

Adiponectina Sérica e Risco Cardiometabólico em Pacientes com Síndromes Coronarianas Agudas

Serum Adiponectin and Cardiometabolic Risk in Patients with Acute Coronary Syndromes

Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira, João Ítalo Dias França, Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: O tecido adiposo representa não somente uma fonte de energia estocável, mas principalmente um órgão endócrino que secreta várias citocinas. A adiponectina, uma nova proteína semelhante ao colágeno, foi descoberta como uma citocina específica do adipócito e um promissor marcador de risco cardiovascular.

Objetivos: Avaliar a associação entre os níveis séricos da adiponectina e o risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares, em pacientes com síndromes coronarianas agudas (SCA), e as correlações entre adiponectina e os biomarcadores metabólicos, inflamatórios e miocárdicos.

Métodos: Foram recrutados 114 pacientes com SCA, com seguimento médio de 1,13 ano para avaliação de desfechos clínicos. Modelos de regressão de risco proporcional de Cox com penalização de Firth foram construídos para determinar a associação independente entre adiponectina e o risco subsequente dos desfechos primário (composto de óbito cardiovascular/IAM não fatal/AVE não fatal) e coprimário (composto de óbito cardiovascular/IAM não fatal/AVE não fatal/re-hospitalização requerendo revascularização).

Resultados: Houve correlações diretas e significantes entre adiponectina e idade, HDL-colesterol e BNP, e inversas e significantes entre adiponectina e circunferência abdominal, peso corporal, índice de massa corporal, índice HOMA, triglicérides e insulina. A adiponectina foi associada a maior risco para os desfechos primário e coprimário (HR ajustado 1,08 e 1,07/incremento de 1.000, respectivamente, $p = 0,01$ e $p = 0,02$).

Conclusão: Em pacientes com SCA, a adiponectina sérica foi preditor de risco independente para eventos cardiovasculares. De modo adicional às correlações antropométricas e metabólicas, a adiponectina mostrou correlação significativa com BNP. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):399-409)

Palavras-chave: Adiponectina; Síndrome X Metabólica; Resistência à Insulina; Síndromes Coronariana Aguda; Fatores de Risco.

Abstract

Background: The adipose tissue is considered not only a storable energy source, but mainly an endocrine organ that secretes several cytokines. Adiponectin, a novel protein similar to collagen, has been found to be an adipocyte-specific cytokine and a promising cardiovascular risk marker.

Objectives: To evaluate the association between serum adiponectin levels and the risk for cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes (ACS), as well as the correlations between adiponectin and metabolic, inflammatory, and myocardial biomarkers.

Methods: We recruited 114 patients with ACS and a mean 1.13-year follow-up to measure clinical outcomes. Clinical characteristics and biomarkers were compared according to adiponectin quartiles. Cox proportional hazard regression models with Firth's penalization were applied to assess the independent association between adiponectin and the subsequent risk for both primary (composite of cardiovascular death/non-fatal acute myocardial infarction (AMI)/non-fatal stroke) and co-primary outcomes (composite of cardiovascular death/non-fatal AMI/non-fatal stroke/rehospitalization requiring revascularization).

Results: There were significant direct correlations between adiponectin and age, HDL-cholesterol, and B-type natriuretic peptide (BNP), and significant inverse correlations between adiponectin and waist circumference, body weight, body mass index, Homeostasis Model Assessment (HOMA) index, triglycerides, and insulin. Adiponectin was associated with higher risk for primary and co-primary outcomes (adjusted HR 1.08 and 1.07/increment of 1000; $p = 0.01$ and $p = 0.02$, respectively).

Conclusion: In ACS patients, serum adiponectin was an independent predictor of cardiovascular events. In addition to the anthropometric and metabolic correlations, there was a significant direct correlation between adiponectin and BNP. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(5):399-409)

Keywords: Adiponectin; Metabolic Syndrome X; Insulin Resistance; Acute Coronary Syndrome; Risk Factors.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Gustavo Bernardes F. Oliveira •

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Unidade Coronária, 2.º andar, Unidade Hospitalar III. CEP 04012-909, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: goliveira@cardiol.br, oliveiragbf@gmail.com

Artigo recebido em 07/12/12; revisado em 10/06/13; aceito em 24/06/13.

DOI: 10.5935/abc.20130186

Introdução

Síndrome Metabólica e Adiponectina

Os componentes metabólicos do risco cardiovascular caracterizados por obesidade, resistência insulínica, dislipidemia, entre outros, apresentam complexa interação em condições pré-clínicas e clínicas, e associam-se a morbimortalidade cardiovascular elevada¹⁻¹¹. A obesidade visceral apresenta crescente relevância como fator de risco cardiovascular. De fato, o tecido adiposo representa fonte de energia estocável e um órgão endócrino que secreta citoquinas, as quais podem contribuir para o desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, incluindo diabetes melito (DM) e aterosclerose. Matsuzawa e cols.¹² avaliaram o papel endócrino dos adipócitos e verificaram abundante expressão de genes ligados à síntese de diversas substâncias bioativas. Entre elas, a adiponectina (Acrp30, AdipoQ, apM1 ou GBP28), uma proteína semelhante ao colágeno, foi identificada como uma citoquina específica do adipócito.

A adiponectina é expressa em níveis abundantes em indivíduos normais, apresenta propriedades antitrombóticas, antiaterogênicas e anti-inflamatórias, e sofre processo de regulação para baixo em obesos. Do mesmo modo, apresenta-se em níveis reduzidos em indivíduos do gênero masculino, com DM tipo 2, condições proinflamatórias, lipodistrofias, resistência à insulina e doença cardiovascular. De modo inverso, as concentrações séricas estão elevadas nas mulheres, indivíduos sem obesidade, com DM tipo 1 e naqueles em tratamento com fármacos agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ (PPAR γ)¹³⁻²⁰. Do ponto de vista prognóstico, em indivíduos saudáveis a adiponectina tem sido inversamente associada a risco cardiovascular, predominantemente em homens, ou diretamente associada ao risco particularmente em idosos²¹⁻²⁵. Por outro lado, estudos em insuficiência cardíaca crônica ou doença cardiovascular documentada identificaram a hiperadiponectinemia como preditor independente de mortalidade²⁶⁻²⁸. De modo similar, Cavusoglu e cols.²⁹ identificaram uma associação direta e independente entre adiponectina e o risco de IAM e óbito cardiovascular em uma coorte de homens submetidos a angiografia coronariana para investigação diagnóstica de dor torácica. Esses dados sugerem que a adiponectina possa desempenhar um papel diferente em cenários clínicos agudos. Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar a associação entre os níveis séricos da adiponectina e o risco para ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com síndromes coronarianas agudas e estabelecer as correlações entre adiponectina e os biomarcadores metabólicos, inflamatórios e miocárdicos.

Método

Este estudo apresenta duas formas de delineamento: a) um estudo transversal e analítico, para determinação de características clínicas e dosagens de biomarcadores séricos na admissão hospitalar de pacientes com SCA; b) essa coorte de SCA foi incluída, prospectivamente, entre

2008 e 2010, com acompanhamento clínico para coleta sistemática e prospectiva de eventos cardiovasculares. Com base no estudo de Cavusoglu e cols.²⁹, com subgrupo de pacientes com SCA constituindo cerca de 52,3% do total de 325 pacientes e taxa de mortalidade por todas as causas de 10,3% em dois anos de seguimento clínico, o cálculo do tamanho amostral foi estimado em 112 pacientes, com nível de significância em $\alpha = 0,05$ e $1 - \beta = 0,80$. Ressalte-se que, pela ausência de publicação de estudos de adiponectina em pacientes com SCA na população brasileira até o momento da elaboração do projeto de tese - portanto, pela escassez de dados sobre a variabilidade das medidas desse biomarcador -, estava prevista a possibilidade de estimativa inadequada. Foram incluídos pacientes de ambos os gêneros, idade > 18 anos, com coleta de amostras de sangue < 24 h após o início dos sintomas isquêmicos e com consentimento livre e esclarecido, nos setores de emergência e de unidade coronariana do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo. Foram excluídos: doenças infecciosas, inflamatórias, neoplásicas; doença renal ou hepática em estágio avançado; doença valvar cardíaca significativa ou precipitante do quadro clínico; intervenção coronária percutânea (ICP) ou cirurgia de revascularização miocárdica (RM) nos últimos 30 dias; utilização prévia e vigente (atual) de insulina (pacientes com diabetes melito tipo 1 e aqueles com diabetes melito tipo 2 com requerimento de insulina); uso de antidiabético oral do grupo das tiazolidinedionas. Analisamos adiponectina, leptina, glicemia de jejum, insulina, índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), leucócitos, fibrinogênio, plaquetas, troponina cardíaca I (TnI), massa da CKMB, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e as variáveis demográficas (idade, gênero, etnia), antropométricas (peso, índice de massa corporal e circunferência abdominal) e angiográficas (extensão/gravidade da doença arterial coronariana [DAC] naqueles submetidos a angiografia coronariana). Foram coletadas amostras de 10 mL de sangue venoso na manhã seguinte após jejum noturno de 12 horas. A resistência insulínica foi calculada através do índice HOMA, pela fórmula utilizando o produto da glicose (mg/dL) pela insulina μ UI/mL dividido pela constante 405^{30,31}. As dosagens da adiponectina e da leptina foram realizadas por método de ELISA. Os kits para dosagem da adiponectina foram Human Adiponectin ELISA Kit 96-Well Plate (Cat. # EZHADP-61K), produzidos pela Millipore, Estados Unidos. Os kits para dosagem da leptina foram DiaSource KAP2281 Human Leptin ELISA IVD, produzidos pela DIAsource ImmunoAssays S.A., Bélgica. Definimos como desfecho primário o composto de óbito cardiovascular, infarto agudo do miocárdio (ou reinfarto) não fatal e acidente vascular encefálico (AVE) não fatal. Definimos como desfecho coprimário o composto dos eventos primários e re-hospitalização por isquemia recorrente ou considerada clinicamente significativa com necessidade de revascularização durante o seguimento clínico. Casos de IAM foram definidos por critérios propostos para definição universal de IAM³². Casos de AVE foram definidos por critérios clássicos de acordo com

a OMS³³. As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média (\pm desvio-padrão) ou mediana (com intervalo interquartil), conforme apropriado, e as comparações entre os grupos calculadas por teste *t* de Student ou não paramétrico (teste de Kruskal-Wallis), conforme apropriado. As distribuições das variáveis discretas (ou categóricas) foram expressas como frequências e porcentagens, e as comparações foram calculadas por teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. A análise dos desfechos clínicos primário e coprimário foi baseada no tempo para ocorrência do primeiro evento. A análise de regressão univariada de Cox reuniu todas as variáveis demográficas, metabólicas, inflamatórias, antropométricas e angiográficas, e somente os preditores univariados com $p < 0,10$ e variáveis com significado clínico foram incluídos em modelos de regressão de risco proporcional de Cox para determinar se a adiponectina seria um preditor de risco independente. Foi utilizado o processo Backward Stepwise para os modelos até a identificação das variáveis independentes de risco para ocorrência dos desfechos primário e coprimário, respectivamente. Posteriormente, técnica de penalização de Firth foi utilizada para ajuste de variáveis potencialmente superestimadas em decorrência de elevada prevalência. Os resultados foram expressos como razão de risco (*hazard ratio*) e IC 95%, e a capacidade discriminatória dos modelos foi expressa pelo *c-statistic* (ou índice *c*). Foram utilizados testes bicaudais com nível de significância em $\alpha = 0,05$ ^{34,35}.

Resultados

Características dos Pacientes

As principais características dos 114 pacientes com SCA estão listadas de acordo com quartis de adiponectina na Tabela 1. Globalmente, a idade média (\pm DP) foi de 62 (\pm 10,5) anos, com 41,2% de mulheres e 82,6% de etnia caucasiana. A prevalência de fatores de risco cardiovascular foi significativa, com cerca de 90% de hipertensão arterial, 30% de diabéticos, 78% com dislipidemia e 16,4% de tabagistas atuais. Com relação aos parâmetros antropométricos, os valores da mediana (intervalo interquartil) foram: IMC = 27,4 (24,6-30,4) kg/m² e circunferência abdominal = 98 (91-108) cm. Com relação aos achados do ECG, 97,3% dos pacientes apresentaram alterações, sendo a depressão do segmento ST entre 0,5-1,0 mm a alteração mais frequente (30,9%). O diagnóstico final definiu 90,3% dos pacientes com SCA sem elevação persistente do segmento ST.

Biomarcadores na amostra global

A Tabela 2 mostra os valores dos biomarcadores de acordo com quartis de adiponectina. Ressaltamos que os valores de adiponectina foram: mediana = 9.807 (6.113-13.914) ng/mL.

Tratamento Farmacológico

Uso de medicamentos prévios e durante a fase hospitalar

Os tratamentos prévios incluíram 69% de ácido acetilsalicílico (AAS), 62,2% de inibidores da enzima conversora da

angiotensina (IECA), 60,4% de betabloqueadores, 59,8% de estatinas, 13,2% de antidiabéticos orais e 1,8% de insulina. Nenhum paciente incluído estava em uso prévio de tiazolidinedionas. Quanto ao uso de fármacos na fase hospitalar do manuseio das SCA, destacamos AAS em 99,1%, clopidogrel em 96,5%, betabloqueadores em 89,5%, IECA em 88,5%, estatinas em 98,2% e anticoagulação com heparina de baixo peso molecular em 93,8% (enoxaparina).

Procedimentos Realizados na Fase Hospitalar

Cateterismo cardíaco para angiografia coronariana foi realizado em 87,7% dos pacientes. A DAC foi considerada significativa com estenose luminal $\geq 50\%$, sendo documentado em pelo menos um vaso em 83% dos pacientes, com 38% de acometimento multiarterial. Houve realização de ICP em 47 pacientes submetidos a angiografia diagnóstica (49%), com 76,6% de implante de um stent coronariano e 21,3% com > 1 stent, sendo 91% de stents convencionais (não farmacológicos). Cirurgia de revascularização miocárdica (RM) foi empregada em 15,6%, com 100% de utilização da artéria torácica interna esquerda e 2/3 dos pacientes recebendo enxertos em ≥ 3 vasos coronários.

Desfechos Clínicos

O desfecho primário foi observado em 18,4% dos pacientes, e o coprimário em 21,1%, com seguimento clínico médio de 1,13 ano na totalidade dos 114 pacientes recrutados. Portanto, houve 100% de seguimento sem perda de acompanhamento.

Adiponectina como Preditor de Risco Cardiometabólico

Foram incluídos nos modelos de Cox a adiponectina, demais biomarcadores, características clínicas, variáveis angiográficas, tratamentos e procedimentos realizados previamente e durante a hospitalização, que mostraram significância para a associação com os desfechos primário e coprimário. Os modelos foram calculados para quatro grupos de interesse pré-especificados: população global (grupo A), sem diabetes (grupo B), sem IAM com elevação do segmento ST (grupo C) e sem diabetes e sem IAM com elevação do segmento ST (grupo D) - Tabelas 3 a 6. Foram incluídas as seguintes variáveis no modelo para o desfecho primário, entre outras: angina prévia, hipertensão arterial, classificação de Killip, adiponectina, leptina, glicemia de jejum, creatinina, atividade da CKMB, massa da CKMB, TnI, BNP e ureia. Após ajuste para esses fatores, a adiponectina foi associada a risco elevado para o desfecho primário nos modelos para os grupos B e D. Para o desfecho coprimário, foram incluídas as seguintes variáveis: angina prévia, hipertensão arterial, classificação de Killip, adiponectina, leptina, glicemia de jejum, creatinina, atividade da CKMB, FC à admissão, HDL-colesterol, índice HOMA, obesidade e uso de AAS no hospital, entre outras. De modo consistente, a adiponectina foi preditor independente de risco elevado para eventos cardiovasculares nos modelos dos grupos B e D, com significância limítrofe para o grupo C.

Tabela 1 – Características clínicas de acordo com quartis de adiponectina

Característica	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Idade	60,6 ± 9,4	60,7 ± 9,6	64,3 ± 11,2	64,9 ± 11,8	0,29
Gênero feminino	25%	31%	51,7%	57,1%	0,037
Etnia caucasiana	71,4%	86,2%	89,7%	85,7%	0,84
Δt p/ admissão, min	353 ± 45	412 ± 62	482 ± 101	330 ± 65	0,47
Peso, kg	81,8 ± 14,5	77,2 ± 12,8	70,5 ± 13,2	66 ± 13,5	0,0001
IMC, kg/m ²	29,6 ± 5,2	28,3 ± 5,0	27,5 ± 4,4	26,4 ± 5,3	0,10
Circunferência abdominal, cm	105,2 ± 11,8	99,2 ± 12,8	97,1 ± 11,4	93,4 ± 12,0	0,004
PAS, mmHg	136 ± 22,6	137 ± 33	147 ± 22,6	142 ± 30,4	0,38
PAD, mmHg	81 ± 18,2	81 ± 17,3	84 ± 13,1	85 ± 16,9	0,72
FC, bpm	73 ± 12	76 ± 16	76 ± 15	83 ± 23	0,61
Killip I	96,3%	89,3%	85,2%	89,3%	
Killip II/III	3,7%	3,6%	11,1%	10,7%	0,52
Killip IV	0%	7,1%	3,7%	0%	
Diabetes melito	35,7%	24,1%	31%	28,6%	0,81
Dislipidemia	85,7%	72,4%	82,8%	71,4%	0,48
IAM prévio	60,7%	44,8%	44,8%	39,3%	0,41
ICP prévia	46,4%	37,9%	48,3%	42,9%	0,88
Cirurgia RM prévia	28,6%	25%	27,6%	17,9%	0,82
AVE prévio	10,7%	3,4%	10,7%	3,7%	0,59
Tabagismo atual	10,7%	13,8%	23,1%	18,5%	0,62
Angina prévia	57,1%	58,6%	58,6%	46,4%	0,77
IRC prévia	7,1%	0%	6,9%	14,3%	0,24
HAS	92,9%	82,8%	96,6%	85,7%	0,30
FEVE	0,53	0,49	0,53	0,46	0,66
Disfunção VE moderada/grave	33,3%	42,3%	19,2%	30,4%	0,35

Δt: intervalo de tempo; AVE: acidente vascular encefálico; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IMC: índice de massa corporal; IRC: insuficiência renal crônica; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; RM: revascularização miocárdica; VE: ventrículo esquerdo.

De modo adicional, em análise de regressão logística observamos uma relação quase linear entre a adiponectina, como variável quantitativa contínua, e a estimativa da probabilidade de risco para os desfechos primário e coprimário (Figura 1).

Correlações entre Adiponectina e Biomarcadores

Como pré-especificado, o objetivo secundário foi estudar as correlações entre a adiponectina e os diferentes biomarcadores, variáveis demográficas e antropométricas. Conforme mostrado na Tabela 7, ressaltamos a correlação direta e significativa entre adiponectina e BNP.

Discussão

Neste estudo de uma coorte de pacientes com SCA com seguimento clínico em médio/longo prazo, detectamos uma associação direta, significativa e independente entre a adiponectina e o risco para ocorrência de desfechos

clínicos cardiovasculares relevantes. De fato, houve uma consistente sinalização de estimativa de risco mais evidente quando excluímos os pacientes diabéticos e aqueles sem IAM com elevação do segmento ST. Cavusoglu e cols.²⁹ avaliaram 325 pacientes do gênero masculino com angina estável, angina instável e IAM sem elevação do segmento ST submetidos a angiografia coronariana para determinar o valor prognóstico dos níveis plasmáticos de adiponectina. Os pacientes foram seguidos por 24 meses para a ocorrência de óbitos por todas as causas, mortalidade cardiovascular e IAM. Naquele estudo, os autores identificaram uma associação preditiva direta e independente entre uma única dosagem basal de adiponectina e o risco subsequente de óbito e IAM. No subgrupo de SCA sem elevação de ST (n = 170), a adiponectina permaneceu como preditor independente de risco. Outros estudos recentes também identificaram uma associação direta entre adiponectina e o risco cardiovascular, notadamente em pacientes com insuficiência cardíaca,

Tabela 2 – Biomarcadores de acordo com quartis de adiponectina

Biomarcadores	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Leptina, ng/mL	4941 ± 4686	5471 ± 5142	7124 ± 7977	4037 ± 4592	0,41
Insulina, µUI/mL	11,36 ± 8,6	10,28 ± 10,1	9,83 ± 5,1	7,80 ± 6,5	0,06
Glicose, mg/dL	117 ± 42	118 ± 59	116 ± 91	110 ± 42	0,67
HbA1c, %	7,1 ± 1,7	6,6 ± 1,5	6,4 ± 1,12	6,4 ± 1,43	0,25
Índice HOMA	3,35 ± 3,13	2,92 ± 3,15	3,04 ± 3,31	2,23 ± 2,17	0,20
Colesterol total, mg/dL	182 ± 43	170 ± 37	190 ± 42	191 ± 53	0,32
LDL-colesterol, mg/dL	107 ± 31	104 ± 33	122 ± 40	116 ± 40	0,31
HDL-colesterol, mg/dL	34 ± 6	34 ± 6	41 ± 8	43 ± 11	0,0001
Triglicérides, mg/dL	221 ± 130	174 ± 127	137 ± 57	149 ± 88	0,03
CKMB massa, ng/mL	12,9 ± 27,4	107,9 ± 394	20,8 ± 45,3	27,1 ± 62,3	0,62
TnI, ng/mL	6,44 ± 12,8	36 ± 99	9,44 ± 17	13,7 ± 26,6	0,65
PCR-us, mg/dL	6,13 ± 15,9	6,2 ± 9,96	3,14 ± 3,73	10,5 ± 21,3	0,89
Leucócitos, /mm ³	8689 ± 3189	8978 ± 4480	8446 ± 2921	7620 ± 2118	0,61
Plaquetas, x10 ⁹ /mm ³	239 ± 101	218 ± 511	236 ± 606	226 ± 596	0,61
BNP, pg/mL	120 ± 191	163 ± 222	169 ± 252	437 ± 573	0,21
Fibrinogênio, mg/dL	392 ± 88	343 ± 86	354 ± 86	344 ± 83	0,12
Creatinina, mg/dL	1,07 ± 0,33	1,16 ± 0,18	1,06 ± 0,28	1,24 ± 0,68	0,044

BNP: peptídeo natriurético cerebral; CKMB: creatinoquinase, fração MB; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA: Homeostasis Model Assessment; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível; TnI: troponina cardíaca I.

Tabela 3 – Modelos de Cox para população global (grupo A)

Desfechos primário e coprimário					
	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		p
Troponina I (por 1)	0,009	1,009	1,002	1,014	0,016
Glicemia de jejum (por 10)	0,071	1,074	1,021	1,114	0,01

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,7208	0,6641	0,6641

	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		p
Angina prévia	0,987	2,684	0,955	9,038	0,0616
Adiponectina (por 1.000)	0,047	1,048	0,996	1,093	0,0687
Glicemia de jejum (por 10)	0,054	1,055	0,998	1,099	0,0562

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,6346	0,7719	0,7719

Tabela 4 – Modelos de Cox após exclusão de diabéticos (grupo B)

Desfechos primário e coprimário					
	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		p
Troponina I (por 1)	0,012	1,012	1,004	1,018	0,004
Adiponectina (por 1.000)	0,076	1,079	1,018	1,13	0,014

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,8314	0,7906	0,7906

	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		p
Angina prévia	1,461	4,310	1,17	22,98	0,026
Adiponectina (por 1.000)	0,067	1,070	1,01	1,12	0,023

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,6346	0,7719	0,7719

Tabela 5 – Modelos de Cox após exclusão de IAM com elevação ST (grupo C)

Desfechos primário e coprimário					
	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		p
Glicemia de jejum (por 10)	0,078	1,081	1,03	1,12	0,005
Adiponectina (por 1.000)	0,05	1,051	0,997	1,098	0,06

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,7039	0,7025	0,7025

	Coefficiente	Hazard ratio	IC 95%		P
Angina prévia	1,262	3,53	1,17	13,88	0,023
Adiponectina (por 1.000)	0,050	1,051	0,998	1,096	0,05

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,7368	0,7330	0,7330

principalmente em idosos²⁶⁻²⁸. Wannamethee e cols.²⁸ estudaram, prospectivamente, a relação entre os níveis de adiponectina e mortalidade em 4.046 homens idosos (60-79 anos), com e sem doença cardiovascular (DCV) e insuficiência cardíaca (IC) documentadas. Após ajuste para importantes características basais, a adiponectina permaneceu associada, de modo direto e significativo, com a mortalidade total e cardiovascular nos homens sem DCV ou

IC, com RR ajustado 1,55 (IC95% 1,19-2,02), com $p = 0,002$ e RR 1,53 (IC95% 1,03-2,27), $p = 0,02$, para tendência na comparação entre o mais alto tercil com o tercil mais baixo, assim como entre os homens com IC diagnosticada, RR ajustado 2,37 (IC95% 0,64-8,79), $p = 0,04$ e 3,43 (IC95% 0,54-21,7), $p = 0,008$. Nenhuma associação foi demonstrada naqueles com DCV diagnosticada, porém sem IC.

Tabela 6 – Modelos de Cox após exclusão de diabéticos e IAM com elevação ST (grupo D)

Desfechos primário e coprimário					
	Coefficiente	Hazard ratio		IC 95%	p
Angina prévia	1,213	3,364	0,89	18,16	0,07
Adiponectina (por 1.000)	0,077	1,080	1,02	1,13	0,012
Troponina I (por 1)	0,038	1,039	1,001	1,075	0,04

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,7994	0,8032	0,8032

	Coefficiente	Hazard ratio		IC 95%	p
Angina prévia	1,940	6,96	1,54	65,8	0,009
Adiponectina (por 1.000)	0,069	1,072	1,01	1,12	0,02

Índices c por intervalos de tempo

30 dias	180 dias	365 dias
0,7390	0,8199	0,8199

Nosso estudo apresenta algumas diferenças importantes em relação aos anteriormente discutidos. Incluímos pacientes em faixa etária mais abrangente, sem análise restrita apenas aos mais idosos. Do mesmo modo, não restringimos o estudo à inclusão de indivíduos do gênero masculino^{21-23,26-29}, ressaltando que houve adequado equilíbrio nas proporções dos gêneros, com significativa representatividade de mulheres (41,2%). De fato, a média de adiponectina é cerca de 50% maior em mulheres, principalmente idosas, em comparação aos homens de mesma faixa etária^{13,36}. Em termos de predição de risco independente, os achados deste estudo apresentam respaldo na literatura mais recente em relação ao valor prognóstico da adiponectina em cenários clínicos diferentes, seja em condições estáveis e populações consideradas saudáveis ou sem DCV documentada, seja também em condições clínicas agudas ou com DCV manifesta, como no presente escopo. Alguns estudos identificaram uma associação independente entre adiponectina e maior risco para DAC (IAM não fatal e DAC fatal) em indivíduos sem documentação prévia, mas somente em idosos, com OR ajustado 1,69 (IC95% 1,23-2,32) para quintil 5 versus quintil 1²⁵. De modo contrário, o estudo Rancho Bernardo²⁴ identificou que níveis de adiponectina no quintil 5 estratificado por gênero foram significativamente associados a 44% de redução no OR para ocorrência de DAC, o que foi eliminado após ajuste para HDL-colesterol e/ou triglicerídeos. Na análise prospectiva de 20 anos, maiores concentrações de adiponectina foram preditores de risco reduzido de IAM não fatal somente em homens. Corroborando essas informações, recente estudo sobre adiponectina e risco de eventos ligados à DAC no contexto

de uma metanálise de sete estudos prospectivos prévios encontrou OR para DAC de 0,89 (IC95% 0,67-1,18), em comparação com homens no tercil 3 com o tercil 1, bastante semelhante aos achados da citada metanálise²². Wolk e cols.³⁷ avaliaram 499 pacientes submetidos a angiografia coronária, sendo 168 com SCA, e identificaram altos níveis de adiponectina como independentemente associados com risco reduzido de SCA.

Entre as correlações estudadas entre adiponectina e os demais biomarcadores, detectamos uma correlação direta e significativa com o BNP. Não podemos, portanto, descartar possíveis interações como essa, entre outras identificadas e eventuais fatores ou variáveis não mensuráveis, os quais podem explicar a eventual atenuação da força de associação com o risco no modelo global. Essa hipótese apresenta suporte no trabalho de Schnabel e cols.³⁸, no qual a associação de risco com adiponectina permaneceu robusta após ajuste para fatores de risco clássicos, na população global do estudo, porém, após ajuste para BNP, a adiponectina perdeu o valor preditivo independente. Por esses achados, em pacientes com DAC manifestada, a adiponectina parece ter um papel diferente. Enquanto, em indivíduos clinicamente assintomáticos, elevados níveis de adiponectina parecem ser protetores contra a doença aterosclerótica, quando elevadas em pacientes com DAC sintomática observa-se uma associação direta com risco para eventos cardiovasculares. Esse resultado de associação direta ou paradoxal implica que a influência benéfica da adiponectina na doença aterosclerótica se traduziria em elevações das concentrações da adiponectina como mecanismo contrarregulatório em resposta ao processo aterosclerótico excessivo e instável

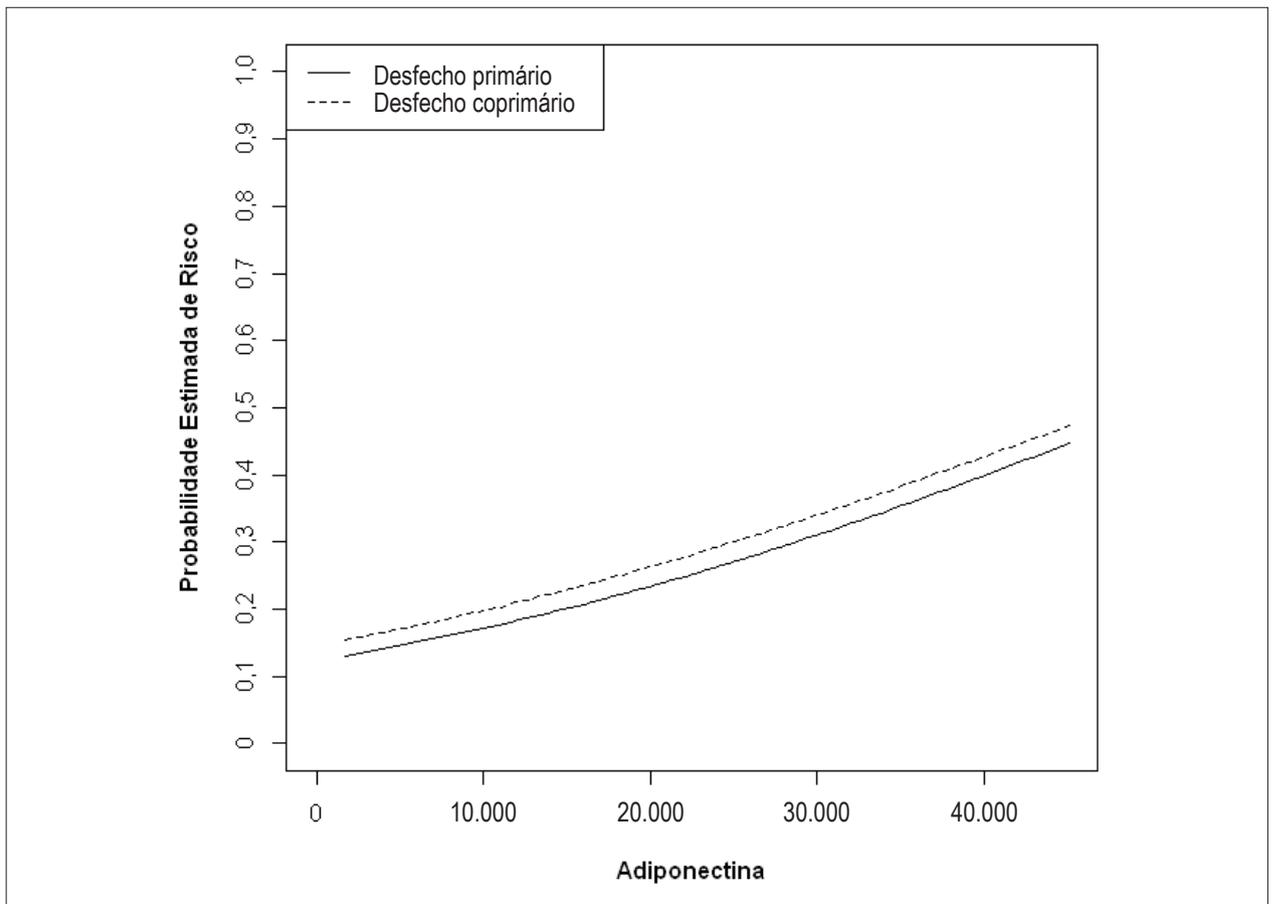


Figura 1 – Valores de adiponectina e estimativas de risco para os desfechos.

Tabela 7 – Correlações entre adiponectina e variáveis quantitativas

Variável	Coefficiente de correlação	p
BNP	0,221	0,02
IMC	-0,239	0,01
Peso	-0,412	< 0,001
Altura	-0,346	< 0,001
Circunferência abdominal	-0,309	0,001
Idade	0,236	0,01

BNP: peptídeo natriurético cerebral; IMC: índice de massa corporal.

das SCA, com balanço líquido negativo de impacto adverso, a despeito das concentrações elevadas desse biomarcador. Isso poderia indicar um desequilíbrio de todo o sistema de homeostase metabólica, interferindo nos processos bioenergéticos celulares.

Ressaltamos que, mesmo que haja forte associação entre o fator de risco e o desfecho medido ou avaliado, não implica obrigatoriamente que o fator de risco promova base para uma regra preditiva efetiva. Wang e cols.³⁹

demonstraram que, na avaliação do risco individual, o uso de 10 biomarcadores adicionou capacidade discriminatória apenas discreta aos fatores de risco clássicos, com curvas ROC praticamente superponíveis e índices c similares (0,76 versus 0,77).

Por fim, restaria uma questão sobre os mecanismos potenciais de aumento de risco para eventos cardiovasculares relevantes. Uma recente revisão abordou os diversos mecanismos fisiopatológicos envolvendo a

adiponectina e concluiu que essas associações fornecem informações relevantes para o entendimento dos processos inflamatórios e aterogênicos associados com a progressão da doença arterial coronariana e a instabilidade de placas ateromatosas⁴⁰. Esses mecanismos incluem: 1) envolvimento da adiponectina na regulação do desenvolvimento do *core* necrótico; 2) papel duplo no processo de neovascularização por propriedades pro/antiaterogênicas - a capacidade de promover angiogênese foi demonstrada como benéfica por prevenir isquemia; 3) a relação inversa entre adiponectina e a razão entre metaloproteinases da matriz e o inibidor tecidual da metaloproteinase-1 sugere que a adiponectina exerce modulação sobre a estabilidade de placas de ateroma através do equilíbrio dessa relação; 4) adiponectina local na íntima e adventícia da parede subendotelial exerce supressão da expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1 nas paredes vasculares, sugerindo que a adiponectina melhora a aterosclerose, em parte, por inibição da expressão dessas moléculas inflamatórias *in vivo*. A adiponectina tem papel documentado na ativação endotelial, propagação de fatores inflamatórios por expressão de moléculas de adesão, adesão de monócitos ao endotélio vascular e migração para a íntima, ativação de macrófagos, transformação de macrófagos em células espumosas, acúmulo de lípidos nos macrófagos, proliferação e migração de células musculares lisas para a íntima e agregação plaquetária. Outros mecanismos envolvidos também incluem fenômenos de oxidação e regulação do tônus vascular.

Entre as variáveis metabólicas estudadas, além da própria adiponectina, apenas a glicemia de jejum apresentou correlação significativa, direta e independente com o risco cardiovascular. Nossos resultados são comparáveis aos vários estudos sobre o papel prognóstico da hiperglicemia nas SCA, notadamente no IAM. Isso pode refletir um desequilíbrio dos sistemas regulados pela adiponectina, como discutido previamente, ou ser influenciado pelos mecanismos contrarregulatórios responsáveis pela hiperglicemia de estresse. Entretanto, pelas associações observadas entre os biomarcadores, especificamente com a adiponectina, e pouca ou nenhuma correlação com PCR-us, leucócitos, plaquetas e fibrinogênio, e a manutenção da associação da glicemia mesmo com forte efeito de associação da massa da CKMB, traduzindo impacto do grau de necrose miocárdica, pensamos que os achados da glicemia de jejum possam realmente refletir as interações com os efeitos da adiponectina. Do mesmo modo, os resultados demonstrados por quartis de adiponectina sugerem e reforçam que os valores de glicemia estejam associados diretamente aos da adiponectina, exercendo efeito de interação ou colinearidade.

Outro aspecto deste estudo é a não realização de dosagens seriadas da adiponectina, assim como dos diversos biomarcadores do metabolismo, incluindo a própria glicemia, a insulina, o índice HOMA e a HbA1c. Essas dosagens seriadas poderiam fornecer informações adicionais relevantes para um entendimento maior das inter-relações da homeostase metabólica.

Neste estudo, encontramos associação significativa e direta entre adiponectina e o gênero feminino, presença de

comorbidades, de insuficiência renal crônica, estado vigente de tabagismo e níveis de HDL-colesterol e creatinina; de modo inverso, com a presença de diabetes melito, o peso corporal, a circunferência abdominal e os níveis de insulina e triglicerídeos. De fato, os resultados entre as diversas variáveis clínicas e os biomarcadores enfatizam a consistência interna e com padrões similares com os reportados previamente, reforçam um aspecto de consistência e sinalizam tendências similares, sugerindo que os resultados devam ser considerados satisfatórios e passíveis de interpretação. Por outro lado, algumas limitações são esperadas, como em outros estudos observacionais transversais, como vieses de seleção, além de fatores de confusão não completamente elucidados, portanto sem ajuste ideal. Entretanto, salientamos que esforços sistemáticos foram planejados para minimizar esses aspectos, incluindo o recrutamento consecutivo dos pacientes elegíveis, a coleta de dados de modo prospectivo e padronizado, principalmente dos eventos clínicos desde o início da SCA e contabilizados por seguimento de 100% dos pacientes, e o ajuste nos modelos de Cox para importantes covariáveis, como idade, sexo, extensão da doença arterial coronária, demais biomarcadores metabólicos, inflamatórios e de necrose miocárdica, função ventricular esquerda, procedimentos de revascularização coronária e terapêutica farmacológica com benefício cardiovascular comprovado. Diante da imprevisibilidade de variabilidade das diversas medidas na população estudada, da ocorrência de fatores confundidores não mensurados e da natureza exploratória das hipóteses, os achados e conclusões do estudo devem ser considerados como sugestivos ou indicativos, dando suporte à aplicabilidade na população brasileira e contribuindo para a formulação de novas hipóteses.

Conclusões

Os resultados deste estudo adicionam informações sobre o potencial papel prognóstico dos níveis séricos da adiponectina em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Além disso, dão suporte ao conceito de homeostase metabólica como processo biológico essencial e determinante de risco cardiovascular. Os níveis séricos elevados da adiponectina total foram preditores independentes e diretos para a ocorrência de desfechos cardiovasculares relevantes, incluindo re-hospitalização com necessidade de revascularização. Os dados discutidos ressaltam as correlações entre a adiponectina e os biomarcadores antropométricos, metabólicos e miocárdicos, e suscitam investigações adicionais para a determinação dos mecanismos envolvidos na associação direta da adiponectina com maior risco cardiovascular e na correlação significativa com o BNP, assim como na avaliação da potencial modulação desse biomarcador como alvo terapêutico.

Agradecimentos

Este estudo recebeu suporte logístico da Divisão de Epidemiologia Translacional e do Laboratório de Análises Clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Agradecimentos também são expressos ao Laboratório de Estatística e Epidemiologia (IDPC) e ao Instituto Gênese de Análises Científicas.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Obtenção de financiamento e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Oliveira GBF, Piegas LS; Obtenção de dados e Redação do manuscrito: Oliveira GBF; Análise estatística: França JID.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Referências

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-72.
2. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes J 3rd, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham study. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(2):183-90.
3. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization. *World Health Org Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii-i-253.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433-8.
5. Luciano C, Hulford J, Abdullah A, Zarich S. Metabolic syndrome: a major risk factor for acute myocardial infarction in patients < 45 years of age. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5 Suppl 1):A249.
6. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol.* 1995;141(12):1117-27.
7. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Hoffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(1):8-13.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
10. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in united states adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245-50.
11. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(21):2112-9.
12. Matsuzawa Y. Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(2):131-41.
13. Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin – journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2005;257(2):167-75.
14. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al; American Heart Association Expert Panel on Subclinical Atherosclerotic Diseases and Emerging Risk Factors and the Stroke Council. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16. Erratum in *Circulation.* 2009;119(25):e606.
15. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257(1):79-83.
16. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221(2):286-9.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation.* 1999;100(25):2473-6.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-63.
19. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, Tadokoro S, Kamae T, Ujiie H, et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):224-30.
20. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(6):1595-9.
21. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA.* 2004;291(14):1730-7.
22. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2006;114(7):623-9.
23. Kumada M, Kihara S, Sumitsugi S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al; Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):85-9.
24. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectina with coronary heart disease and mortality. The Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(2):164-74.

25. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, Gottdiener JS. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3357-64.
26. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2005;112(12):1756-62.
27. George J, Patal S, Wexler D, Sharabi Y, Peleg E, Kamari Y, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart.* 2006;92(10):1420-4.
28. 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(14):1510-7.
29. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2300-9.
30. Oliveira EP, Souza ML, Lima MD. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab.* 2005;41(4):237-43.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
32. Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(22):2173-95.
33. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ.* 1976;54(5):541-53.
34. Haddad N. Metodologia de estudos em ciências da saúde. São Paulo: Roca; 2004.
35. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1987.
36. Lughlin GA, Barrett-Connor E, May S. Sex-specific determinants of serum adiponectin in older adults: the role of endogenous sex hormones. *Intl J Obes (Lond).* 2007;31(3):457-65.
37. 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(3):292-8.
38. Schnabel R, Messow CM, Lubos E, Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2008;29(5):649-57.
39. 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):2631-9.
40. Barseghian A, Gawande D, Bajaj M. Adiponectin and vulnerable atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(7):761-70.