

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

**NÍVEIS DE IL-6 ESTÃO RELACIONADOS COM MAIOR ÍNDICE
ATEROGÊNICO PLASMÁTICO EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS¹
IL-6 LEVELS ARE RELATED TO HIGHER PLASMA ATEROGENIC INDEX IN
POST-MENOPAUSAL WOMEN**

**Angela Maria Blanke Sangiovo², Priscila Seibert³, Mirna Stela Ludwig⁴,
Matias Nunes Frizzo⁵, Thiago Gomes Heck⁶**

¹ Projeto de pesquisa realizado no programa de pós-graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde

² Bolsista do programa de pós-graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde.

³ Bolsista do programa de pós-graduação Stricto Sensu em Atenção Integral à Saúde.

⁴ Pesquisadora. Docente UNIJUI

⁵ Pesquisador. Docente UNIJUI

⁶ Pesquisador. Docente UNIJUI

INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento fisiológico que ocorre em média aos 48,7 anos de idade e é causada pela falência da atividade ovariana com decaimento da produção e concentração circulante de estrogênio, especialmente 17 β estradiol (SOHENACKER et al., 2014; GOODMAN et al., 2011; WHO, 1996). A pós-menopausa, assim como o nome já diz, ocorre após os 12 meses de amenorreia e é caracterizada pela diminuição significativa do estrogênio circulante (BRINTON et al., 2015).

O estrogênio atua como um fator de proteção contra o desenvolvimento ou agravamento de doenças metabólicas como o diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) levando a queda progressiva da sensibilidade à insulina de forma que estas mulheres apresentam maior resistência à insulina (WALTON et al.; 1991). Além disso, mulheres na pós-menopausa tendem a uma piora no perfil lipídico, tornando-se mais aterogênicas em comparação as mulheres pré-menopáusicas (CIFKOVA; KRAJCOVIECHOVA, 2015).

O desequilíbrio lipídico pode ser marcado pelo índice aterogênico plasmático (IAP), que é calculado através do log [Triglicérido (TG)/ lipoproteína de alta densidade (HDL)] e atua como um forte preditor de infarto do miocárdio (GAZIANO et al., 1997). A associação do desequilíbrio glicêmico e lipídico leva a um estado inflamatório crônico de baixo grau o que traz danos ao organismo feminino de maneira ainda mais significativa (ZHANG et al., 2010).

Diversas moléculas são produzidas em resposta a inflamação, dentre elas uma citocina pró-inflamatória, a interleucina-6 (IL-6). Esta citocina é secretada em maior quantidade pelo tecido adiposo visceral e pelos macrófagos presentes no quadro de inflamação crônica de baixa intensidade, característico de pessoas obesas e diabéticas. A IL-6 é uma citocina pleiotrópica que participa de diversas complicações metabólicas e cardiovasculares (QU et al., 2014).

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o risco cardiovascular e inflamatório de mulheres diabéticas em condição de pós-menopausa.

METODOLOGIA

O estudo é do tipo transversal. A população foi constituída de pacientes do sexo feminino em período de pós-menopausa, com ou sem DM2, em acompanhamento nos programas de pacientes diabéticos e hipertensos atendidos pelas equipes das Estratégias da Saúde da Família (ESFs) do município de Santo Ângelo, no estado do Rio Grande do Sul. Foram analisadas 31 mulheres pós-menopáusicas, divididas entre com diabetes auto-declarada (13) e sem diabetes (auto-declarada) (18).

Foi realizada coleta de sangue através de punção venosa. Foram coletados 3mL de cada paciente e sangue foi dividido em dois tubos, um com 1 mL um contendo ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA), que foi centrifugado durante 10 minutos a 3.500 rpm para obtenção do plasma para posterior análise de perfil inflamatório, e 2 mL em outro tubo com ativador de coágulo, para obtenção do soro, para análises do perfil lipídico.

Para análise de perfil lipídico dosou-se triglicerídeos (TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL-c) utilizando-se metodologias colorimétricas, com dosagens diretas. Para realização destas análises foram utilizados kits da Bioclin - Quibasa através da automação BS200- Mindray. Após, foi calculado o Índice Aterogênico de Plasma (IAP) pelo logaritmo de triglicerídeos em mmol/L dividido pelo valor de HDL em mmol/L. Por fim, a avaliação inflamatória baseou-se na dosagem de Interleucina-6 (IL-6) realizada utilizando o kit BMS213HS eBioscience através de imunoenensaio enzimático.

Foi realizado test T não pareado para comparação de médias entre os grupos, e teste de correlação de Pearson, para estudo correlacional, considerando o nível de significância de 0,5%, $P < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As mulheres pós-menopáusicas com e sem diabetes não demonstraram diferença entre as variáveis de IL-6 e IAP (Tabela 1). Contudo, se observa que a concentração de IL-6 estava acima dos valores fisiológicos em 88,9 % dos indivíduos sem DM2 ($2,539 \pm 0,3103$) e em 92,3 % dos indivíduos diabéticos ($2,018 \pm 0,1938$). Sua concentração no sangue de pessoas saudáveis atinge cerca de 1 pg/mL e em diabéticos tem sido descrita concentrações maiores de 2 a 3 pg/mL (QU et al., 2014). Segundo estudos de Lowe e colaboradores (2014) a elevação em 3 pg/mL de IL-6 tem sido identificada como uma determinante no desenvolvimento de resistência à insulina e DM2. Das mulheres com DM2, 7,7% obtiveram níveis acima de 3 pg/mL enquanto que nas sem diabetes esse valor foi de 27,8%.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

Tabela 1: IL-6 e IAP em mulheres pós-menopáusicas.

Grupo	Sem Diabetes (n=18)	Com Diabetes (n= 13)	Valor de P
IL-6 (pg/mL)	2,539 ± 0,3103	2,018 ± 0,1938	0,2047
IAP	0,034 ± 0,047	0,088 ± 0,066	0,5006

IL-6 - Interleucina-6; IAP: Índice Aterogênico Plasmático. Valores expressos como média ± DP. Teste T, bicaudal

No tecido muscular e hepático a IL-6 também tem ação de inibir a lipase proteica, e juntamente com outras citocinas inflamatórias, aumenta a liberação de ácidos graxos livres para o fígado. Isso resulta no acúmulo de gordura visceral e secreção de triglicerídeos para a circulação sanguínea o que potencializa o risco cardiovascular. Evidencia-se que independente da presença do DM2 esta interleucina prediz o desenvolvimento de eventos cardiovasculares danosos (TANGVARASITTICHAJ, 2016).

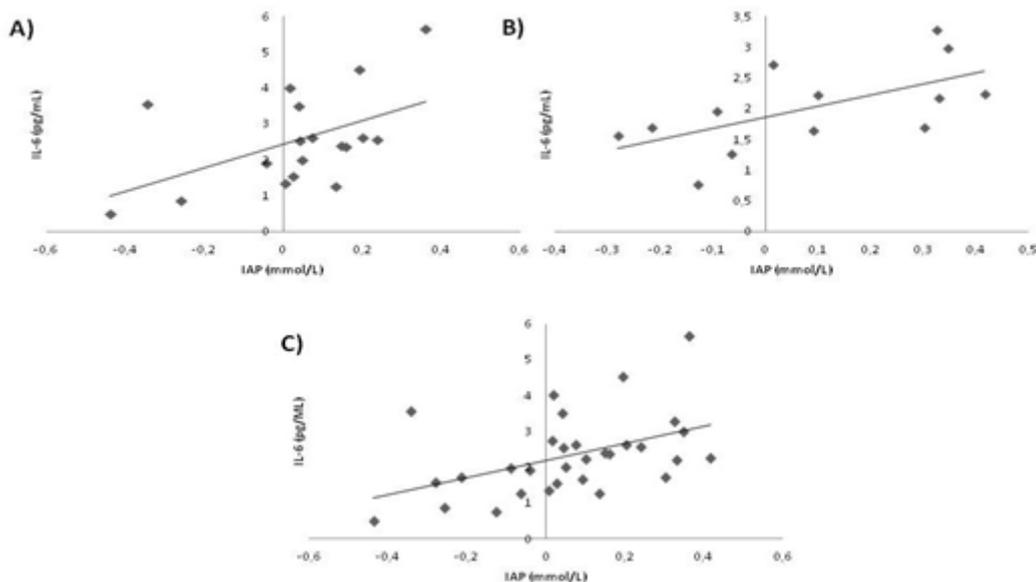
Assim como a IL-6, outro indicador da saúde vascular é o IAP que adverte o risco de desenvolver aterosclerose, importante fator de risco para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e demais doenças cardíacas e vasculares. O IAP é classificado como: menor que 0,11 é indicativo como baixo risco, entre 0,11 e 0,21 risco intermediário e maior que 0,21 risco aterogênico aumentado. Nas pacientes do grupo com DM2, 46,2% apresentaram baixo risco, 38,4% risco intermediário e 15,4% risco aumentado de desenvolvimento de risco cardiovascular enquanto que para as não diabéticas foi de 61,2% para risco baixo, 33,3% para risco intermediário e 5,5% para risco aumentado (HERMANS, M. P.; AHN, S. A.; ROUSSEAU, M.F, 2012).

Quando aplicamos teste de correlação entre IL-6 e IAP notamos que houve correlação ($p < 0,005$) entre estes parâmetros independente da presença do DM2 (Figura 1), notando-se (figura 1-C) a implicação da pós-menopausa neste resultado. Porém, como já mostrado na Tabela 1, quando comparadas as médias de IL-6 e IAP entre o grupo de diabéticos e não-diabéticos não se observou diferença ($p > 0,005$).

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

Figura 1) Correlação entre IL-6 e IAP.



Correlação de Pearson. A) Mulheres pós-menopáusicas sem DM2 ($r= 0,510$, $P= 0,030$, $n=18$); B) Mulheres pós-menopáusicas com DM2 ($r= 0,609$, $P= 0,027$, $n=13$); C) Mulheres pós menopáusicas ($r= 0,459$, $P= 0,009$, $n= 31$).

Sabe-se que a pós-menopausa representa um importante modificador do perfil lipídico com aumento da concentração sérica de colesterol total, TG, lipoproteína de baixa densidade, além de diminuição HDL e alterações na distribuição do tecido adiposo. Estas modificações estão relacionadas diretamente a diminuição de estrogênio e assim ao aumento de patologias de cunho metabólico relacionadas ao ganho de peso (OLIVEIRA et al., 2008). Além disso, o DM2 é, na maioria dos casos, decorrente da resistência à insulina e esta muitas vezes associada ao aumento de produção de citocinas pelo tecido adiposo e demais situações. Ambas, DM2 e pós-menopausa, são fatores importantes de interferentes na qualidade de vida em saúde e devem ser melhores investigadas quando ocorrem simultaneamente (LYRA et al., 2006).

CONCLUSÕES

Tais achados podem indicar que a pós-menopausa é um fator importante de risco cardiovascular, metabólico e inflamatório independente da presença de DM2. São necessários mais estudos entre a relação IL-6 e IAP no DM2 e pós-menopausa.

Palavras-chave: Interleucina-6; Índice Aterogênico de Plasma; Doenças Cardiovasculares; Envelhecimento Feminino; Inflamação.

01 a 04 de outubro de 2018

Evento: XXVI Seminário de Iniciação Científica

REFERÊNCIAS

- BRINTON, R. D et al. Perimenopause as a neurological transition state. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 11, p. 393-405, 2015.
- CIFKOVA, R.; KRAJCOVIECHOVA, A. Dyslipidemia and cardiovascular disease in women. **Curr Cardiol Rep**, v. 17, p. 609, 2015.
- GAZIANO, J. M et al. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. **Circulation**, v. 96, p. 2520-2525, 1997.
- GOODMAND, N. F et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. **Endocrine Practice**, v. 17, p. 1-25, 2011.
- HERMANS, M. P.; AHN, S. A.; ROUSSEAU, M. F. The atherogenic dyslipidemia ratio [log (TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. **Lipids in health and disease**, v. 11, n. 1, p. 132, 2012.
- LOWE, G et al. Circulating Inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the advance study. **Diabetes**, v. 63, p. 1115-1123, 2014.
- LYRA, R et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 239-249, 2006.
- OLIVEIRA, T. R et al. Factors associated with women's dyslipidemia in the post-menopause. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 12, p. 594-601, 2008.
- QU, D et al. IL-6 in diabetes and cardiovascular complications. **British Journal of Pharmacology**, v. 171, p. 3595-3603, 2014.
- SHOENACKER, D. A et al. Socioeconomic position, lifestyle factor and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. **International Journal of Epidemiology**, v.43, n.5, p. 1542-1562, 2014.
- TANGVARASITTICHAI, S.; PONGTHAISONG, S.; TANGVARASITTICHAI, O. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, C-reactive protein levels and insulin resistance associated with type 2 diabetes in abdominal obesity women. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 1, p. 68-74, 2016.
- WALTON, C et al. The effects of the menopause on carbohydrate metabolism in healthy woman. **Journal of Endocrinology**, v. 128, p. 97, 1991.
- WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. Geneva, **WHO technical report series**, v. 866, p. 1-107, 1996.
- ZHANG, H et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 33, n. 10, p. 707-711, 2010.