica, sendo de fácil aplicabilidade e baixo custo, podendo ser ferramentas para identificação de disfunção do tecido adiposo e úteis na avaliação do risco cardiometabólico associado à obesidade visceral. O VAI pode refletir, indiretamente, fatores de risco não clássicos, como produção de adipocitoquinas alterada, aumento da atividade lipolítica e de ácidos graxos livres no plasma. No

entanto, mais estudos avaliando o poder prognóstico de eventos cardiovasculares são necessários a fim de confirmar os achados e esclarecer a relação desses índices com a idade.

REFERÊNCIAS

- 1- Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:605 – 15.
- 2- Wilson PWF, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation.* 2008; 118:124-30.
- 3- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983;67:968 – 77.
- 4- Hoefle G, Saely Ch, Benzer W, Benzer W, Marte T, Langer P, et al. Impact of total and central obesity on vascular mortality in patients undergoing coronary angiography. *Int J Obes.* 2005; 29:785-91.
- 5- Dhaliwal SS, Welborn TA, Goh LGH, Howat PA. Obesity as Assessed by Body Adiposity Index and Multivariable Cardiovascular Disease Risk. *PLoS ONE.* 2014; 9(4):e94560.
- 6- Sabah KMN, Chowdhury AW, Khan HILR, Hasan ATMH, Haque S, Ali S, et al. Body mass index and waist/height ratio for prediction of severity of coronary artery disease. *BMC Res Notes.* 2014, 7:246.
- 7- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1617–24.
- 8- Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the

Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease Role of “Normal Weight Central Obesity”. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:553–60.

- 9- Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H, et al. Temporal Trends in the Population Attributable Risk for Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2014; 130:820-28.
- 10- Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005; 5:26.
- 11- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NGet al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 May; 19(5): 1083–89.
- 12- Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33: 920–22.
- 13- Zen V, Fuchs FD, Wainstein MV, Gonçalves SC, Biavatti K, Riedner CE, et al. Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012;2(4):323-30.
- 14- Gus M, Cichelero FT, Moreira CM, Escobar GF, Moreira LB, Wiehe M, et al. Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: an estimation from a Brazilian population-based cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Jan;19(1):15-9.
- 15- Marcadenti A, Fuchs SC, Moreira LB, Wiehe M, Gus M, Fuchs FD. Accuracy of anthropometric indexes of obesity to predict diabetes mellitus type 2 among men and women with hypertension. *Am J Hypertens*. 2011 Feb;24(2):175-80.

- 16- Bozorgmanesh M, Hadaegh F, Azizi F. Predictive performance of the visceral adiposity index for a visceral adiposity-related risk: type 2 diabetes. *Lipids Health Dis.* 2011;10: 88.
- 17- Dhaliwal SS, Welborn TA, Goh LG, Howat PA. Obesity as assessed by body index and multivariable cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2014 Apr 8; 9(4): e94560.
- 18- Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *Lancet.* 2014; 383: 970–83.
- 19- Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S, Fuchs SC and Victora CG. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol.* 1996; 57: 253-59.
- 20- Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC. Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. *Addiction.* 2001;6(11):1653-61.
- 21- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF and Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 1381-95.
- 22- Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes.* 2003;27:341-46.
- 23- World Health Organization. Consultation on Obesity. Obesity : preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series; 894, Geneva, Switzerland, 1999.

- 24- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(Suppl 1):S12-S54.
- 25- Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hoogwerf BJ. The Lipid Accumulation Product and All-cause Mortality in Patients at High Cardiovascular Risk: A PreCIS Database Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(9):1836-44.
- 26- Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidon Prof AF. Prognostic significance of the complex “Visceral adiposity index” vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Mar; 7 (11):20.
- 27- Barreira TV, Harrington DM, Staiano AE, Heymsfield SB, Katzmarzyk PT. Body Adiposity Index, Body Mass Index and Body Fat in White and Black Adults. *JAMA* 2011 Aug 30;6(8): 828–30.
- 28- Freedman DS, Thornton JC, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB, Wang J, Pierson RN Jr, et al. The body adiposity index (hip circumference ÷ height(1.5)) is not a more accurate measure of adiposity than is BMI, waist circumference, or hip circumference. *Obesity*. 2012 Dec;20(12): 2438-44.
- 29- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875-80.
- 30- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014, 56: 369-81.
- 31- Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cell Microbiol*. 2014; 16(10): 1484–92.
- 32- Lu Y, Hajifathalian K, Rimm EB, Ezzati M, Danaeie G. Mediators of the Effect of Body Mass Index on Coronary Heart Disease. Decomposing Direct and Indirect Effects. *Epidemiology*. 2015;26: 153–62.

33- Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galuzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis.* 2011; 10:183.

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com a ocorrência de MACE [n (%) ou média ± DP].

	N (%)	MACE*		Valor P
		Sim	Não	
Sexo				0,004
Masculino	514 (56,1)	54 (10,5)	460 (89,5)	
Feminino	402 (43,9)	21 (5,2)	381 (94,8)	
Idade (anos)				0,2
≥60	469 (51,2)	415 (92,8)	32 (7,2)	
<60	447 (48,8)	426 (90,8)	43 (9,0)	
Escolaridade (anos)				0,2
≥12	72 (7,9)	3 (4,2)	69 (95,8)	
<12	844 (92,1)	72 (8,5)	772 (91,5)	
Consumo de bebidas alcoólicas				0,08
Abuso	74 (8,1)	1 (1,4)	73 (98,6)	
Social	322 (35,1)	28 (8,7)	294 (91,3)	
Abstêmio	520 (56,8)	46 (8,8)	474 (91,2)	
Tabagismo (maços/ano)				0,05
≥20	323 (35,3)	289 (89,5)	34 (10,5)	
<20	591 (64,7)	551 (93,2)	40 (6,8)	
IPAQ				0,1
Leve	665 (72,6)	53 (8,0)	612 (92,0)	
Moderada	244 (26,7)	20 (8,2)	224 (91,8)	
Vigorosa	7 (0,7)	2 (28,6)	5 (71,4)	
Hipertensão				0,001
Sim	550 (60,0)	58 (10,5)	492 (89,5)	
Não	366 (40,0)	17 (4,6)	349 (95,4)	
Diabetes Mellitus				0,05
Sim	211 (23,0)	24 (11,4)	187 (88,6)	
Não	705 (77,0)	51 (7,2)	654 (92,8)	
Colesterol total (mg/dL)		178,1 ± 48,7	171,7 ± 44,4	0,2
HDL-colesterol (mg/dL)		41,8 ± 10,1	42,6 ± 11,5	0,5
LDL-colesterol (mg/dL)		62,3 ± 55,9	41,1 ± 57,5	0,002
Triglicerídeos (mg/dL)		177,7 ± 147,4	135,0 ± 99,7	0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)		28,7 ± 5,4	28,6 ± 4,8	0,8
Circunferência da cintura (cm)		96,4 ± 13,7	96,4 ± 11,3	0,9
Razão cintura-quadril		0,98 ± 0,07	0,96 ± 0,08	0,2
LAP		71,9 ± 71,1	54,7 ± 52,5	0,009
BAI		29,7 ± 6,3	30,5 ± 5,9	0,3
VAI		7,2 ± 8,4	5,4 ± 4,1	0,002

*MACE: morte cardíaca, infarto do miocárdio e revascularização tardia

IPAQ – International Physical Activity Questionnaire, BAI – Body Adiposity Index, LAP – Lipid Accumulation Product, VAI – Visceral Adiposity Index

Tabela 2. Risco relativo dos índices antropométricos e de adiposidade corporal para ocorrência de MACE, estratificado por idade.

	População total		<60 anos		≥60 anos	
	RR (IC95%)*	Valor P	RR (IC95%)*	Valor P	RR (IC95%)*	Valor P
Índice de massa corporal (kg/m ²)		0,1		0,1		0,7
≥30,0	0,82 (0,42-1,60)		0,87 (0,34-2,21)		0,86 (0,32-2,30)	
25,0-29,9	1,40 (0,79-2,40)		1,75 (0,79-3,88)		1,18 (0,52-2,63)	
<25,0	1		1		1	
Circunferência da cintura (cm)		0,8		0,9		0,9
≥102H/88M	1,04 (0,67-1,62)		1,03 (0,58-1,85)		0,99 (0,50-1,94)	
<102H/88M	1		1		1	
Razão Cintura-Quadril		0,6		0,3		0,1
≥1,0 (H)/ ≥0,85 (M)	0,89 (0,57-1,40)		1,35 (0,76-2,41)		0,55 (0,27-1,11)	
<1,0 (H)/ <0,85 (M)			1		1	
BAI **	1,25 (0,75-2,07)	0,4	1,01 (0,48-2,71)	0,8	1,46 (0,68-3,13)	0,3
LAP**	1,02 (1,0-1,04)	0,03	1,01 (0,99-1,03)	0,3	1,06 (1,01-1,12)	0,03
VAI**	1,51 (1,22-1,79)	<0,001	1,48 (1,26-1,73)	<0,001	1,88 (0,99-3,60)	0,05

*análise ajustada para sexo, tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física e LDL-colesterol

** para aumento de cada 10 unidades

BAI – Body Adiposity Index, LAP – Lipid Accumulation Product, VAI – Visceral Adiposity Index

Tabela 3. Risco relativo e excesso de risco dos índices de adiposidade corporal mediado por diferentes fatores de risco.

	RR (IC95%)*	Valor P	Percentage of Excess Risk Mediated
VAI**	1,51 (1,22-1,79)	<0,001	-
VAI + HAS	1,45 (1,22-1,72)	<0,001	11,8
VAI + DM	1,43 (1,20-1,73)	<0,001	15,7
VAI + HAS + DM	1,39 (1,16-1,66)	<0,001	23,5
LAP**	1,02 (1,00-1,04)	0,03	-
LAP + HAS	1,02 (1,00-1,04)	0,07	0
LAP + DM	1,02 (1,00-1,04)	0,1	0
LAP + HAS + DM	1,02 (0,99-1,04)	0,1	0

* para aumento de cada 10 unidades

** ajustada para sexo, tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física e LDL-colesterol

Tabela 4. Risco relativo e excesso de risco dos índices de adiposidade corporal mediado por diferentes fatores de risco, estratificado por idade.

	<60 anos			≥60 anos		
	RR (IC95%)	Valor P	Percentage of Excess Risk Mediated	RR (IC95%)	Valor P	Percentage of Excess Risk Mediated
VAI*#	1,48 (1,26-1,73)	<0,001	-	1,88 (0,99-3,60)	0,05	-
VAI + DM	1,35 (1,14-1,58)	<0,001	27,1	1,80 (0,95-3,46)	0,07	9,09
VAI + HAS	1,42 (1,20-1,67)	<0,001	12,5	1,90 (0,99-3,60)	0,05	-2,27
VAI + HAS + DM	1,31 (1,11-1,54)	<0,001	35,4	1,80 (0,95-3,42)	0,07	9,09
LAP*#	1,02 (0,99-1,04)	0,1	-	1,06 (1,01-1,12)	0,02	-
LAP + DM	1,01 (0,98-1,03)	0,5	50,0	1,06 (1,01-1,12)	0,02	0
LAP + HAS	1,01 (0,99-1,03)	0,2	50,0	1,05 (1,00-1,12)	0,04	16,67
LAP + HAS + DM	1,00 (0,98-1,03)	0,7	100,0	1,05 (1,00-1,12)	0,04	16,67

* ajustada para sexo, tabagismo, consumo de álcool, nível de atividade física e LDL-colesterol

** ajustado para fatores de confusão e mediador

para aumento de 10 unidades

ARTIGO 2

Adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus são preditores de doença multiarterial em mulheres

Vanessa Zen, Sandra C Fuchs em nome dos co-investigadores do Estudo EROS.

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Autor para correspondência:

Sandra Costa Fuchs, M.D., Ph.D.

Faculdade de Medicina - UFRGS

Departamento de Medicina Social

Rua Ramiro Barcelos, 2600 4o. andar

90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

Phone: +55 51-21017621

Fax: +55 51-21018420

Email: scfuchs@terra.com.br

Conflito de interesse:

Nenhum

Origem do financiamento:

CAPES, FIPE do HCPA

RESUMO

Introdução: Níveis elevados de adiponectina são associados com menor risco de Doença Arterial Coronariana (DAC) e diabetes mellitus. Este é fator de risco importante para DAC. O objetivo do estudo foi verificar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com doença multiarterial.

Métodos e resultados: conduzimos um estudo caso-controle, com 384 mulheres submetidas à cineangiocoronariografia eletiva por suspeita de DAC. Doença multiarterial foi definida, por lesão significativa em duas ou mais artérias coronárias, lesão significativa em apenas uma artéria, e controles, aqueles livres de lesão significativa (<50%) nas artérias coronárias. Adiponectina de alto peso molecular foi avaliada em tercís. Entre os casos, 61 mulheres tinham doença multiarterial, 68 doença em uma artéria e 255 controles. Regressão logística multinomial foi utilizada para estimar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com doença multiarterial. Doença multiarterial foi fortemente associada com o segundo tercil de adiponectina de alto peso molecular (OR= 2,80 IC95%:1,37-5,69, P=0,005), mas não com o terceiro tercil (OR= 1,13 IC95%: 0,51-2,51, P=0,8). O efeito foi independente de fatores socioeconômicos, de estilo de vida, de HDL-colesterol, hipertensão arterial e diabetes mellitus (OR= 2,56 IC95%: 1,19-5,49, P= 0,02). Análise estratificada por status de diabetes mellitus, mostrou que o segundo tercil de adiponectina de alto peso molecular foi preditora de doença multiarterial apenas nas mulheres com diabetes (OR= 3,98; IC95% 1,46-10,86, P=0,007), mas não o terceiro tercil. Diabetes mellitus foi preditora independente de DAC em uma artéria (OR= 1,96; IC95%: 1,01-3,79, P=0,046) e de doença multiarterial (OR= 2,41; IC95%: 1,26-4,64, P=0,008).

Conclusão: adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus foram preditores independentes de doença multiarterial em mulheres. Adiponectina foi independentemente associada com doença multiarterial em mulheres com diabetes mellitus, mas não nas que não apresentaram a doença. Pode ser uma medida útil em pacientes diabéticos de alto risco.

INTRODUÇÃO

Fatores de risco para Doença Arterial Coronariana (DAC) foram estabelecidos ao longo das últimas décadas, entre eles, diabetes mellitus ^{1,2}, hipertensão arterial ¹, tabagismo ³, excesso de adiposidade ⁴ e dislipidemia. ¹ Além desses fatores de risco tradicionais, diversos marcadores foram avaliados como preditores de risco para doença arterial coronariana ou como fatores prognósticos entre indivíduos com doença estabelecida. Proteína-C reativa (PCR), adiponectina, interleucinas estão entre esses marcadores por apresentarem atividade pró- ou anti-inflamatórias e aterogênicas. ^{5,6}

A prevalência elevada de obesidade e o reconhecido papel secretor do tecido adiposo tornaram a adiponectina alvo de investigações mecanísticas, uma vez que é proteína secretada pelos adipócitos, exibe funções anti-aterogênicas, anti-inflamatórias e pró-insulínicas e atua no metabolismo de lipídeos. ^{7,8} Além disso, adiponectina exerce papel na homeostase da glicose, atuando como sensibilizador da insulina através da oxidação dos ácidos graxos e inibição da produção hepática de glicose. ⁹

Contudo, a relação da adiponectina com desfechos clínicos é complexa. Níveis reduzidos de adiponectina são frequentemente encontrados em indivíduos obesos, especialmente com excesso de gordura visceral ^{8,10}, o que explica, em parte, os menores níveis de adiponectina encontrados em indivíduos com diabetes mellitus. ¹¹ Metanálises avaliando associação entre adiponectina e risco de DAC apresentaram resultados positivos ¹², não significativos ^{13, 14} ou inversos. ¹⁵ Contudo, os artigos incluídos nas metanálises envolveram avaliação de adiponectina total, enquanto a isoforma de alto peso molecular é a metabolicamente ativa e exerce maior efeito sobre metabolismo da glicose e saúde cardiovascular. ^{9,16}

Alterações nos níveis de adiponectina de alto peso molecular podem refletir disfunção metabólica, mas se a alteração pode prever DAC, ou ainda, se é dependente de outros fatores de risco, como diabetes mellitus, permanece a ser esclarecido. O poder preditivo de baixos níveis de adiponectina ainda não está claro

^{12,13,17} e a associação de níveis elevados com risco e prognóstico para DAC caracteriza a complexidade e a elucidação insuficiente dos mecanismos sugeridos. Ainda, a influência da doença de base, como diabetes mellitus, nessa relação, deve ser considerada, visto que parte do efeito da adiponectina parece ser mediada por fatores relacionados ao metabolismo da glicose e dos lipídeos.¹⁸

Pacientes com diabetes mellitus tem maior risco de desenvolver DAC, comparativamente aos sem diabetes,¹⁹ que tende a ser mais complexa, acometendo vasos de menor calibre, calcificados e envolvendo múltiplas artérias.²⁰ Ainda, mais frequentemente são alvo de revascularização em adição ao tratamento medicamentoso.²¹ Entretanto, estratégias de intervenção nesses pacientes devem levar em consideração não apenas a lesão aterosclerótica, mas a história médica do paciente²². Resistência à insulina, frequentemente leva à hiperinsulinemia, que causa diversas anormalidades, incluindo elevação dos níveis de triglicérides, diminuição do HDL-colesterol, aumento da resistência vascular e hipertensão.²³ Adiponectina e diabetes mellitus apresentam relação inversa,²⁴ mas os mecanismos envolvidos ainda não foram completamente esclarecidos, principalmente no que diz respeito à adiponectina de alto peso molecular. O objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com doença multiarterial em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia eletiva.

MÉTODOS

Estudo de casos e controles incluiu 384 mulheres, com 40 anos ou mais, sintomas de doença cardiovascular e indicação de cineangiocoronariografia em caráter eletivo, arrolados de maio de 2007 a dezembro de 2012, no Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Entre os pacientes elegíveis, foram excluídas pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia percutânea prévia, câncer, insuficiência renal crônica e pacientes incapacitados de responder ao questionário e de realizar as medidas

antropométricas. Definiram-se como casos os pacientes com doença arterial coronariana significativa em uma artéria e em duas ou mais artérias. Controles foram considerados os pacientes livres de doença arterial coronariana significativa na cineangiocoronariografia. Os participantes arrolados assinaram termo de consentimento para participação no estudo, o qual foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Registro no. 154.285).

Características socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, fatores de risco cardiovasculares tradicionais e morbidade prévia foram investigados na linha de base, previamente ao procedimento, utilizando-se questionário padronizado, por profissionais treinados. Avaliação incluiu medidas antropométricas, aferição da pressão arterial e dosagens laboratoriais. As variáveis estudadas incluíram idade, categorizada em ≥ 60 e < 60 anos; consumo abusivo de bebidas alcoólicas (≥ 30 , entre os homens, e ≥ 15 g/dia de etanol entre as mulheres);(25) tabagismo foi definido de acordo com status atual; atividade física, determinada através do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, versão curta)(26) e categorizada em atividade leve, moderada ou vigorosa. Aferiu-se pressão arterial de forma padronizada, utilizando-se monitor oscilométrico digital validado (OMRON-CP705), e a média de três aferições foi empregada na análise. Hipertensão arterial foi definida por pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou uso de medicamentos anti-hipertensivos, se valores inferiores a esses.

Avaliação antropométrica foi realizada com o paciente vestindo roupas leves, sem calçados e a média de três aferições foi utilizada na análise. Peso e altura foram aferidos em balança com estadiômetro Filizola, modelo 110CH, com capacidade para 150 kg, precisão de 100g e 0,1cm. Circunferências foram aferidas com fita métrica inelástica, com precisão de um milímetro. Circunferência da cintura (CC) foi aferida no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca superior,(27) circunferência do quadril (CQ) foi obtida pela circunferência máxima na altura dos trocânteres femorais.(27) Índice de massa corporal [IMC= peso (kg)/altura(m²)] foi calculado e categorizado em < 25 , 25-29 e ≥ 30 kg/m².(19) Circunferência da cintura maior ou igual a 102 cm, em homens, e 88 cm, em

mulheres, foi considerada anormal.(27,28) Razão cintura-quadril maior do que 1,0, para homens, e 0,85, para mulheres, foi considerada anormal.(28)

Pressão arterial foi aferida através de aparelho digital validado (OMRON-CP705), com o paciente em posição sentada e foi utilizada a média de três aferições. Hipertensão arterial foi definida por pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg, pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg ou valores inferiores a esses em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Coleta de sangue foi realizada, com paciente em jejum de 12 horas, para dosagens laboratoriais de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia em jejum, entre outras. O sangue foi centrifugado e o soro congelado a -80°C para as dosagens *a posteriori*. Caracterizou-se diabetes mellitus por glicemia de jejum maior ou igual a 126mg/dl ou uso de medicações hipoglicemiantes ou hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$.(29)

Cineangiocoronariografia foi realizada através de acesso transfemoral, de acordo com a técnica de Seldinger, em equipamento Siemens – Axion Artis, por hemodinamicistas experientes. O diagnóstico de lesão significativa foi estabelecido através de análise quantitativa dos vasos epicárdicos maiores - tronco, artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita - e em vasos secundários com diâmetro maior ou igual a três milímetros. O desfecho primário foi doença multiarterial, caracterizado pela presença de lesão significativa estabelecida através de análise quantitativa dos vasos epicárdicos maiores, quando percentual de estenose atingisse 50%. Doença arterial coronariana foi definida, segundo avaliação feita por médicos hemodinamicistas independentes, em doença em uma artéria ou multiarterial (duas ou mais artérias).

Proteína-C reativa ultrasensível (PCRus) foi categorizada em <3 mg/l e ≥ 3 mg/l (30). Adiponectina de alto peso molecular foi quantificada por *ELISA kit 96-well plate*, EZHMWA-64K (Millipore, Billerica, MA), em duplicata, com limite mínimo de detecção de 0,5 ng/mL. O coeficiente de variação intra-insaio de 0,97- 3,41%,

com valores variando de 5,95 a 65,33 ng/mL e o coeficiente inter-insaio de 3,01 - 9,10%, com valores de 13,33 a 61,50 ng/mL.

Análise estatística

Compararam-se as características de casos e controles através de médias e desvio padrão ou porcentagem, utilizando-se ANOVA e teste do qui-quadrado de Pearson, respectivamente. Dada a ausência de um ponto de corte para adiponectina de alto peso molecular, categorizou-se a variável em tercís. Os fatores de risco para doença multiarterial foram agrupados em níveis hierarquizados, a partir dos preditores de doença arterial coronariana (Figura 1). As variáveis foram incluídas no modelo acordo com o nível hierárquico e sua significância na análise não ajustada. No nível 1, incluíram-se variáveis demográfica (idade) e socioeconômica (escolaridade); no nível 2, características de estilo de vida (consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, atividade física) e variáveis antropométricas (índice de massa corporal e razão cintura-quadril); no nível 3, marcadores laboratoriais (níveis de colesterol total, HDL-colesterol, proteína-C reativa ultrasensível (PCRus) e adiponectina de alto peso molecular e, finalmente, no nível 4, hipertensão arterial e diabetes mellitus. Ainda, foi realizada uma análise estratificada por diabetes mellitus foi para verificar a associação entre adiponectina de alto peso molecular e doença multiarterial, de acordo com essa condição. As associações foram avaliadas através de regressão logística multinomial, sendo a magnitude da associação determinada pelo cálculo da odds ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Fatores de confusão foram selecionados através de variáveis identificadas na literatura e que na análise bivariada associaram-se com o desfecho, sendo aceito valor $P \leq 0,2$. As análises foram realizadas utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, versão 21.0, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Características dos casos e controles estão descritas na Tabela 1. Entre 384 mulheres avaliadas, 255 não apresentavam lesões significativas nas artérias

coronárias, 68 casos tinham apenas uma artéria acometida e 61 casos tinham doença multiarterial. Observa-se que os controles eram mais jovens do que os casos, particularmente do que os pacientes com doença multiarterial. Não houve associação de IMC e RCQ com doença multiarterial. HDL-colesterol associou-se inversamente com doença multiarterial. Associação de hipertensão com doença multiarterial apresentou apenas tendência a associação, enquanto houve associação forte com diabetes mellitus, sendo que 42,6% dos casos com doença multiarterial tinham diabetes mellitus, comparativamente a 20,4%, dos controles. Não houve associação entre proteína-C reativa ultrasensível e doença multiarterial. Em relação à adiponectina, mais da metade (54%) das mulheres com doença multiarterial apresentava níveis de adiponectina no segundo tercil, comparativamente a um terço dos controles.

A Tabela 2 apresenta características associadas com doença multiarterial de acordo com o modelo hierarquizado. Fatores como idade, escolaridade, tabagismo, adiposidade corporal e hipertensão arterial não se associaram com doença multiarterial na análise não ajustada. Consumo de bebidas alcoólicas se associou inversamente e entre as variáveis metabólicas, colesterol total e HDL-colesterol apresentaram tendência a associação. Adiponectina associou-se com doença multiarterial, decorrente da associação observada no segundo tercil, mas não com o terceiro tercil. Diabetes mellitus, por outro lado, aproximadamente, dobrou o risco para acometimento significativo de uma artéria e triplicou na presença de duas ou mais artérias afetadas.

Análise multivariada, apresentada na Tabela 3, mostra que Adiponectina de alto peso molecular foi preditora de doença multiarterial, independente de fatores de confusão. O risco de doença multiarterial foi significativamente maior para mulheres no segundo tercil de adiponectina de alto peso molecular, não sendo o mesmo efeito observado em relação ao terceiro tercil e tão pouco naquelas mulheres com apenas uma artéria comprometida. O efeito da adiponectina nas mulheres com doença multiarterial foi independente de fatores socioeconômicos, de estilo de vida, de HDL-colesterol, hipertensão arterial e diabetes mellitus.

Associação de diabetes mellitus com doença multiarterial está apresentada na Tabela 3. Observa-se associação forte e independente de diabetes mellitus com doença multiarterial em todos os modelos, mesmo controlando-se para adiponectina de alto peso molecular. A associação se manteve significativa mesmo nas mulheres com apenas uma artéria comprometida, mas foi mais forte naquelas com duas ou mais artérias, aumentando o risco de doença multiarterial em, aproximadamente, duas vezes e meia.

Foi realizada uma subanálise de acordo com a presença de diabetes mellitus, que revelou associação da adiponectina de alto peso molecular com doença multiarterial em mulheres com diabetes, apresentando um risco, aproximadamente, quatro vezes maior para aquelas no segundo tercil, em relação ao primeiro (OR= 3,98; IC95%: 1,46-10,86; P=0,007), mas não naquelas sem diabetes mellitus (OR= 1,57; IC95%: 0,41-6,03; P=0,5).

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus são preditores independentes de doença multiarterial, em pacientes com suspeita de DAC. A associação de adiponectina de alto peso molecular com doença multiarterial foi independente de fatores de risco, IMC, RCQ, HDL-colesterol, hipertensão arterial e diabetes mellitus, entre outros. Porém, em subanálise, verificou-se que a associação da adiponectina de alto peso molecular com doença multiarterial foi significativa apenas nas mulheres com diabetes mellitus. Já diabetes mellitus foi preditora de DAC em uma ou mais artérias, independente dos fatores de risco citados e dos níveis de adiponectina. Fatores de risco clássicos para DAC, como tabagismo, obesidade, hipertensão e dislipidemia não se associaram com doença multiarterial no nosso estudo, o que pode decorrer da coorte não encontrar-se em estágios iniciais. Os pacientes provavelmente já foram alvo de orientações para mudanças de estilo de vida.

Estudos experimentais, em animais e *in vitro*, têm mostrado que adiponectina afeta beneficemente rotas envolvidas no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.^{31,32} Em seres humanos, estudos epidemiológicos têm mostrado menores níveis de adiponectina associados com maior risco de DAC^{19,33} e com sua extensão naqueles com doença estabelecida^{34,35}. Porém, estudos prospectivos analisados em metanálises têm apresentado resultados inconsistentes entre associação da adiponectina com DAC.^{14,15,17,36} Associação essa que pode ser decorrente de outros fatores de risco.¹⁹ O uso da adiponectina de alto peso molecular como biomarcador para predizer doença multiarterial, não foi suficientemente testada.³⁴ No presente estudo encontramos o segundo tercil de adiponectina de alto peso molecular associado com doença multiarterial, independente de idade, escolaridade, consumo de bebidas alcoólicas, nível de atividade física, obesidade, HDL-colesterol, diabetes mellitus e hipertensão arterial. O resultado desse estudo contrasta com o encontrado por Matsuda e cols., que mostrou associação inversa e independente para doença multiarterial, em pacientes submetidos à tomografia computadorizada. Porém a combinação de níveis elevados de fatores de risco e níveis baixos de adiponectina foi significativamente superior para predizer doença multiarterial, do que adiponectina isoladamente.³⁴ Níveis plasmáticos maiores que a mediana de adiponectina foram marcadores de pior prognóstico em estudo com pacientes de alto risco para DAC. Contudo, na análise multivariada a associação perdeu a significância não confirmando adiponectina como preditora de desfechos cardiovasculares.³⁷ Não encontramos nenhuma associação do maior tercil de adiponectina de alto peso molecular associado com doença multiarterial. No entanto, resultados nesse sentido têm sido verificados em outros estudos, que não encontraram associação ou ainda encontraram uma associação direta entre adiponectina e risco para DAC.³⁷⁻³⁹ Metanálise recentemente publicada não detectou associação protetora entre níveis elevados de adiponectina e DAC. Maiores níveis de adiponectina possam estar associados com maior risco de DAC e eventos cardiovasculares.⁴⁰ O mecanismo desses achados controversos sobre adiponectina, DAC e mortalidade não está claro e as evidências são escassas.⁴⁰

Níveis aumentados de adiponectina são positivamente correlacionados com sensibilidade à insulina e HDL-colesterol.⁹ É sugerido que, em mulheres, o efeito protetor da adiponectina sobre o sistema cardiovascular, possa ser explicado por mecanismos intermediários, como do HDL-colesterol, já que adiponectina está associada com transporte reverso de lipoproteínas e da sensibilidade à insulina, através da oxidação de ácidos graxos e inibição da produção hepática de glicose.¹⁸ Em nosso estudo verificamos que a associação da adiponectina de alto peso molecular com doença multiarterial ocorreu nas mulheres com diabetes mellitus, sugerindo que adiponectina possa ser de especial importância nesses pacientes e em mulheres com mais de 60 anos, em quem doença multiarterial foi mais prevalente. Associação entre adiponectina e risco de DAC em indivíduos com idade avançada não têm sido demonstrada.¹² Possíveis explicações são a existência de múltiplos fatores de risco e comorbidades nessa população. Ainda, especula-se o fenômeno da resistência à adiponectina, no qual os níveis podem ser aumentados em resposta ao processo inflamatório, na tentativa de conter o processo aterosclerótico.⁴¹ Portanto, a relação entre adiponectina e DAC, em indivíduos mais velhos pode ser confundida por fatores de risco adicionais. Quanto a associação de adiponectina e DAC, em pacientes diabéticos, os dados são inconclusivos.⁴²⁻⁴⁴ Schottker e cols observaram uma curva U da associação entre adiponectina e risco de DCV em pacientes com diabetes mellitus.⁴² Nossos achados vão ao encontro dos estudos que encontraram uma associação direta entre adiponectina e DAC.⁴³

A associação entre diabetes mellitus e doença multiarterial está estabelecida.^{19,20} Nossos resultados foram ao encontro da literatura, demonstrando associação independente de diabetes mellitus com doença multiarterial. É conhecido que a prevalência de diabetes mellitus é alta em indivíduos com DAC²⁰ e que aumenta a chance de doença multiarterial.¹⁹ Em nosso estudo, diabetes mellitus foi forte preditor de doença multiarterial e DAC em uma única artéria. Essa associação foi atenuada, mas continuou fortemente significativa após ajuste para adiponectina de alto peso molecular e hipertensão arterial.

Algumas limitações do nosso estudo merecem ser discutidas. Os indivíduos avaliados são de intermediário a alto risco, visto que tiveram indicação de cineangiocoronariografia por sintomas de DAC e os níveis de fatores de risco foram elevados. Portanto, nossos dados não podem ser generalizados para a população geral, saudável e de baixo risco. Adicionalmente, limitações inerentes ao delineamento e a fonte de informações impedem o estabelecimento de temporalidade. Um dos pontos fortes do nosso estudo foi a utilização do mesmo método padrão-ouro para diagnóstico de doença arterial coronariana, tanto em casos quanto em controles. Além disso, casos e controles são originários da mesma população, o que minimiza potenciais vieses de seleção e, sendo portadores de suspeita de DAC, recebem estímulo equivalentes para informar sobre exposições prévias. Finalmente, esse estudo acrescenta evidências no que concerne a associação de adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus com a presença de doença multiarterial em pacientes com suspeita de DAC submetidos à cineangiocoronariografia.

CONCLUSÕES

Adiponectina de alto peso molecular e diabetes mellitus são preditores independentes de doença multiarterial em mulheres submetidas à cineangiocoronariografia para investigação de DAC. Adiponectina é fator de risco independentemente para doença multiarterial em mulheres com diabetes mellitus. Parte do efeito do diabetes mellitus é atenuado por adiponectina e hipertensão arterial, porém permanece fortemente associada com doença multiarterial.

REFERÊNCIAS

- 1- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003; 290:891-97.
- 2- Aronson D, Edelman ER. Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Cardiol Clin* 2014;32:439–55.
- 3- Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and cigarette smoking are key determinants of cardiovascular disease deaths in Australia: a public health perspective. *Prev Med*. 2009; 49(2-3):153-57
- 4- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968 – 77.
- 5- Ridker PM, Hennekens CH, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
- 6- Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality: The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 2007;165:164–74.
- 7- Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *J Exerc Rehabil* 2014;10(2):54-59.
- 8- Côté M, Mauriège P, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Lemieux I, et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1434-39.

- 9- Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin Multimeric Complexes and the Metabolic Syndrome Trait Cluster. *Diabetes* 2006; 55:249–59.
- 10- Bidulescu A, Liu J, Hickson DMA, Hairston KG, Fox ER, Arnett DK, Sumner AE, Taylor HA and Gibbons GH. Gender differences in the association of visceral and subcutaneous adiposity with adiponectin in African Americans: the Jackson Heart Study. *BMC Cardiovasc Disord* 2013; 13:9.
- 11- Goto M, Goto A, Akemi M, Deura K, Sasaki S, Aiba N, Shimbo T, Terauchi Y, Miyachi M, Noda M and Watanabe S. Low-Molecular-Weight Adiponectin and High-Molecular-Weight Adiponectin Levels in relation to Diabetes. *Obesity* 2014; 22:401–07.
- 12- Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin Levels and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-analysis of Prospective Studies. *Am J Med Sci* 2013;345(6):455–61.
- 13- Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623–29.
- 14- Kanhai DA, Kranendonk ME, Uiterwaal CSPM, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FLJ. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 2013 Jul;14(7):555-67.
- 15- Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LHH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Metab Clin Exp* 2014; 63:1157–66.
- 16- Heidemann C, Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Zhang C, Tworoger SS, Mantzoros CS, and Hu FB. Total and High-Molecular Weight Adiponectin and Resistin in Relation to the Risk for Type 2 Diabetes in Women: A Prospective Study. *Ann Intern Med* 2008;149(5): 307–16.

- 17- Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Mukamal KJ, Ix JH, Zieman SJ, et al. Associations of Total and High-Molecular-Weight Adiponectin With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Older Persons The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2012;126:2951-61.
- 18- Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, Manson JE, Rexrode KM, et al. Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011; 219: 322–29.
- 19- Wu T, Wang L. Angiographic characteristics of the coronary artery in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Cardiol* 2003;7(4):199-200.
- 20- Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003; 108:1527-32.
- 21- Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, Hueb W, Weiss M, Slater J, Frye RL. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation* 2011;123: 1492-1500.
- 22- Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World J Cardiol* 2015; 7(3): 119-24.
- 23- Saltiel AR. Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases. *J Clin Invest* 2000;106:163-64
- 24- Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2009;302(2):179-188.

- 25- Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S, Fuchs SC and Victora CG. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996; 57: 253-259.
- 26- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF and Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1381-1395.
- 27- Sönmez K, Akçakoyun M, Akçay A, et al. Which method should be used to determine the obesity, in patients with coronary artery disease? (body mass index, waist circumference or waist-hip ratio). *Int J Obes* 2003;27:341-46.
- 28- World Health Organization. Consultation on Obesity. Obesity : preventing and managing the global epidemic. WHO technical report series; 894, Geneva, Switzerland, 1999.
- 29- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2015. *Diabetes care* 2015;38(suppl1):s1-s94.
- 30- Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, Harrison DG, Mehta JL. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation* 2004;109(suppl IV):6-19.
- 31- Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92.
- 32- Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H1655-63.

- 33-Inoue T, Kotooka N, Morooka T, Komoda H, Uchida T, Aso Y, et al. High molecular weight adiponectin as a predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100:569-74.
- 34-Matsuda M, Tamura R, Kishida N, Sagawa T, Kanno K, Nishimoto O, et al. Predictive value of adiponectin in patients with multivessel coronary atherosclerosis detected on computed tomography angiography. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20 (10):767-76.
- 35-von Eynatten M, Humpert PM, Bluemmc A, Lepper PM, Hamann A, Allolio B, et al. High-molecular weight adiponectin is independently associated with the extent of coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2008; 199: 123–28.
- 36-Hao G, Li W, Guo R, Yang JG, Wang Y, Tian Y, et al. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: A meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis* 2013 May;228(1):29-35.
- 37-Maiolino G, Cesari M, Sticchi D, Zanchetta M, Pedon L, Antezza K, et al. Plasma Adiponectin for Prediction of Cardiovascular Events and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3333–40.
- 38-Sattar N, Watt P, Cherry L, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. High Molecular Weight Adiponectin Is Not Associated with Incident Coronary Heart Disease in Older Women: A Nested Prospective Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1846–49.
- 39-Rizza E, Clementi F, Porzio O, Cardellini M, Savo A, Serino M, et al. Adiponectin isoforms are not associated with the severity of coronary atherosclerosis but with undiagnosed diabetes in patients affected by stable CAD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:54-60.
- 40-Sook Lee S, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2013;42:1029–39

- 41- Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Circulating adiponectin levels and mortality in elderly men with and without cardiovascular disease and heart failure. *Arch Intern Med* 2007;167: 1510-17.
- 42- Schottker B, Herder C, Rothenbacher D, Roden M, Kolb H, et al. Proinflammatory Cytokines, Adiponectin, and Increased Risk of Primary Cardiovascular Events in Diabetes Patients With or Without Renal Dysfunction: Results from the ESTHER study. *Diabetes Care* 2013 Jun;36(6):1703-11.
- 43- Hung WC, Wang CP, Lu LF, Yu TH, Chiu CA, Chung FM, et al. Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocrine Journal* 2010;57 (9):793-802.
- 44- Saito I, Yamagishi K, Chei CL, Cui R, Ohira T, Kitamura A, et al. Total and high molecular weight adiponectin levels and risk of cardiovascular disease in individuals with high blood glucose levels. *Atherosclerosis* 2013; 229:222-27.

Tabelas e figuras

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com a presença de Doença Multiarterial [n (%) ou média ± DP].

	Controles (n=255)	Doença multiarterial		Valor P
		1 artéria (n= 68)	≥2 artérias (n=61)	
Idade (anos)				0,05*
<60	131 (51,4)	31 (45,6)	23 (37,7)	
≥60	124 (48,6)	37 (54,4)	38 (62,3)	
Escolaridade (anos)	5,0 ±3,4	6,2 ±4,3	5,5 ±3,4	0,07
Tabagismo atual				0,5
Não	220 (86,6)	60 (88,2)	336 (87,7)	
Sim	34 (13,4)	8 (11,8)	5 (8,2)	
Consumo de bebidas alcoólicas				0,01
Não	183 (71,8)	51 (75,0)	74 (88,5)	
Sim	72 (28,2)	17 (25,0)	7 (11,5)	
Atividade física				0,3
Moderada a intensa	61 (23,9)	11 (16,2)	12 (19,7)	
Leve	194 (76,1)	57 (83,8)	49 (80,3)	
Índice de massa corporal	29,5 ±5,3	28,4 ±4,2	28,9 ±5,2	0,3
Razão cintura-quadril				0,1*
<0,85	50 (19,8)	10 (14,9)	7 (11,50)	
≥0,85	202 (80,2)	57 (85,1)	54 (88,5)	
Hipertensão arterial				0,07*
Não	129 (50,6)	32 (47, 1)	23 (37,7)	
Sim	126 (49,4)	36 (52,9)	38 (62,3)	
Diabetes Mellitus				<0,001*
Não	203 (79,6)	46 (67,6)	35 (57,4)	
Sim	52 (20,4)	22 (32,4)	26 (42,6)	
Colesterol total (mg/dL)				0,02*
<200	193 (75,7)	49 (72,1)	37 (60,7)	
≥200	62 (24,3)	19 (27,9)	24 (39,3)	
HDL-colesterol (mg/dL)				0,03*
≥40	100 (39,2)	20 (29,4)	16 (26,2)	
<40	155 (60,8)	48 (70,6)	45 (73,8)	
PCRus (mg/dL)**				0,5
≥3,0	130 (51,0)	34 (50,0)	26 (42,6)	
<3,0	125 (49,0)	34 (50,0)	35 (57,4)	
Adiponectina (µg/mL)***				0,005
1º tercil	87 (34,1)	27 (39,7)	13 (21,3)	
2º tercil	79 (31,0)	17 (25,0)	33 (54,1)	
3º tercil	89 (34,9)	24 (35,3)	15 (24,6)	

* P for trend

** Proteína-C Reativa ultrasensível

*** Adiponectina de alto peso molecular. 1º Tercil: <3,12, 2º Tercil: 3,13-6,93 e 3º Tercil: ≥6,94

132

Tabela 1. Características dos indivíduos de acordo com a ocorrência de MACF [n (%) ou média +

Tabela 2. Fatores prognósticos para doença multiarterial [OR (IC95%)]*.

	Doença multiarterial		Valor P
	1 artéria	≥2 artérias	
Nível 1			
Idade (anos)			0,1
<60 anos	1,0	1,0	
≥60 anos	1,26 (0,74-2,16)	1,74 (0,98-3,10)	
Valor P	0,4	0,05	
Escolaridade (anos)	1,09 (1,01-1,17)	1,03 (0,96-1,12)	0,07
Valor P	0,02	0,4	
Nível 2			
Consumo de bebidas alcoólicas			0,01
Não	1,0	1,0	
Sim	0,85 (0,46-1,56)	0,33(0,14-0,76)	
Valor P	0,6	0,009	
Tabagismo atual			0,5
Não	1,0	1,0	
Sim	0,86 (0,38-1,96)	0,58 (0,22-1,55)	
Valor P	0,7	0,3	
Atividade física			0,3
Moderada a intensa	1,0	1,0	
Leve	1,63 (0,80-3,30)	1,2 (0,64-2,57)	
Valor P	0,2	0,5	
Índice de massa corporal	0,96 (0,91-1,01)	0,97 (0,92-1,03)	0,2
Valor P	0,1	0,4	
Razão cintura-quadril			0,2
<0,85	1,0	1,0	
≥0,85	1,41 (0,68-2,96)	1,91 (0,82-4,45)	
Valor P	0,4	0,1	
Nível 3			
Colesterol total (mg/dL)			0,07
<200	1,0	1,0	
≥200	1,21 (0,66-2,20)	2,02 (1,12-3,64)	
Valor P	0,5	0,02	
HDL-colesterol (mg/dL)			0,08
≥40	1,0	1,0	
<40	1,55 (0,87-2,76)	1,82 (0,97-3,39)	
Valor P	0,1	0,06	
PCRus (mg/dL) **			0,5
<3,0	1,0	1,0	
≥3,0	0,96 (0,56-1,54)	0,71 (0,41-1,26)	
Valor P	0,9	0,2	

Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$) ***			0,005
1º tercil	1,0	1,0	
2º tercil	0,70 (0,35-1,37)	2,80 (1,37-5,69)	
Valor P	0,3	0,005	
3º tercil	0,87 (0,46-1,62)	1,13 (0,51-2,51)	
Valor P	0,6	0,8	
Nível 4			
Hipertensão arterial			0,2
Não	1,0	1,0	
Sim	1,15 (0,67-1,97)	1,69 (0,95-3,00)	
Valor P	0,6	0,07	
Diabetes Mellitus			<0,001
Não	1,0	1,0	
Sim	1,87 (1,03-3,38)	2,90 (1,61-5,24)	
Valor P	0,04	0,001	

* Regressão logística multinomial

** Proteína-C Reativa ultrasensível

*** Adiponectina de alto peso molecular. 1º Tercil: <3,12, 2º Tercil: 3,13-6,93 e 3º Tercil: $\geq 6,94$

Tabela 3. Associação independente entre fatores prognósticos para doença multiarterial [OR(IC95%)]*.

	Doença Multiarterial				Valor P [#]
	1 artéria	Valor P	≥2 artérias	Valor P	
Modelo não ajustado: adiponectina (µg/mL)**					0,005
2º tercil	0,70 (0,35-1,37)	0,3	2,80 (1,37-5,69)	0,005	
3º tercil	0,87 (0,46-1,62)	0,6	1,13 (0,51-2,51)	0,8	
Modelo 1: adiponectina + idade + escolaridade					0,008
2º tercil	0,66 (0,33-1,32)	0,2	2,63 (1,28-5,38)	0,008	
3º tercil	0,79 (0,42-1,49)	0,5	1,04 (0,46-2,33)	0,9	
Modelo 2: Modelo 1 + consumo de bebidas alcoólicas + AF					0,01
2º tercil	0,64 (0,32-1,29)	0,2	2,52 (1,22-5,20)	0,01	
3º tercil	0,81 (0,43-1,54)	0,5	1,07 (0,47-2,41)	0,9	
Modelo 3: Modelo 2 + RCQ + IMC					0,008
2º tercil	0,60 (0,29-1,22)	0,2	2,59 (1,22-5,47)	0,01	
3º tercil	0,94 (0,88-1,37)	0,3	1,04 (0,45-2,41)	0,9	
Modelo 4: Modelo 3 + HDL-colesterol					0,009
2º tercil	0,60 (0,29-1,23)	0,2	2,67 (1,26-5,67)	0,01	
3º tercil	0,73 (0,38-1,44)	0,4	1,13 (0,49-2,64)	0,7	
Modelo 5: Modelo 4 + hipertensão arterial + Diabetes					0,01
2º tercil	0,57 (0,28-1,18)	0,1	2,56 (1,19-5,49)	0,02	
3º tercil	0,73 (0,37-1,43)	0,4	1,17 (0,50-2,76)	0,7	
Modelo não ajustado: Diabetes Mellitus	2,06 (1,13-3,75)	0,02	2,80 (1,53-5,11)	0,001	0,001
Modelo 1: Diabetes Mellitus + idade + escolaridade	2,03 (1,11-3,71)	0,02	2,97 (1,63-5,43)	<0,001	0,001
Modelo 2: Modelo 1 + consumo de bebidas alcoólicas + AF	1,95 (1,06-3,59)	0,03	2,71 (1,47-5,00)	0,001	0,003
Modelo 3: Modelo2 + RCQ + IMC	1,92 (1,01-3,66)	0,048	2,77 (1,46-5,23)	0,002	0,004
Modelo 4: modelo 3 + HDL-colesterol + adiponectina	1,96 (1,01-3,78)	0,046	2,46 (1,29-4,72)	0,007	0,01
Modelo 5: Modelo 4 + hipertensão arterial	1,96 (1,01-3,79)	0,046	2,41 (1,26-4,64)	0,008	0,01

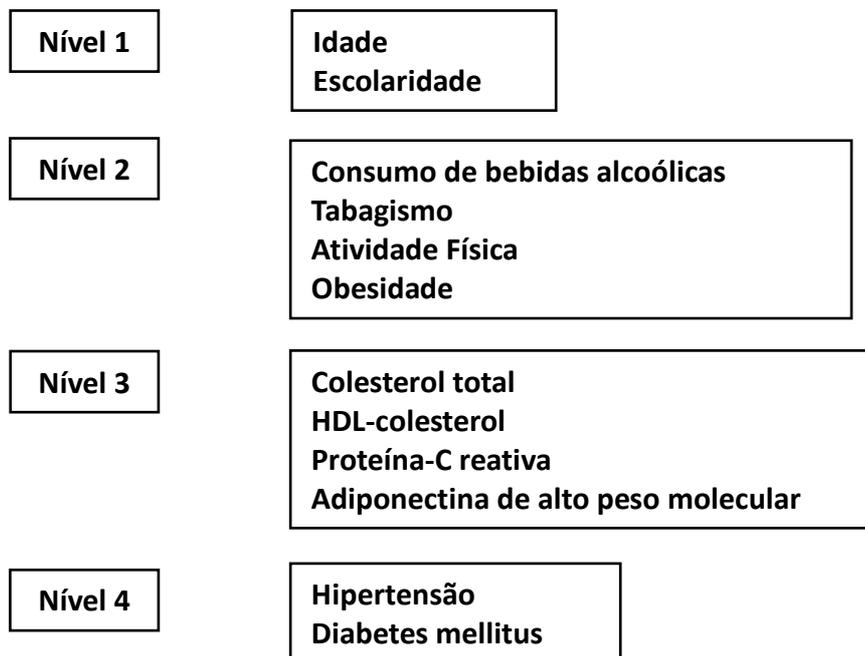
*Regressão Logística Multinomial

#P da variável

** Adiponectina de alto peso molecular. 1º Tercil: <3,12, 2º Tercil: 3,13-6,93 e 3º Tercil: ≥6,94

AF= atividade física, RCQ= razão cintura-quadril, IMC= índice de massa corporal

Figura 1. Modelo conceitual hierarquizado



CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo mostrou que adiposidade visceral foi associada com incidência de eventos cardiovasculares maiores. *Visceral adiposity index*, marcador de disfunção do tecido adiposo visceral, e *Lipid accumulation product*, marcador de acúmulo de gordura corporal, podem ser úteis na predição de eventos cardiovasculares maiores, particularmente entre aqueles com alta prevalência de fatores de risco, para os quais os índices antropométricos isolados parecem não ser suficientes.

O VAI pode refletir, indiretamente, fatores de risco não clássicos, como produção de adipocitoquinas alterada e aumento de ácidos graxos livres no plasma. No entanto, mais estudos avaliando o poder prognóstico de eventos cardiovasculares são necessários a fim de confirmar os achados e esclarecer a relação desses índices com a idade.

Adiponectina de alto peso molecular foi associada com doença multiarterial. A associação foi independente de fatores de risco clássicos, inclusive de diabetes mellitus. Contrário às propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas atribuídas à adiponectina e sua associação com menor risco para diabetes mellitus, em pacientes com doença estabelecida e risco elevado, a adiponectina de alto peso molecular pode prever doença multiarterial.

Diabetes mellitus, como esperado, foi fortemente associada com lesão em apenas uma artéria e com doença multiarterial. Essa associação foi independente de adiponectina de alto peso molecular e hipertensão arterial.

Finalmente, esse estudo acrescenta evidências no que concerne aos mecanismos envolvidos na associação entre excesso de adiposidade corporal e o estado inflamatório, com doença arterial coronariana, avaliada sob dois aspectos – incidência de MACE e doença multiarterial – demonstrando que medidas antropométricas isoladas podem não captar o risco em indivíduos com risco elevado e que o papel da adiponectina de alto peso molecular, apesar de necessitar

de mais estudos para comprovação, parece ter efeitos contrários em quem está em risco para DAC e em quem já possui a doença.

ANEXOS

a. Aprovação pelo Comitê de Ética

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: GRAVIDADE E EXTENSÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA - AVALIAÇÃO ATRAVÉS DE MARCADORES NÃO CONVENCIONAIS: ADIPONECTINA DE ALTO PESO MOLECULAR, TESTOSTERONA PLASMÁTICA, PROTEÍNA-C REATIVA E ÍNDICE LAP

Pesquisador: Sandra C. P. Costa Fuchs

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09288412.4.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA / UFRGS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 154.285

Data da Relatoria: 05/12/2012

Apresentação do Projeto:

Estudo caso-controle que utilizará dados já coletados em três estudos realizados no HCPA (nº GPPG 06- 564, nº GPPG 08-603 e nº GPPG 11-0031) que incluíram pacientes com idade igual ou superior a 40 anos, de ambos os sexos, com sintomas de doença cardiovascular e indicação de cineangiocoronariografia em caráter eletivo, solicitada pelo médico assistente.

O presente projeto utilizará a base de dados e será realizada a dosagem laboratorial de marcadores inflamatórios.

Definição de caso - Doença Arterial Coronariana: determinada através de cinecoronariografia, calculando-se o escore Syntax.

Controles: pacientes com Score Syntax zero foram considerados sem doença arterial coronariana significativa.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a associação entre marcadores e gravidade da doença arterial coronariana avaliada através de cineangiografias quantitativas.

Objetivos Secundários:

- Verificar a associação de gravidade e extensão da Doença Arterial Coronariana, avaliada por cineangiografias quantitativas, com níveis de proteína-C reativa de alta sensibilidade, adiponectina de alto peso molecular, nível de testosterona plasmática.

- Avaliar se indicadores antropométricos de obesidade central - razão cintura-altura, razão cintura-quadril – e de adiposidade visceral - circunferência do pescoço – são melhores preditores de gravidade da doença coronariana, detectada através de cateterismo cardíaco, do que o LAP.

- Verificar se a inclusão de LAP, testosterona plasmática, adiponectina de alto peso molecular e proteína-C reativa de alta sensibilidade aumentam a predição de gravidade e extensão da doença coronariana, detectada através de cineangiografias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo em base de dados, sem benefício ou risco direto aos participantes.

Contribuição para avanço do conhecimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão analisadas as amostras de sangue remanescentes dos projetos citados, que previam dosagens de marcadores inflamatórios, mas não executadas. O sangue foi centrifugado e o soro congelado a 80°C para as dosagens a posteriori. Adiponectina de alto peso molecular, TNF- e IL-6, serão quantificados por técnicas específicas padronizadas em equipamento específico, a fim de garantir a confiabilidade.

O estudo foi planejado para detectar uma odds ratio de pelo menos 2.0 com valor $p \leq 0,05$ e poder de 80%, dada a prevalência de obesidade central de 30% nos controles e 45% nos casos, com razão de 1.3:1. Então, será necessário investigar 176 casos e 135 controles. Para permitir a modelagem de fatores de confusão e avaliar o efeito preditor de modelos complexos será necessário acrescentar 30% de participantes a amostra, totalizando 199 casos e 175 controles.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentado termo de compromisso para uso de dados (TCUD). No Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto 110031 está previsto a congelamento de sangue para dosagem de substâncias relacionadas com inflamação. Porém, nos projetos 08-603 e 06-564 não estava previsto armazenamento de material biológico.

Os pesquisadores precisam esclarecer se as dosagens serão realizadas apenas nos participantes do projeto 110031. E se os participantes dos projetos 08-603 e 06-564 não terão estas variáveis medidas. Ou os participantes desses projetos serão chamados para nova coleta? Se este for o caso, há a necessidade de apresentar novo TCLE.

Resposta dos pesquisadores:

Planeja-se realizar dosagens laboratoriais dos marcadores inflamatórios - adiponectina de alto peso molecular, proteína-C reativa, TNF-alfa e IL-6 nos participantes dos três projetos. As amostras remanescentes de sangue dos projetos 08-603 e 06-564 foram guardados por medida de segurança caso houvesse algum problema nas dosagens feitas fora do HCPA, naquela ocasião. Assim, sendo material biológico a ser descartado, ausência de benefícios diretos aos participantes com a realização das dosagens supracitas e nenhum acréscimo de risco, solicitamos dispensa de novo TCLE, pois acreditamos que causaria mais transtornos do que benefícios aos participantes. Adicionalmente seria muito difícil localizá-los dado o tempo decorrido e ao fato de que muitos residem fora de Porto Alegre. O aproveitamento daquelas amostras, que de outra forma serão descartadas, trará maior consistência ao projeto proposto sem necessidade de gastos adicionais com movimentação de pacientes e equipe de pesquisa.

PENDÊNCIA ATENDIDA.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores esclareceram o questionamento referente as amostras biológicas do parecer anterior.

Projeto em condições de aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que a presente aprovação (Projeto versão 15/10/2012) refere-se apenas aos aspectos éticos e metodológicos do projeto. Para que possa ser realizado o mesmo deverá ser cadastrado no sistema WebGPPG em razão das questões logísticas e financeiras. O projeto somente poderá ser iniciado após aprovação final da Comissão Científica. Qualquer alteração nestes documentos deve ser encaminhada para avaliação do CEP. Informamos que obrigatoriamente a versão do TCLE a ser utilizada deverá corresponder na íntegra à versão vigente aprovada.

O CEP delega a aprovação, em caso de observância ou justificativa das pendências encaminhadas, para o próprio relator, com a finalidade de agilizar a sua tramitação.

PORTO ALEGRE, 26 de Novembro de 2012

Assinador por:
José Roberto Goldim
(Coordenador)