CARLOS MANOEL DE CASTRO MONTEIRO

SÍNDROME METABÓLICA E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ASPECTOS METABÓLICOS, ANATÔMICOS E EFEITOS PRECOCES DA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Tese Apresentada à Universidade Federal de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

São Paulo
2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

CARLOS MANOEL DE CASTRO MONTEIRO

SÍNDROME METABÓLICA E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ASPECTOS METABÓLICOS, ANATÔMICOS E EFEITOS PRECOCES DA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Tese Apresentada à Universidade Federal de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Co-orientador: Dra. Maria Cristina de Oliveira Izar

São Paulo
2008

Monteiro, Carlos Manoel de Castro

Síndrome metabólica e síndrome coronariana aguda: aspectos metabólicos, anatômicos e efeitos precoces da terapia hipolipemiante./ Carlos Manoel de Castro Monteiro. - - São Paulo: UNIFESP, 2008.
xxiv, 133 f.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia, 2008.

Título em Inglês: Metabolic syndrome and acute coronary syndrome: metabolic and anatomic characteristics and early effects of hypolipidemic therapy

1.Doença Coronariana Aguda. 2. Síndrome metabólica.
3. Alterações glicometabólicas. 4. Hemostasia. 5. Inflamação.
6. Vasorreatividade. 7. Estresses Oxidativo. 8. Escore de Gensini.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dr. Ângelo Vicenzo Amato de Paola

Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Antônio Carlos Camargo de Carvalho

Coordenador do Curso de Pós-graduação:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Carlos Manoel de Castro Monteiro

SÍNDROME METABÓLICA E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA: ASPECTOS METABÓLICOS, ANATÔMICOS E EFEITOS PRECOCES DA TERAPIA HIPOLIPEMIANTE

Presidente da banca: Prof. Dr. _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Aprovada em: ____/____/____

Dedicatória

À minha filha Maria Fernanda, a estrela que ilumina os meus desafios, lutas e eventuais glórias.

À minha esposa Luciane, pelo amor, dedicação e apoio em todas horas.

Aos meus pais, Manoel e Maria de Lourdes, pela dedicação , incentivo e aos seus esforços na minha formação moral e profissional.

Aos meus irmãos, Carlos Daniel, Filomena Karla e Danuza, pelo carinho e amizade durante todos estes anos.

Aos meus avós, in Memoriam, Sebastião, Joaquim e Izabel pelo exemplo de vida que deixaram.

Aos pacientes, que colaboraram para este estudo, sem os quais não teríamos alcançado nosso objetivo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Francisco Antônio Helfenstein Fonseca, meu orientador, pela sua perseverança, dedicação, capacidade médica e visão científica.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Camargo Carvalho, pela amizade, incentivo e confiança a mim depositada.

À Dra. Maria Cristina de O. Izar, pelo apoio e incentivo na realização deste projeto.

Ao Prof. Dr. Paulo J. F. Tucci, pela amizade e tantas demostrações de considerações.

Ao Prof. Dr. Ângelo Vicenzo Amato de Paola, pela sua praticidade e apoio ao desenvolvimento deste projeto.

Aos professores, pós-graduando e residentes da Disciplina de Cardiologia, pelo apoio e incentivo, durante a realização deste projeto.

Aos colegas da pós- graduação do nosso setor: Sérgio, Tatiana, Gabriel e Luiz Fernando, pelo companherismo e amizade.

Ás secretárias Darce Alves de Santana Costa e Thereza Monteiro, pela presteza e amizade.

À nutricionista Luciene de Oliveira, pela colaboração na intervenção nutriconal aos pacientes.

Às auxiliares de enfermagem Ana Maria Máximo Cardoso e Cristina Helena Biava, pelo trabalho, carinho e dedicação na coleta das amostras.

Às biomédicas Simone Matheus e Andreza de Oliveira Santos, pela dedicação na realização dos exames da hemostasia.

Ao estatístico Fábio Tadeu Montesano, pela amizade e elaboração da estatístida deste projeto.

Ao laboratório Central do Hospital São Paulo, ao Departamento de Psicobiologia e a disciplina de hematologia da UNIFESP, pela colaboração e prontidão na realização dos exames bioquímicos.

“A sabedoria da vida não está em fazer aquilo que se gosta, mas gostar daquilo que se faz.”(Leonardo da Vinci)

Esta tese foi realizada com auxílio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo / FAPESP.

Projeto 2004/00325-8.

Sumário

Dedicatória ..... **v**

Agradecimentos ..... **vi**

Lista de Figuras ..... **xi**

Lista de Tabelas ..... **xiii**

Lista de Abreviaturas e Símbolos ..... **xv**

Resumo ..... **xix**

- **Manuscrito 1** xix
- **Manuscrito 2** xx
- **Manuscrito 3** xxi

Abstract ..... **xxii**

- **Manuscript 1** xxii
- **Manuscript 2** xxiii
- **Manuscript 3** xxiv

INTRODUÇÃO **1**

OBJETIVOS **22**

MÉTODOS **23**

- **Tipo de estudo** 23
- **Casuística** 23
- **Seleção da amostra** 26
- **Critérios de Inclusão** 26
- **Critérios de exclusão** 26
- **Aspectos éticos e suporte financeiro** 27
- **Coleta de dados clínicos e intervenção nutricional** 27
- **Desenho do estudo** 28
- **Avaliação laboratorial** 29
- **Métodos laboratoriais** 30
- **Parâmetros anatômicos** 35
- **Análise estatística** 40

RESULTADOS **42**

- **Manuscrito 1** 42
- **Manuscrito 2** 51
- **Manuscrito 3** 76

DISCUSSÃO **80**

- **Manuscrito 1** 80
- **Manuscrito 2** 87
- **Manuscrito 3** 96

CONCLUSÕES **103**

REFERÊNCIAS **104**

Anexo(s): **129**

Lista de Figuras

Figura 1 - Efeitos cardiometabólicos adversos das substâncias produzidas pelos adipócitos 7

Figura 2 - Interações entre lipoproteínas, endotélio e hemostasia 13

Figura 3 - Desenho do estudo 29

Figura 4 - Imagem pela ultrassonografia da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) 38

Figura 5 - Imagem pela ultrassonografia do espessamento médio intimal da artéria carótida (IMTc) 39

Figura 6 - Distribuição dos valores obtidos da glicemia de jejum 42

Figura 7 - Distribuição dos valores obtidos da glicemia de duas horas. 43

Figura 8 - Distribuição dos valores obtidos da HbA1C 44

Figura 9 - Distribuição dos valores obtidos da área sob a curva da glicose 45

Figura 10 - Distribuição dos valores obtidos da Insulina basal 46

Figura 11 - Distribuição dos valores obtidos da área sob a curva da insulina 47

Figura 12 - Distribuição dos valores obtidos do HOMA-IR 48

Figura 13 - Distribuição dos valores obtidos do índice insulinogênico 49

Figura 14 - Distribuição dos valores obtidos da adiponectina 50

Figura 15 - Distribuição dos níveis de colesterol total 51

Figura 16 - Distribuição dos níveis da LDL-C 52

Figura 17 - Distribuição dos níveis de HDL-C 53

Figura 18 - Distribuição dos níveis de triglicérides 54

Figura 19 - Distribuição dos níveis de colesterol não HDL 55

Figura 20 - Distribuição dos níveis de ApoA1 56

Figura 21 - Distribuição dos níveis de ApoB 57

Figura 22 - Distribuição dos níveis Apo B/ ApoA 58

Figura 23 - Distribuição dos níveis de lipoproteína (a) 59

Figura 24 - Distribuição dos níveis Apo B x Colesterol não HDL/ ApoA x HDL-C 60

Figura 25 - Distribuição dos valores obtidos do fibrinogênio 61
Figura 26 - Distribuição dos valores obtidos do fator VII 62
Figura 27 - Distribuição dos valores obtidos pelo dímero-D 63
Figura 28 - Distribuição dos valores obtidos do FvW 64
Figura 29 - Distribuição do PAI I.....65
Figura 30 - Distribuição da PCR-as.....66
Figura 31 - Distribuição dos leucócitos.....67
Figura 32 - Distribuição dos TBARs 68
Figura 33 - Distribuição da RVED 69
Figura 34 - Distribuição da RVEI 70
Figura 35 - Distribuição do fluxo na hiperemia reativa 71
Figura 36 - Distribuição do fluxo com o isordil.....72
Figura 37 - Espessamento médio intimal da artéria carótida 73
Figura 38 - Escore de Gensini.....74

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características basais da população 24

Tabela 2. Características da população obtida após o teste oral de tolerância a glicose 25

Tabela 3. Porcentagem dos pacientes que atingiram as metas lipídicas, após seis semanas de tratamento 75

Tabela 4. Características da população de acordo com o sexo 77

Tabela 5. Diferença nos componentes da síndrome metabólica entre homens e mulheres, baseado nos critérios do NCEP ATP III 78

Tabela 6. Parâmetros anatômicos de acordo com o sexo 79

Tabela 7. Resultados do ajuste do modelo de regressão linear usando escore de Gensini como variável dependente 79

Tabela 8: Medidas descritivas da variável FC ao longo do tempo, segundo grupo. 129

Tabela 9: Medidas descritivas da variável HT ao longo do tempo, segundo grupo. 129

Tabela 10: Medidas descritivas da variável HB ao longo do tempo, segundo grupo. 130

Tabela 11: Medidas descritivas da variável PLAQ ao longo do tempo, segundo grupo. 130

Tabela 12: Medidas descritivas da variável CREA ao longo do tempo, segundo grupo. 130

Tabela 13: Medidas descritivas da variável ACURIC ao longo do tempo, segundo grupo. 131

Tabela 14: Medidas descritivas da variável NA+ ao longo do tempo, segundo grupo. 131

Tabela 15: Medidas descritivas da variável K+ ao longo do tempo, segundo grupo. 131

Tabela 16: Medidas descritivas da variável alanina aminotransferase (ALT) ao longo do tempo, segundo grupo. 132

Tabela 17: Medidas descritivas da variável aspartato aminotransferase (AST) ao longo do tempo, segundo grupo. 132

Tabela 18: Medidas descritivas da variável CPK ao longo do tempo, segundo grupo. 132

Tabela 19: Medidas descritivas da variável microalbuminúria ao longo do tempo, segundo grupo. 133

Tabela 20: Niveis descritivos obtidos da aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas aos dados. 133

Lista de Abreviaturas e Símbolos

A	atorvastatina
A+F	atorvastatina + fenofibrato
ADP	adenosina difosfato
AE	angina estável
AF +	antecedente familiar positivo de doença arterial coronariana prematura
AHA	*American Heart Association*
AI	angina instável
Akt	serina treonina quinase
ALT	alanina aminotransferase
Apo AI	apolipoproteína AI
Apo AII	apolipoproteína AII
Apo B	apolipoproteína B
Apo CII	apolipoproteína CII
Apo CIII	apolipoproteína CIII
Apo E	apolipoproteína E
AST	aspartato aminotransferase
AVC	acidente vascular cerebral
CETP	proteína transportadora de éster de colesterol
CK	creatinofosfoquinase
COX-1	ciclooxigenase-1
COX-2	ciclooxigenase-1
CPK	creatinofosfoquinase

DAC	doença arterial coronariana
DM	diabetes melito
DMF	dilatação mediada pelo fluxo
ECA	enzima conversora de angiotensina
EDHF	fator hiperpolarizante derivado do endotélio
eNOS	óxido nítrico sintase endotelial
EO	estresse oxidativo
EPM	erro padrão da média
F	fenofibrato.
FvW	fator von Willebrand
GDP	guanosina difosfato
GGPP	geranilgeranilpirofosfato
GGT	gamaglutamiltransferase
GLUT 4	translocação do transportador de glicose
GMPc	guanosina monofosfato cíclica
GTP	trifosfato de guanosina
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	hemoglobina glicada A1c
HDL-c	lipoproteína de alta densidade
HOMA – IR	*homestasis assessment insulin resistance*
I30/ΔG30	índice insulinogênico
IAM	infarto agudo do miocárdo
IDL	lipoproteína de densidade intermediária
IMC	índice de massa corpórea

IMT	espessamento médio-intimal
IVP	insuficiência vascular periférica
LCAT	lecitina: colesterol acil transferase
LDL-C	lipoproteína de baixa densidade
Lp(a)	lipoproteína (a)
MAP	*mitogen-activated protein*
MDA	malondialdeído
NCEP/ATPIII	*national cholesterol education program*
NO	óxido nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	placebo
PAI-I	inibidor do ativador do plasminogênio tecidual
PCR-as	proteína C reativa alta sensibilidade
PGI2	prostaciclina
PI 3	fosfatidilinositol 3-quinase
PPARs	receptores nucleares da proliferação dos peroxissomos
RVED	reatividade vascular endotélio dependente
RVEI	reatividade vascular endotélio independente
SCA	síndrome coronariana aguda
SMet	síndrome metabólica
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona
SRI-1	substrato-1 do receptor de insulina
SRI-2	substrato-2 do receptor de insulina
TBARS	substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TDG	tolerância diminuída à glicose
TLC	*Therapeutic Life Changes*
TNF-α	fator de necrose tumoral
TNG	tolerância normal à glicose
TOTG	teste oral de tolerância à glicose
t-PA	ativador do plasminogênio tecidual
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

Resumo

Manuscrito 1

Perfil glicometabólico precoce em pacientes com síndrome coronariana aguda e síndrome metabólica

Introdução: pacientes com síndrome metabólica (SMet) são de alto risco coronariano e disfunção das células beta ou resistência à insulina são preditores adicionais de risco para eventos cardiovasculares precoces. Este estudo avaliou alterações glicometabólicas precoces em pacientes com SMet, após recente síndrome coronariana aguda, sem diagnóstico prévio de diabetes melito. **Métodos:** foram avaliados 114 pacientes com teste oral de tolerância a glicose (TOTG), um a três dias após alta hospitalar, de um infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Baseados no TOTG foram definidos três grupos de pacientes: tolerância normal à glicose (TNG; n=26), tolerância diminuída à glicose (TDG; n=39) ou diabetes melito (DM; n=49). O *Homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) foi utilizado para estimar resistência à insulina e o índice insulinogênico (ΔI30/ΔG30) avaliou a resposta das células beta. **Resultados:** pacientes com diabetes melito apresentam maior resistência à insulina comparada aos indivíduos com TNG ou TDG ($p<0.001$). De acordo, com o índice insulinogênico, a resposta funcional das células beta foi menor nos pacientes com DM ($p<0.001$ *vs.* TNG ou TDG). **Conclusão:** as alterações glicometabólicas são frequentemente encontradas em pacientes com SMet, após síndrome coronariana aguda. Estas alterações aumentam o risco de eventos adversos e o TOTG utilizado precocemente pode identificar estes pacientes de alto risco coronariano.

Palavras-chaves: resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome coronariana aguda, função das células beta, diabetes melito tipo 2.

Manuscrito 2

Efeitos Precoces do Tratamento Hipolipemiante em Indivíduos com Síndrome Metabólica e Síndrome Coronariana Aguda

Introdução: pacientes com síndrome metabólica (SMet) são de alto risco para eventos cardiovasculares. Este estudo comparou efeitos precoces do tratamento hipolipemiante clássico sobre os parâmetros metabólicos, após uma síndrome coronariana aguda (SCA). **Métodos e resultados:** foram avaliados 116 pacientes de ambos os sexos, portadores de SMet, baseado nos critérios do (NCEP/ATP III) e com LDL-C <130 mg/dl, um a três dias, após alta hospitalar de uma SCA (infarto agudo do miocárdio ou angina instável). Este estudo de intervenção foi prospectivo, duplo cego, controlado por placebo. Os pacientes incluídos receberam fenofibrato 200 mg/dia, atorvastatina 10 mg/dia, a associação destes fármacos ou placebo, sob orientação nutricional com base no *National Cholesterol Education Program* (NCEP/ATP III, 2001), durante seis semanas. A terapêutica hipolipemiante modificou de forma significante o perfil lipídico, entretanto, apenas metade destes pacientes atingiram as metas atuais para o LDL-C, HDL-C, triglicérides, colesterol não HDL e relação ApoB/ApoA1. Após o tratamento, encontramos menores níveis da proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCR-as), fibrinogênio, fator de von Willebrand, dímero-D e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), que não foram modificadas pela estratégia terapêutica. **Conclusão:** nestes pacientes de alto risco cardiovascular, terapêutica hipolipemiante mais agressiva parece necessária para que metas lipídicas atuais e modificações mais expressivas dos parâmetros não lipídicos sejam atingidas.

Palavras-chaves: síndrome metabólica, síndrome coronariana aguda, hemostasia, proteína C reativa, lípides.

Manuscrito 3

Proteína C reativa e escore de risco de Framingham estão independentemente associados à gravidade da doença coronariana em pacientes com síndrome metabólica

Introdução: pacientes com síndrome metabólica (SMet) são de alto risco para aterosclerose e eventos cardiovasculares, mas diferenças entre os sexos têm sido relatadas. Este estudo avaliou parâmetros bioquímicos com a severidade da doença cardíaca coronariana em pacientes com SMet, após recente síndrome coronariana aguda (SCA). **Métodos e resultados:** foram avaliados 116 pacientes de ambos os sexos, com SCA e SMet de acordo com os critérios do NCEP/ATPIII. O infarto agudo do miocárdio foi mais prevalente nos homens (p=0,022 *vs.* mulheres), estes apresentaram maior gravidade da doença coronariana avaliado pelo escore de Gensini (p=0,023 *vs.* mulheres), sendo que o espessamento médio intimal carotídeo (IMTc) foi similar para ambos os sexos. Os homens apresentaram maior número de componentes da SMet (p=0,001 *vs.*mulheres). O HOMA-IR, índice insulinogênico (ΔI30/ΔG30), adiponectina ou HbA1c não apresentaram diferenças entre os sexos. Entretanto, foram encontrados níveis mais elevados entre os homens, em comparação às mulheres, para a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as, p=0,049) e atividade do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1, p=0,033), diminuição da Apo A1 (p=0.0001 *vs.* mulheres) e aumento da relação apoB/apoA1 (p=0,0001 *vs.* mulheres), tendência para menor dilatação mediada pelo fluxo (p=0,098 *vs.* mulheres). Análise de regressão múltipla mostrou que o escore de risco de Framingham e a PCR-as apresentaram associação independente com o escore de Gensini. **Conclusão**: a extensão da doença coronariana e componentes da SMet foram mais prevalente nos homens. O escore de risco de Framingham e a PCR-as foram independentemente associados à maior gravidade da doença coronariana.

Palavras-chave: síndrome metabólica, síndrome coronariana aguda, proteína C reativa, escore de risco de Framingham e escore de Gensini.

Abstract

Manuscript 1

Early Glucometabolic Profile in Patients with Acute Coronary Syndromes and Metabolic Syndrome

Background: Patients with metabolic syndrome (MetS) are at high coronary risk and beta-cell dysfunction or insulin resistance might predict additional risk for early cardiovascular events. This study aimed to evaluate early glucometabolic alterations among patients with MetS but without previously known type 2 diabetes after an acute coronary syndrome. **Methods:** A total of 114 patients were subjected to an OGTT 1-3 days after hospital discharge due to myocardial infarction or unstable angina. Based on the OGTT we defined three groups of patients: normal glucose tolerance (NGT; n=26), impaired glucose tolerance (IGT; n=39), or diabetes (DM; n=49). The homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to estimate insulin resistance; beta-cell responsiveness was examined by the insulinogenic index at 30 min ($\Delta I30/\Delta G30$). **Results:** Based on the HOMA-IR, patients with DM were more insulin resistant than those with NGT or IGT ($p<0.001$). According to the insulinogenic index, the beta-cell responsiveness was also impaired in subjects with DM ($p<0.001$ *vs.* NGT or IGT). **Conclusions:** High rates of glucometabolic alterations were found after acute coronary syndrome in patients with MetS. As these abnormalities markedly increase the risk for adverse outcomes, early OGTT among MetS patients might be used to identify those at the highest coronary risk.
Keywords: Insulin resistance, metabolic syndrome, acute coronary syndrome, beta cell function, type 2 diabetes

Manuscript 2

Early Effects of Lipid Lowering Treatment in Subjects with Metabolic Syndrome and Acute Coronary Syndromes

Background: Patients with metabolic syndrome are at high-risk for cardiovascular events. This study compared early effects of usual lipid-lowering treatment on several metabolic parameters after an acute coronary syndrome. **Methods and Results**: Patients (n=116) of both sexes with acute coronary syndrome and LDL-C < 130 mg/dL at hospital admission with metabolic syndrome criteria (NCEP/ATP III) were randomly assigned to double blind 6-wk therapy with atorvastatin 10 mg/day, fenofibrate 200 mg/day, atorvastatin 10 mg/day plus fenofibrate 200 mg/day or placebo, in addition to nutritional counseling based on the therapeutic lifestyle changes. The active drug treatment promoted significant changes on lipid profile, however optimal targets for LDL-C, HDL-C, triglycerides, non-HDL-C and ApoB/ApoA1 ratio were achieved only by nearly half of these subjects. At the end of the study, we found lower serum levels of high-sensitivity C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand Factor, D-Dimer, and thiobarbituric acid-reactive species, regardless of treatments. Several glucometabolic abnormalities were unchanged after lipid lowering treatment. **Conclusions**: On these high-risk patients, partial improvement in several non-lipid risk factors was found to be part of the healing process after acute coronary syndromes, and more aggressive lipid approach seems necessary for additional benefits and achievement of current lipid goals.
Key words: Metabolic syndrome, acute coronary syndrome, hemostasis, C-reactive protein; lipids.

Manuscript 3

Highly sensitive C-reactive protein and the Framingham risk score are independently related to the severity of coronary disease in patients with metabolic syndrome

Background and aims: Patients with the metabolic syndrome (MetS) are at high-risk for atherosclerosis and cardiovascular events, but gender-related differences have been reported. This study examined several biochemical parameters and their relationship with the severity of the coronary heart disease in MetS patients after an acute coronary syndrome (ACS). **Methods and Results:** We studied 116 patients of both sexes with ACS and the MetS according to the NCEP/ATP III criteria. Hospital admission with myocardial infarction was more prevalent in male subjects (p=0.022 *vs.* female) and they also presented more severe coronary atherosclerosis as estimated by the Gensini score (p=0.023 *vs.* female), while carotid intima media thickness (IMT) was similar in both sexes. Male patients had higher number of the MetS components (p=0.001 *vs.* female). We found no gender differences for HOMA-IR, insulinogenic index (ΔI30/ΔG30), adiponectin, or HbA1c. However, higher levels of highly sensitive C-Reactive protein (hsCRP) (p=0.049), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) activity (p=0.033), apoB/apoA1 ratio (p=0.0001), and lower apo A1 levels (p=0.0001) were observed in male subjects. In addition, there was a trend for a lower brachial flow-mediated dilation among male patients (p=0.098). Multiple regression analysis revealed that the Framingham risk score and hsCRP remained independently associated with the Gensini score. **Conclusions:** In this high-risk population, components of the MetS and additional coronary risk markers were more prevalent in male subjects, who also had more extensive coronary disease. The Framingham risk score and hsCRP levels were independently related to the severity of CHD and their evaluation might have long term relevance.
Key words: Metabolic syndrome, acute coronary syndrome, C-reactive protein; Framingham risk score, gender, Gensini score.

1. INTRODUÇÃO

Aspectos históricos

A síndrome metabólica é uma entidade clínica que se popularizou desde a década de 80, a partir da descrição por Reaven (1988) da “Síndrome X”, posteriormente, denominada síndrome metabólica (SMet).

Com a introdução das técnicas do *clamp* hiperglicêmico e do *clamp* hiperinsulinêmico normoglicêmico descrito por Defronzo (1979) houve um melhor conhecimento dos aspectos fisiopatológicos de um dos principais componente da SMet, a resistência à insulina. Reaven foi pioneiro na investigação da relação entre resistência à insulina e a concentração dos ácidos graxos livres e levantou a hipótese de que a resistência à insulina poderia estar relacionada à gênese do mecanismo central da SMet. Além disso, incorporou anormalidades lipídicas (aumento de triglicérides e redução do HDL-colesterol) e aumento da pressão arterial à SMet, tornando esta entidade de alto valor para a estimativa do risco cardiovascular.

Definição e prevalência

Esta síndrome tem como base fisiopatológica resistência à insulina e apresenta vários aspectos clínicos e laboratoriais que foram validados para seu diagnóstico de acordo como o III Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos EUA (NCEP/ATP III, 2001) e pela III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001).

A presença de três ou mais dos seguintes critérios foram estabelecidos para o diagnóstico da SMet:

1. Medida da circunferência abdominal (> 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres)

2. HDL-Colesterol < 50 mg/dL para as mulheres e HDL-Colesterol < 40 mg/dL para os homens
3. Triglicérides ≥ 150 mg/dL ou em tratamento para hipertrigliceridemia
4. Pressão arterial ≥ 130/85 mm Hg ou uso de anti-hipertensivos
5. Glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL ou uso de hipoglicemiantes

Em 2004, para tentar uniformizar os critérios diagnósticos da SMet, a *American Heart Association* e o *National Heart, Lung and Blood Institute* elaboraram uma nova revisão nos critérios diagnósticos já propostos pelo III Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol dos EUA (Grundy *et al*, 2004).

Critérios diagnósticos para síndrome metabólica:

1. Medida da circunferência abdominal (>102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres).
2. HDL-colesterol < 50 mg/dL para as mulheres e HDL-colesterol < 40 mg/dL para os homens; ou em tratamento com drogas que aumentam o HDL.
3. Triglicérides ≥ 150 mg/dL; ou em tratamento para hipertrigliceridemia
4. Pressão arterial ≥ 130/85 mm Hg; ou uso de anti-hipertensivos.
5. Glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL; ou uso de hipoglicemiantes.

Mais recentemente, a Federação Internacional de Diabetes (Alberti *et al*, 2005) propôs uma nova definição com critérios que possam aumentar a sensibilidade do diagnóstico. Estes novos critérios incluiram o aumento da circunferência abdominal como critério obrigatório (≥ 94 cm para os homens e ≥ 80 cm para as mulheres de origem européia), além de dois dos demais critérios propostos pelo ATP III, sendo a glicemia considerada critério diagnóstico se em jejum ≥ 100 mg/dL.

A prevalência da SMet tem sido descrita para diferentes grupos étnicos em diferentes países (Wu *et al*, 1996; Mohan *et al*, 2001), porém não existem estudos sobre a prevalência da SMet com dados representativos da população brasileira.

Um dos estudos de maior relevância em relação à prevalência da SMet é o de Ford (2002) que estudou a prevalência da SMet na população americana a partir dos dados colhidos entre 1988 a 1994 para o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). A prevalência da SMet ajustada para a idade foi de 23,7%, porém para a faixa etária entre 20 a 29 anos a prevalência foi de 6,7% e

esse valor aumentou de forma progressiva de acordo com aumento da idade. Na faixa etária de 60 a 69 anos, a prevalência foi de 43,5% e de 42% para os indivíduos acima de 69 anos, não havendo diferença entre os sexos.

Mortalidade e morbidade

A mortalidade e morbidade relacionada aos diferentes fatores de risco cardiovascular, como diabetes, hipertensão, dislipidemia e obesidade que são os principais componentes da SMet têm sido examinadas (Chen *et al*,1999; Young *et al*, 2001).

A presença da SMet está associada a risco aumentado de doença coronária, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral e esse risco foi maior quanto maior a presença do número dos componentes da síndrome (Isomaa *et al,* 2001).

O estudo realizado por Lakka *et al* (2002) mostrou um aumento da mortalidade cardiovascular de 2,9 a 4 vezes maior nos portadores da SMet utilizando a classificação do ATP III e de 2,6 a 3 vezes utilizando os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A mortalidade por doença cardiovascular foi estimada em nove milhões de indivíduos em todo o mundo em 1990 e é previsto um aumento para 19 milhões de indivíduos em 2020. Entretanto, a previsão é de um aumento na mortalidade de cinco para seis milhões de indivíduos em países desenvolvidos e de nove para 19 milhões nas nações de baixa ou média condição econômica (Murray *et al*,1996).

Bases Moleculares da Resistência à Insulina

A sinalização intracelular da insulina tem início após a interação desta a seu receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramétrica com atividade quinase intrínseca, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta. A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase levando à alteração conformacional e autofosforilação do receptor nas subunidades beta em múltiplos resíduos de tirosina

o que aumenta ainda mais sua atividade quinase (Ebina *et al*, 1985; Patti *et al*, 1998).

A fosforilação em tirosina do substrato do receptor da insulina (SRI) cria sítios de reconhecimentos para moléculas contendo domínios homólogos a Src 2 (SH2), entre as quais se destaca a fosfatidil-inositol 3-quinase (PI-3K) que é importante na regulação da mitogênese, diferenciação celular e transporte da glicose estimulada pela insulina (Folli *et al*, 1992; Shepherd *et al*, 1995).

O receptor de insulina, além de ser fosforilado em tirosina, também pode ser fosforilado em serina, o que atenua a transmissão do sinal por meio da diminuição da capacidade do receptor em se fosforilar em tirosina, após estímulo da insulina (Hotamisligil *et al*, 1996). Essas fosforilações inibitórias causam *feedback* negativo na sinalização insulínica e podem provocar resistência à insulina (Carvalheira *et al*, 2003).

A insulina, também, ativa a via da *mitogen-activated protein* (MAP) quinase, iniciando a fosforilação das proteínas SRI e/ou Shc, que interagem com a proteína Grb2 (Paez-Espinosa *et al*,1999). A Grb2 está constitutivamente associada à SOS, proteína que troca GDP por GTP da Ras, ativando-a. Uma vez ativada, a Ras estimula a fosforilação em serina da cascata da MAP quinase, o que estimula a proliferação e diferenciação celular (Boulton *et al*, 1991).

Diversos estudos têm mostrado que a ativação da via MAP quinase pela insulina não está reduzida no diabetes tipo 2 e em outros estados de resistência à insulina, podendo até mesmo estar aumentada (Cusi *et al*, 2000; Zecchin *et al*, 2003).

Assim, a regulação na sinalização da insulina que ocorrem nas artérias, com ativação normal ou aumentada da via da MAP quinase, poderia contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose associada à resistência a insulina.

A insulina inibe a produção e liberação da glicose no fígado por meio do bloqueio da neoglicogênese e glicogenólise. Estimula o acúmulo do glicogênio pelo aumento do transporte de glicose no músculo e a síntese do glicogênio no fígado e músculo (Cross *et al*, 1995). Em situações de sensibilidade adequada à insulina e de produção normal desta pelas células beta, temos entre os efeitos fisiológicos da

interação insulina-receptor um aumento na produção de óxido nítrico na célula endotelial e uma maior mobilização do transportador de glicose à membrana (GLUT 4), determinando uma adequada captação de glicose. Por outro lado, na resistência a insulina, pode haver uma menor produção de óxido nítrico e aumento do estímulo para hipertensão arterial e proliferação celular, devido à disfunção endotelial e aumento de transcrição de endotelina-1 (Kim *et al*, 2006). Assim, pacientes com SMet e resistência à insulina, em geral, compartilham mecanismos que se associam com elevação da pressão arterial e estímulo a aterosclerose, sugerindo uma base fisiopatológica primária para a SMet que reúne não apenas a dislipidemia e elevação da glicose, mas também a hipertensão arterial.

O que causa resistência à insulina?

A resistência à insulina na obesidade e no diabetes melito tipo 2 é caracterizada por alterações em diversos pontos da via de transmissão do sinal da insulina, com redução da concentração e da atividade quinase do receptor de insulina, da concentração e da fosforilação do SRI-1 e SRI-2, da atividade da PI-3K, da translocação dos transportadores de glicose (GLUT 4) e da atividade das enzimas intracelulares (Pessin *et al*, 2000). Isso pode ocorrer em paralelo à manutenção da atividade normal da via mitogênica, representada pela via da MAP quinase (Cusi *et al*, 2000).

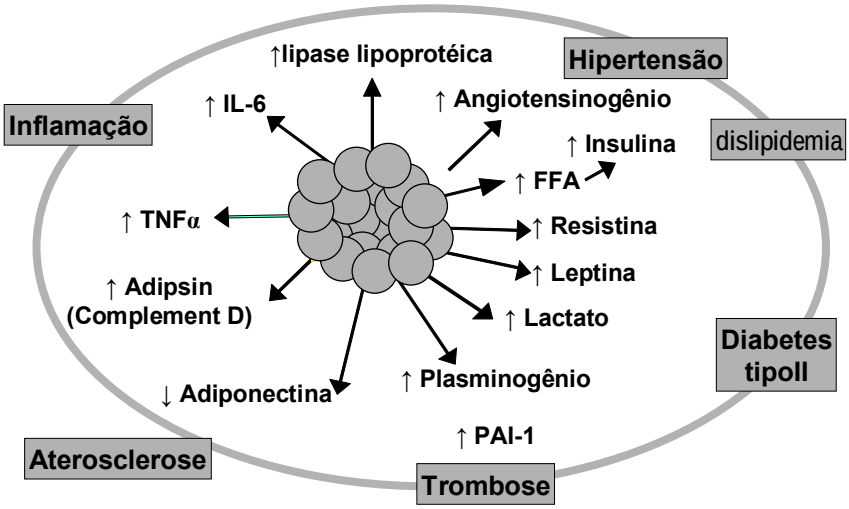
Fatores genéticos e adquiridos podem influenciar a sensibilidade à insulina. Defeitos genéticos no receptor de insulina são relativamente raros. A síndrome da resistência à insulina e o diabetes melito tipo 2 são de origem poligênicos e podem envolver polimorfismos em vários genes que codificam as proteínas envolvidas nas vias de sinalização, na excreção e no metabolismo intermediário da insulina (Stern, 2000).

A resistência à insulina pode ser definida como uma resposta diminuída às ações biológicas da insulina. Na maioria das vezes, isso significa uma incapacidade da insulina em exercer suas ações não apenas no metabolismo dos carboidratos, mas também, no metabolismo de lipídios e sua ação anabólica e anticatabólica.

Os clássicos métodos de avaliação da resistência à insulina, envolvendo técnicas de clampeamento não tem sido incorporados à prática clínica. De fato, nos últimos anos tem sido proposta a estimativa da resistência à insulina por meio das dosagens de insulina e glicose em jejum (*Homestasis Assessment of Insulin Resistance* – HOMA-IR) e a produção de insulina pelas células beta pancreáticas por meio do HOMA-beta ou pelo índice insulinogênico (variação da insulina de 30 min em relação à basal dividido pela glicose de 30 min menos a basal, após sobrecarga oral de glicose). Estes índices foram utilizados para avaliar os pacientes com infarto agudo do miocárdio sem conhecimento prévio de diabetes melito no estudo *Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction* (Wallander *et al,* 2005).

Papel dos adipócitos

Além de servir como estoque de lipídios, a célula adiposa produz e secreta uma variedade de hormônios com importantes funções endócrinas e parácrinas, chamados coletivamente de adipocinas, que podem influenciar o metabolismo e gasto energético. Nesse sentido, ganha maior destaque o tecido adiposo branco visceral. Alguns estudos mostraram que os adipócitos possuem um ativo sistema renina-angiotensina local, o qual parece contribuir para aumento da resposta inflamatória associada à produção de várias adipocinas. A obesidade visceral, uma condição freqüente nos pacientes com SMet determinam aumento do estado pró-trombótico e de vários mecanismos relacionados com aterosclerose, como dislipidemia, estresse oxidativo e distúrbios glicometabólicos (Trayhurn *et al*, 2004; Eckel *et al*, 2005).



Modificado de Trayhurn *et al,* 2004; Eckel *et al,* 2005

Figura 1 - Efeitos cardiometabólicos adversos das substâncias produzidas pelos adipócitos

Obesidade

A obesidade abdominal é considerada fator de risco para o desenvolvimento do diabetes melito e da doença cardiovascular (Stern *et al*,1986). A hiperinsulinemia e a resistência à insulina estão associadas com aumento da gordura visceral (Ferrannini,1987) .

É importante ressaltar que resistência à insulina em obesos não é somente encontrada em diabéticos tipo 2, mas também na população obesa com metabolismo de carboidrato normal, mesmo entre os indivíduos que nunca desenvolveram diabetes. Estes indivíduos possuem uma capacidade de secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas que compensa a sua resistência (Ferrannini,1987).

A hiperinsulinemia compensatória, entretanto, pode ser deletéria ao organismo, uma vez que tem sido associada ao desenvolvimento de eventos aterotrombóticos, particularmente entre os indivíduos com aumento da atividade

inflamatória e maior desvio na sinalização celular envolvendo a MAP quinase e não a PI-3K (Kim *et al*, 2006). O tipo de obesidade mais relacionado à resistência a insulina é a obesidade andróide, ou seja, quando existe aumento da deposição de gordura na região central, particularmente no abdome (Garg *et al,* 1995). O acúmulo de gordura na região perivisceral, encontrada na obesidade andróide, permite uma grande oferta de ácidos graxos livres ao fígado (Bjorntorp, 1992).

A presença de ácidos graxos livres no fígado contrapõe-se aos efeitos da insulina, aumentando a neoglicogênese e inibindo a captação da glicose e sua oxidação no tecido muscular (Randle *et al*, 1963; Boden *et al*, 1994). Esta resistência à insulina induzida pelos ácidos graxos no fígado e no tecido muscular tem sido sugerida como resultado da produção aumentada de acetil-CoA e inibição da oxidação da glicose (Zick, 2001).

A resistência à insulina piora progressivamente com a evolução da tolerância normal à glicose até o diabetes melito. Nesta situação, a incapacidade secretora das células beta em compensar esta resistência, leva a hiperglicemia. Assim, considera-se que o diabetes melito tipo 2 é caracterizado por resistência e deficiência na secreção de insulina (Polonsky *et al*,1996). Na verdade, o conceito de falência de células beta constitui a condição mais relevante para elevação da glicemia por ocasião do diagnóstico, ou mesmo, ainda na fase de glicemia de jejum alterada ou de tolerância diminuída à glicose (UKPDS, 1995).

Hipertensão arterial e Síndrome Metabólica

A obesidade abdominal, caracterizada pelo aumento do tecido adiposo visceral é um importante fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial (Whelton *et al*, 2002), da resistência à insulina e do diabetes tipo 2 (Sonne Holm *et al*, 1989), para alterações no perfil lipídico, além de estar relacionada ao desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, independente dos níveis pressóricos (Ostlund *et al*,1990;Lauer *et al*,1991).

A importância da obesidade no desenvolvimento da hipertensão arterial foi claramente demonstrada nos resultados do *Framingham Heart Study*, no qual os participantes foram prospectivamente acompanhados por 44 anos (Wilson *et al*, 2002).

A patogênese da hipertensão arterial na SMet está associada à obesidade e alterações associadas: hiperinsulinemia e resistência à insulina (Williams, 1994), ativação do sistema nervoso simpático (Reaven *et al*, 1996), disfunção endotelial e ativação dos receptores de angiotensina II (Steinberg *et al*,1996), ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Hall *et al,* 1997), redução dos níveis circulantes do fator natriurético atrial (Licata *et al*, 1994) e anormalidades renais (Jones, 2003).

Dados recentes sugerem que a ativação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) no tecido adiposo representa um elo importante entre obesidade e hipertensão arterial. O tecido adiposo é um local importante de produção de angiotensinogênio (Ailhaud *et al*, 2000) e a expressão do mRNA do angiotensinogênio é maior na gordura visceral em relação à gordura subcutânea (Dusserre *et al*, 2000). A hipótese de que na obesidade ocorre ativação do SRAA e aumento da angiotensina II, com conseqüente aumento da reabsorção de sódio, encontra suporte no fato de que a administração de um antagonista da angiotensina II ou de um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) bloqueia a retenção de sódio e a expansão de volume, bem como a elevação da pressão arterial em cães submetidos à dieta rica em gorduras (Hall *et al*,1997).

Os obesos apresentam retardo na excreção urinária de sódio e menor aumento nos níveis do peptídeo natriurético atrial em resposta à sobrecarga salina (Licata *et al*, 1994). A favor desta hipótese estão também os resultados obtidos pelos trabalhos de Maoz *et al* (1991) que mostraram aumento na diurese, natriurese e nos níveis circulantes do peptídeo natriurético atrial quando se promove perda de peso por meio da restrição calórica.

Diabetes melitos tipo 2

O diabetes melito tipo 2 é uma das doenças mais prevalentes da atualidade, sendo responsável por expressivo aumento na taxa de morbidade e mortalidade da população geral (Mokdad *et al*, 2001).

A maioria dos pacientes com diabetes melito tipo 2 apresenta dois defeitos fisiopatológicos básicos (DeFronzo,1988):

1- Incapacidade dos tecidos muscular, adiposo e hepático em responder à ação da insulina, ou seja, existe uma diminuição da sensibilidade à ação da insulina (resistência à insulina com conseqüente diminuição na captação da glicose e aumento da produção hepática da glicose).

2- Incapacidade das células ß do pâncreas em compensar adequadamente este estado de resistência à insulina, levando uma deficiência na produção da insulina.

Apesar da controvérsia sobre qual seria a lesão primária do diabetes, sugeriu que a fase inicial da doença seria caracterizada mais pelo predomínio da resistência à insulina, a fase intermediária coexistiria resistência e deficiência e na fase mais avançada predominaria deficiência (Taylor *et al*,1994).

O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (1995) mostrou que após 10 a 15 anos de evolução da doença, a maioria dos pacientes com diabetes melito necessita de insulina exógena para controlar os níveis de glicose sanguínea, sugerindo progressiva falência das células beta a despeito do tratamento clínico.

Em relação à resistência à insulina foi sugerido sua presença em todas as fases da evolução do diabetes, desde as fases de pré-diabetes, como na tolerância diminuída à glicose, sendo considerada uma característica do diabetes melito tipo 2 (DeFronzo,1988).

Dislipidemia e síndrome metabólica

As anormalidades lipídicas e apolipoprotéicas associadas à síndrome metabólica incluem aumento dos níveis séricos de triglicérides, aumento das LDL pequenas e densas, da apolipoproteína B e diminuição do HDL-colesterol, principalmente por redução dos níveis da HDL 2. Essas anormalidades podem ocorrer apesar dos níveis normais de LDL-colesterol (Brunzell, 2002).

A obesidade visceral e aumento da gordura intra-abdominal antecedem o desenvolvimento da resistência à insulina. Por sua vez, a resistência aumentada à insulina é precursora de dois eventos distintos (Brunzell *et al*, 1999):

1) Aumento da atividade da lipase hepática, responsável pela hidrólise dos triglicérides e fosfolípides das partículas de LDL e de HDL. Esse aumento do

catabolismo e remodelação dessas duas classes de lipoproteínas levam a formação de partículas de LDL pequenas e densas e redução da HDL 2, uma subclasse de partículas da HDL grandes e flutuantes.

2) A produção aumentada de apo B leva aumento na síntese e secreção de triglicérides e das VLDL pelo fígado, correspondendo aumento das concentrações das lipoproteínas aterogênicas (VLDL, LDL e IDL). Além disso, o maior tempo na circulação das lipoproteínas na SMet, conseqüente às modificações estruturais e das propriedades dessas partículas, envolvendo menor afinidade pelos receptores B e E, associa-se a maior facilidade de penetração na íntima arterial, perda da capacidade antioxidante, maior oxidação dessas partículas e facilidade no reconhecimento pelos receptores "scavenger" dos macrófagos.

Os triglicérides são trocados por ésteres de colesterol das partículas de HDL e de LDL pela ação da CETP (Morton *et al*,1982). Além deste mecanismo, a menor atividade da lípase insulino-sensível reduz a velocidade de catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicérides, diminuindo a oferta de componentes de superfície para formação da HDL. Nos estados de hiperglicemia, quando ocorre aumento dos produtos finais da glicação, existe comprometimento seletivo nos transportadores ABCA1, trazendo prejuízo adicional ao transporte reverso do colesterol (Passarelli *et al*,2005) .

As LDL pequenas e densas são mais aterogênicas devido à sua menor depuração por receptor específico, determinando maior permanência na circulação e possibilidades de alterações oxidativas e participação na formação do ateroma (Holvoet, 2004). Associa-se com freqüência à presença de comprometimento no catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides e no transporte reverso de colesterol.

Assim, a dislipidemia é achado freqüente nos portadores de SMet, constituindo dois dos cinco critérios diagnósticos dessa síndrome os triglicérides aumentados e o colesterol das HDL diminuído.

Coagulação e síndrome metabólica

O perfil pró-trombótico da síndrome metabólica é caracterizado pelo desequilíbrio entre fatores pró-coagulantes e pró-fibrinolíticos. Do ponto de vista laboratorial é caracterizado pela elevação do fibrinogênio, inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e pela ativação das vias da coagulação, incluindo o dímero D e fragmento 1+2 de pro-trombina (Barreto Filho, 2004).

A elevação nos níveis plasmáticos de PAI-1 é considerada a principal alteração da coagulação relacionada à resistência à insulina e à SMet. O aumento do PAI-1 leva à hipofibrinólise. Além disso, a importância do PAI-1 não está limitada ao processo trombótico, altera também, a degradação da matriz celular, a migração de células e a angiogênese, favorecendo o aparecimento de lesões ateroscleróticas (Juhan-Vague *et al*, 2002).

A SMet está associada às alterações em diversas proteínas responsáveis pela cascata da coagulação, principalmente os fatores vitamina K-dependentes. Foi mostrada relação direta entre aumento dos níveis de triglicerídeos e dos fatores VII, IX e X (Juhan-Vague *et al*, 2002). O fator VII tem sua atividade modificada em decorrência do aumento nos níveis de colesterol e resistência à insulina (Kobler, 2002). Outros componentes da SMet estão relacionados às alterações nos fatores VIII e de von Willenbrand, além de serem responsáveis pelos níveis elevados do fator XIII (Kobler, 2002).

Alterações no sistema hemostático associados à resistência à insulina podem ser divididas (Moreira *et al*, 2005):

1- Ativação das células endoteliais e leucócitos.

2-Hiperatividade das plaquetas.

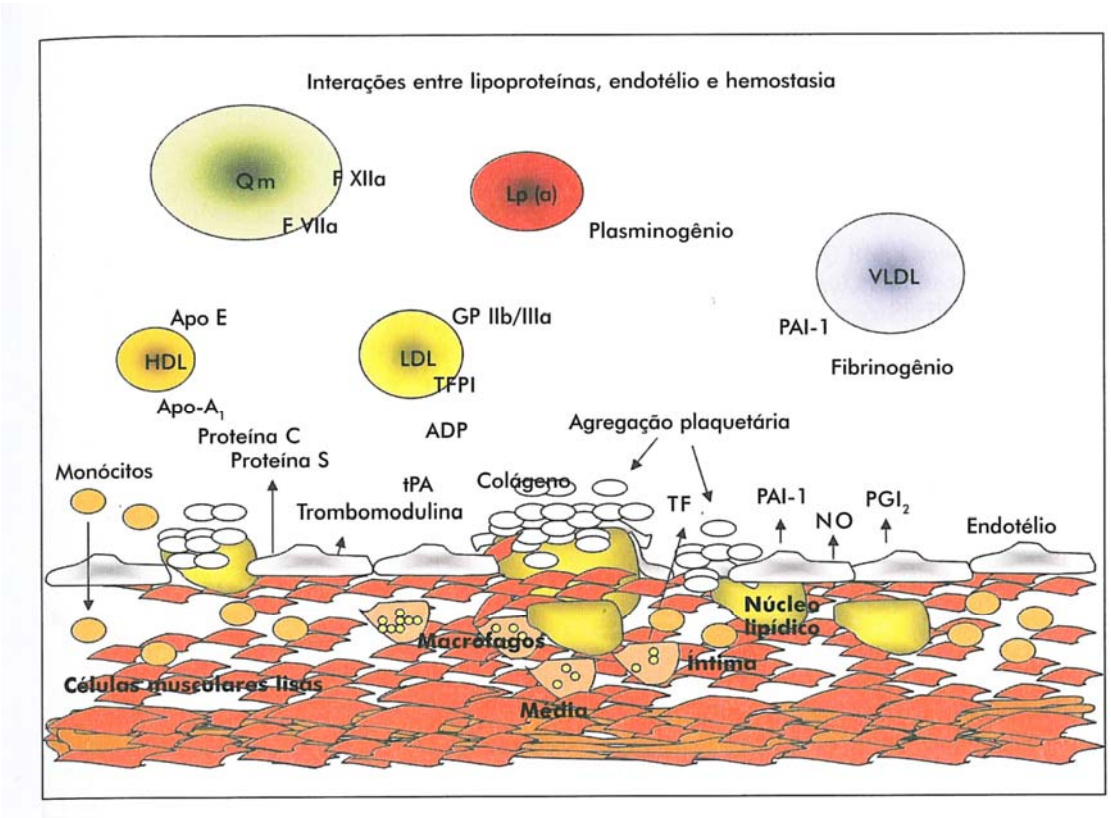
3-Hipercoagulabilidade com aumento na formação de fibrina.

4-Níveis aumentados do fibrinogênio, favorecendo agregação plaquetária e formação do coágulo.

5-Diminuição na atividade do sistema fibrinolítico, determinando diminuição na remoção da fibrina e no acúmulo da matriz celular na parede dos vasos sanguíneos.

A redução do HDL-C está associado com menor produção de prostaciclina e de seu antagonismo à ativação plaquetária. Por outro lado, o excesso de lipoproteínas ricas em triglicérides, após sua hidrólise na circulação capilar, determina aumento de partículas remanescentes que possuem cargas negativas em sua superfície, ativando as vias intrínseca e extrínseca da coagulação (Rosenson *et al*,1998).

Estes pacientes possuem disfunção endotelial, menor atividade fibrinolítica (menor produção de t-PA ou U-PA), menor disponibilidade de óxido nítrico ao lado de aumento na trombogenicidade local, via aumento da expressão de fator tecidual por constituintes da placa (Rosenson *et al*,1998).



Modificado de Rosenson *et al*,1998

Figura 2 - Interações entre lipoproteínas, endotélio e hemostasia
Inflamação, aterosclerose e síndrome metabólica

Russel Ross (1999) descreveu uma nova base fisiopatológica para a aterosclerose na década passada, descrevendo a aterosclerose como um processo inflamatório: "as lesões ateroscleróticas representam uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas, mais bem caracterizadas, no seu conjunto, como uma doença inflamatória".

De fato, nas etapas iniciais da aterosclerose, ocorre expressão dos leucócitos e moléculas de adesão endotelial, envolvimento de monócitos, macrófagos, citocinas, migração e acúmulo de lipídios. Nas fases tardias, há rompimento da placa, novamente envolvendo ação de macrófagos e citocinas, que estimulam a liberação de metaloproteases e outras enzimas proteolíticas. Essas citocinas induzem vasoconstrição, vasoespasmo e aumento da hipercoagulabilidade (Schmidt *et al*, 2005).

Estudos epidemiológicos prospectivos mostraram que marcadores inflamatórios predizem o desenvolvimento de eventos cardíacos. Dentre estes marcadores, o mais promissor foi a proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as). Alguns estudos indicam que o risco relativo para doença coronariana associado aos quartis extremos de PCR-as varia entre dois e cinco, após ajuste para múltiplos fatores de risco coronariano (Ridker, 2003).

Estas alterações inflamatórias podem estar presentes nos principais processos causadores da doença coronariana: disfunção endotelial, determinando vasoconstrição, formação da placa aterosclerótica, ruptura e trombose (Libby,2003).

Os dados observacionais do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) mostram múltiplas associações entre marcadores inflamatórios e componentes da SMet (Schmidt *et al*, 1999). O estudo *The Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS, 2000) mostrou um aumento dos níveis de PCR-as na presença de um número crescente dos componentes da SMet.

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo (EO) está associado com resistência à insulina e é possível que exerça um papel na sua patogênese (Laight *et al*,1998; Paolisso *et al*,1996). Níveis elevados das subunidades protéicas de NADPH oxidase são encontrados em culturas de células endoteliais de indivíduos com aterosclerose,

hipertensão arterial e diabetes melito (Schachinger *et al*, 2001). Este achado sugere a existência de um aumento na expressão gênica ou pós-transcricional das proteínas responsáveis pela atividade da NADPH oxidase, o que contribui para o estresse oxidativo. A atividade da NADPH oxidase está aumentada pela angiotensina II e pelo TNF-alfa em culturas de células lisas (Griendling *et al*,1994).

O malondialdeído (MDA) é um aldeído de cadeia curta, sendo um dos compostos medidos pela reação com o ácido tiobarbitúrico (TBARS). A formação de MDA ocorre pela decomposição dos hidroperóxidos lipídicos e sua concentração tem sido utilizada para estimar a intensidade da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, em células e tecidos (Bonnes *et al*, 1992).

O endotélio

O endotélio vascular recebe os estímulos da circulação e produz uma série de substâncias que influenciam não apenas o tônus vascular, mas o crescimento celular, interação leucocitária, plaquetária e trombogenicidade (Devaraj *et al*, 2003; Marques Vidal *et al*, 2002).

A disfunção endotelial representa um comprometimento na resposta destas células aos estímulos físicos e químicos da corrente sangüínea, impedindo a adequada tradução dos sinais celulares, determinando um desequilíbrio da homeostasia vascular e quando presente, a disfunção endotelial é um precoce e importante fator no desenvolvimento da aterosclerose (Devaraj *et al*, 2003; Marques Vidal *et al*, 2002).

A capacidade dos vasos sanguíneos em responder a estímulos físicos e químicos permite a regulação do tono vascular. A pressão de arrasto hemodinâmico e vários estímulos químicos aumentam a produção de algumas substâncias como o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI2) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) que permitem o ajuste necessário às condições hemodinâmicas. (Devaraj *et al*, 2003; Marques Vidal *et al*, 2002).

Este estresse hemodinâmico produz ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), determinando um aumento na produção do NO que ao se difundir para a musculatura lisa vascular aumenta a expressão da guanosina monofosfato cíclica (GMPc), reduz a concentração de cálcio citosólico e ativa uma quinase de cadeia leve da miosina, promovendo vasodilatação (Devaraj *et al*, 2003).

Esta vasodilatação dependente do endotélio tem sido examinada pela avaliação do fluxo na artéria braquial por meio da ultra-sonografia doppler colorida, que quantifica e analisa a função vasomotora (Marques Vidal *et al*, 2002).

Vários estudos mostram que a reatividade da artéria braquial guarda relação com a presença dos tradicionais fatores de risco e pode ser modificada pelo seu controle, muitas vezes por meio de fármacos (Corretti *et al*, 2002).

Diversos mecanismos inter-relacionados contribuem para a disfunção endotelial relacionada à resistência à insulina. Alguns componentes da SMet, como HDL-colesterol baixo e hipertensão arterial são fatores de risco independentes para aterosclerose e estão associados com disfunção do endotélio (Fagan *et al*, 1998). O aumento nos níveis das partículas de LDL pequenas e densas e dos níveis de ácido úrico são dois outros componentes da SMet que estão associados com eventos coronarianos e provavelmente contribuem para a disfunção endotelial (Maxwell *et al*, 2001;Vakkilainen *et al*, 2000).

Síndrome coronariana aguda

A síndrome coronariana aguda (SCA) corresponde um amplo espectro de manifestações clínicas que inclui angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST, IAM sem SST e morte súbita. Essas manifestações são causas comuns de atendimentos e de admissões nos Departamentos de Emergências, assim como causas de morbidade e de mortalidade no mundo (Fox *et al*, 2002;Topol *et al*,1997). Dados epidemiológicos norte-americanos relatam que mais de 12 milhões de indivíduos têm doença arterial coronariana e mais de um milhão experimenta um infarto do miocárdio a cada ano, resultando em cerca de 466.000 mortes atribuídas à doença arterial coronariana (Fox *et al*, 2002; Fuster, 1999).

A incidência de angina instável tem crescido e aproximadamente 800.000 hospitalizações ao ano têm como diagnóstico primário a angina instável. Similar número de episódios de angina instável ocorre fora do hospital e ou não são reconhecidos ou são tratados ambulatorialmente (Moliterno *et al*, 2001).

Em função dos programas educativos da população, do aumento da sobrevivência após IAM e do aumento da população idosa, esse número deve continuar a crescer, apesar das medidas de prevenção primária e secundária.

No Brasil, segundo dados do Datasus (2001), as doenças cardiovasculares ocupam o primeiro lugar entre as causas de mortalidade (32%), superando as mortes violentas e as neoplasias.

A incidência de SMet em pacientes com SCA varia entre 29 a 46%. Os pacientes com SCA e SMet tem aumento na incidência de insuficiência cardíaca e mortalidade tardia quando comparado a pacientes sem SMet (Fizman *et al*, 2008).

Efeitos dos hipolipemiantes

O tratamento com o fenofibrato reduz o colesterol total, LDL-C e triglicérides, aumenta o HDL-C, Apo AI e Apo AII. Estes efeitos são mediados pela ativação dos receptores nucleares da proliferação dos peroxissomos (PPARs) (Vamecq *et al*, 1999; Davignon *et al*, 2001).

Por meio dos PPARs, são ativados vários genes envolvidos no metabolismo lipídico, modificando a expressão da Apo CIII, Apo AI, Apo AII e lipase lipoprotéica, entre outros. O fenofibrato também promove a β-oxidação dos ácidos graxos no fígado, reduzindo a produção das partículas de LDL pequenas e densas, favorecendo a formação de partículas grandes e com maior afinidade para os receptores celulares de LDL (Davignon, 2001; Beltowldi *et al*, 2002).

A função endotelial examinada pela vasorreatividade foi alvo de comparação entre atorvastatina (10 mg/dia) e fenofibrato (200 mg/dia) durante dez semanas, em indivíduos com hiperlipidemia combinada, não sendo observada diferença neste estudo cruzado e cego. Entretanto, correlação entre a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) e a proteína C reativa ($r = - 0,60$; $p<0,01$) e entre a DMF e a insulinemia ($r = -0,56$; $p<0,01$) foi observada apenas com o fenofibrato (Malik *et al*, 2001).

O *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (2001), um ensaio angiográfico realizado em diabéticos, mostrou que o tratamento com o fenofibrato foi associado com redução de 40% na progressão angiográfica da estenose coronariana.

Além da melhora cineangiográfica, os fibratos estão associados a uma melhora do colesterol total, LDL-C, HDL-C, fibrinogênio, resistência à insulina, atividade do fator VII e pressão arterial, em indivíduos com SMet (Keating *et al*, 2001).

O estudo *Veterans Affairs High-density lipoprotein cholesterol Intervention Trial* (Rubins *et al, 2002*) mostrou que o tratamento com o genfibrozil em pacientes com níveis de LDL-C < 140 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL e triglicérides < 300 mg/dL foi associado a redução de 22% nos principais eventos cardiovasculares. Além disso, o benefício foi maior no subgrupo de pacientes obesos ou com sobrepeso e diabéticos, sugerindo que os indivíduos com SMet possam se beneficiar de maneira mais relevante com o uso do fibrato.

Para os pacientes com maior elevação do LDL, os dados disponíveis sugerem maiores benefícios com as estatinas, pelos resultados menos satisfatórios do estudo *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP *Study Group*, 2000), ao lado da marcante redução de eventos cardiovasculares mostrada no estudo S*candinavian Simvastatin Survival Study* (1994). Particularmente neste estudo, evidenciou-se maior benefício para os pacientes hipercolesterolêmicos com níveis mais baixos de HDL-C, correspondendo ao grupo com maior incidência de eventos cardiovasculares (Ballantyne *et al*, 2001).

Análise *pos-hoc* de outro grande estudo, *The West of Scotland Coronary Prevention Study* (Freeman *et al*, 2001) foi observada redução de 30% na incidência de novos casos de diabetes melito, sugerindo benefícios no metabolismo da glicose com a pravastatina.

Recentemente, o papel das estatinas sobre a resistência insulínica foi revisto, sugerindo maior expressão da *Akt, uma* serina treonina quinase que entre outras funções, determina translocação do transportador de glicose (Glut 4) para a membrana celular, possibilitando a captação de glicose (Mc Farlane *et al*, 2002).

Os dados da literatura em relação à terapia combinada do fenofibrato com a atorvastatina são escassos. Em um estudo comparativo entre estas drogas foi observada uma diminuição do fibrinogênio sérico com o fenofibrato, enquanto a atorvastatina pareceu não influenciar sua concentração plasmática. A terapia combinada neste estudo mostrou ao lado de benefícios no perfil lipídico a

manutenção da resposta favorável em relação ao fibrinogênio, que não diferiu daquela obtida com o fenofibrato isoladamente (Kiortsis *et al*, 2000).

Em resumo, existe considerável controvérsia sobre qual opção terapêutica, fibrato ou estatina seria a mais indicada para o tratamento de pacientes com SMet, em prevenção secundária da doença coronariana, mas que apresentassem níveis de LDL-C normais ou pouco aumentados.

Ambas os fármacos apresentam potencial benéfico na melhora da função endotelial, redução da inflamação, diminuição do risco trombótico, podendo produzir efeitos sinérgicos não apenas na dislipidemia, mas em vários mecanismos da aterosclerose presentes em pacientes com SMet.

Farmacoterapia hipolipemiante

Atorvastatina

É das mais potentes estatinas disponíveis no mercado brasileiro, com excelente tolerabilidade e comprovado benefício clínico (Schwartz *et al*, 2001; Insull *et al*, 2001). As drogas desta classe de fármacos inibem de maneira competitiva a ação da HMG-CoA redutase, uma enzima relacionada à síntese do colesterol endógeno.

A atorvastatina reduz de forma expressiva o colesterol total até 46% e o LDL até 61% (Insull *et al*, 2001; Karalis *et al*, 2002). A droga é absorvida nas primeiras duas horas após sua ingestão, possui biotransformação hepática pelo citocromo P450, isoenzimas 3A4, exercendo sua atividade por meio de seus metabólitos ativos, possuindo longa meia-vida plasmática (14 horas) e via de eliminação quase exclusivamente biliar.

Possui efeito superior a algumas das outras estatinas (de primeira geração) na redução de triglicérides, por maior aumento na expressão de receptores B-E hepáticos, diminuição da produção das lipoproteínas de muita baixa densidade, maior captação dos remanescentes de quilomicrons e ainda possui um efeito estimulador dos PPARs (Francis *et al*, 2003; Kaneider *et al*, 2002). Devido a sua longa meia vida plasmática, pode ser de particular interesse em pacientes com aumento da lipemia pós-prandial, como ocorre com pacientes com SMet.

Mais recentemente, foram descritos interessantes mecanismos para as estatinas relacionados aos chamados efeitos pleiotrópicos (Kaneider *et al*, 2002).

De fato, com a inibição da síntese de colesterol, alguns compostos intermediários como as proteínas isopreniladas têm sua expressão diminuída. Em particular, com a menor formação de geranilgeranilpirofosfato (GGPP) ocorre menor ativação da via de sinalização celular para as proteínas Rho, Ras e Rac (Rikitake *et al*, 2005). Em particular, a redução das proteínas Rho, diminuem a formação do complexo Rho-Rhoquinase, determinando menor inibição da eNOS (conseqüentemente maior formação de NO), redução da expressão do fator tecidual e PAI-1, além da menor resposta da agregabilidade plaquetária ao ADP (menor risco trombótico) e diminuição da expressão de citocinas inflamatórias como a interleucina-6 (Kaneider *et al*, 2002; Ishibashi *et al*, 2002). Com o uso de estatinas, ocorre maior estabilidade do citoesqueleto da célula endotelial, favorecendo maior transcrição de eNOS e fosforilação via Akt, maior atividade e biodisponibilidade de óxido nítrico (Rikitake *et al*, 2005).

Fenofibrato

É um derivado do ácido fíbrico, atingindo concentração máxima entre seis e oito horas após a sua administração. A absorção aumenta com a ingestão alimentar e apresenta meia vida plasmática de 20 h. É metabolizada no citocromo P450, porém tem pouca interação medicamentosa, pois é metabolizada por isoenzimas de menor importância como CYP 2C19, 2A6 e 2C9 para as drogas cardiovasculares (Keating *et al*, 2002).

Possui alta afinidade com as proteínas plasmáticas, potencializando os efeitos dos cumarínicos e da ciclosporina. Sua eliminação é principalmente renal, mas também ocorre eliminação biliar. É um medicamento de baixa interação com outros fármacos, sendo sua maior restrição na presença de insuficiência renal ou hepática grave (Keating *et al*, 2002).

Descobriu-se que algumas substâncias anti-inflamatórias, como a indometacina, ácido flufenâmico, ibuprofen e fenoprofen ligam-se aos PPARs (receptores ativados da proliferação dos peroxisomos) tipos alfa e gama, para a inibição da ciclooxigenase tipo1 (COX-1) e tipo 2 (COX-2). A estimulação do PPAR-alfa, o principal mecanismo de ação dos fibratos, determina uma atenuação na

expressão da COX-2, mostrando que estas drogas também possuem uma ação anti-inflamatória (Vamecq *et al*, 1999; Fruchart *et al*, 2001).

De fato, Jonkers (2002) mostraram em indivíduos portadores de hipertrigliceridemia e elevação dos marcadores da inflamação, que a administração de um fibrato por seis semanas, aumentou o HDL-C, reduziu a trigliceridemia e resistência insulínica, além de diminuir os níveis de IL-6, TNF-α, PCR-as e fibrinogênio.

O estímulo mediado pelos PPAR-α não se limita às alterações lipídicas, mas melhora a sensibilidade à insulina, reduz a trombose e a inflamação. Em outras palavras, os fibratos via PPAR α, também possuem efeitos pleiotrópicos de grande interesse na aterosclerose (Marques Vidal *et al*, 2002; Fruchart *et al*, 2001).

Embora o uso de fármacos na fase aguda das síndromes coronarianas tenha sido recentemente validado (Schwartz *et al*, 2001), particularmente pelos seus efeitos pleiotrópicos relacionados à estabilização da placa, não existem dados na literatura comparando fibratos com as estatinas nestes pacientes, particularmente em portadores de SMet. Além disso, de acordo com a diretriz sugerida pelo NCEP III (NCEP/ATPIII, 2001; Grundy *et al*, 2004) e DA-SBC (III Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia) por ocasião da proposição desse trabalho, o uso de hipolipemiantes para pacientes com LDL-C < 130 mg/dL era facultado ao médico, mesmo após uma síndrome coronariana aguda.

Estes aspectos reforçam a necessidade de estudos comparativos entre as estratégias hipolipemiantes para se estabelecer a melhor estratégia terapêutica da dislipidemia de pacientes com SMet e também sobre mecanismos relacionados com a aterosclerose e suas complicações.

2. OBJETIVOS

1. Identificar precocemente alterações do metabolismo da glicose, resistência à insulina e disfunção das células beta em pacientes com síndrome metabólica, logo após uma síndrome coronariana aguda.

2. Avaliar os efeitos precoces da atorvastatina e do fenofibrato, isolados ou combinados, controlados por placebo, nos parâmetros do perfil lipídico e apolipoprotéico, inflamação, vasorreatividade, estresse oxidativo e risco trombótico em pacientes portadores de síndrome metabólica, logo após uma síndrome coronariana aguda.

3. Avaliar a extensão e gravidade da doença arterial coronária pelo escore de Gensini em portadores de SMet e examinar os fatores clínicos e bioquímicos associados com a extensão da aterosclerose coronária. Identificar as principais diferenças nos aspectos clínicos, metabólicos e anatômicos entre o gênero masculino e feminino.

3. MÉTODOS

Tipo de estudo

Foram avaliados pacientes portadores de síndrome metabólica, um a três dias após uma síndrome coronariana aguda (angina instável ou infarto agudo do miocárdio). O diagnóstico de angina instável foi baseado na classificação de Braunwald (1989) e infarto agudo do miocárdio foi definido pela presença de pelo menos dois dos três critérios estabelecido: história clínica de desconforto precordial sugestiva de isquemia, alterações eletrocardiográficas (elevação ou depressão do segmento ST, inversão da onda T e novas onda Q patológicas em duas derivações adjacentes) e aumento e diminuição gradual da troponina e da creatinofosfoquinase fração MB (ESC/ACC, 2000).

Este estudo foi de intervenção, prospectivo, duplo cego, controlado por placebo. Os pacientes incluídos receberam fenofibrato (Lipidil® 200 mg/dia - FARMALAB), atorvastatina (Lípitor® 10 mg/dia - Pfizer), a associação destes fármacos (fenofibrato 200 mg/dia e atorvastatina 10 mg/dia) ou placebo destes fármacos, sob orientação nutricional com base no *National Cholesterol Education Program* (NCEP/ATP III, 2001).

Casuística

Foram inicialmente incluídos 124 pacientes distribuídos em quatro grupos de acordo com o tratamento instituído. Durante a realização do estudo foram excluídos oito pacientes, sete por não aderência ao protocolo e um por falecimento na primeira semana após a alta hospitalar, devido a acidente vascular cerebral hemorrágico. Desta forma, concluíram o estudo 116 pacientes, cujas características basais estão descritas na Tabela 1. Dos que concluíram o estudo, foram avaliados 114 pacientes com o teste oral de tolerância a glicose, sendo distribuídos em três grupos de acordo com o resultado da glicemia de duas horas: teste normal da glicose (TNG < 140 mg/dL), tolerância diminuída à glicose (TDG=140 -199 mg/dL)

ou diabéticos (DM ≥ 200 mg/dL). As características dos grupos de acordo com o teste oral de tolerância a glicose estão descritas na Tabela 2.

Tabela 1. Características basais da população

Parâmetros	P	F	A	A + F	Total	p
Idade, anos (EPM)	56(2)	55(2)	55(2)	58(2)	56(1)	0,68
Masculino, n (%)	21(18)	16(14)	16 (14)	21(18)	74(64)	0,48
AI, n (%)	15(13)	11(10)	20(17)	15(13)	61(53)	0,3
IAM, n (%)	15(13)	15(13)	10(8)	15(13)	55(47)	0,3
HF DAC , n (%)	14(12)	16(14)	18(15)	17(15)	65(56)	0,66
ATC, n (%)	12(10)	13(11)	7(6)	15(13)	47(40)	0,12
Trombólise, n (%)	2(2)	2(2)	2(2)	4(3)	10(9)	0,76
CA, cm (EPM)	104(2)	100(2)	105(2)	106(2)	104(1)	0,22
IMC, kg/m^2 (EPM)	30(0,9)	29(1)	31(0,7)	30(0,8)	30(0,4)	0,3
PAS, mm Hg (EPM)	124(5)	133(4)	135(6)	135(4)	132(2)	0,24
PAD mm Hg (EPM)	80(4)	86(3)	91(3)	86(3)	86(2)	0,07
Tabagismo, n (%)	14(12)	8(7)	3(2)	10(9)	35(30)	0,02
Glicemia, mg/dL (EPM)	132(10)	125(9)	121(8)	123(7)	125(4)	0,84
CT, mg/dL (EPM)	191(7)	194(8)	191(8)	190(7)	192(4)	0,97
LDL-c, mg/dL (EPM)	116(6)	116(8)	115(7)	118(7)	116(3)	0,99
HDL-c, mg/dL (EPM)	39(2)	39(1)	41(2)	40(2)	40(1)	0,64
TG, mg/dL (EPM)	179(15)	190(16)	183(16)	158(7)	177(7)	0,45
IECA,%	63	77	87	80	76	0,18
Beta-bloqueador,%	83	88	77	90	84	0,49
AAS,%	83	88	90	93	88	0,67
Clopidogrel,%	30	46	13	40	32	0,04

Média dos parâmetros analisados no período basal (1a3 dias após a alta hospitalar); EPM = erro padrão da média; % = valores expressos em porcentagem; P = placebo; F = fenofibrato; A = atorvastatina; A + F = atorvastatina e fenofibrato; AI = angina instável; IAM = infarto agudo do miocárdio; H Familiar DAC = história familiar positiva para doença arterial coronariana prematura; ATC = angioplastia; CA = circunferência abdominal; IMC = índice de massa corpórea; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; CT= colesterol total; LDL= lipoproteína de baixa

densidade; HDL= lipoproteína de alta densidade; TG= Triglicérides; IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 2. Características da população obtida após o teste oral de tolerância a glicose

Parâmetros	TNG	TDG	DM	p
Idade, anos (EPM)	53(2)	56(1)	57(1)	0.208
Masculino/Feminino,%	20/6(22,8)	23/13(31,6)	29/23(45,6)	0.249
IMC, kg/m^2 (EPM)	28(1)	30(1)	31(1)	0.019
CA, cm (EPM)	101(2)	103(2)	106(2)	0.09
Creatinina, mg/dL (EPM)	1.05(0.05)	1.09(0.05)	1.02(0.05)	0.673
Colesterol total, mg/dL (EPM)	191(8)	189(7)	192(5)	0.947
LDL-C, mg/dL (EPM)	118(7)	116(6)	114(5)	0.889
HDL-C, mg/dL (EPM)	39(2)	38(1)	41(1)	0.347
Triglicérides, mg/dL (EPM)	166(8)	173(10)	187(14)	0.462
Apo A1, mg/dL (EPM)	107(4)	106(3)	109(3)	0.712
Apo B, mg/dL (EPM)	119(5)	114(5)	112(4)	0.578
PAS, mm Hg (EPM)	130(4)	130(4)	134(4)	0.693
PAD, mm Hg (EPM)	85(3)	87(3)	86(2)	0.892
AI/IAM (EPM)	15/11	18/18	27/25	0.828
Trombolítico n,%	3(11,5)	2(5,5)	5(9,6)	0.684
Angioplastia n,%	11(42)	14(39)	22(42)	0.942

Média dos parâmetros analisados no período basal (1 a 3 dias após a alta hospitalar); EPM = erro padrão da média, % = valores expressos em porcentagem, IMC = Índice de massa corpórea; CA = circunferência abdominal; CT= colesterol total; LDL = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; TG = Triglicérides; ApoA1 = apolipoproteína A1; Apo B = apolipoproteína B; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica; AI = angina instável; IAM = infarto agudo do miocárdio; DM = Diabetes melito; TNG = teste normal da glicose; TDG = tolerância diminuída à glicose.

Seleção da amostra

Entre novembro de 2004 a dezembro de 2006 foram avaliados prospectivamente pacientes de ambos os sexos que apresentaram uma SCA, apresentando três ou mais critérios do NCEP III para SMet (NCEP/ATPIII, 2001).

Os pacientes elegíveis ao estudo foram provenientes da Unidade Coronariana e da Unidade de Dor Torácica do Pronto Socorro do Hospital São Paulo, setores da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com SCA que apresentassem pelo menos três critérios para SMet (NCEP/ATPIII, 2001), além de perfil lipídico nas primeiras 24 horas da internação caracterizados por: LDL-C < 130 mg/dL e HDL-C < 40 mg/dL. Constituíram a amostra homens e mulheres com idade entre 30 a 75 anos com capacidade de compreensão e concordância em dar o consentimento livre e esclarecido por escrito.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes que estavam usando estatinas ou fibratos nos últimos 30 dias, portadores de diabetes melito conhecido, hipotiroidismo não controlado (TSH > 8,0 μU/mL), intolerância prévia a um dos fármacos do estudo, infecção ativa, doenças reumáticas ativas ou distúrbios da hemostasia hereditários ou secundários a doença hepática, qualquer condição clínica ou metabólica que impedisse a utilização do fenofibrato ou da atorvastatina, gestantes ou pacientes com programação de cirurgias, incluindo revascularização miocárdica nas próximas seis semanas ou que tenham ocorrido durante a internação, pacientes que apresentassem diâmetro da artéria braquial inadequado para os estudos de vasorreatividade (< 2,5 mm ou > 5 mm). Foram também excluídas mulheres em idade fértil, com potencial de gestação e pacientes com instabilidade hemodinâmica ou classe funcional para insuficiência cardíaca grau III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA,1994).

Aspectos éticos e suporte financeiro

O estudo recebeu aprovação da Comissão de Ética Médica do Hospital São Paulo / Universidade Federal de São Paulo, sob número 1397/03 e recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (processo: 2004/00325-8).

Coleta de dados clínicos e intervenção nutricional

Os dados clínicos e nutricionais foram coletados, respectivamente, por um único médico cardiologista e por uma nutricionista, atuantes no Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

As informações clínicas foram obtidas por meio de anamnese clássica, levando-se em conta especialmente os sintomas próprios de eventos agudos, a pesquisa dos fatores de risco, os procedimentos diagnósticos e terapêuticos realizados durante a internação, assim como a presença de doenças concomitantes.

O exame físico incluiu especial atenção à semiologia cardiovascular buscando-se sinais de cardiopatias estruturais, insuficiência cardíaca e aferição da pressão arterial. Neste contexto, exames das artérias carótidas, aorta e vasos periféricos, sinais de hiperlipidemia, hiperglicemia ou comorbidades.

Os pacientes receberam, durante a realização dos exames basais, as orientações *Therapeutic Life Changes* (TLC) da *American Heart Association* (AHA) que incluíram recomendações nutricionais do NCEP/ATP III (2001), também referendadas pelo III Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias (2001), permitindo homogeneidade dos hábitos alimentares, durante o período do estudo.

Desenho do estudo

Os pacientes elegíveis ao estudo foram encaminhados ao Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular, dentro dos três primeiros dias, após a alta hospitalar.

1ª Visita

Nesta visita os pacientes foram esclarecidos sobre todos os detalhes do estudo e após a obtenção do consentimento informado foram colhidas amostras de sangue para os estudos programados (lipídico, hemostasia, inflamação, estresse oxidativo e estudos glicometabólicos). Nesta primeira visita, os pacientes foram aleatoriamente sorteados para receberem fenofibrato, atorvastatina, a associação dos fármacos ou placebo. Todos os pacientes receberam orientação dietética baseada no NCEP/ATP III (2001).

Os pacientes foram ainda submetidos ao exame não invasivo da função endotelial e medida do espessamento médio intimal (IMT) da artéria carótida, por meio da ultra-sonografia doppler colorida.

2ª Visita

Após três semanas de tratamento, os pacientes retornaram ao nosso ambulatório para consulta clínica e foram avaliados em relação à aderência ao tratamento, além da pesquisa de eventos adversos.

3ª Visita

Realizada após seis semanas (42 $\pm$ 3) dias do início de tratamento. Novas coletas de sangue foram realizadas para avaliação da hemostasia, inflamação, oxidação e perfil lipídico, além de novo exame da função endotelial. Todos os pacientes que concluíram o estudo foram encaminhados para acompanhamento em nosso ambulatório assistencial.

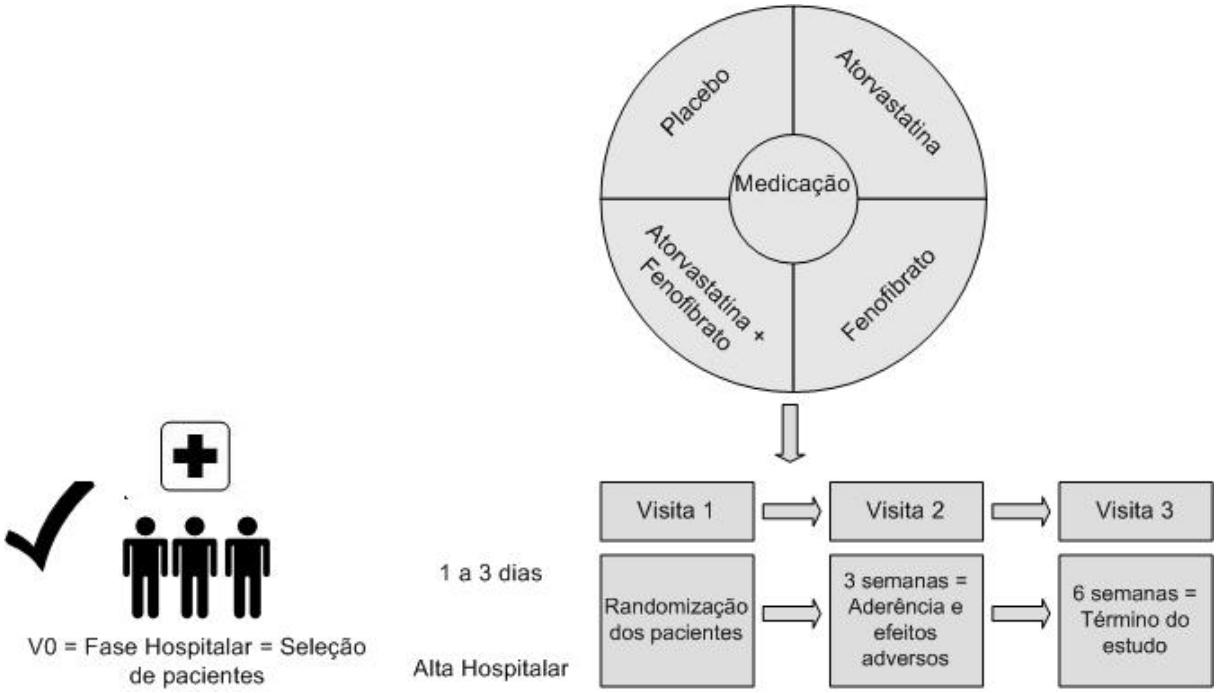


Figura 3 - Desenho do estudo

Avaliação laboratorial

Coleta de sangue

Na fase de pré-randomização foi realizada uma coleta na fase hospitalar, nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, com dosagem da glicemia, TSH e perfil lipídico para avaliar os pacientes que preenchessem os critérios de elegibilidade do estudo.

Na fase de randomização foram realizadas coletas, após jejum de 12 horas, no Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da UNIFESP/EPM, um a três dias após a alta hospitalar, para exame dos parâmetros bioquímicos, perfil lipídico, parâmetros inflamatórios, da hemostasia e estresse oxidativo.

Métodos laboratoriais

Perfil bioquímico e hematológico

Hemograma completo, glicemia, uréia, creatinina, sódio, potássio, ácido úrico, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinofosfoquinase (CPK) foram realizados no Laboratório Clínico-AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia) do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

O sangue coletado para realização do hemograma e plaquetas foi colocado em tubo com EDTA, sendo mensurado por metodologia automatizada e corador automático, em aparelho da marca Bayer, modelo Advia 120, de procedência americana.

Todas as dosagens bioquímicas como sódio, potássio, ALT, AST, creatinina e CPK foram analisadas em aparelho VITROS (*VITROS Chemestry Products, EUA*).

Metabolismo da glicose, resistência à insulina e disfunção das células beta

A glicemia, curva glicêmica e insulina foram mensuradas por reação colorimétrica, em aparelho *ADVIA 1650 Chemistry System* (EUA).

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) foi obtido nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos, após a ingestão de 75 gramas de dextrosol diluído em 200 ml de água.

Para o cálculo da curva da glicemia utilizamos a área sob a curva da glicose, através da área do trapézio; área = (base maior+base menor/2) x altura. Os valores foram expressos em mmol.L.min (Abramowitz,1972).

A hemoglobina glicada (Hb A1c) foi analisada pelo método Imunoensaio. O sistema usa coluna de troca iônica,"*high perfomance liquid chromatography*" (HPLC) e um microcomputador para análise rápida da medida em porcentagem do total de HbA1c presente na hemoglobina da amostra, em aparelho Tosoh A1c 2,2 plus, de procedência americana.

A dosagem da insulina foi analisada em aparelho ADVIA Centaur, de procedência americana, por quimioluminescência direta. A insulina basal foi calculada pela média da insulina obtida em jejum nos tempos -15, -5 e 0 minutos. Os valores foram expressos µU/ml. A curva da insulina acompanhou o teste de tolerância da glicose nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos.

Para o cálculo da curva da insulina utilizamos a área sob a curva da insulina, através da área do trapézio; área = (base maior+base menor / 2) x altura. Os valores foram expressos em µU.ml.min (Abramowitz,1972).

A resistência à insulina foi estimada pelo *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) por meio da fórmula: insulina de jejum (µU/L) x glicemia de jejum (mmol/L)x1,13 (fator de correção da glicose no plasma) / 22,5 (Matthews *et al*,1985). Os valores foram expressos em µU.mmol.L.

A resposta funcional das células beta pancreáticas foi avaliada pelo índice insulinogênico que é calculado pelo delta da insulina (insulina 30-0 minutos) dividido pelo delta da glicose (glicemia 30-0 minutos), expresso pela fórmula $\Delta I30/\Delta G30$, após teste oral de tolerância da glicose (GTT), expresso em pmol/mmol (GAMI *study*, 2005).

As dosagens de adiponectina foram realizadas no Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da UNIFESP. A metodologia empregada foi ELISA, utilizando o *kit Human Adiponectin/ Acrp30 Immunoassay – Quantiquine da R&D Systems*. A leitura dos testes foi realizada em Leitora de ELISA Biotek ELX 800. Os valores foram expressos ng/ml.

Perfil Lipídico e Apolipoprotéico

A coleta de sangue para o perfil lipídico seguiu-se as recomendações do III Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias (2001), sendo as dosagens realizadas no Laboratório Clínico-AFIP (Associação Fundo de Incentivo a Psicofarmacologia) do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

O colesterol total e triglicérides foram dosados por método enzimático colorimétrico, em aparelho ADVIA 1650 (*Chemistry system*, de procedência americana).

O método fundamenta-se em reações de hidrólise, oxidação e peroxidação resultando na formação de complexos coloridos, cuja intensidade é proporcional a concentração da substância dosada, medida em termos de absorbância em espectrofotômetro, sendo os resultados expressos em mg/dL (Richmond,1973 e Fossati *et al*, 1982).

A fração HDL foi determinada após a precipitação das lipoproteínas não HDL com ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio. Após a centrifugação, o conteúdo de colesterol da HDL foi determinado no sobrenadante pelo mesmo método enzimático colorimétrico, expressando-se os resultados em mg/dL. A fração LDL-C foi estimada utilizando-se a fórmula de Friedewald, onde LDL-C= CT-(HDL-C+TG/5), para valores de triglicérides inferiores a 400 mg/dL(Friedewald,1972), com os resultados expressos em mg/dL. Os valores de referência adotados foram aqueles do NCEP III (NCEP/ATPIII, 2001).

Para os exames das apolipoproteínas A1, B e Lipoproteína (a) [Lp(a)], o sangue foi colhido em tubo seco, centrifugado a 3000 rpm, durante 15 minutos, sendo o soro transferido para tubos de polipropileno e armazenado a -20° por até uma semana. Os exames foram realizados por nefelometria, em aparelho *IMMAGE (Immunochemestry Systems – Chemistry Information*, de procedência americana).

O método baseia-se em princípio imunoquímico, com a formação antígeno-anticorpo, cuja leitura consiste na medida da dispersão de partículas sob um feixe de luz que é proporcional à concentração da substância a ser dosada, expressando-se os resultados em mg/dL(Sternberg,1997). Foram utilizados os valores de referência do método empregado, considerando-se para a apolipoproteína A1 valores médios populacionais para indivíduos saudáveis de 94 a 178 mg/dL para homens e de 101 a 199 mg/dL para mulheres; para a apolipoproteína B de 52 a 109 mg/dL para homens e 49 a 103 mg/dL para as mulheres. Para a Lp (a) foram considerados valores normais abaixo de 30 mg/dL, para ambos os sexos.

Hemostasia

Para o estudo da coagulação, o sangue foi colhido com dispositivo de punção venosa n° 23 e seringa descartável de 10 ml (*Beckton Dickinson* Ind. Cirúrgicas, Brasil) colocado em tubo plástico cônico de 12 ml, contendo citrato de sódio a 3,8% na proporção de 1:10, para preservação das proteínas plasmáticas. O plasma foi transferido para tubos de polipropileno de 1,5 ml (Eppendorf), em gelo seco e a seguir estocado a -80°.

Os níveis séricos de dímero-D foram examinados no Laboratório Clínico - AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia) do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, em aparelho VIDAS, de procedência americana, sendo os valores expressos em ng/ml, sendo considerados normais abaixo de 120 ng/ml. O VIDAS *D-Dimer Exclusion* é um teste quantitativo automatizado VIDAS, que permite a determinação imunoenzimática dos produtos de degradação da fibrina (FbDP) no plasma humano (citrato de sódio) pela técnica ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*) (Marder *et al*,1983).

As dosagens do fibrinogênio e do fator VII foram realizadas em parceria com o Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da disciplina de Cardiologia e a disciplina de Hematologia da UNIFESP, em aparelho Diagnostica STAGO STA Compact de procedência francesa, sendo os valores expressos em mg/dL e porcentagem, respectivamente. O fibrinogênio foi dosado pelo método modificado de Clauss (1957) que é baseado na coagulação de um plasma diluído

por uma alta concentração de trombina bovina. O tempo de coagulação obtido é inversamente proporcional à concentração de fibrinogênio no plasma, expressa em mg/dL, obtida a partir de uma curva de calibração com concentrações conhecidas de fibrinogênio em plasma controle. Os valores de referência estão compreendidos entre 200 e 400 mg/dL. Para o fator VII foi utilizado o *Kit Factor VII Deficient Plasma*, sendo que o método baseia-se no fato de que um plasma completamente deficiente em um fator (no caso o fator VII) tem um TTPA muito prolongado, entretanto, o plasma contém níveis normais dos demais fatores, de modo que a adição de um plasma normal vai encurtar o TTPA proporcionalmente a concentração do fator VII presente neste plasma normal. Desta forma, é constituída a curva relacionando o valor do TTPA em segundos, com a concentração do fator VII em porcentagem. O valor de referência para adultos varia de 50% a 150%.

Os títulos do Fator de von Willebrand (FvW) e do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) foram realizados em parceria com o Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da disciplina de Cardiologia da UNIFESP e a disciplina de Hematologia da UNIFESP. A metodologia empregada foi ELISA, utilizando o kit IMUBIND^{R} vWF ELISA e IMUBIND^{R} Plasma PAI1 ELISA da *American* Diagnostica. A leitura dos testes foi realizada em Leitora de ELISA Biotek ELX 800. O PAI-1 foi expresso em ng/ml, com valores médios populacionais de 18 ± 10 ng/ml para indivíduos saudáveis. O FvW foi expresso em porcentagem, com valores de referência para adultos normais entre 50 e 160%.

Parâmetros inflamatórios

a) Os títulos séricos da proteína C reativa alta-sensibilidade (PCR-as) foram estimados pela técnica de imunoensaio por nefelometria em aparelho IMMAGE (*Immunochemestry Systems – Chemistry Information*, de procedência americana).

b) Microalbuminúria

Foram obtidas amostras de urina noturna (12 horas) em frasco limpo e a dosagem foi realizada em aparelho ADVIA 1650 *Chemistry System*, de procedência americana. A técnica empregada foi a imunoturbidimetria que consiste na diminuição

da claridade da luz causada por reflexão, dispersão e absorção por uma suspensão de partículas. Os resultados foram expressos em mg/L (Schmitz e*t al*,1988).

Estresse oxidativo no plasma

Os TBARs (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) foram estimados pela dosagem, principalmente, do malondialdeído (Ohkawa *et al*, 1979). Esta medida indireta da peroxidação dos lipídios é baseada na formação dos TBARs que ocorre após a lipoperoxidação das membranas celulares. Estas substâncias produzem uma coloração característica de tonalidade laranja, que foi medida em espectrofômetro (*Genesys* 2, *Spectronic*) a 535 nm. Os resultados foram expressos em nmol/ml.

Parâmetros anatômicos

Função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD)

a) Equipamento: aparelho de ecocardiografia modelo Sonos 5500 *Hewlett Packard*, acoplado a um transdutor linear com freqüência de até 11 MHZ, com monitorização simultânea através do eletrocardiograma. Todos os exames foram gravados em fitas de vídeo (VHS) para posterior análise dos parâmetros. Foi usado esfigmomanômetro para compressão controlada da artéria braquial até o nível desejado.

b) Preparo do paciente:

- Jejum por 4-6h.
- Não ingerir cafeína, vitamina C e cigarros por 6 horas.
- Não usar medicações vasodilatadoras no dia do exame.
- Colocar o paciente de modo confortável, em posição supina, durante 10 minutos.
- Não aferir a pressão arterial no braço que será examinado.

c) Aquisição das imagens: foram realizadas de acordo com as recomendações da Diretriz da Força Tarefa Internacional dos estudos de reatividade da artéria braquial. (Corretti, MC,2002)

O paciente foi mantido em decúbito dorsal, com o braço direito confortavelmente posicionado. Foram obtidas imagens da artéria braquial acima da fossa antecubital no plano longitudinal, com o transdutor posicionado no braço direito, logo acima da prega antecubital. A distância entre a porção distal do terceiro dedo da mão direita e o transdutor foi aferida com o objetivo de uniformizar futuras avaliações. Nesta região da artéria braquial, com a visualização dos bordos anterior e posterior da camada íntima, foram realizadas as medidas do diâmetro diastólico da artéria, inicialmente em condições basais (Basal1). Posteriormente, foram registradas as imagens, após estímulos vasodilatadores:

Reatividade vascular endotélio-dependente

O manguito do esfigmomanômetro foi posicionado no segmento proximal do antebraço direito do paciente, abaixo do local de avaliação da artéria braquial pelo ultrassom. A seguir, insuflou-se o manguito até 50 mmHg acima da pressão arterial sistólica, durante cinco minutos. As imagens da artéria braquial foram gravadas desde 30 segundos antes até dois minutos imediatamente, após a liberação do manguito. A medida do diâmetro diastólico da artéria braquial foi realizada no primeiro minuto, após a desinsufração do manguito de pressão arterial (fase de hiperemia reativa).

Reatividade vascular endotélio-independente

Foi avaliada após dez minutos de repouso, visando o retorno das condições basais (Basal 2). A seguir, novas imagens da artéria braquial foram adquiridas e o paciente recebeu 5 mg de dinitrato de isossorbida sublingual. As imagens foram continuamente gravadas, desde 30 segundos antes até três minutos após a administração do nitrato, onde a medida do diâmetro diastólico da artéria braquial foi realizada (fase de dilatação endotélio – independente).

d) Variáveis estudadas

Utilizando as imagens gravadas em fitas de vídeo e com o auxílio do ECG (3 ciclos cardíacos consecutivos) foram realizadas as seguintes medidas dos diâmetros da artéria braquial:

Reatividade vascular endotélio-dependente

- Diâmetro diastólico máximo da artéria braquial em repouso (basal1), obtido no pico da onda R do ECG (DDB1), expresso em milímetros.
- Diâmetro diastólico máximo da artéria braquial na fase de hiperemia reativa (realizada no primeiro minuto, após a liberação do manguito), obtido no pico da onda R do ECG (DDHR), expresso em milímetros.
- Variação absoluta entre o DDHR e DDB1.
- Variação relativa entre DDHR e DDB1 expressa pela fórmula:

(DDHR – DDB1 / DDB1) x 100(%)

- Fluxo na fase da hiperemia reativa (realizada no primeiro minuto, após a liberação do manguito), obtido pela equação $2\pi r^2$xIV(r-raio;IV-integral da velocidade), sendo o resultado expresso em mililitros/minuto.

Reatividade vascular endotélio-indepedente

- Diâmetro diastólico máximo da artéria braquial em repouso (basal2), obtido no pico da onda R do ECG (DDB2), expresso em milímetros.
- Diâmetro diastólico máximo da artéria braquial na fase de dilatação endotélio-independente (realizada no terceiro minuto, após a administração do isordil sublingual) obtida no pico da onda R do ECG (DDEI), expressa em milímetros.
- Variação absoluta entre DDEI e DDB2
- Variação relativa de DDEI e DDB2 expressa pela fórmula:

(DDEI – DDB2 / DDB2) x 100 (%)

- Fluxo na fase do isordil, obtido pela equação $2\pi r^2$xIV(r-raio; IV-integral da velocidade), sendo o resultado expresso em mililitros/minuto.

A variabilidade entre medidas do diâmetro arterial foi menor que 2% entre dois observadores e de 1% intra-observador. Nossos resultados estão de acordo com os critérios para assegurar a reprodutibilidade do método conforme o *Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories* (Hirsch *et al,* 1999).

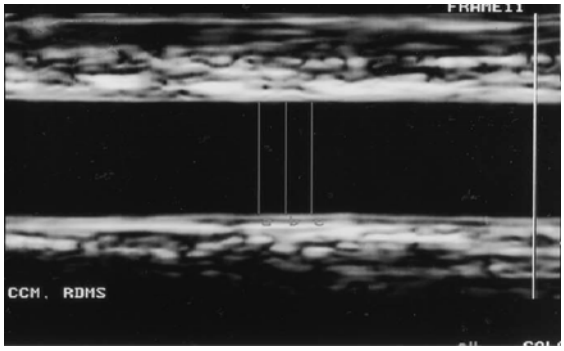


Figura 4 - Imagem pela ultrassonografia da dilatação mediada pelo fluxo (FMD)

Espessamento médio intimal da artéria carótida (IMTc)

Equipamento: aparelho de ecocardiografia modelo Sonos 5500 *Hewlett Packard*, acoplado a um transdutor linear de alta resolução com freqüência de até 11 MHZ, com monitorização simultânea através do eletrocardiograma. Todos os exames foram gravados em fitas de vídeo (VHS) para posterior análise dos parâmetros.

Protocolo recomendado para avaliação do espessamento médio intima (*Intima-Media Thickness Consensus*, 2004):

A aquisição da imagem é realizada no plano longitudinal no modo bidimensional, com monitorização cardíaca simultânea, por um observador experiente. O paciente é colocado na posição supina, sendo que o local da avaliação é 1 cm abaixo do bulbo carotídeo com boa visualização da parede arterial para reprodutibilidade das imagens. A medida do espessamento médio-intimal foi realizada na parede anterior ou posterior da artéria, na distância entre duas linhas ecogênicas representadas pelas interfaces lúmen-íntima e média-adventícia da parede arterial da artéria carótida comum direita e esquerda O resultado foi

calculado pela média das medidas de três ciclos cardíacos consecutivos, levando-se em consideração o pico da onda R.

Para avaliação do método estudado, dois observadores independentes mediram o espessamento médio-intimal da artéria carótida para uma análise de reprodutibilidade. A variação intra -observador foi de 0.05±0,02mm, enquanto que a variação inter-observador foi de 0,07±0,04mm.

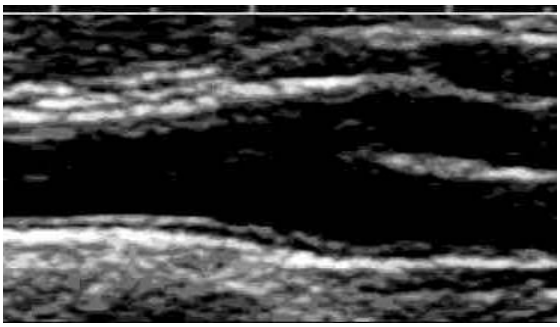


Figura 5 - Imagem pela ultrassonografia do espessamento médio intimal da artéria carótida (IMTc)

Escore de Gensini

Foi utilizado para avaliar a gravidade da doença coronariana pela cineangiocoronariografia esquerda. O escore de Gensini é calculado levando em consideração a magnitude das lesões e o miocárdio em risco, dando pontuações nos diferentes graus de obstrução e nos diversos segmentos acometidos. As lesões que causam obstrução de 25% recebem o escore de 1, 50%: 2, 75%:4, 90%:8, 99%:16, 100%:32. Em relação à localização: tronco da coronária esquerda: 5 pontos; artéria descendente anterior proximal: 2,5 pontos; artéria descendente anterior 1/3 médio 1,5 ponto; artéria descendente anterior distal 1 ponto; artéria primeira diagonal 1 ponto; artéria segunda diagonal 0,5 ponto; artéria circunflexa proximal 2,5 pontos; artéria circunflexa distal 1 ponto; primeiro e segundo ramos marginais da artéria circunflexa proximal 1 ponto e distal 0,5 ponto; artéria coronária direita proximal, distal e ramo descendente posterior 1 ponto. O resultado do escore de Gensini é calculado multiplicando o grau de estenose pela localização da lesão (Gensini,1975).

Escore de Risco de Framingham

O escore de risco de Framingham tem sido aplicado a indivíduos em prevenção primária da doença coronariana. Mais recentemente, o escore proposto pelo NCEP/ATP III modificou o escore anterior considerando todos os pacientes diabéticos como de alto risco. Nesta população de pacientes em prevenção secundária e a maioria apresentando critérios atuais para o diagnóstico de diabetes, com base no teste oral de tolerância à glicose, não teria sentido a aplicação do escore de Framingham ou mesmo o proposto pelo NCEP/ATP III ou da III ou IV Diretrizes sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Entretanto, com o objetivo único de se testar a força da associação entre as variáveis do escore de Framingham proposto por Wilson *et al* (1998) e a extensão da doença coronariana examinada pelo escore de Gensini, aplicamos este último escore ao qual pode ser estimado o risco absoluto para eventos coronarianos em 10 anos. As variáveis desse escore incluem idade, colesterol total, HDL-colesterol, tabagismo atual (qualquer quantidade de cigarros no último mês), pressão arterial sistólica e diastólica, a presença ou ausência de diabetes. Este último critério definido como glicemia casual > 150 mg/dL em duas ocasiões ou glicemia em jejum > 140 mg/dL ou uso de medicações hipoglicemiantes (Wilson *et al*, 1998).

Análise estatística

O programa de estatística utilizado foi o SPSS 11,5 Windows. Toda análise estatística foi orientada pela Disciplina de Bioestatística da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Para estudar o comportamento dos diferentes grupos de indivíduos ao longo do tempo com relação às diversas variáveis numéricas de interesse empregou-se o modelo de análise de variância com medidas repetidas (*General Linear Model* - GLM) e quando apropriado o teste pela análise de variância (ANOVA) ou o teste-t. O teste Qui-Quadrado foi aplicado para as variáveis categóricas e quando necessário foi empregado o teste exato de Fisher (WINER, 1971).

As variáveis foram apresentadas em tabelas como média ± erro padrão da média (EPM) e valores expressos em porcentagem (%). As representações gráficas das distribuições das variáveis estudadas foram realizadas utilizando-se gráficos tipo *Boxplot*. Para se determinar as diferenças entre os dois grupos definidos por gênero, variáveis contínuas foram comparadas por teste t para amostras independentes. Quando necessário foram utilizados valores após transformação em logaritmos. Análise de regressão linear foi realizada para as variáveis associadas com o escore de Gensini. Todos os testes foram bi-caudais e o risco alfa igual 0,05 foi adotado para o nível de significância estatística.

4. RESULTADOS

Manuscrito 1

Metabolismo da glicose, resistência à insulina e disfunção das células beta

Glicemia de jejum

Foram observados maiores valores da glicemia de jejum no grupo de DM (156 ± 8 mg/dL) quando comparado TNG (100 ± 2 mg/dL) e TDG (101 ± 2 mg/dL).

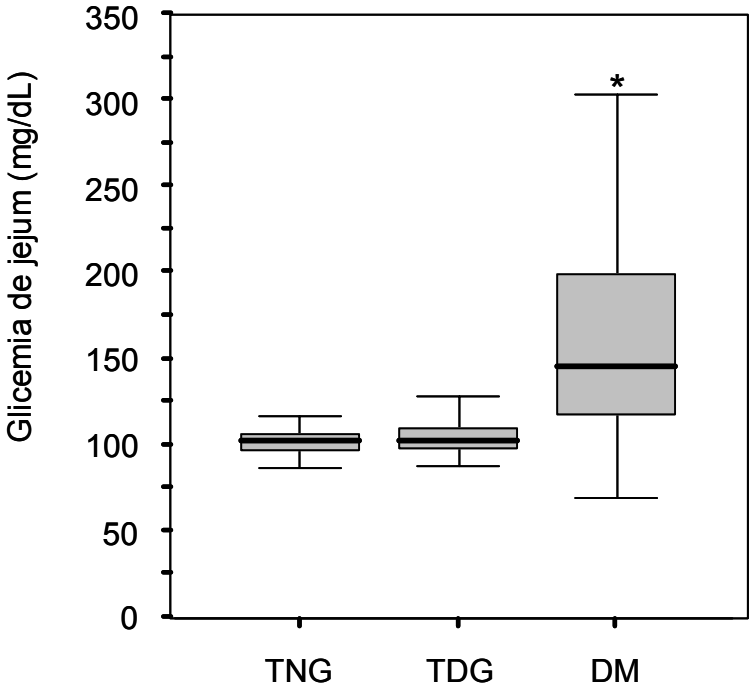


Figura 6 - Distribuição dos valores obtidos da glicemia de jejum
Boxplots de valores da glicemia de jejum.
TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e
DM = Diabetes melito.
* DM > TNG e TDG (p = 0,001).

Glicemia de duas horas

Foram observados maiores valores da glicemia de duas horas no grupo de DM (324 ± 13 mg/dL) quando comparado aos TNG (110 ± 5 mg/dL) e TDG (171 ± 3 mg/dL); o grupo TDG foi maior que o TNG.

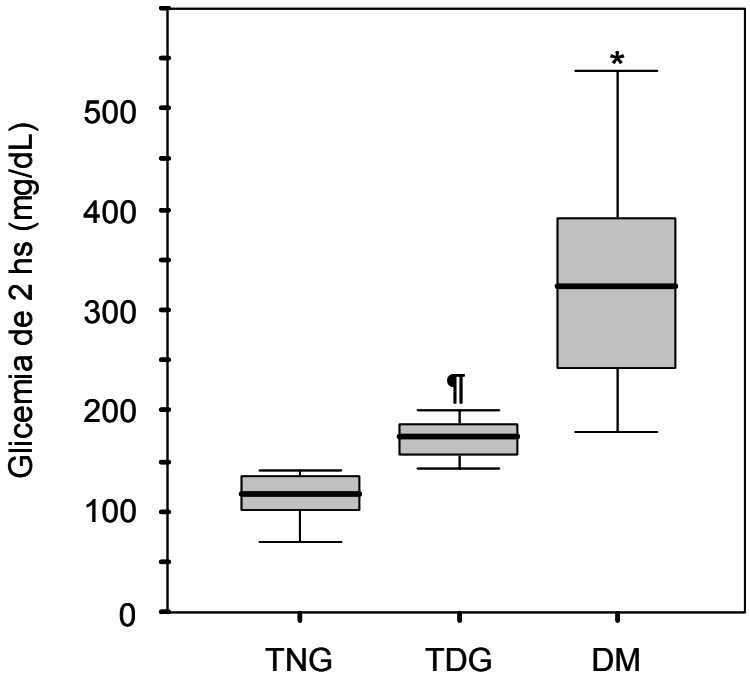


Figura 7 - Distribuição dos valores obtidos da glicemia de duas horas.
Boxplots de valores da glicemia de duas horas. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.
* DM > TNG e TDG (p = 0,001)
¶ TDG > TNG (p = 0,001)

Hemoglobina glicada

Foram observados maiores valores da hemoglobina glicada no grupo DM (7,7 ± 0,29%) quando comparada aos TNG (5,3 ± 0,11%) e TDG (5,6 ± 0,07%).

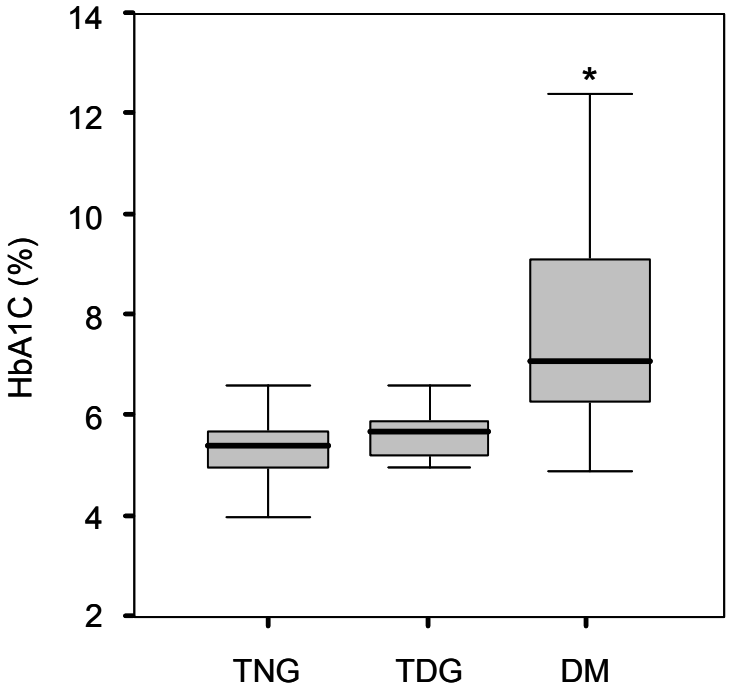


Figura 8 - Distribuição dos valores obtidos da HbA1C

Boxplots de valores da hemoglobina glicada. TNG = teste normal da glicose. TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.

* DM > TNG e TDG (p = 0,001)

Área sob a curva da glicose (ASCG)

Foram observados maiores valores da área sob a curva da glicose no grupo de DM (1865 ± 68 mmol.L.min) quando comparada aos TNG (941 ± 25 mmol.L.min) e TDG (1190 ± 23 mmol.L.min).

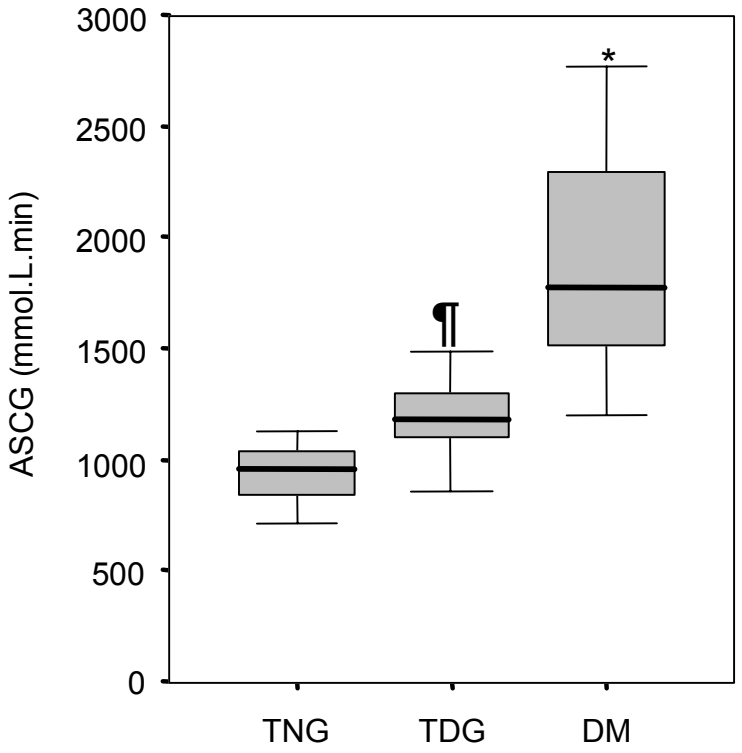


Figura 9 - Distribuição dos valores obtidos da área sob a curva da glicose
Boxplots de valores da área sob a curva da glicose. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.
* DM > TNG e TDG (p = 0,001)
¶ TDG > TNG (p = 0,001)

Insulina basal

Foram observados maiores valores da insulina basal no grupo de DM (18 ± 2 µU/ml) quando comparada aos TNG (11 ± 1 µU/ml) e TDG (13 ± 1 µU/ml).

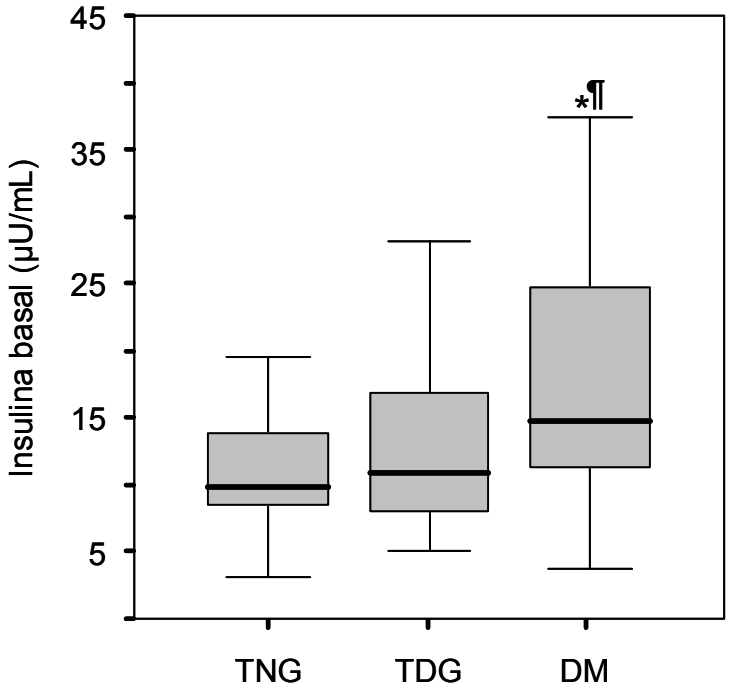


Figura 10 - Distribuição dos valores obtidos da Insulina basal

Boxplots de valores da insulina basal. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.

* DM > TNG (p = 0,003)

¶ DM > TDG (p = 0,014)

Área sob a curva da insulina (ASCI)

Foram observados menores valores da área sob a curva da insulina no grupo de DM (7882 ± 816 µU.ml.min) quando comparada aos TNG (12450 ± 1625 µU.ml.min) e TDG (14207 ± 1236 µU.ml.min).

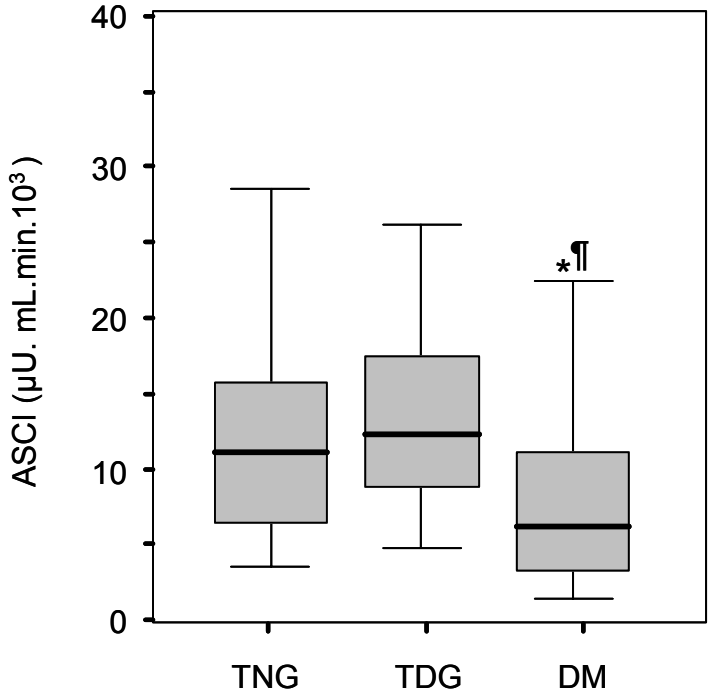


Figura 11 - Distribuição dos valores obtidos da área sob a curva da insulina
Boxplots de valores da área sob a curva da insulina. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.
* DM < TDG (p = 0,001)
¶ DM < TNG (p = 0,024)

HOMA- IR

Foram observados maiores valores do HOMA-IR no grupo de DM (9 ± 0,7 µU.mmol.L) quando comparado aos TNG (5 ± 0,5 µU.mmol.L) e TDG (6 ± 0,5 µU.mmol.L).

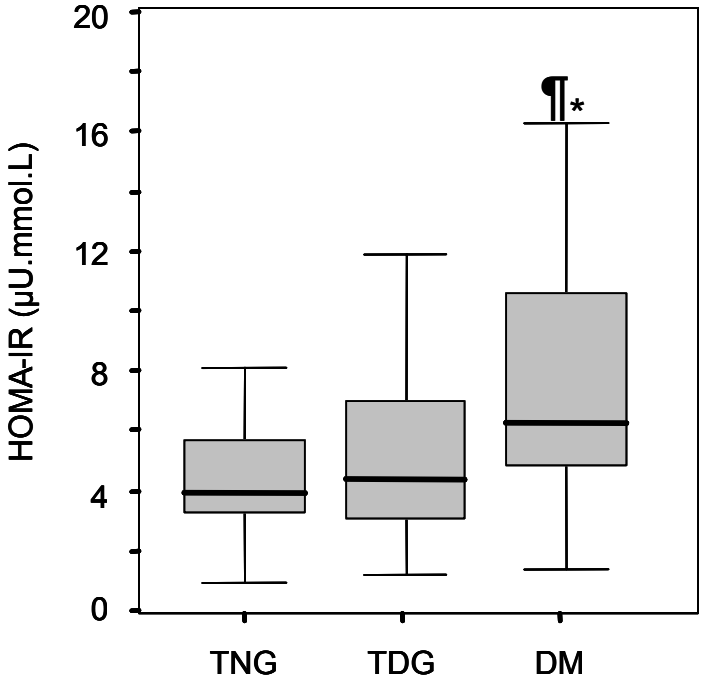


Figura 12 - Distribuição dos valores obtidos do HOMA-IR

Boxplots de valores do HOMA-IR. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.

* DM > TNG (p = 0,001)

¶ DM >TDG (p = 0,008)

Índice insulinogênico

Foram observados menores valores do Índice insulinogênico no grupo de DM (39 ± 5 pmol/mmol) quando comparado aos TNG (188 ± 20 pmol/mmol) e TDG (133 ± 15 pmol/mmol); o grupo TDG foi menor que o TNG.

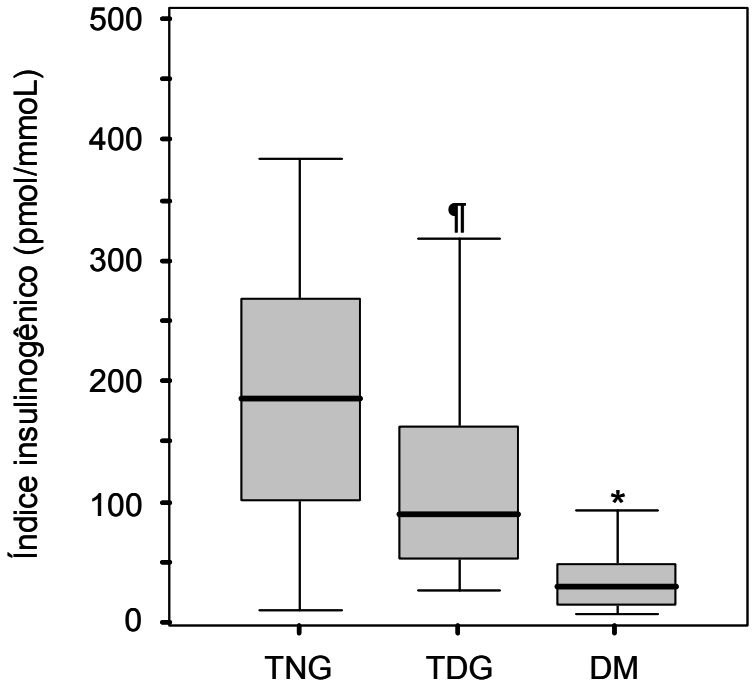


Figura 13 - Distribuição dos valores obtidos do índice insulinogênico
Boxplots de valores do índice insulinogênico. TNG= teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose e DM = Diabetes melito.
* DM < TDG e TNG (p = 0,001)
¶ TDG < TNG (p = 0,018)

Adiponectina

Não foi observada diferença entre os grupos da adiponectina:
TNG (580 ± 80 ng/ml), TDG (609 ± 86 ng/ml) e DM (686 ± 69 ng/ml).

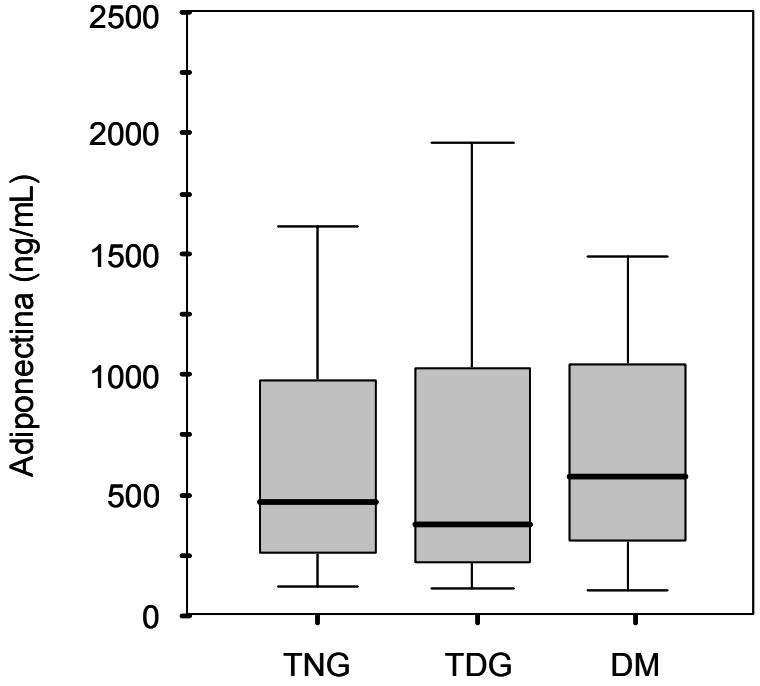


Figura 14 - Distribuição dos valores obtidos da adiponectina
Boxplots de valores da adiponectina. TNG = teste normal da glicose, TDG = tolerância diminuída à glicose, DM = Diabetes melito.

Manuscrito 2

Efeitos precoces do tratamento hipolipemiante em pacientes com síndrome metabólica após recente síndrome coronariana aguda

Colesterol total

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do colesterol total, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (192 ± 7 *vs.* 143 ± 6 mg/dL), A+F (190 ± 7 *vs.* 145 ± 5 mg/dL) e F (195 ± 8 *vs.* 168 ± 8 mg/dL), mas não para o grupo P (191 ± 7 *vs.* 196 ± 8 mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que A e A + F diferiram do P (p = 0,001) e F diferiu do P (p = 0,028).

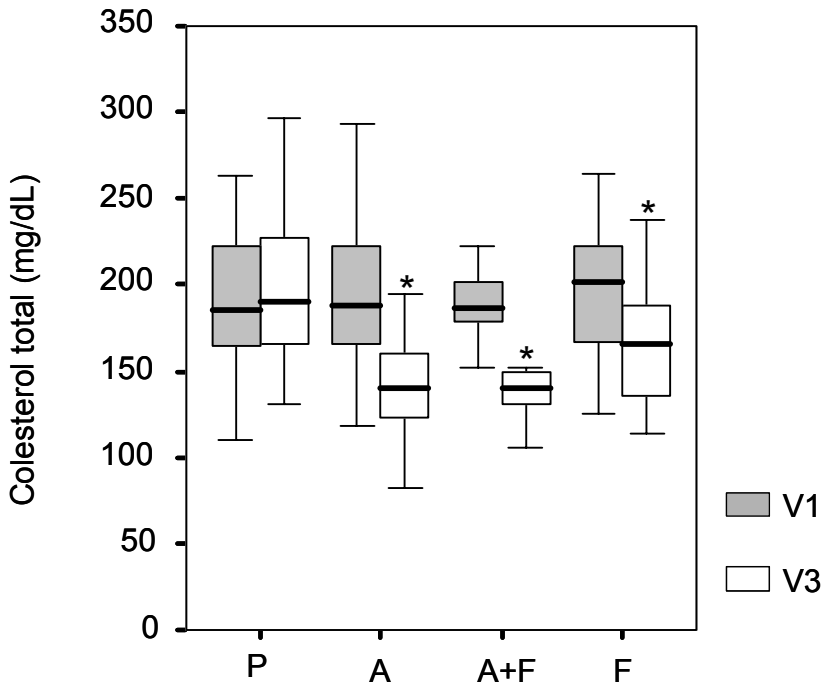


Figura 15 - Distribuição dos níveis de colesterol total
Boxplots dos níveis do colesterol total obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do colesterol total com o tratamento A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Lipoproteína de baixa densidade (LDL- C)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do LDL-C, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (115 ± 7 *vs.* 72 ± 5 mg/dL), A+F (118 ± 7 *vs.* 79 ± 4 mg/dL) e F (116 ± 8 *vs.* 96 ± 8 mg/dL), mas não para o grupo P (116 ± 6 *vs.* 122 ± 6 mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que A e A+F diferiram do P (p = 0,001) e F diferiu do P (p = 0,022) e A diferiu do F (0,028).

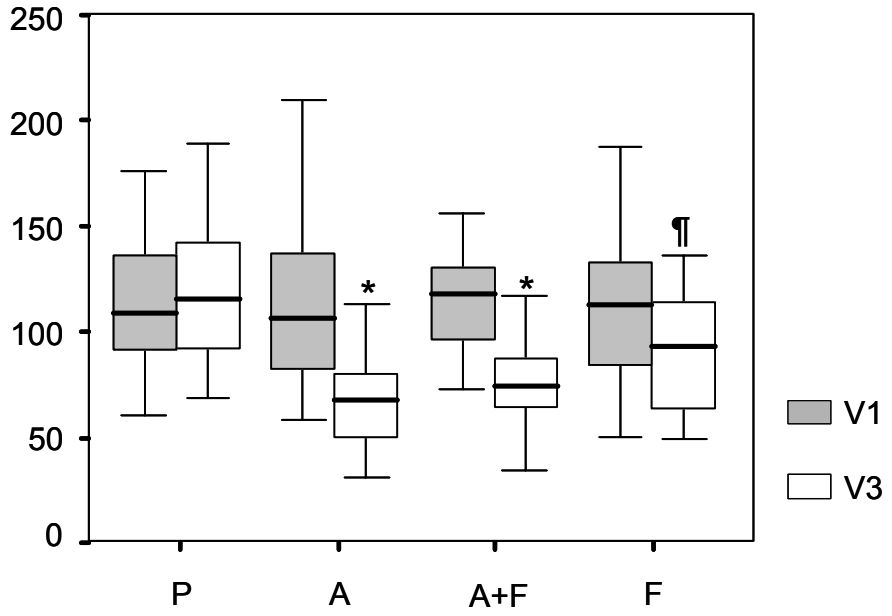


Figura 16 - Distribuição dos níveis da LDL-C

Boxplots dos níveis do LDL-C obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do LDL-C com o tratamento A, A+F(*p = 0,001 *vs.* basal) e F (¶p = 0,004 *vs.* basal).

Lipoproteína de alta densidade (HDL-C)

Comparados aos valores basais, foram observados maiores valores do HDL-C, após seis semanas, para os pacientes dos grupos F (39 ± 2 *vs.*48 ± 2 mg/dL) e A+F (40 ± 2 *vs.* 45 ± 2 mg/dL), mas não para o grupo P (39 ± 2 *vs.* 40 ± 2 mg/dL) e A (42 ± 2 *vs.* 43 ± 2mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que o grupo F diferiu do P (p = 0,006).

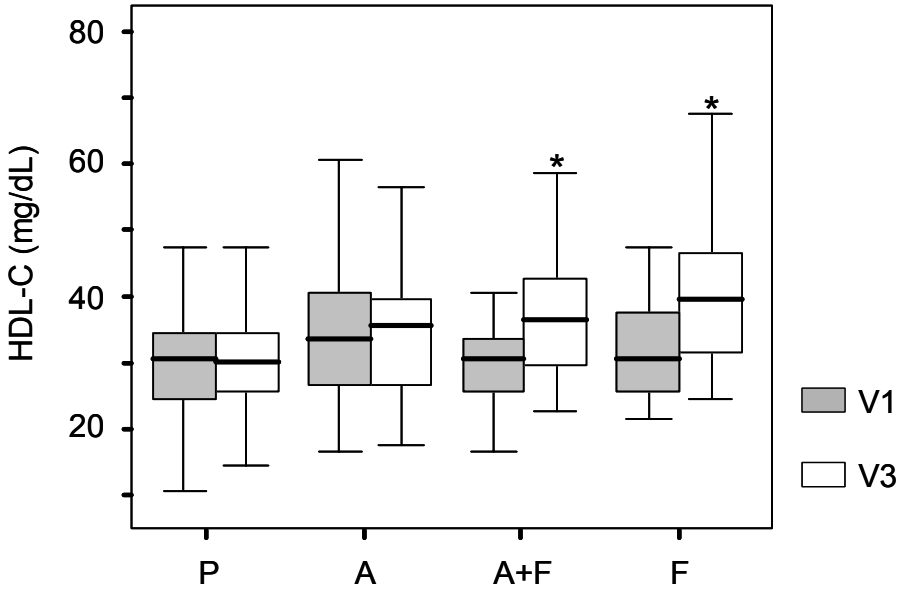


Figura 17 - Distribuição dos níveis de HDL-C

Boxplots dos níveis do HDL-C obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve aumento do HDL-C com o tratamento A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Triglicérides

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores dos triglicérides, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (183 ± 16 *vs.* 141 ± 12 mg/dl), A+F (159 ± 7 *vs.* 102 ± 7 mg/dL) e F (191 ± 16 *vs.* 108 ± 9 mg/dL), mas não para o grupo P (179 ± 15 *vs.* 174 ± 13 mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que A + F e F diferiram do P (p = 0,001).

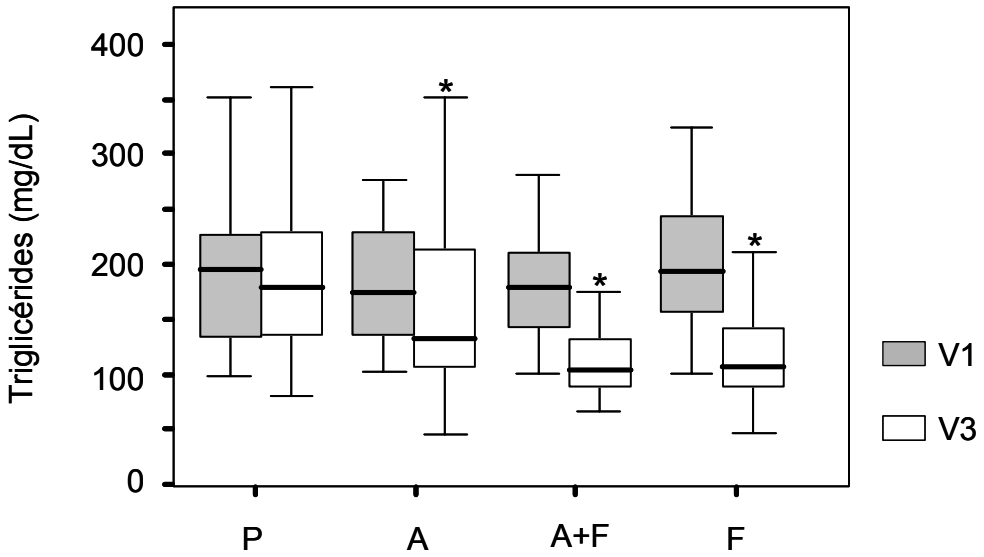


Figura 18 - Distribuição dos níveis de triglicérides

Boxplots dos níveis de triglicérides obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição dos triglicérides com o tratamento A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Colesterol não HDL

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do colesterol não HDL, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (150 ± 7 *vs.* 100 ± 6 mg/dL), A+F (150 ±7 *vs.* 100 ± 5 mg/dL) e F (155 ± 8 *vs.* 119 ± 8 mg/dL), mas não para o grupo P (152 ± 7 *vs.* 156 ± 8 mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que A, A + F e F diferiram do P (p = 0,001).

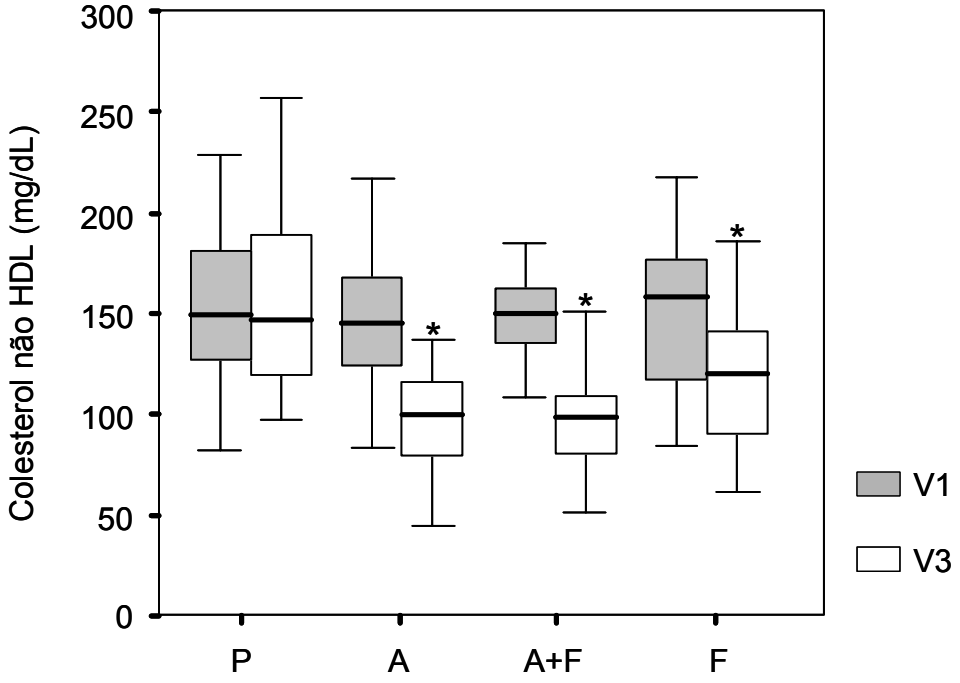


Figura 19 - Distribuição dos níveis de colesterol não HDL

Boxplots dos níveis para o colesterol não HDL obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do colesterol não HDL com o tratamento A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Apolipoproteína A1 (Apo A1)

Comparados aos valores basais, foram observados maiores valores da Apo A1, após seis semanas para os pacientes dos grupos P (105 ± 4 *vs.*113 ± 4 mg/dL), A (110 ± 5 *vs.* 120 ± 4 mg/dL), A+F (106 ± 3 *vs.*125 ± 5 mg/dL), F (107 ± 3 *vs.*125 ± 4 mg/dL). Não houve diferença entre os tratamentos.

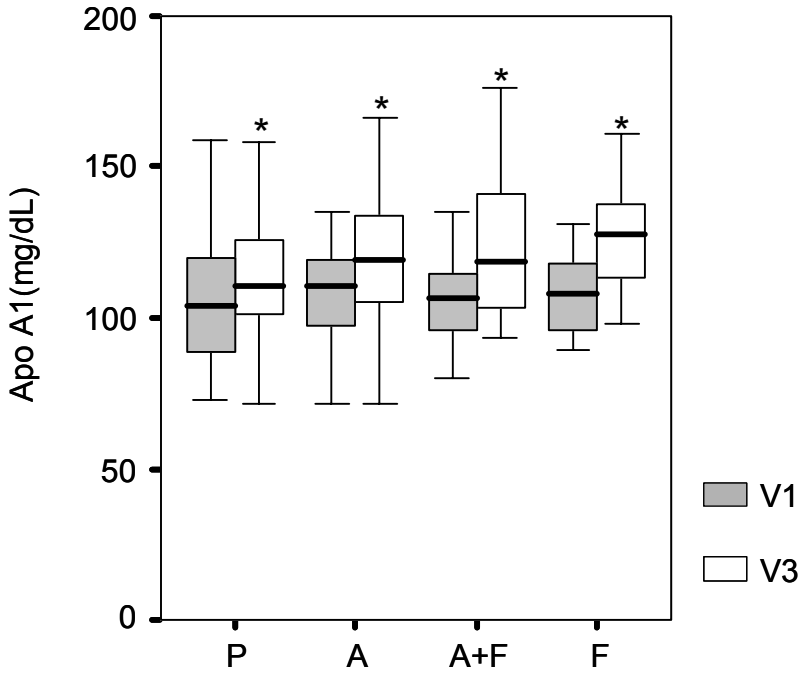


Figura 20 - Distribuição dos níveis de ApoA1

Boxplots dos níveis da ApoA1 obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve aumento da Apo A1 nos grupos P, A, A+F e F, após seis semanas (*p = 0,001 *vs.* basal).

Apolipoproteína B (Apo B)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores para a Apo B, após seis semanas para os pacientes dos grupos A (112 ± 5 *vs.* 79 ± 5 mg/dL), A+F (114 ± 4 *vs.* 79 ± 4 mg/dL) e F (114 ± 6 *vs.* 90 ± 5 mg/dL), mas não para o grupo P (117 ± 5 *vs.* 119 ± 6 mg/dL). Entre os tratamentos observou-se que A, A + F e F diferiram do P (p = 0,001).

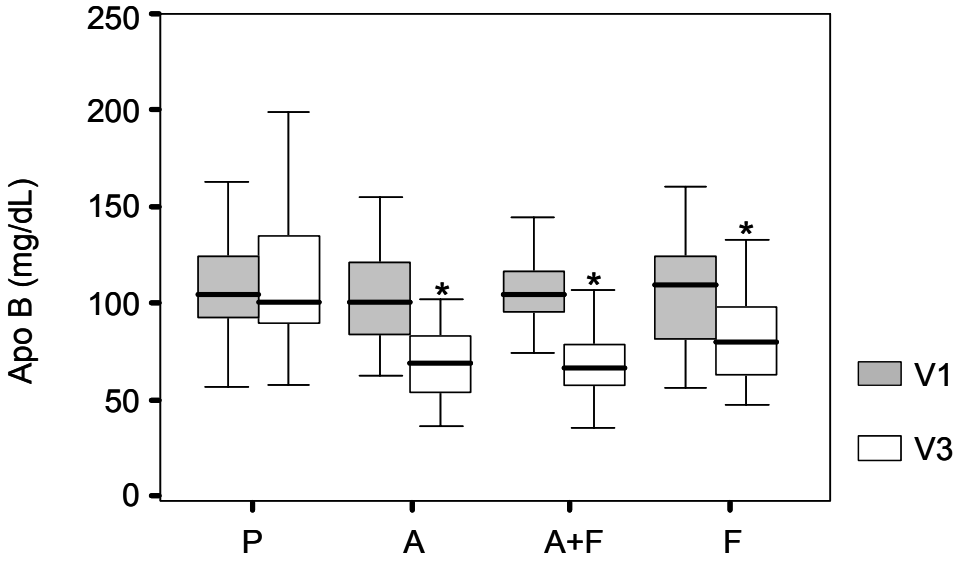


Figura 21 - Distribuição dos níveis de ApoB

Boxplots dos níveis da Apo B obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição da Apo B com o tratamento A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Apolipoproteína B/ Apolipoproteína A (ApoB/ ApoA)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores da relação Apo B/ ApoA, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (1,07 ± 0,07 *vs.* 0,67 ± 0,04), A+F (1,10 ± 0,05 *vs.* 0,66 ± 0,04) e F (1,07 ± 0,06 *vs.* 0,73 ± 0,04), mas não para o grupo P (1,16 ± 0,07 *vs.*1,08 ± 0,07). Entre os tratamentos observou-se que A, A + F e F diferiram do P (p = 0,001).

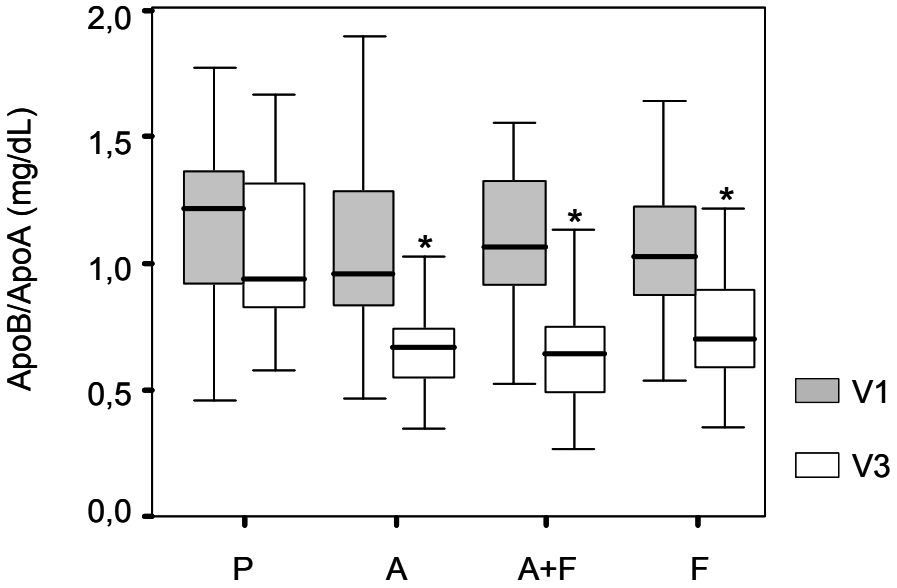


Figura 22 - Distribuição dos níveis Apo B/ ApoA

Boxplots dos níveis da Apo B/ApoA obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição da Apo B/ApoA com o tratamento A, A+F e F(*p = 0,001 *vs.* basal).

Lipoproteína (a)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores da Lp(a), após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (52 ± 8 *vs.* 42 ± 6 mg/dL), A (42 ± 8 *vs.* 33 ± 7 mg/dL), A+F (36 ± 8 *vs.* 35 ± 7 mg/dL), F (62 ± 11 *vs.* 55 ± 10 mg/dL). Não houve diferença entre os tratamentos.

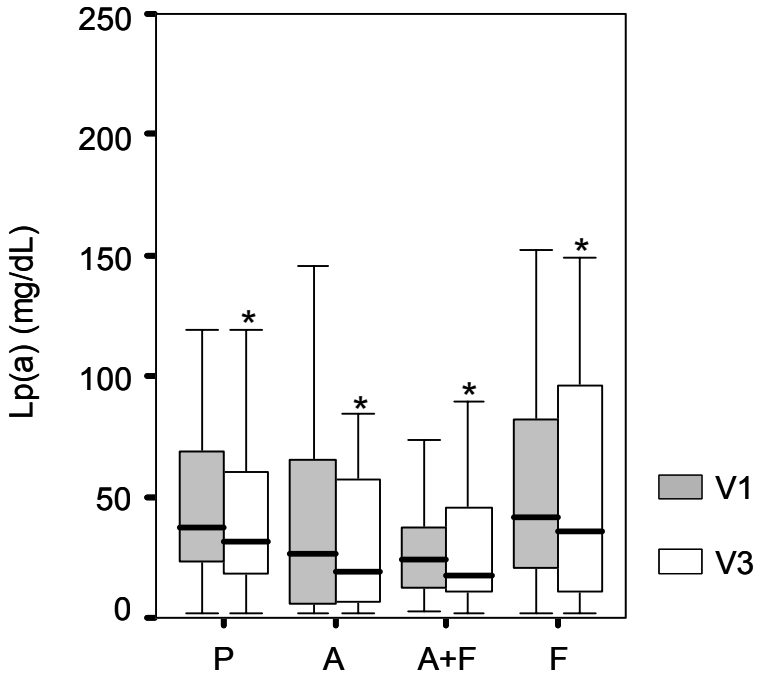


Figura 23 - Distribuição dos níveis de lipoproteína (a)
Boxplots dos níveis da Lp(a) obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição da Lp(a) nos grupos P, A, A+F e F, após seis semanas (*p = 0,001 *vs.* basal).

Apolipoproteína B x Colesterol não HDL/Apolipoproteína A1 x HDL-C

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores da relação Apo B x Colesterol não HDL/ApoA x HDL-C, após seis semanas, para os pacientes dos grupos A (4,2 ± 0,5 *vs.* 1,0 ± 0,07), A+F (4,5 ± 0,4 *vs.* 0,83 ± 0,05) e F (4,2 ± 0,4 *vs.* 0,9 ± 0,05), mas não para o grupo P (5 ± 0,5 *vs.* 1,4 ± 0,1). Entre os tratamentos observou-se que A, A + F e F diferiram do P (p = 0,002).

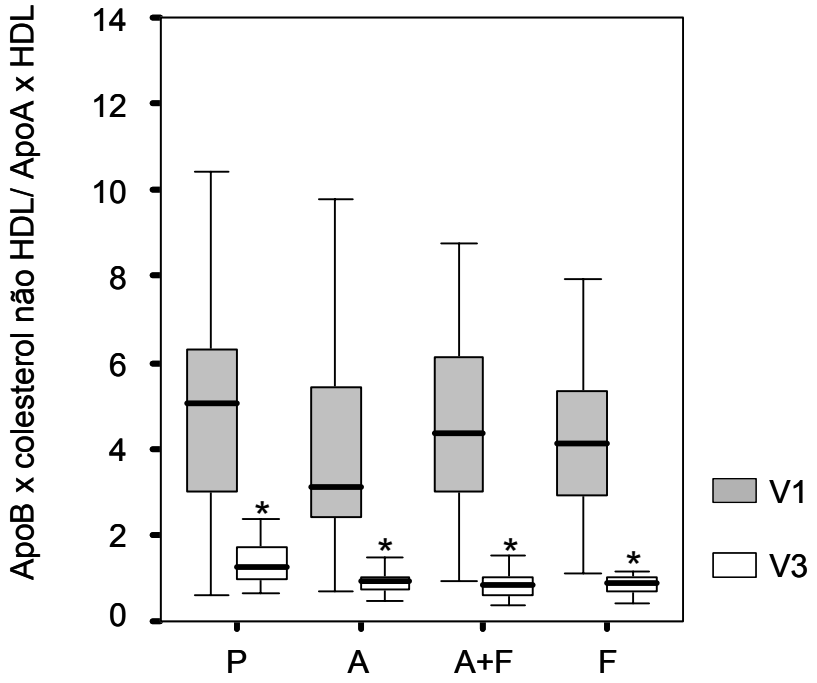


Figura 24 - Distribuição dos níveis Apo B x Colesterol não HDL/ ApoA x HDL-C
Boxplots dos níveis da relação Apo B x Colesterol não HDL/ApoA x HDL-C obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo;
A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição da relação Apo B x Colesterol não HDL/ApoA x HDL-C nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,001*vs.* basal).

Parâmetros da hemostasia

Fibrinogênio

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do fibrinogênio, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (400 ± 20 *vs.* 350 ± 20 mg/dL), A (408 ± 30 *vs.* 350 ± 25 mg/dL), A+F (427 ± 22 *vs.* 375 ± 28 mg/dL), F (425 ± 25 *vs.* 300 ± 16 mg/dL). Não houve diferença entre os tratamentos.

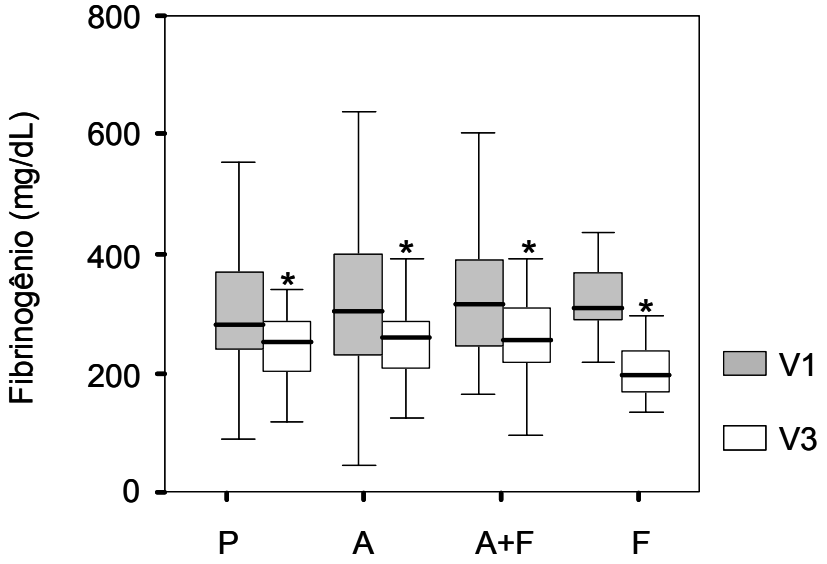


Figura 25 - Distribuição dos valores obtidos do fibrinogênio
Boxplots dos níveis de fibrinogênio obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do fibrinogênio nos grupos P, A, A+F e F, após seis semanas (*p = 0,001 *vs.* basal).

Fator VII

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores do fator VII, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (119 ± 11 *vs.* 117 ± 10%), A (122 ± 10 *vs.* 117 ± 11%), A+F (105 ± 8 *vs.* 100 ± 5%), F (130 ± 16 *vs.*104 ± 6%). Não houve diferença entre os tratamentos.

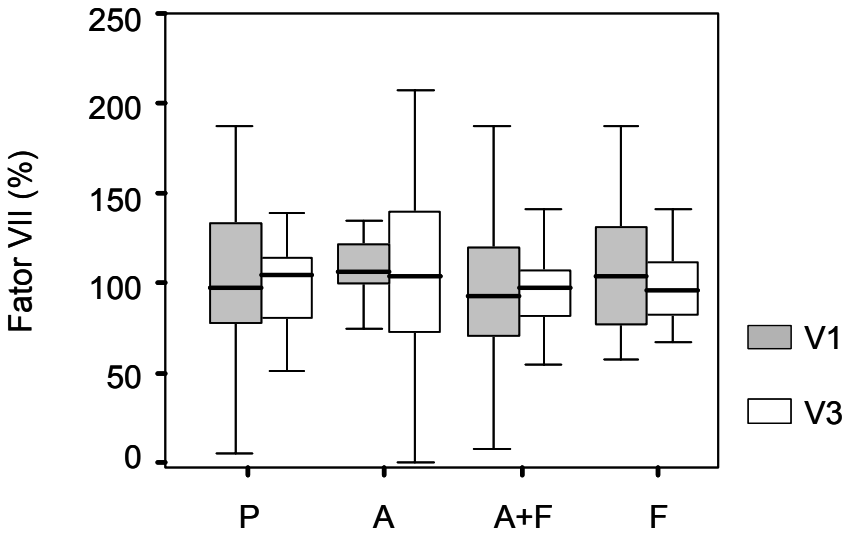


Figura 26 - Distribuição dos valores obtidos do fator VII
Boxplots dos níveis do fator VII obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,106 *vs.* basal).

Dímero-D

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do dímero-D, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (1120 ± 240 *vs.* 450 ± 65 ng/ml), A (970 ± 160 *vs.* 480 ± 70 ng/ml), A+F (1060 ± 170 *vs.* 480 ± 67 ng/ml), F (990 ± 160 *vs.* 450 ± 62 ng/ml). Não houve diferença entre os tratamentos.

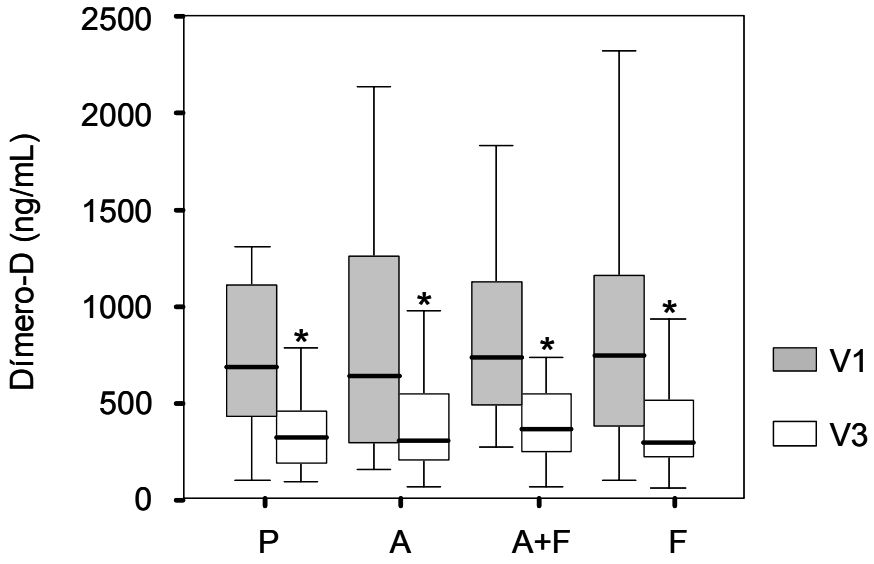


Figura 27 - Distribuição dos valores obtidos pelo dímero-D
Boxplots dos níveis de dímero-D obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do dímero-D nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Fator de von Willebrand (FvW)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores do FvW, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (100 ± 6 *vs.* 97 ± 6%), A (99 ± 7 *vs.* 91 ± 6%), A+F (89 ± 6 *vs.* 81 ± 6%), F(101 ± 6 *vs.* 94 ± 6%). Não houve diferença entre os tratamentos.

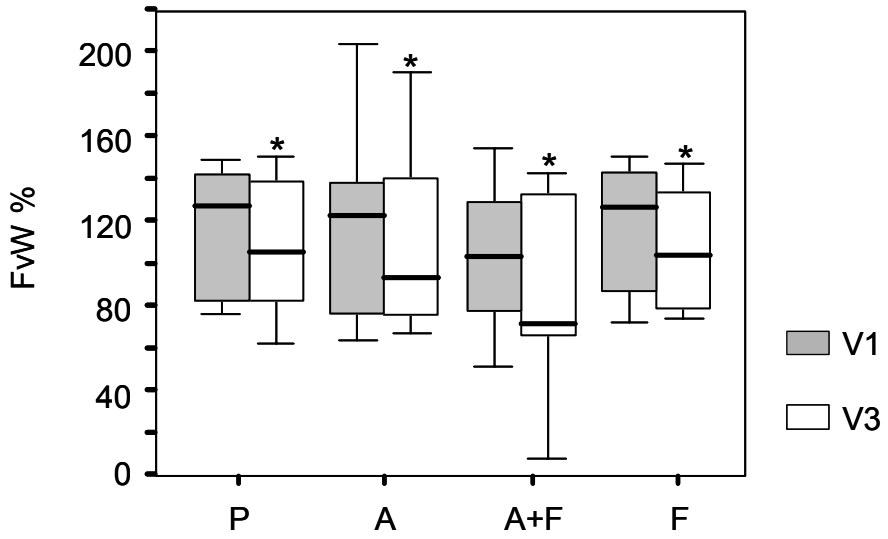


Figura 28 - Distribuição dos valores obtidos do FvW

Boxplots dos níveis do FvW obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição do FvW nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,013 *vs.* basal).

Inibidor do Ativador do Plasminogênio Tecidual (PAI-1)

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores do PAI I, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (32 ± 4 *vs.* 36 ± 5 ng/mL), A (40 ± 5 *vs.* 33 ± 4 ng/mL), A+F (35 ± 4 *vs.* 33 ± 4 ng/mL), F (35 ± 4 *vs.* 30 ± 3 ng/mL). Não houve diferença entre os tratamentos.

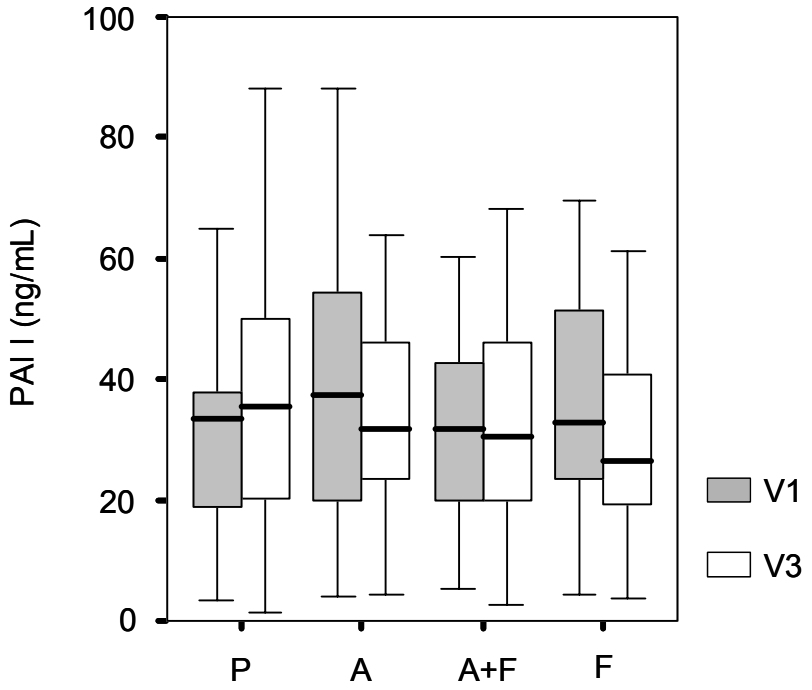


Figura 29 - Distribuição do PAI I

Boxplots dos níveis de PAI I obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,314 *vs.* basal).

Parâmetros inflamatórios

Proteína C Reativa alta-sensibilidade (PCR-as)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores da PCR-as, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (14 ± 2 *vs.* 4,3 ± 0,4 mg/L), A (17 ± 4 *vs.* 4,8 ± 0,6 mg/L), A+F (18 ± 5 *vs.* 8,6 ± 3 mg/L), F (14 ± 3 *vs.* 11 ± 7 mg/L). Não houve diferença entre os tratamentos.

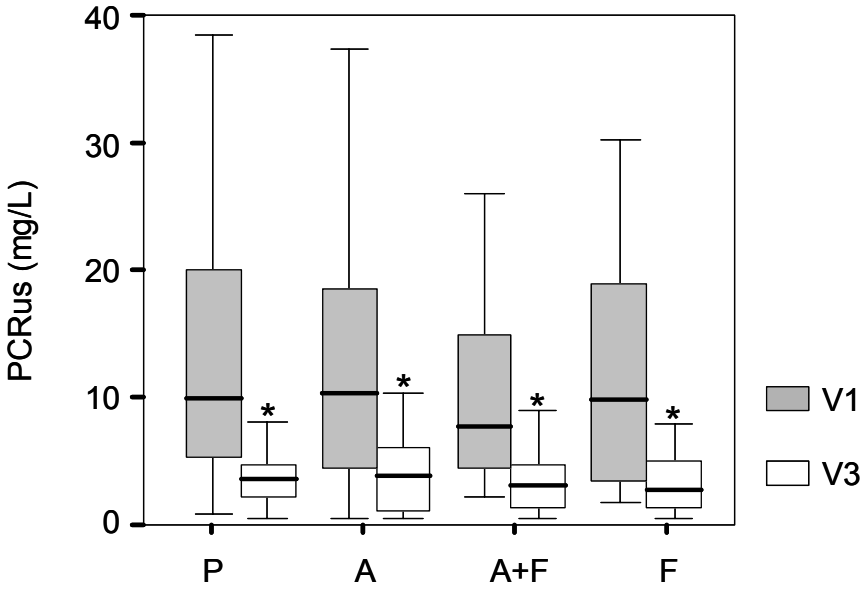


Figura 30 - Distribuição da PCR-as

Boxplots dos níveis da PCR-as obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição da PCR-as nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Leucócitos

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores dos leucócitos, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (8080 ± 500 *vs.* 6400 ± 340 Mil/mm^3), A (7760 ± 370 *vs.*7000 ± 400 Mil/mm^3), A+F (7840 ± 500 *vs.* 6900 ± 290 Mil/mm^3), F(7180 ± 300 *vs.* 5900 ± 400 Mil/mm^3). Não houve diferença entre os tratamentos.

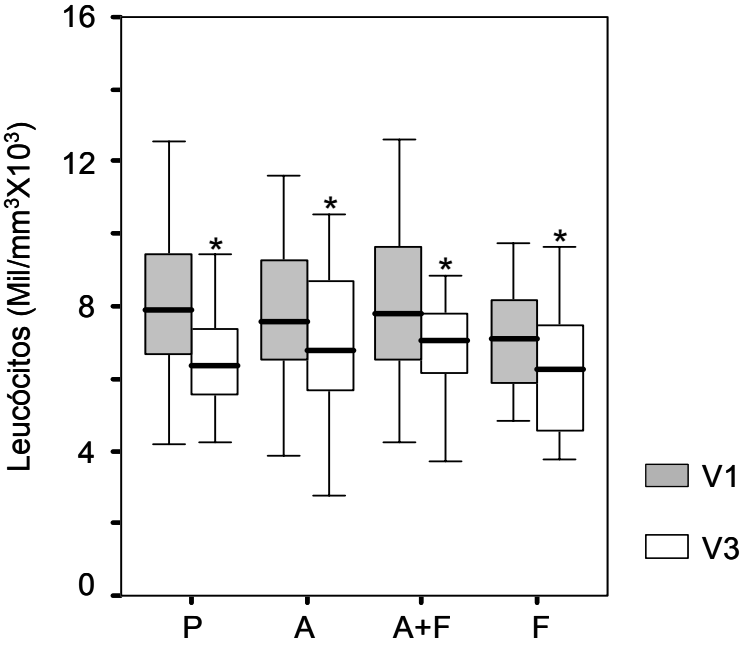


Figura 31 - Distribuição dos leucócitos

Boxplots dos níveis de leucócitos obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição dos leucócitos nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Estresse oxidativo no plasma

Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs)

Comparados aos valores basais, foram observados menores valores dos TBARs, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (1,70 ± 0,1 *vs.* 1,55 ± 0,2 nmol/ml), A (1,7 ± 0,2 *vs.* 1,27 ± 0,10 nmol/ml), A+F(1,66 ± 0,1 *vs.*1,30 ± 0,1 nmol/ml), F (1,64 ± 0,2 *vs.*1,38 ± 0,1 nmol/ml). Não houve diferença entre os tratamentos.

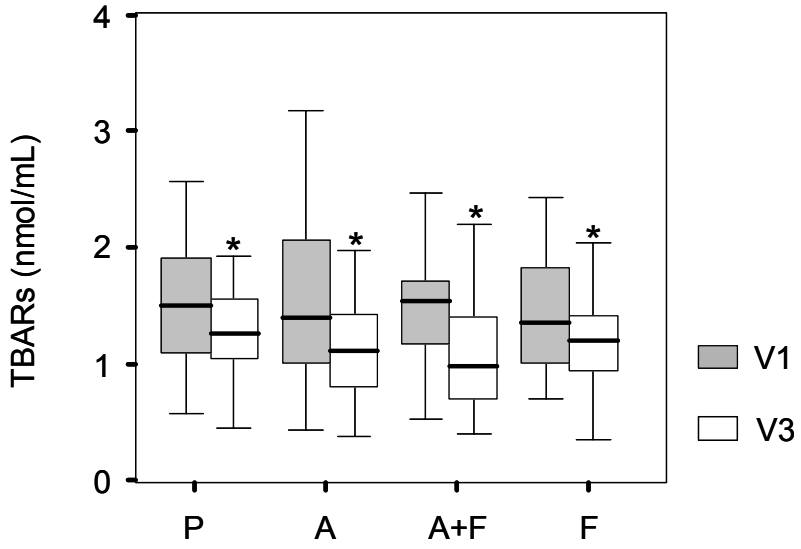


Figura 32 - Distribuição dos TBARs

Boxplots dos níveis de TBARs obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Houve diminuição dos TBARs nos grupos P, A, A+F e F (*p = 0,001 *vs.* basal).

Parâmetros anatômicos

Função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD)

Reatividade Vascular Endotélio Dependente (RVED)

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores da RVED, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (13 ± 2 *vs.* 11 ± 1%), A (13 ± 2 *vs.*14 ± 1%), A+F (14 ± 2 *vs.*13 ± 1%), F (15 ± 2 *vs.*12 ± 2%). Não houve diferença entre os tratamentos.

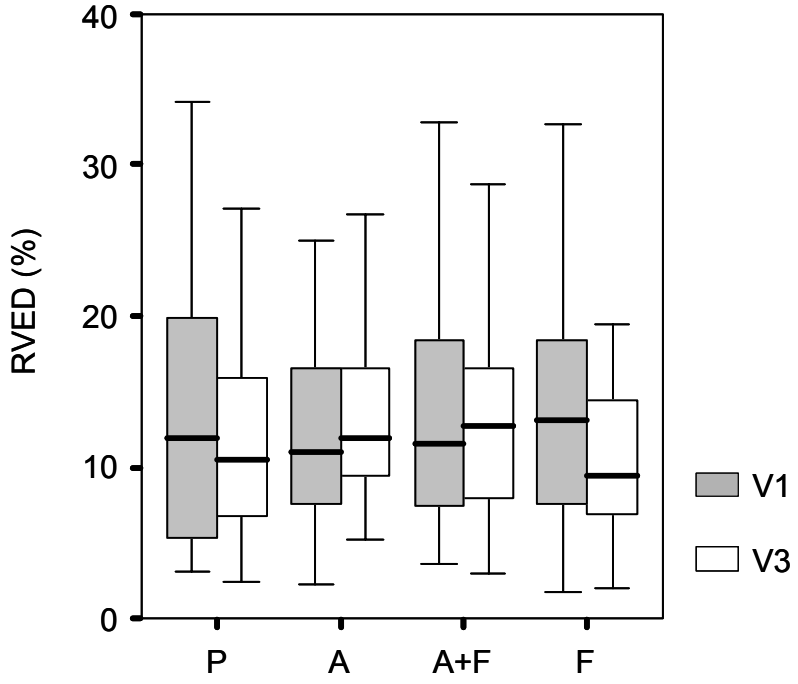


Figura 33 - Distribuição da RVED

Boxplots dos valores da RVED obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,264 *vs.* basal).

Reatividade Vascular Endotélio Independente (RVEI)

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores da RVEI, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (14 ± 2 *vs.* 15 ± 1%), A (17 ± 2 *vs.* 12 ± 1%), A+F(15 ± 2 *vs.* 17 ± 1%), F(17 ± 2 *vs.* 16 ± 2%). Não houve diferença entre os tratamentos.

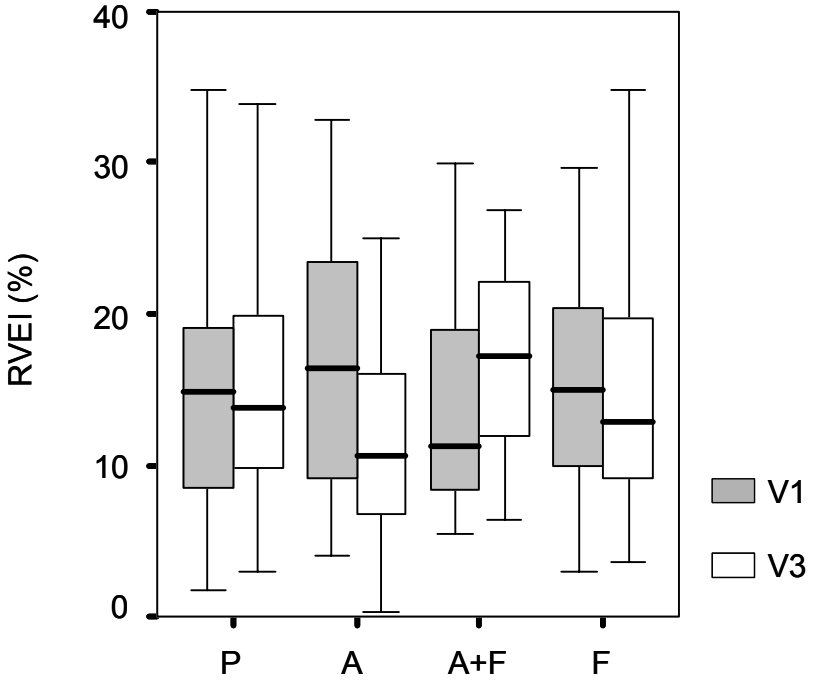


Figura 34 - Distribuição da RVEI

Boxplots dos valores da RVEI obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,421 *vs.* basal).

Fluxo na Hiperemia Reativa

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores na fase de hiperemia reativa, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (28 ± 3 *vs.* 32 ± 3 mililitros/min), A (26 ± 2 *vs.* 32 ± 3 mililitros/min), A+F (32 ± 3 *vs.* 33 ± 3 mililitros/min), F (29 ± 3 *vs.* 29 ± 2 mililitros/min). Não houve diferença entre os tratamentos.

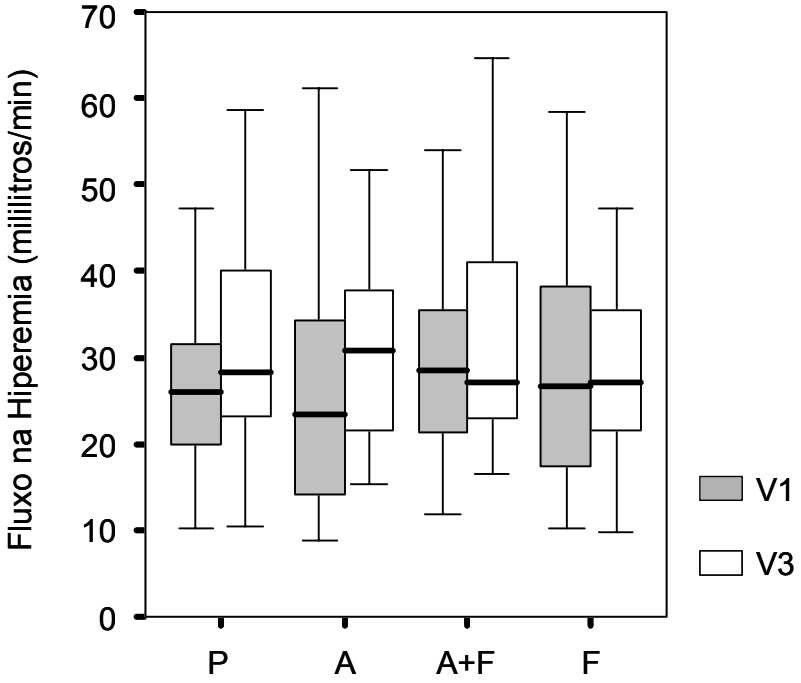


Figura 35 - Distribuição do fluxo na hiperemia reativa
Boxplots dos valores de fluxo na hiperemia reativa obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,498 *vs.* basal).

Fluxo com isordil

Comparados aos valores basais, não foram observados alterações nos valores na fase do isordil, após seis semanas, para os pacientes dos grupos P (10 ± 1 *vs.* 11 ± 1 mililitros/min), A (9 ± 1 *vs.* 10 ± 1 mililitros/min), A+F (10 ± 1 *vs.* 13 ± 1 mililitros/min), F (8 ± 1 *vs.* 9 ± 1 mililitros/min). Não houve diferença entre os tratamentos.

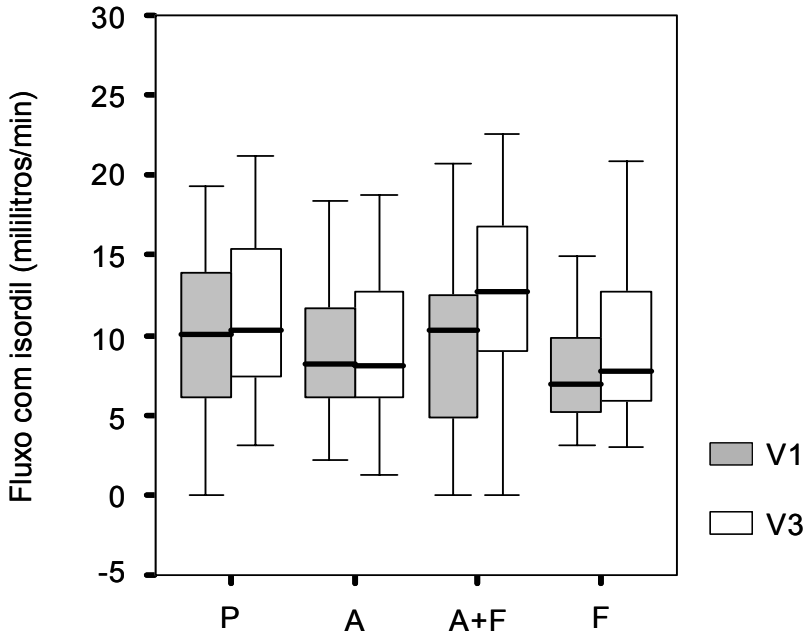


Figura 36 - Distribuição do fluxo com o isordil

Boxplots dos valores do fluxo com isordil obtidos na visita 1 (V1) e após seis semanas de tratamento (V3). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve alteração nos grupos P, A, A+F e F (p = 0,197 *vs.* basal).

Espessamento médio intimal da artéria carótida (IMTc)

Não foi observada diferença entre os grupos em relação ao espessamento médio intimal da artéria carótida: P (0,934 ± 0,02mm), A (0,918 ± 0,02mm), A+F (0,946 ± 0,02mm), F (0,935 ± 0,02mm).

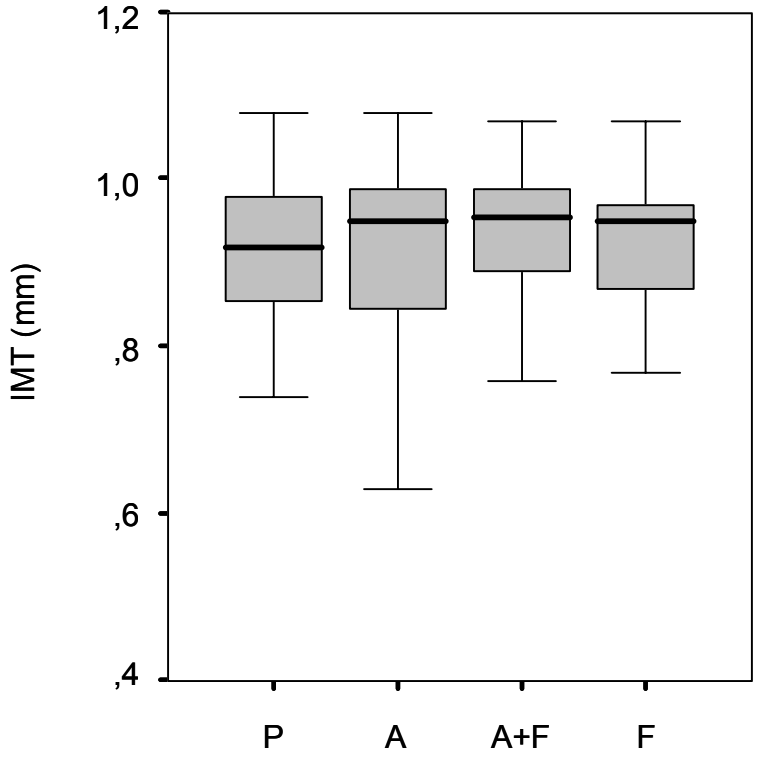


Figura 37 - Espessamento médio intimal da artéria carótida
Boxplots dos valores do espessamento médio intimal da artéria carótida avaliado na visita 1 (V1). P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve diferença entre os grupos P, A, A+F e F (p = 0,85 *vs.* basal).

Escore de Gensini

Não foi observada diferença entre os grupos em relação ao escore de Gensini: P(19 ± 4), A (21 ± 5), A+F(30 ± 6), F(25 ± 5).

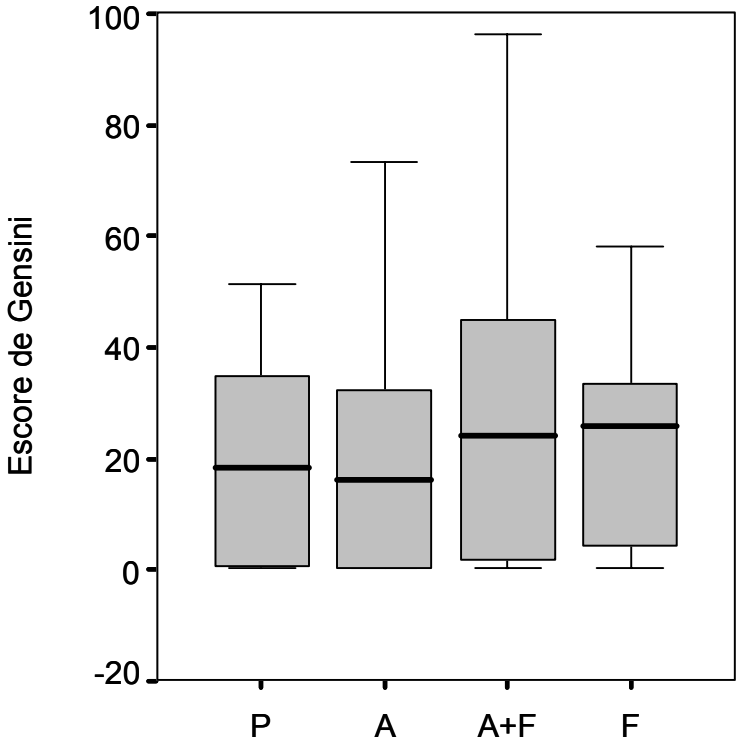


Figura 38 - Escore de Gensini

Boxplots dos valores do escore de Gensini. P = placebo; A = atorvastatina; A+F = atorvastatina + fenofibrato; F = fenofibrato. Não houve diferença entre os grupos P, A, A+F e F (p = 0,47 *vs.* basal).

Tabela 3. Porcentagem dos pacientes que atingiram as metas lipídicas, após seis semanas de tratamento

Tratamento	LDL-C	HDL-C	TG	Não HDL-C	ApoB/ApoA
	<70mg/dl	**≥40mg/dl**	**<150mg/dl**	**<100mg/dl**	**<0,7**
P	0%	43%	47%	3%	10%
A	50%	67%	63%	50%	50%
A+F	33%	63%	90%	53%	57%
F	27%	73%	85%	35%	46%

% = valores expressos em porcentagem das metas lipídicas,após seis semanas de tratamento, comparado aos valores basais,1 a 3 dias, após alta hospitalar;
P = placebo; F = fenofibrato; A = atorvastatina; A + F = atorvastatina e fenofibrato

Manuscrito 3

Proteína C reativa e escore de risco de Framingham estão independentemente associados com a gravidade da doença coronariana em pacientes com síndrome metabólica após síndrome coronariana aguda

Comparação das variáveis analisadas em relação ao gênero

A tabela 4 mostra que pacientes do sexo masculino e feminino, com mesma faixa etária possuem importantes diferenças. Houve predomínio de infarto do miocárdio como forma de apresentação da síndrome coronariana aguda para os homens, que também apresentaram maiores valores de PCR-as, de PAI-1, menores valores de apo A1 e da relação apoB/apoA1. As variáveis glicometabólicas analisadas, incluindo glicemia de jejum, HOMA-IR, índice insulinogênico, HbA1c e adiponectina não diferiram entre os grupos, e apenas a glicemia de 2 h, após o TOTG, apresentou valores maiores para as mulheres em relação aos homens.

Com relação aos componentes da síndrome metabólica (Tabela 5), os homens apresentaram maiores valores da circunferência abdominal, menores valores de HDL-C e maior número de componentes da síndrome metabólica em relação às mulheres.

A Tabela 6 mostra que os homens apresentaram maior gravidade da doença coronariana examinada pelo escore de Gensini e uma tendência para menor dilatação mediada pelo fluxo em comparação às mulheres. Os valores para espessamento médio intimal (IMT) de carótidas foi semelhante em ambos os gêneros.

Tabela 4. Características da população de acordo com o sexo

	Masculino (n = 74)	Feminino (n=42)	p
Idade, anos	56 (1)	57 (1)	0,522
Caucasiano/Não-Caucasiano, n	50/24	27/15	0.838
Angina instável/IAM, n	33/41	28/14	0.022#
IMC, kg/m^2	30 (1)	30 (1)	0.914
Hipertensos, n (%)	66 (89)	38 (90)	0.827
TNG/TDG/DM, n	20/23/29	6/13/23	0.188
Colesterol, mg/dL	189 (5)	197 (6)	0.255
LDL-C, mg/dL	115 (4)	119 (6)	0.585
Apo A1, mg/dL	100 (2)	119 (3)	0.0001*
Apo B, mg/dL	117 (3)	110 (4)	0.224
ApoB/ApoA1	1.19 (0.04)	0.95 (0.04)	0.0001*
Glicose 2h (TOTG), mg/dL	208 (12)	258 (18)	0.026*
HbA1C, %	6.4 (0.2)	6.8 (0.3)	0.273
HOMA-IR	6.5 (0.4)	7.6 (0.8)	0.196
$\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$	112 (12)	104 (17)	0.703
Adiponectina, µg/mL	6.2 (0.6)	6.5 (0.6)	0.706
PCR-as, mg/L	18.2 (2.3)	12.0 (2.1)	0.049*
TBARs, nmol/L	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	0.821
Fibrinogênio, mg/dL	427 (16)	384 (20)	0.100
Fator VII, %	124 (15)	129 (12)	0.772
Dímero D, ng/mL	1054 (117)	968 (151)	0.653
FvW, %	93 (4)	102 (6)	0.208
PAI-1	39 (3)	30 (3)	0.033*

Média dos parâmetros analisados ou n = número; EPM = erro padrão da média; IAM = infarto agudo do miocárdio; IMC = índice de massa corpórea; TNG = teste normal da glicose; TDG = tolerância diminuída à glicose; DM = Diabetes melito; TOTG = teste oral de tolerância à glicose; HOMA-IR = *Homeostasis model assessment of insulin resistance*; $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ = índice insulinogênico;

PCR-as = proteína C reativa- alta sensibilidade; TBARs = Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; FvW = fator von Wilebrand; PAI-1 = inibidor do plasminogênio-1. *Teste-t; # teste Qui-Quadrado.

Tabela 5. Diferença nos componentes da síndrome metabólica entre homens e mulheres, baseado nos critérios do NCEP ATP III

	Masculino (n=74)	**Feminino (n=42)**	**p**
Circunferência abdominal, cm	107 (11)	101 (10)	0.004*
Pressão arterial sistólica, mm Hg	129 (3)	137 (4)	0.118
Pressão arterial diastólica,mm Hg	85 (2)	88 (3)	0.279
HDL-C, mg/dL	36 (1)	47 (2)	0.0001*
Triglicérides, mg/dl	184 (9)	165 (13)	0,468
Glicemia, mg/dL	121 (5)	134 (7)	0.156
3/4/5 componentes da SMet, %	26/54/20	81/17/2	0.001#

Média dos parâmetros analisados (EPM = erro padrão da média);

*Teste-t; # teste Qui-Quadrado.

Tabela 6. Parâmetros anatômicos de acordo com o sexo

	Masculino (n=74)	Feminino (n=42)	p
Escore de Gensini	29 (3)	16 (5)	0.023*
Espessamento médio intimal, mm	0.94 (0.02)	0.92 (0.02)	0.118
Dilatação mediada pelo fluxo, %	13 (1)	16 (2)	0.098

Média dos parâmetros analisados (EPM = erro padrão da média) ou porcentagem (%).

Regressão linear

As variáveis que se associaram significantemente com a extensão da doença coronariana examinada pelo escore de Gensini estão assinaladas na Tabela 7. Observou-se que entre as variáveis correlacionadas com este escore, estavam associadas o escore de risco de Framingham e a PCR-as.

Tabela 7. Resultados do ajuste do modelo de regressão linear usando escore de Gensini como variável dependente

Variável	Coeficiente	Nível descritivo	Intervalo de confiança 95%	
PCR-as	0,350*	0,013	0,076	0,624
ERF	0,600*	0,043	0,019	1,180
ApoB/ApoA1	8,415	0,337	-	-

*O escore de Gensini aumenta 0,350 e 0,600 para cada aumento de 1mg/L da PCR-as e de 1% no escore de Framingham, respectivamente. PCR-as = proteína C-reativa de alta sensibilidade; ERF = escore de risco de Framingham (Wilson *et al*, 1998).

5. DISCUSSÃO

Manuscrito 1

Alterações glicometabólicas precoces

Nossa proposta foi identificar precocemente alterações no metabolismo da glicose em pacientes com SMet e recente síndrome coronariana aguda (infarto agudo do miocárdio ou angina instável). As anormalidades do metabolismo da glicose são muito comuns nos pacientes com SCA como foi observado no *Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction Study* (2005) e *The China Heart Surveys* (2006). Esses distúrbios do metabolismo da glicose aumentam a morbidade e a mortalidade cardiovascular (Bartnik *et al*, 2004; Mattie *et al*, 2006), enfatizando a importância do diagnóstico precoce dessas alterações.

Nosso estudo, envolvendo população com SMet e SCA, o TOTG identificou cinqüenta e dois pacientes com diabetes melito (45,6%) e trinta e seis com tolerância diminuída a glicose (31,6%). Tendo em vista a precocidade das complicações cardiovasculares neste subgrupo de pacientes e esta alta taxa de anormalidades glicometabólicas, o TOTG se mostra uma ferramenta diagnóstica de grande utilidade ainda no período da internação hospitalar.

Alta prevalência de diabetes melito já havia sido descrita entre pacientes com doença arterial coronariana, com base em recente publicação da *European Society of Cardiology (ESC) /European Association for the Study of Diabetes (EASD) guidelines* (2007) sobre diabetes, pré-diabetes e doença cardiovascular. Neste documento está presente a recomendação para teste oral de tolerância a glicose a todos pacientes com doença cardiovascular estabelecida, na ausência de diagnóstico prévio de diabetes melito.

Glicemia de jejum e glicemia de duas horas

Como esperado, maiores valores da glicemia de jejum foram encontrados no grupo com diabetes melito em comparação com o grupo apresentando tolerância

diminuída à glicose ou com teste normal da glicose (Figura 6). Da mesma forma, glicemia de duas horas mais elevada foi encontrada no grupo com diabetes melito em relação aos demais grupos e o grupo com tolerância diminuída à glicose apresentou valores intermediários (Figura 7).

A hiperglicemia da admissão é um preditor independente de mau prognóstico de uma SCA e está associada a aumento de insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e mortalidade (Bolk *et al*, 2001).

O diagnóstico precoce de diabetes nestes pacientes é relevante, pois a doença cardiovascular aumenta de três a cinco vezes em mulheres e duas a três vezes nos homens diabéticos, quando comparamos aos indivíduos normais (*ESC/EASD guidelines*, 2007).

No estudo *The China Heart Survey* (2006) foi encontrado 52,9% pacientes com diabetes melito e 24% com tolerância diminuída a glicose. No grupo de pacientes com diabetes melito 32,8% apresentava diagnóstico prévio da doença, sendo diagnosticados 20,1% de novos casos de diabetes com o TOTG. A glicemia de duas horas mostrou ser mais sensível na detecção de futuro evento cardiovascular do que a glicemia de jejum isolada, sendo esta considerada preditora de risco cardiovascular em pacientes com níveis de glicose de jejum normal (*ESC/EASD guidelines*, 2007).

A pesquisa norte-americana *NHANES III* (1998) diagnosticou indivíduos com diabetes sem diagnóstico prévio da doença, com idade entre 40 a 74 anos, com base nos achados da glicemia de jejum isolada em 14% dos casos, da glicemia de duas horas em 41% dos casos e em 44% pela combinação dos dois critérios.

O *Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europa Study* (2003) mostrou a relevância do diagnóstico de diabetes melito a partir da glicemia de duas horas pelo TOTG e associou com mortalidade por todas as causas, doença cardiovascular e doença arterial coronariana.

Nossos resultados são concordantes aos encontrados nestes estudos, adicionando sua importância em população com SMet e recente SCA, mostrando a maior sensibilidade do TOTG em comparação à glicemia de jejum isolada em detectar anormalidades do metabolismo da glicose.

Hemoglobina glicada

Observamos maiores valores da hemoglobina glicada no grupo de diabetes quando comparado com o grupo com tolerância diminuída à glicose e com o teste normal da glicose (Figura 8).

No estudo *Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study* (1999), a hemoglobina glicada, idade avançada, insuficiência cardíaca prévia, duração do diabetes e glicemia na admissão foram preditores independentes de mortalidade.

Vários trabalhos mostram relação linear entre hiperglicemia e doença cardiovascular, sendo para cada 1% do aumento da HbA1c, ocorre aumento adicional do risco cardiovascular (*ESC/EASD guidelines*, 2007).

Área sob a curva da glicose

Observamos maiores valores da área sob a curva da glicose no grupo de diabetes quando comparado ao grupo com tolerância diminuída à glicose ou teste normal da glicose (Figura 9). Nossos resultados foram semelhantes aos encontrados no *Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction Study* (2005). Neste estudo a resistência à insulina e a disfunção das células beta foram avaliadas respectivamente, pelo Homa-IR e pelo Índice insulinogênico. Foi encontrada forte associação entre estas duas variáveis com a área sob a curva da glicose, mostrando que a deterioração da secreção da insulina contribui precocemente de forma expressiva para as alterações do metabolismo da glicose nos pacientes com SCA.

Insulina basal e área sob a curva de insulina.

Valores médios da insulina basal foram maiores no grupo de diabetes quando comparada com o grupo com tolerância diminuída a glicose e com o teste normal da glicose; o grupo com tolerância diminuída à glicose foi ainda maior que o grupo com tolerância normal a glicose (Figura 10).

A concentração da insulina plasmática alta é geralmente inversamente relacionada à sensibilidade a insulina, mas esta relação não é linear (Kahn *et al*,

1993) e é frequentemente ausente nos indivíduos diabéticos (Laakso *et al*, 1993; Ludvik *et al*, 1995).

O *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) study* mostrou que altos níveis de insulina plasmática de jejum são preditores independentes para mortalidade por todas as causas em pacientes não diabéticos com infarto agudo do miocárdio (Charlotte *et al*, 2004).

O resultado do nosso estudo mostrou que existe uma diminuição da área sob a curva da insulina nos pacientes diabéticos (Figura 11) e que provavelmente estes pacientes irão necessitar de insulina exógena na evolução da doença. Estes dados estão de acordo com a visão atual do diabetes melito por ocasião de seu diagnóstico, mostrando que embora a resistência à insulina esteja presente nos pacientes com alterações no TOTG, a elevação da glicemia coincide com o agravamento da incapacidade secretória das células beta-pancreáticas. Essa alteração foi comprovada em nosso estudo pelo índice insulinogênico, evidenciando, nestes pacientes, o comprometimento da primeira fase de liberação de insulina.

HOMA-IR

O *homeostasis assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) foi maior no grupo de diabetes quando comparada ao de tolerância diminuída a glicose ou com teste normal da glicose (Figura 12).

A resistência à insulina vem sendo associada a risco aumentado de doenças cardiovasculares e diabetes melito tipo 2 (Enzo *et al*, 2002). Um dos métodos mais empregados para sua estimativa é o índice de HOMA que embora bem estabelecido para estudos epidemiológicos, ainda carece de resultados consensuais para aplicação mais consistente na prática clínica. Geloneze *et al* estudando 312 pacientes brasileiros não obesos e normoglicêmicos mostrou que o HOMA-IR médio é de 1,7 para pessoas normais e propôs que resistência à insulina seja definida quando este índice for superior a 2,7.

O resultado do nosso estudo mostrou valores médios para os indivíduos normais de 3,04, para o grupo com tolerância diminuída a glicose de 3,67 e para os diabéticos de 8,19, mostrando que a resistência à insulina é muito prevalente nesta população de indivíduos com SMet e recente SCA.

O *Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study* (2002) mostrou que o HOMA-IR é um fator de risco independente para doença cardiovascular e que a melhora da resistência à insulina tem efeito na normalização dos níveis glicêmicos e na diminuição da doença cardiovascular em pacientes diabéticos (Enzo *et al*,2002).

Índice insulinogênico

O índice insulinogênico foi menor no grupo de diabetes quando comparado ao grupo com tolerância diminuída à glicose ou com o teste normal à glicose; o grupo com tolerância diminuída à glicose foi ainda menor que o grupo com tolerância normal à glicose (Figura 13).

Este índice tem sido usado em vários estudos para avaliar a resposta das células beta ao estímulo da glicose (Pimenta *et al*, 2004;Tripathy *et al*, 2000), adicionando vantagens ao HOMA-beta pelo fato de permitir avaliação funcional da resposta secretória de insulina, mesmo em pacientes em uso de medicação hipoglicemiante.

O *Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction* (Wallander *et al,* 2005) estudou 168 pacientes com infarto agudo do miocárdio e avaliou a resposta das células beta pelo índice insulinogênico, concluindo que anormalidades no metabolismo da glicose são comuns em pacientes com infarto agudo do miocárdio e que a disfunção precoce das células beta tem implicações fisiopatológicas nas anormalidades do metabolismo dos carboidratos. Em conformidade ao estudo mencionado, em nosso estudo, quanto maior os valores médios da glicemia menor o índice insulinogênico.

De fato, embora a resistência à insulina tenha sido muito valorizada como mecanismo que leva ao diabetes tipo 2, evidências atuais sugerem que exista falência de aproximadamente 50% das células beta-pancreáticas quando presentes glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose, estimando-se uma perda adicional de 4% ao ano, após o diagnóstico, com base no estudo UKPDS (1995). Por ocasião do diagnóstico de diabetes melito, estima-se que 80% das células pancreáticas já tenham sido comprometidas em sua função secretória (Cerasi *et al*, 2007). A elevada percentagem de deficiência de células beta em nosso

estudo, estimada pelo índice insulinogênico, apóiam o conceito atual de importante déficit de secreção de insulina por ocasião do diagnóstico de diabetes melito.

Adiponectina

A adiponectina é um mediador bioativo derivado do tecido adiposo que apresenta propriedades anti-aterogênicas. Baixos níveis de adiponectina estão associados com a presença de doença arterial coronariana (Kumada *et al*, 2003) e eventos cardiovasculares (Efstathiou *et al*, 2005; Pischon *et al*, 2004). Ao contrário dos outros hormônios derivado dos adipócitos, a adiponectina circulante tem uma concentração alta correspondendo a 0,05% das proteínas plasmáticas. Sua concentração é inversamente proporcional à obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo2 e doença cardiovascular (Trujillo *et al*, 2005; Pichon *et al*, 2004). A adiponectina apresenta múltiplos mecanismo de ação envolvidos na proteção da aterosclerose com efeitos anti-inflamatórios, anti-proliferativos, anti-apoptóticos, anti-agregante plaquetário e anti-trombótico (Robert *et al*, 2007).

Nosso trabalho encontrou valores médios de adiponectina baixos, não apresentando diferença entre os grupos (Figura 14). Estes valores são semelhantes aos encontrados por Robert *et al* (2007) em pacientes com SCA. Neste estudo os autores concluíram que a adiponectina auxilia na estratificação de pacientes com alto risco para SCA e o aumento do risco foi visto com nível de adiponectina ≤ 5,5 µg/ml. O nível de adiponectina foi considerado um preditor independente para SCA e este achado tem importância terapêutica e preventiva na redução de uma síndrome coronariana aguda (Robert *et al*, 2007).

Sumarizando, verificamos em uma população de pacientes com SCA e SMet, existe alta taxa de distúrbios glicometabólicos. Parte das alterações somente foi identificada, após o TOTG. Verificamos, ainda, que a deficiência de células beta (pelo índice insulinogênico) é mais prevalente nos pacientes com distúrbios glicometabólicos mais graves, como os pacientes diabéticos ou com tolerância diminuída à glicose. Estas alterações têm sido associadas precocemente com mortalidade e morbidade cardioavascular (Coutinho *et al*,1999). Ainda que, parte das

alterações do metabolismo da glicose possa estar associada com a fase aguda das SCA, seu valor preditivo precoce para desfechos justifica a investigação.

Manuscrito 2

Efeitos da terapia hipolipemiante sobre os parâmetros lipídicos, inflamação, estresse oxidativo, vasorreatividade e hemostasia

Perfil lipídico e apolipoprotéico

Este estudo comparou a terapêutica atorvastatina, fenofibrato, isolados ou combinados e placebo destes fármacos sobre as anormalidades metabólicas presentes na SMet, após uma SCA.

A despeito do nível basal do LDL-c (115-118mg/dl) e uma esperada diminuição dos parâmetros lipídicos, após uma SCA, a maioria dos pacientes tratados com atorvastatina ou fibrato isolados ou combinados (Tabela 3) não atingiram as metas do LDL-c <70 mg/dL preconizadas nas recomendações atuais (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, 2007).

As alterações lipídicas são comuns nos pacientes com SMet e são caracterizadas pela redução do HDL-c e apoA1, aumento dos triglicérides, da apolipoproteína B, das LDL pequenas e densas e aumento da relação apoB/apoA1 (Brunzell *et al*, 2002). Estas anormalidades lipídicas da SMet são consideradas preditoras de risco da doença coronariana (Ginsberg *et al*, 2003).

Nosso estudo mostrou menores valores do colesterol total (Figura 15), do LDL-c (Figura 16) e triglicérides (Figura18) e do colesterol não HDL (Figura 19) nos grupos tratados com atorvastatina e fenofibrato isolados ou associados em comparação ao grupo placebo. Houve aumento do HDL-c no grupo fenofibrato isolado e associado com a atorvastatina (Figura 17).

Os resultados do *Apolipoprotein-related Mortality Risk study* (AMORIS) mostraram que a relação da apolipoproteína B/ apolipoproteína A é o melhor preditor de risco da mortalidade coronariana (Walldius *et al*, 2001). O *INTERHEART* estudou nove fatores relacionados ao primeiro infarto agudo do miocárdio como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes melito, relação cintura/quadril, dieta, atividade física, consumo de álcool, apolipoproteínas, fatores psicossociais e a análise de todas estas variáveis indicou que o melhor preditor de risco relacionado ao primeiro infarto agudo do miocárdio foi a relação apoB/apoA1 (Yusuf *et al*, 2004).

O *Quebec Cardiovascular Study* mostrou uma relação entre apoB e risco da doença coronariana, após ajuste dos outros parâmetros lipídicos , que incluíram a presença de partículas de LDL menores, típicas dos pacientes com SMet (Lamarche *et al*,1995).

Embora as estatinas possam modificar subpopulações de LDL e determinarem um fenótipo mais adequado de lipoproteínas de alta densidade e de muito baixa densidade, tem sido proposta a associação com fibratos pela maior efetividade destes últimos na redução dos triglicérides e aumento do HDL-C (Vega *et al*, 2003).

Nosso estudo mostrou que tratamento com atorvastatina e fenofibrato isolados ou associados reduz ApoB e a relação ApoB/ApoA1(Figura 21,22, respectivamente). Estudo recente descreveu que relação ApoB/ApoA1 < 0,7 está associada com menor risco de doença coronariana (Walldius *et al*, 2007). Esta meta de apoB/apoA1, bem como de LDL-c < 70mg/dL ou de colesterol não HDL < 100 mg/dL foram atingidas apenas por metade do grupo atorvastatina isolada ou associada ao fenofibrato (Tabela 3).

Parâmetros inflamatórios

Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as)

A PCR-as é considerada um marcador inflamatório envolvido nos mecanismos de defesa relacionado à injúria tecidual (David *et al*, 2007).

Apesar do LDL-C ser considerado um componente da maior importância na ocorrência da doença cardiovascular, um terço dos eventos cardiovasculares ocorrem em indivíduos com LDL-c <130 mg/dl (Ballantyne *et al*, 2004). Assim, a utilização de novos marcadores, entre os quais a PCR-as, pode auxiliar na estratificação de risco cardiovascular nestes pacientes (David *et al*, 2007).

A PCR-as está aumentada durante a fase aguda da doença cardiovascular e cerebro-vascular, sendo considerada um preditor de risco para estes eventos (Crea *et al*, 2002).

Os resultados do *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (1994) sugerem que aumento da PCR-as no quartil superior está relacionado com aumento

da mortalidade cardiovascular, particularmente quando associada ao aumento das lipoproteínas (Crea *et al*, 2002).

Nosso estudo mostrou aumento da PCR-as na fase sub-aguda de uma SCA e após seis semanas, apresentou redução independente do tratamento instituído, sugerindo um declínio natural deste marcador, após a fase mais aguda de uma síndrome coronariana (Figura 30).

A PCR-as é um indicador de inflamação e um preditor de risco para eventos cardiovasculares em indivíduos com SMet (David *et al*, 2007) .

O *National Health and Nutrition Examination Survey* mostrou aumento da PCR-as em 29% dos indivíduos com SMet quando comparado 12,1% sem SMet (Ford *et al*,1999).

Resultados do *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT-TIMI 22) trial* (Ray *et al*, 2005) mostrou uma redução mais efetiva da PCR-as, após quatro semanas de tratamento, com atorvastatina 80mg/dia comparada a pravastatina 40mg/dia, sugerindo a necessidade de um tratamento mais agressivo para obtenção de melhores resultados.

O estudo PROVE-IT mostrou que a redução dos níveis de LDL-C com o uso de estatinas apresentou baixa associação com a redução dos níveis de PCR-as e que ambos os fatores foram associados com eventos coronarianos (Ridker *et al*, 2005).

Em outros estudos, a PCR-as foi considerada não apenas um marcador de atividade inflamatória, mas um determinante de múltiplos mecanismos relacionados à aterogênese, como ativação das células endoteliais e aumento do estresse oxidativo vascular, após a dissociação de sua estrutura pentamérica em monomérica (Verma, 2004).

O estudo JUPITER foi o estudo delineado para testar a ocorrência de maior taxa de eventos cardiovasculares em indivíduos na prevenção primária da doença coronariana, mas com aumento nos níveis de PCR-as (> 2 mg/L), examinando a efetividade da rosuvastatina na redução dos desfechos cardiovasculares (Ridker *et al*, 2007). O estudo foi interrompido precocemente devido ao inequívoco benefício do tratamento com a estatina (comunicado oficial prévio à publicação em março de 2008).

Leucócitos

A atividade inflamatória está envolvida no desenvolvimento e no curso clínico da SCA (Ross *et al*,1999). O registro *GRACE* mostrou que um terço dos pacientes infartados tratados com angioplastia primária apresenta aumento dos leucócitos associado a aumento da mortalidade hospitalar (Furman *et al*, 2004).

Outro estudo *Complement inhibition in myocardial infarction treated with thrombolytics (COMPLY) Trial* mostrou que infartados com aumento dos leucócitos apresentam aumento da mortalidade em 90 dias (Patel *et al*, 2005).

Nosso estudo mostrou aumento dos leucócitos na fase sub-aguda de uma SCA e após seis semanas, apresentaram redução independente do tratamento (Figura 31).

Estresse oxidativo

Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)

O malonaldeído (MDA) é um aldeído de cadeia curta, sendo um dos compostos medidos pela reação com ácido tiobarbitúrico (TBARS). A formação de malonaldeído ocorre pela decomposição dos hidroperóxidos lipídicos e sua concentração tem sido utilizada para estimar a intensidade da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, células e tecidos (Bonnes & Guérin,1992).

O estresse oxidativo, base da aterogênese, está envolvido nos processos patológicos da SCA (Steinberg *et al*, 1989).

Vários estudos têm relatado que as estatinas apresentam efeitos pleiotrópicos em curto prazo e que a redução do estresse oxidativo e inflamação podem justificar o benefício da sua administração em pacientes normocolesterolêmicos, mas com doença arterial coronariana (Schwartz *et al*, 2001).

A descontinuidade do tratamento com estatina pode aumentar o risco de evento cardiovascular (Heeschen *et al*, 2002) e disfunção endotelial (Laufs *et al*, 2001).

Nosso estudo mostrou aumento do estresse oxidativo avaliado pelo TBARS na fase sub-aguda de uma SCA e após seis semanas, apresentou redução independente do tratamento (Figura 32).

Parâmetros da hemostasia

O desbalanço entre trombose e fibrinólise está envolvido nas SCA (Lee *et al*, 2003).

O processo trombótico depende da ativação do endotélio, promovida pela perda da integridade endotelial. Pode ser iniciado por erosão das células endoteliais, com conseqüente exposição do colágeno, levando a maior expressão do fator de von Willebrand (FvW) que inicia a ativação plaquetária e se liga aos receptores da glicoproteína Ib de adesão vascular. A agregação plaquetária está relacionada à maior expressão dos receptores IIb/IIIa, que serão interligados pelo fibrinogênio, estabelecendo a interação plaqueta-plaqueta, formando o trombo plaquetário. Quando ocorre ruptura da capa fibrosa da placa aterosclerótica, a exposição do material lipídico do ateroma, expressão do fator tecidual (fator III) que junto ao fator VII ativam os fatores IX e X. O fator X a transforma protrombina em trombina que por sua vez converte o fibrinogênio em fibrina desencadeando a formação do trombo (Moreno *et al*, 1996).

Por outro lado, a trombomodulina regula atividade da trombina, ativando via das proteínas C e S, que determinam inativação dos fatores Va e VIIIa da coagulação, ambos gerados pela trombina. O heparano-sulfato estimula a liberação de antitrombina III e essa interação na superfície endotelial determina efeitos anti-coagulantes e também fibrinolíticos, pela inibição do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Há, ainda, a ação fibrinolítica mediada pela produção do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e pelo ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA) (Gerlach *et al*,1990). A atividade da plasmina é inibida pela alfa-2 -antiplasmina e pelo inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) (Juhan-Vague *et al*, 2002).

A elevação dos níveis plasmáticos do PAI-I é considerado uma importante alteração da coagulação relacionada à resistência à insulina e SMet (Juhan-Vague *et al*, 2002), estando associado à resposta inflamatória e um marcador da doença coronariana (Danesh *et al*,1998).

O fator VII apresenta alterações importantes relacionadas aos níveis de colesterol e resistência à insulina (Kobler *et al*, 2002).

O dímero-D reflete produtos de degradação da fibrina e aumento moderado da sua concentração plasmática reflete comprometimento na coagulação, formação de trombina e maior turn-over de fibrina, sendo que estes achados estão relacionados com a doença arterial coronária (Lowe *et al*,1999).

Nosso estudo mostrou aumento do fibrinogênio, dímero-D e vWF na fase sub-aguda de uma SCA e após seis semanas, apresentou redução dos seus valores basais independente do tratamento (Figuras 25,27 e 28, respectivamente). Em relação ao fator VII e PAI-I não apresentaram alterações entre as visitas (Figura 26 e 29, respectivamente).

O fibrinogênio foi o primeiro componente da coagulação considerado como marcador de risco cardiovascular. O *Northwick Park Heart Study* foi o primeiro grande estudo que mostrou o valor preditivo positivo do fibrinogênio para morte cardíaca isquêmica (Meade *et al*,1986).

O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) mostrou associação entre níveis aumentados de fibrinogênio e vWF com a doença arterial coronária, mas não com o fator VII e contagem plaquetária (Saito *et al*, 2000).

Os agentes hipolipemiantes potencializam a fibrinólise independente das alterações das lipoproteínas. O fenofibrato reduz PAI-I e fibrinogênio nos indivíduos com hipercolesterolemia, diminuindo a trombogenicidade (Barbier *et al*, 2002; Zambrana *et al*,1997).

O efeito antitrombótico das estatinas é resultado da redução da liberação dos marcadores do endotélio vascular (Bourcier *et al*, 2000). As estatinas reduzem os fatores da coagulação como FvW (Bruni *et al*, 2004), tPA (Krysiak *et al*, 2003) e fibrinogênio (Kinlay *et al*, 2003).

Parâmetros anatômicos

Função endotelial pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial (FMD)

A disfunção endotelial é um importante marcador da aterosclerose (Glass *et al*, 2001). A função endotelial avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial é considerada um preditor de risco para doença arterial coronariana (Suwaidi *et al*, 2000; Neunteufl *et al*, 2000).

Tratamento com estatina ou fibrato isolados tem mostrado melhora da função endotelial avaliada pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial em indivíduos com hipercolesterolemia (Capell *et al*, 2003; Alonso *et al*, 2001).

O estudo *Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium (RECIFE) Trial* foi o primeiro estudo que mostrou recuperação precoce da vasodilatação endotélio-dependente da artéria braquial com estatina em portadores de SCA (Dupuis *et al*, 1999).

Nosso estudo mostrou que os pacientes estavam vasodilatados quando avaliados pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial, sugerindo que talvez exista, além do óxido nítrico endotelial, outras substâncias de fase aguda que possam justificar este achado, podendo refletir um cenário inflamatório da SMet somado a uma SCA . Esta dilatação está presente na primeira avaliação e persiste, após seis semanas, independente do tratamento (Figuras 33,34,35,36) .

Mais recentemente, a função endotelial tem sido positivamente associada à migração de células progenitoras endoteliais e inversamente à taxa de apoptose de células endoteliais (Libby P. ,2008).

Espessamento médio intimal da artéria carótida (IMTc)

O espessamento médio intimal (IMT) da carótida é um marcador e um preditor de evento da doença aterosclerótica (Lekakis *et al*, 2000) e aumento no IMTc tem sido descrito em associação a várias condições clínicas.

Assim, existe um remodelamento vascular da artéria carótida representado pelo aumento do IMT em pacientes com hipertensão arterial não

tratada (Olsen *et al*, 2002). Haffner *et al* (2000) e Yamasaki *et al* (2000) mostraram aumento do IMTc em portadores de diabetes melito quando comparados a não diabéticos com doença arterial coronariana.

De forma interessante, o aumento do IMTc foi considerado um preditor de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (O`Leary *et al*,1999). Além disso, Masaya (2003) mostrou que aumento progressivo do IMTc está associado com a gravidade das obstruções coronarianas em pacientes com SCA.

Nosso estudo mostrou aumento discreto no valor médio do IMTc nesta população portadora de SMet e SCA (Figura 37).

Escore de Gensini

O escore de Gensini avalia a extensão da doença arterial coronariana pela cineangiocoronariografia (Gensini GG, 1983).

Kasai *et al* (2008) mostrou uma associação entre SMet e maior extensão da doença arterial coronariana com a utilização do escore de Gensini. Em concordância ao estudo mencionado, nossa população com SMet e SCA (Figura 38) também revelou valores médios deste escore que podem ser considerados elevados.

O estudo sueco "*The Swedish Register of Cardiac Intensive Care*" (Stenestrand *et al*, 2001) observou diminuição significativa da mortalidade em um ano, no grupo que recebeu alta hospitalar em uso de estatina. Os ensaios clínicos *Pursuit* (1998) e Gusto II b (1996) também evidenciaram redução significativa nas taxas de mortalidade, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, após 30 e 180 dias do evento agudo, no grupo com estatina.

As indicações do uso precoce das estatinas, durante a fase hospitalar, mostraram-se promissoras, mas apenas um estudo controlado avaliou a eficácia da intervenção precoce com estatina "*versus"* placebo em pacientes com SCA. O estudo "*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*" (MIRACL) incluiu pacientes, após 24 a 96 horas do evento agudo para receberem atorvastatina ou placebo, sendo avaliado em um período de quatro meses, em relação aos eventos isquêmicos e mortalidade. Houve redução significativa dos eventos clínicos quando avaliados de forma combinada, principalmente pela redução

dos episódios isquêmicos. Em relação aos desfechos primários, como mortalidade e infarto agudo do miocárdio não fatal, quando avaliados isoladamente, não foram encontrados diferenças entre o grupo tratado comparado ao placebo.

Apesar dos resultados do MIRACL não terem sido expressivos na redução dos eventos coronarianos maiores (mortalidade e infarto agudo do miocárdio), as estatinas mostram redução da isquemia miocárdica, sugerindo a presença de outros efeitos independentes da redução do colesterol nas SCA (Schwartz *et al*, 2001).

Sumarizando, os indivíduos portadores de SMet em prevenção secundária da doença coronariana não atingiram as metas lipídicas atuais preconizadas pelas diretrizes nacionais e internacionais com a terapia hipolipemiante clássica. Desta forma, estratégia terapêutica mais agressiva deverá ser instituída para obtenção de melhores resultados a curto e longo prazo nos parâmetros lipídicos e não lipídicos nesta população de alto risco. Estes resultados mostram que doses baixas dos hipolipemiantes, e mesmo suas combinações, seriam insuficientes para atingirem as metas propostas pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC-DA, 2007) ou da *American Heart Association* (2006).

Manuscrito 3

Proteína C reativa e escore de risco de Framingham estão independentemente associados à maior gravidade da doença coronariana, em pacientes com síndrome metabólica

Os componentes da SMet estão associados com aumento do risco da doença cardiovascular e a combinação destes determina maior incidência de eventos coronarianos, após infarto agudo do miocárdio (Nigam *et al*, 2006; Kadota *et al*, 2007). Esta evidência mostra que a associação dos componentes da SMet é importante na avaliação da gravidade da doença cardiovascular, sendo que a combinação de diabetes melito, hipertensão arterial e obesidade abdominal aumenta o risco em 50% do primeiro infarto do miocárdio (Rosengren *et al*, 2004). A SMet aumenta o risco de mortalidade em 30 dias e em 1 ano nos indivíduos com infarto agudo do miocárdio sem diagnóstico prévio de diabetes melito (Feinberg *et al*, 2007).

Ainda existe controvérsia na incidência e distribuição dos componentes da SMet em relação a homens e mulheres com doença cardiovascular (Lakka *et al*, 2002).

Wang *et al* (2007) avaliaram indivíduos não diabéticos portadores de SMet, durante um segmento de 13 anos, observando aumento na mortalidade cardiovascular em homens. Porém, em dois outros estudos, o *Atherosclerosis Risk in Communities* (2005) e no *San Antonio Heart Study* (2007) mostraram que a SMet aumenta a mortalidade cardiovascular mais em mulheres quando comparada a homens.

Nossa proposta foi comparar diferenças clínicas, metabólicas e anatômicas entre homens e mulheres com SMet, após recente SCA.

A prevalência estimada da SMet é de 20 a 40% na população geral e 30 a 65% nos pacientes com SCA (Alexander *et al*, 2003; Gorter *et al*, 2004). De acordo, com os resultados de alguns estudos, metade dos pacientes portadores da SMet e com doença cardiovascular apresentam três componentes da SMet, um terço apresenta quatro e 10 a 15% apresentam cinco componentes (Savage *et al*, 2005; Ridker *et al*, 2003). Maior número de componentes da SMet foi observada entre os

homens em comparação às mulheres, o que pode sugerir maior número de mecanismos deflagrando o processo aterosclerótico. De fato, os homens apresentaram maior extensão da doença aterosclerótica, mas de forma interessante, não houve diferenças importantes entre os gêneros em relação as variáveis glicometabólicas, com exceção da glicemia de 2 horas que estava mais elevada nas mulheres.

Perfil lipídico e apolipoprotéico

O colesterol total e o LDL-c são importantes fatores de risco para doença arterial coronariana em ambos os sexos e tem uma correlação positiva com a mortalidade coronariana (Jacobs *et al*, 1992). Entretanto, esta correlação não é expressa para mulheres acima dos 65 anos (Manolio *et al*, 1992). O HDL-colesterol é um preditor de evento coronariano e morte para homens e mulheres de todas as idades. Para cada diminuição de 1mg/dL do HDL-colesterol ocorre um aumento do risco da doença arterial coronariana em 4% para mulheres e 2% para homens (Gordon *et al* 1989).

A síndrome metabólica e seu fenótipo lipoprotéico aterogênico são definidos como uma combinação de resistência à insulina, hiperinsulinemia, aumento plasmático de triglicérides e diminuição dos níveis plasmáticos do HDL-colesterol (Reaven,1988; Austin *et al*, 1990). As anormalidades lipoprotéicas consistem no aumento dos níveis plasmáticos dos triglicérides, apolipoproteína B e partículas de LDL pequenas e densas, com diminuição dos níveis plasmáticos do HDL- colesterol e apo A1 (Brunzell, 2002). A prevalência do aumento das LDLs pequenas e densas é estimada entre 20% e 30% no sexo masculino e em mulheres após menopausa (Austin *et al*, 1988; Campos *et al* 1992). Aqueles indivíduos que apresentam aumento das LDL pequenas e densas também apresentam aumento da trigliceridemia e da apo B (Packard *et al*, 2000).

Nosso estudo mostrou níveis plasmáticos mais baixos do HDL-colesterol da Apo AI e da relação ApoB/ApoA1 nos homens quando comparado às mulheres ($p<0,001$; Tabelas 4 e 5). Esta condição constitui um maior desbalanço entre o perfil de lipoproteínas aterogênicas em relação às não aterogênicas, mas embora tenha sido uma das variáveis associadas com a extensão da doença coronariana

pelo escore de Gensini, não permaneceu independentemente associada à gravidade da DAC no modelo ajustado de regressão linear (Tabela 7).

Alterações glicometabólicas

O diabetes melito aumenta a morbidade e mortalidade cardiovascular (Abbud *et al*, 1995; Malmberg *et al*, 1988). Este risco é aparentemente igual para uma condição de pré-diabetes, como indivíduos com tolerância diminuída à glicose (Pyorala *et al*, 1979). Indivíduos com ou sem diabetes apresenta uma relação entre nível plasmático da glicemia na admissão hospitalar de uma SCA e mortalidade cardiovascular tardia (Capes *et al*, 2000).

Nosso estudo mostrou aumento plasmático da glicemia de duas horas, após teste oral de tolerância a glicose nas mulheres quando comparada a homens (p = 0,026; Tabela 4). Em relação ao teste oral de tolerância a glicose, 26% dos indivíduos foram normais, 36% com tolerância diminuída a glicose e 52% foram diagnosticado diabetes melito, porém, não houve diferença entre o sexo.

A mortalidade cardiovascular nos pacientes diabéticos foi avaliada no *San Antonio Heart Study* (2004*)*, sendo mostrado um expressivo aumento da mortalidade cardiovascular nas mulheres portadoras de SMet (14 *vs.* 4 vezes) quando comparada aos homens (Hunt *et al*, 2004).

Uma análise prospectiva do *Framingham Offspring Study* (2004) mostrou que a resistência à insulina aumenta de maneira significativa o risco da doença cardiovascular em portadores de diabetes melito (Rutter *et al*, 2004).

Nosso estudo avaliou a resistência à insulina utilizando o HOMA-IR e a produção de insulina pelas células beta pancreáticas pelo índice insulinogênico. As mulheres apresentaram maior HOMA-IR e menor índice insulinogênico, porém, não houve diferença entre o sexo. Recentemente, Barr *et al* (2007) mostraram em seguimento médio de 5,2 anos, que em comparação a uma população saudável, os pacientes com glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose, diabetes recente ou antigo, todos estiveram significantemente associados com maior mortalidade geral e cardiovascular.

Parâmetros da hemostasia

A elevação nos níveis plasmáticos do PAI-I é considerada a principal alteração da coagulação relacionada à resistência a insulina e a síndrome metabólica (Juhan-Vague *et al*, 2002).

O *Caerphilly Study* mostrou que o dímero-D, o antígeno ativador do plasminogênio tecidual (tPA), o inibidor da atividade do plasminogênio (PAI-1) e o fator de von Willebrand estão associados à doença cardíaca coronariana (Lowe *et al*, 1998; Rumley *et al*, 1999).

Diversos componentes da SMet como diabetes melito, índice de massa corpórea, relação cintura quadril, insulina e triglicérides estão relacionados a alterações dos fatores da coagulação (Kobler *et al*, 2002).

Níveis aumentados do fator VII, fibrinogênio e fator de von Willenbrand estão associados a infarto agudo do miocárdio (Moreira *et al*, 2005).

Nosso estudo mostrou maior aumento do PAI-1 no sexo masculino comparado ao feminino (p = 0,033; Tabela 4), entretanto, em relação ao fibrinogênio, fator VII, dímero-D e fator de von Willebrand não apresentaram diferenças entre o sexo.

A despeito da importância destes fatores da hemostasia na ocorrência dos eventos cardiovasculares, estas variáveis não mostraram associação com a gravidade da doença anatômica coronariana, sugerindo que as alterações mais expressivas possam ser mais agudas e deflagradas em resposta ao evento clínico (infarto do miocárdio ou angina instável) do que ao desenvolvimento anatômico da aterosclerose coronariana.

Parâmetros inflamatórios

A proteína C reativa está associada à SMet e doença cardiovascular. Para cada aumento de 10% da PCR-as, ocorre aumento adicional de 3% para doença cardiovascular (Anand *et al*, 2004).

O estudo *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries IV - Acute Coronary Syndrome* (GUSTO IV-ACS) mostrou que nível da proteína C

reativa superior a 9,62 mg/L está relacionado a risco aumentado da mortalidade por uma SCA em 48 horas, 7 dias e 30 dias (James *et al*, 2003).

O *Dallas Heart Study* mostrou aumento da proteína C reativa em negros quando comparado a brancos, em mulheres em relação aos homens e níveis ainda mais altos em mulheres negras (Khera *et al*, 2005).

Nosso estudo mostrou maior aumento da PCR-as no sexo masculino comparado ao feminino (p = 0,049; Tabela 4) e uma associação com o escore de Gensini.

Embora o uso deste marcador de eventos cardiovasculares e inflamação tenha sido proposto principalmente para indivíduos na prevenção primária da doença coronariana em risco intermediário (IV Diretriz sobre Dislipidemias e Prevenção da aterosclerose, 2007), sucessivos estudos de intervenção com estatinas mostraram que na prevenção secundária, a elevação da PCR-as continua adicionar risco. Nosso estudo mostrou que além dos desfechos clínicos, o aumento da PCR-as também se associa à extensão da doença coronariana. Estes pacientes estão sob mais alto risco de desfechos cardiovasculares futuros (como sugerido nos estudos PROVE-IT, A to Z, MIRACL, entre outros) e possivelmente possam se beneficiar de uma maior atenção no controle dos fatores de risco relacionados à sua doença.

Espessamento médio intimal da carótida (IMTc)

O espessamento médio intimal (IMTc) tem sido usado como marcador de aterosclerose. A ultrassonografia modo bidimensional de alta resolução tem sido utilizada para detectar alterações estruturais na parede arterial consistente com aterosclerose. O IMTc pode ser utilizado para avaliar resposta terapêutica a determinados fármacos, é considerado um preditor de evento cardiovascular e um marcador de doença vascular avançada (Poli *et al*, 1988; O`Leary *et al*, 1999).

Estudos com SCA mostrou que pacientes com placas coronárias complexas e múltiplas apresentam um significativo aumento do IMTc e este encontro sugere que o remodelamento arterial carotídeo representa uma alteração patológica vascular sistêmica (Kato *et al*, 2003). Vários estudos mostram associação da SMet com a inflamação sub-clínica crônica (Yaffe *et al,* 2004; Ishikawa *et al*, 2007).

O objetivo de avaliarmos o espessamento médio intimal foi investigar as implicações clínicas da SMet associada às alterações estruturais na parede vascular e a extensão da doença arterial coronária.

Nosso estudo mostrou um significativo aumento do IMTc nos pacientes com SMet e recente SCA, porém não apresentou diferença entre o sexo e a extensão da doença arterial coronariana. Embora o IMT carotídeo habitualmente expresse boa associação com o escore de risco de Framingham, em pacientes com SMet esta associação parece menos evidente, sobretudo devido ao menor tempo de exposição dos fatores relacionados à resistência à insulina quando comparado à elevação do colesterol ou à idade. Além disso, fatores como a elevação dos triglicérides, obesidade, glicemia de jejum alterada, também não fazem parte das variáveis utilizadas para a determinação do escore de risco de Framingham.

Dilatação mediada pelo fluxo (FMD)

A SMet está associada às alterações vasculares precoces como aumento na rigidez vascular e disfunção endotelial (Ferreira *et al* 2005 e 2007).

Existem evidências de que a disfunção endotelial ocorre nas artérias coronárias e periféricas, acometendo vasos de condutância e de resistência, durante os vários estágios da aterosclerose (Liao *et al*, 1991). Essas evidências sugerem que a disfunção endotelial é um processo sistêmico, não necessariamente confinado aos vasos que apresentam tradução clínica do processo aterosclerótico (Drexler, 1997).

Quando avaliamos os dados do estudo *Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium* (RECIFE) Trial observamos que existe uma significativa redução na dilatação mediada pelo fluxo (4,93 a 5,43%) na fase precoce de uma SCA, refletindo uma disfunção endotelial.

Os resultados do nosso estudo foram diferentes do estudo RECIFE, onde encontramos os pacientes com uma dilatação significativa quando avaliados pela dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial e esta dilatação foi ainda maior nas mulheres (16%) quando comparada aos homens (13%), p=0,098 (Tabela 6). Acreditamos que a intensa atividade inflamatória destes pacientes possa ter

contribuído para valores aumentados da dilatação mediada pelo fluxo em nossos pacientes.

Escore de Gensini

A freqüência da doença cardiovascular aumenta com a idade em ambos os sexos. O diabetes, intolerância a glicose e SMet são comuns em mulheres submetidas à angiografia para avaliação da dor precordial. A prevalência é especialmente alta em mulheres com doença arterial angiograficamente comprovada, 46% com diabetes com ou sem diagnóstico prévio, 36% com intolerância a glicose e 70% com SMet (Kowalska *et al*, 2001; Farrer *et al*, 1995). Hsia *et al* (2003) mostraram no estudo *Women`s Angiographic Vitamin and Estrogen* (WAVE) que mulheres com ou sem SMet apresentam similar diâmetro luminal. Em outro estudo, Marroquin *et al* (2004) mostrou com base em dados angiográficos do *Women`s Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) um discreto aumento da estenose ≥ 50% em mulheres com SMet.

Zornitzki *et al* (2007) mostrou uma alta prevalência de diabetes, hiperglicemia e SMet em mulheres com doença arterial comparada a mulheres com coronárias normais. A extensão e gravidade da doença arterial coronariana foram associadas com diabetes e com glicemia de jejum alterada, mas não com a SMet.

Nosso estudo mostrou que a extensão da doença coronariana, avaliado pelo escore de Gensini, está associada com níveis aumentados da PCR-as (p=0,013,Tabela 7) e com o escore de risco de Framingham (p=0,043, Tabela 7). Estes resultados obtidos na regressão linear parecem muito importantes, pois com ferramentas relativamente simples como a determinação do escore de risco de Framingham e da PCR-as, pode-se estimar a gravidade da DAC. Estudos prospectivos serão importantes para validar estes achados, examinando a relevância destes marcadores em futuros eventos desta população de alto risco e a possível validade de uma maior atenção a esta população.

6. CONCLUSÕES

1. Anormalidades do metabolismo dos carboidratos foram altamente prevalentes nos pacientes com SCA e SM. A detecção precoce destas alterações pode ter valor prognóstico, identificando subgrupo de pacientes de mais alto risco, permitindo tratamento mais precoce e efetivo.

2. A terapêutica hipolipemiante, envolvendo o uso de estatina e fibrato isolados ou combinados, foi insuficiente para que mudanças mais efetivas em vários marcadores da doença aterosclerótica fossem alcançadas a curto prazo. Além disso, foram insuficientes para que as metas lipídicas hoje propostas para pacientes em prevenção secundária da doença coronariana fossem atingidas.

3. A extensão e gravidade da doença arterial coronária estão associadas independentemente com aumento da proteína C reativa e ao escore de risco de Framingham.

7. REFERÊNCIAS

Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB: Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study: Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group. Am Heart J 130:51-58,1995.

Abramowitz M,Stegun IA (1972) Handbook of mathematical functions. Dover,New York. Richmond W:Preparation and propeties of a cholesterol oxidase from Nocardia sp. and its application to the enzimatic assay of total cholesterol in serum. Clin Chem 19:1350-1356(1973).

Acute coronary syndromes. New York: Marcel Dekker,2001:135-72.

Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint Marc P, Teboul M. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. Int J Obes Relat Metab Disord 2000; 24: S33-S35.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome a new world-wide definition. A Consensus Statement from the Internacional Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003;52(5):1210-4.

Alonso R, Mata P, De Andres R, Villacastin BP, Martinez-Gonzalez J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. Atherosclerosis 2001;157:423-9.

Anand SS, Razak F, Yi Q, Davis B, Jacobs R, Vuksan V, Lonn E, Teo K, McQueen M, Yusuf S. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24:1509-1505.

Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation. 1990;82:495-506.

Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis. Am J Hum Genet. 1988;43:838-46.

Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folson AR, Heiss G, Sharrett AR: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 109:837-842,2004.

Ballantyne CM, Olsson AG, Cook TJ, et al. Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. Circulation 2001;104:3046-51.

Barbier O, Torra IP, Duguai Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22;717-26.

Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW, Cameron AJ, Dwyer T, Taylor HR, Tonkin AM, Wong TY, McNeil J, Shaw JE. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). Circulation. 2007 Jul 10; 116 (2):151-7.

Barreto Filho JAS. SÍndrome Metabólica: Um Estado Pró-Trombótico. Revista da Socesp. 2004; 14(4):590-5.

Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004; 25:1990-97.cc c

Beltowldi J, Wojcicka G, Mydlarczyk M, et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPARalpha) agonist, fenofibrate, on lipid peroxidation, total antioxidant capacity, and plasma paraoxonase 1 (PON 1) activity. J Physiol Pharmacol 2002;53:463-75.

Bip Study Group Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation, 2000;102:21-7.

Bjorntorp P. Regional obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN.(ed.) Obesity. Philadelphia:JP Lippincott;1992.

Boden G, Chen X, Ruiz et al. Mechanisms of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. J Clin Invest 1994;93:2438-2446.

Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. Int J Cardiol. 2001 Jul;79 (2-3):207-14.

Bonnes, T,Guérin T. Is malonaldeyde a valuable of peroxidation? Biochemical Pharmacology, Oxford, v. 44,n.5, p.985-988,1992.

Boulton TG, Nye SH, Robbins DJ, Ip NY, Radziejewska E, Morgenbesser SD et al. ERKs: a family of protein-serine/threonine Kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. Cell 1991;65(4):663-675.

Bourcier T, Libby P. HMG-CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:556-62.

Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80:410-

Bruni F, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Effect of atorvastatin on different fibrinolyis mechanisms in hypercholesterolemic subjects. Int J Cardiol 2004;95:269-74.

Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. Diabetes Care. 1999;22 Suppl 3:C10-3.

Brunzell JD. Dyslipidemia of the metabolic syndrome. In: Eckel R, editor. Obesity: Mechanisms and Clinical Management. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 378-98.

Campos H, Blijlevens E, McNamara JR, et al. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. Arterioscler Thromb. 1992;12:1410-9.

Capell WH, DeSouza CA, Poirier P, et al. Short -term triglyceride lowering with fenofibrate improves vasodilator function in subjects with hypertriglyceridemia. Arteriocler Thromb Vasc Biol 2003;23:307-13.

Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 355:773-778,2000.

Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araujo EP,Guimaraes RB, Telles MM, Torsoni M et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. Diabetologia 2003;46(12):1629-1640.

Cerasi E, Ktorza A. Anatomical and functional plasticity of pancreatic beta-cells and type 2 diabetes. Med Sci (Paris) 2007 Oct;23(10):885-94.

Charlotte Kragelund, Ole Snorgaard, Lars Kober, Bruno Bengtsson, Michael Ottesen, Soren Hojberg, Claus Olesen, Jens Jorgen Kjaergaard, Jan Carlsen, Christian Torp Petersen. Hyperinsulinaemia is associated with increased long- term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. European Heart Journal 2004 25 (21):1891-1897.

Chen W, Srinivasan SR, Elkasabany A, Berenson GS. Cardiovascular risk factors clustering features of onsulin resisttance syndrome (Syndrome X) in a biracial (Black-White) population of children, adolescents, and young adults: the Bogalusa Heart Study. Am J Epidemiol. 1999;150:667-74.

Clauss A. Quick method to estimate fibrinogen by a functional clotting assay. Acta Haematol 1957;17:237-46.

Coronary Arteriography. Goffredo G Gensini, MD. Futura Publishing Company, INC. Mount Kisco, New York,1975.

Corretti, MC; Anderson, TJ; Benjamin, EJ; Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Braquial Artery. J Am Coll Cardiol, 2002;39:257-65.

Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S (1999). The relationship between glucose and incident cardiovascular events:a meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. Diabetes Care 22:233-240.

Crea F, Monaco C, Lanza GA, Maggi E, Ginnetti F, Cianflone D, Niccoli G, Cook T, Bellomo G, Kjekshus J: Inflammatory predictors of mortalityin the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Clin Cardiol 25:461-466,2002.

Cross DA, Alessi DR, Cohen P, Andjelkovich M, Hemmings BA. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 by insulin mediated by protein kinase B. Nature 1995;378(6559):785-789.

Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase mediated signaling in human muscle. J Clin Invest 2000;105(3):311-320.

Danesh J, Collins R, Appleby P et al. Fibrinogen, C- reactive protein, albumin or white cell count: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. JAMA. 1998;279:1477-1482.

DATASUS - www. datasus.gov.br junho 2001.

David M. Capuzzi and Jeffrey S. Freeman. C-Reactive Protein and Cardiovascular Risk in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Controversy and Challenge. Clinical Diabetes, volume 25, number1, 2007.

Davignon J. Advances in lipid-lowering therapy in atherosclerosis. Adv Exp Med Biol 2001;498:49-58.

Da-Yi Hu, Chang-Yu Pan, Jin-Ming Yu for the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. European Heart Journal 2006; 27(21):2573-79.

Defronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979;237:E214-E223.

Defronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. Diabetes.1979;28:1095-101.

DeFronzo RA. The triumvirate: ß-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988;37:667-87.

Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C- reative protein increases plasminogen activator inhibitor-expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherotrombosis. Circulation 2003;107:398-404.

Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. Lancet 2001;357:905-10.

Drexler H: Endothelial dysfunction:clinical impliations. Prog Cardiovasc Dis 34:287324,1997.

Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. Circulation 1999;99:3227-3233.

Dusserre E, Moulin P, Vidal H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. Biochim Biophys Acta 2000;1500:88-96.

Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, Clauser E et al. The human insulin receptor cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signalling. Cell 1985;40(4):747-758.

Eckel R, Ros R, Decker B, Mattay J, Anselmetti D. Supramolecular chemistry at the single molecule level. Angew Chem Int Ed Engl. 2005 Jan 7,44(3):484-8.

Effect of potencially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study):case-control study. Lancet 2004 Sep 11-17; 364 (9438):937-52.

Efstathiou SP, Tsioulos DI, Tsiakou AG, Gratsias YE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. Plasma adiponectin levels and five year survival after first ever ischaemic stroke. Stroke 2005;36:1915 -19.

Enzo Bonora, Gianni Formentini, Francesco Calcaterra, Simonetta Lombardi, Franco Marini, Luciano Zenari, Francesca Saggiani, Maurizio Poli, Sandro Perbellini, Andrea Raffaelli, Vittorio Cacciatori, Lorenza Santi, Giovanni Targher, Riccardo Bonadonna, Michele Muggeo. HOMA-Estimated Insulin Resistance is an Independent Predictor of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetic Subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. Diabetes Care 2002; 25:1135-41.

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497.

Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. Am J Med 1998;105 (suppl):77S-82S.

Farrer M, Fulcher G, Albers CJ, Niel HA, Adams PC, Alberti KG. Patients undergoing coronary artery bypass graft surgery are at increased risk of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus during the first postoperative first year. Metabolism (1995) 44:1016-27.

Feinberg MS, Schwartz R, Tanne D, Fisman EZ, Hod H, Zahger D, et al. Impact of the metabolic syndrome on the clinical outcomes of non-clinically diagnosed diabetic patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2007;99:667-72.

Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest. 1997;100:1166-73.

Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, Gallagher AM, Young IS, Murray LJ, Stehouwer CD. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Projects. J Hypertens. 2007;25:1009-1020.

Ferrreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Arch Intern Med. 2005;165:875-882.

Festa A, D' Agostino Jr. R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as pat of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000;102 (1):42-47.

Fisman EZ, Tenenbaum A (eds): Cardiovascular Diabetology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets. Adv CardiolBasel Karger, 2008, vol45,pp 114-126.

Folli F, Saad MJ, Backer JM, Kahn CR. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3 kinase activity and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. J Biol Chem 1992;267(31):22171-22177.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults:findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:359-9.

Ford ES: Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 22:1971-1977,1999.

Fossati P and Prencipe L: Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxidase. Clin Chem 28(10):2077(1982).

Fox K AA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Eur Heart J 2002;23:1177-1189.

Francis GA, Annicotte JS, Auwerx J. PPAR agonists in the treatment of atherosclerosis. Curr Opin Pharmacol 2003;3:186-91.

Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2001;103:357-62.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin chem 1972;18:499-502.

Fruchart JC, Staels B, Duriez P. PPARs, metabolic disease and atherosclerosis. Pharmacol Res 2001;44:345-52.

Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A. et al. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2004;147:42-48.

Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke:the three main challenges. Presented at the 71st scientific sessions of the American Heart Association. Dallas,Texas. Circulation.1999 Mar 9;99(9):1132-7.

Garg A et al. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. J Clin Invest 1995;96(1):88-98.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract 2006;72:219-20.

Gerlach E, Becker BP. The vascular endothelium: interaction with hemostatic mechanisms. In: Bleifeld W, Ham CW, Braunwald E, eds. Unstable Angina. Berlim: Springer-Verlag;1990.p.3-15.

Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. J Cardiovasc Risk,2003;10:121-8.

Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001;104:503-16.

Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.

Gorter PM, Olijhoek JK, Van Der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; for the SMART study group. Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. Atherosclerosis 2004;173(2):361-7.

Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshae JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1994; 74:141-148.

Grodos D, Tonglet R. Scandinavian Simvastatin Study (4S). Lancet. 1994 Dec 24-31;344 (8939-8940):1768.

Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). Am J Cardiol 2000; 85:1395-1400.

Hall JE, Henegar JR, Shek EW, Brands MW. Role of renin-angiotensin system in obesity hypertension. Circulation 1997;96:I-33.

Harris MI, FLegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.

Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002;105:1446-1452.

Hirsch AT, Zierler RE, Bendick PJ. Commentary re:"A national survey of practice patterns in the noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis". Intersocietal Commission for the Accreditation of Vascular Laboratories. J Vasc Surg. 1999 May; 29 (5):939-40.

Holvoet P.Oxidized LDL and coronary heart disease. Acta Cardiol 2004;59:479-484.

Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. Sciense 1996;271(5249):665-668.

Hsia J, Bittner V, Tripputi M, Howard BV. Metabolic syndrome and coronary angiographic disease progression: the Women`s Angiographic Vitamin & Estrogen trial. Am Heart J (2003) 146:439-45.

Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. Circulation 2004;110:1251-7.

Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The Pursuit Trial investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. N Engh. J Med 1998 Aug 13;339 (7):436-43.

Insull W, Kafonek S, Goldner D, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10 mg) with simvastatin (10 mg) at six weeks. Am J Cardiol 2001;87:554-9.

Ishibashi T, Nagata K, Ohkawara H, et al. Inhibition of Rho/Rho-kinase signaling downregulates plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in cultured human monocytes. Biochim Biophys Acta 2002;1590:123-30.

Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population:JMS Cohort Study. Circ J 2007;71:26-31.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care.2001;24:683-9.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cardiologia,volume 88, suplemento 1, abril 2007.

Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. Circulation 1992; 86:1046-60.

James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahal B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L; GUSTO IV ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:916-924.

Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. J Am Soc Nephrol 2003;14:S71-S75.

Jonkers IF, Mohrschaladt MF, Westendorp RG, et al. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: Reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. Am J Med 2002;112:275-80.

Juhan-Vague I, Morange PR, Alessi M-C. The insulin resistance syndrome: implications for thombosis and cardiovascular disease. Pathophysiol Haemost Thromb 32:269-73,2002.

Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakmaura K, Murakami Y, et al, for the NIPPON DATA resarch group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity. Diabetes Care 2007;30:1533-8.

Kahn SSE, Prigeon RI, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr: Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. Diabetes1993; 42:1663 -72.

Kaneider NC, Egger P, Dunzendorfer S, et al. Rho-GTPase-dependent platelet-neutrophil interaction affected by HMG-CoA reductase inhibition with altered adenosine nucleotide release and function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:1029-35.

Karalis DG, Ross AM, Vacari RM, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. Am J Cardiol 2002;89:667-71.

Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, et al. The relationship between the metabolic syndrome defined by various criteria and the extent of coronary artery disease. Atherosclerosis 2008;197:944-50.

Kassab S, Kato T, Wilkins FC, Chen R, Hall JE, Granger JP. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. Hypertension 1995;25:893-897.

Kato M, Dote K, Habara S, Takemoto H, Goto K, Nakaoka K. Clinical implications of carotid artery remodeling in acute coronary syndrome: Ultrasonographic assessment of positive remodeling. J Am Coll Cardiol 2003;42:1026-1032.

Keating GM, Ormrod D. Micronised fenofibrate: an updated review of its clinical efficacy in the management of dyslipidaemia. Drugs 2002;62:1909-44.

Khera A, Mc Guire DK, Murphy SA, Stanck HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. J Am Coll Cardiol. 2005;46:464-469.

Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction:molecular and pathophysiological mechanisms. Circulation , 2006 Apr 18;113(15):1888-904.

Kinlay S, Selwyn AP. Effects of statins in inflammation in patients with acute and chronic coronary syndromes. Am J Cardiol 2003;91(supp):9B-13B.

Kiortsis N, Millionis H, Bairaktari E, Elisaf MS. Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:631-635.

Kobler H-P. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. Swiis Med Wkly 132:241-52,2002.

Kowaalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, Telejko B, Kinalskal I, Kockman W, Musial W. Disturbances of glucose metabolism in men reffered for coronary arteriography. Diabetes Care (2001) 24:897-901.

Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. Drugs 2003;63:1821-54.

Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. C Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23:85-89.

Laakso M: How good a marker is insulin level for insulin resistance? Am J Epidemiol 1993;137:959-65.

Laight DW, Kengatharan KM, Gopaul NK, Anggard EE, Carrier MJ. Investigation of oxidant stress and vasodepression to glyceryl trinitrate in the obese Zucker rat in vivo. Br J Pharmacol 1998;125:895-901.

Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002;288(21):2709-16.

Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ. Prevalence of dyslipidemic phenotypes in ischemic heart disease (prospective results from the Quebec Cardiovascular Study). Am J Cardiol. 1995;75:1189-1195.

Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. ang geometry. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. JAMA, 1991;266:231-236.

Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, Ribaudo N, Bohm M, Nickenig G. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. Am J Cardiol 2001;88:1306-1307.

Lee KW, Lip GY. Acute coronary syndrome: Virchow's triad revisited. Blood Coagul Fibrinolysis 2003;14:605-25.

Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. Am J Cardiol. 2000;85:949-952.

Liao JK, Bettmann MA, Sandro T et al: Diferential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. Circ Res 68:1027-1034,1991.

Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. J Intern Med. 2008 May;263 (5):517-27.

Libby P. Vascular biology of atherosclerosis:overview and state of the art. Am J Cardiol 2003;91(3A):3A-6A.

Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt regulating hormones in young normotensive obese subjects. Effects of saline load. Hypertension 1994;23 (suppl I):I20-I24.

Lowe GDO, Rumley A. Use of fibrinigen and fibrin D -dimer in prediction of arterial thrombotic events. Thromb Haemost. 1999;82:667-672.

Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J: Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. Diabetes 1995;44:1121-25.

M. Wallander, M Bartnik, S Efendic, A Hamsten, K Malmberg, J Ohrvik, L Rydén, A Silveira. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. Diabetologia 2005; 48:2229-35.

Malmberg K, Ryden L: Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J9:259-264,1988.

Malik J, Melenovsky V, Wichterle D, et al. Both fenofibrate and atorvastatin improve vascular reactivity in combined hyperlipidaemia (fenofibrate versus atorvastatin – FAT). Cardiovasc Res 2001;52:290-8.

Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L: Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation. 1999 May 25;99(20):2626-32.

Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004;18(4): 346-9.

Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an heart disease in older persons and women:review of an NHLBI worksshop. Ann Epidemiol 1992;2:161-76.

Maoz E, Shamiss A, Peleg E, Rosenthal T. The effect of weight reduction on the levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in obese hypertensive and normotensive subjects. Metabolism 1991;40(1):110-111.

Marder V. J and Francis C. W. Plasmin degradation of cross -linked fibrin. Ann. N. Y. Acad Sciences.1983,408, 397-406.

Marder V.J.and FRANCIS C W. Plasmin degradation of cross-linked fibrin-Ann. N. Y. Acad. Sciences-1983,408,397-406.

Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in south western France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers. Diabetes Care 2002;25:1371-7.

Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women. Circulation (2004) 109:714-21.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28: 412-19.

Mattie Lenzen, Lars Ryden, John Ohrvik, Malgorzata Bartnik, Klas Malmberg, Wilma Scholte op Reimer and Maarten L. Simoons on behalf of the Euro Heart Survey

Investigators. Diabetes Known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease:a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. European Heart Journal 2006; 27:2969-74.

Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity: evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2001; 38:1850-1858.

Mc Farlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. J Clin End Metab 2002,87:1451-8.

McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):385-90.

Meade TW, Mellow S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease:principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet 1986;2:533-7.

Mohan V, Shanthirani S, Deepa R, Premalatha G, Sastry NG, Saroja R. Intra-urban differences in the prevalence of the metabolic syndrome in southern India-the Chennai Urban Population Study (CUPS N.4). Diabet Med. 2001;18:280-7.

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS: The continuing increase of diabetes in the US. Diabetes Care 2001;24:412.

Moliterno D, Granger CB. Differences between unstable angina and acute myocardial infarction: the pathophysiological and clinical spectrum. In:Topol ES.
Moreira RO, Ellinger VCM. Alterações Hematológicas e da Coagulação na Síndrome Metabólica. In: Matos AFG, editor. Síndrome Metabólica. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.p. 277-282.

Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palácios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation 1996;94:3090-7.

Morton RE, Zilversmit DB. Purification and characterization of lipid transfer protein(s) from human lipoprotein -deficient plasma. J Lipid Res. 1982;23:1058-67.

Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Mass.: Harvard University, 1996.

Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000 Sep;21(18):1502-13.

Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000;86:207-10.

Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, Guertin MC, Tardif JC. The metabolic syndrome and its componentes and the long-term risck of death in patients with coronary heart disease. Am Heart J 2006;151:514-21.

O`Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid - artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infaction and stroke in older adults. N Engl J Med 1999;340:14-22.

Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? A LIFE substudy. Am Heart J . 2002;144:530-537.

Ostlund RE Jr, Staten M, Kohrt WM et al. The ratio of waist to hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors of HDL2 cholesterol level in older adults. N Engl Med 1990;322:229-234.

Packard CJ, Demant T, Stewart JP, et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. J Lipid Res. 2000;41:305-18.

Paez-Espinosa EV, Rocha EM, Velloso LA, Boschero AC, Saad MJ. Insulin-induced tyrosine phosphorylation of Shc in liver, muscle and adipose tissue of insulin resistant rats. Mol Cell Endocrinol 1999;156 (1-2):121-129.

Paolisso G, Giugliano D. Oxidative stress and insulin action.is there a relationship? Diabetalogia 1996;39:357-363.

Passarelli M, Tang Chogren, McDonald Thomas O, O'Brien Kevin D, Gerrity Ross G, Heinecke Jay W, Oram Jonn F. Advanced Glycation end Product Precursors impair ABCA 1- Dependent Cholesterol Removal From Cells. Diabetes (New York), v. 54.p.2198-2205, 2005.

Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tasissa G, Hochman JS, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). Am J Cardiol 2005;95:614-618.

Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor -a critical link in glucose homeostasis and insulin action. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1998;9(2-4):89-109.

Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106(2):165-169.

Peter W.F. Wilson, Ralph B. D'Agostino, Daniel Levy, Albert M. Belanger, Halit Silbershatz, William B. Kannel. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation. 1998; 97:1837-1847.

Pimenta WP, Rudge MVC, Aragom FF, Padovani CR. Pancreatic beta cell defects in women at risk of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2004; 63:87-92.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004; 291:1730-37.

Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients: A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. Atherosclerosis 1988;70:253-261.

Polonsky KS, Sturis, J, Bell gi. Non insulin dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensates for insulin resistance. N Eng J Med 1996;334:777-783.

Pyorala K,Savolainen E, Lehtovirta E, Punsar S, Siltanen P: Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki policemen study. J Chronic Dis 32:729-745,1979.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN et al. The glucose fatty-acid cycle:its role in insulin sensitivity and the methabolic disturbances of diabetes mellitus. Arch Biochem Biophys 1963;271:1-9.

Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Caims R, Tonkin AM, Sacks FM et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005;46:1405-1410.

Reaven GM, Chen YD. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med. 1988 Nov 28;85(5A):106-12.

Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med 1996;97:2601-2610.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37:1595-607.

Reaven GM. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. Metabolism. 1992;41:16-9.

Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. Circulation 2003;107:391-7.

Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, Koenig W, et al. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol 2007;100:1659-64.

Ridker PM. Clinical application of C-reative protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003;107(3):363-369.

Ridker PM.C- reactive protein in 2005. Interview by Peter C. Block. J Am coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):CS 2-5.

Rikitake Y, Liao J K. Rho GTPases, Statins, and Nitric Oxide. Circulation Research.2005;97:1232-35.

Robert Work, Peter Berger, Ryan J. Lennon, Emmanouil S. Brilakis, Diane E. Davison and Virend K. Somers. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. European Heart Journal 2007, 28(3):292-98.

Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:953-62.

Rosenson RS,Lowe GD. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology.Atherosclerosis. 1988 Oct;140(2):271-80.Review.

Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-126.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, Faas FH, Anderson JW. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intem Med 2002 Dec 9-23;162(22):2597-604.

Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. Circulation 2004;110:380-5.

Saito I, Folsom AR, Brancati FL, Duncan BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: The Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med 2000;133:81-91.

Savage PD, Banzer JA, Balady GJ, Ades PA. Prevalence of metabolic syndrome in cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. Am Heart J 2005;149:627-31.

Schachinger V, Zeiher AM. Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? Coron Artery Dis2001;12:435-443.

Schmidt MA, Duncan BB, Duncan MS. Inflamação, Síndrome Metabólica e Aterosclerose. In: Matos AFG, editor. Síndrome Metabólica. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.p. 119-130.

Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. Lancet 1999;353:1649-1652.

Schmidt MI, Duncan BB. Diabesity: an inflamatory metabolic condition. Clin Chem Lab Med 2003;41(9):1120-1130.

Schmitz A, Vaeth M. Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin-dependent diabetes. A 10-year follow-up study of 503 patients. Diabet Med. 1988 Mar; 5 (2) :126-34.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The Miracl study: A randomized controlled trial. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. JAMA 2001;285:1711-1718.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. JAMA 2001;285:1711-8.

Scott M. Grundy; H. Bryan Brewer, Jr; James I. Cleeman; Sidney C. Smith, Jr; Claude Lenfant. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation 2004;109:433-438.

Shepherd PR, Nave BT, Siddle K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes:evidence for the involvement of phosphoinositide 3 kinase and p70 ribosomal protein S6 kinase. Biochem J 1995; 305(Pt1):25-8.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. Arq Bras Cardiol, v 77 (supl III), p.1-48,2001.

Sonne Holm S , Sorensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non obese men. BMJ 1989;299:767-770.

Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Englad J Med 1989; 320:915-924.

Steinberg HO, Chaker H, Leaming R et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfuntion. Implications for the syndrome of insulin resistance. J Clin Invest 1996;97:2601-2610.

Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA 2001;285:430-6.

Stern MP,Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetesand cardiovascular disease. Arteriosclerosis. 1986;6:123-30.

Stern MP. Strategies and prospects for finding insulin resistance genes. J Clin Invest 2000; 106(3):323-327.

Sternberg,J.C.,"A Rate Nephelometer for measuring Specific Proteins by Immunoprecipitin Reactions", Clin. Chem.,23:1456-1464(1997).

Subodh Verma, Paul E. Szmitko, BSc; Edward T.H. Yeh. C-Reactive Protein. Circulation. 2004;109:1914-1917.

Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up in patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. Circulation 2000;101:948-54.

T. Zornitzki, O. Ayzenberg, G. Gandelman, S. Vered, E. Yaskil, D Faraggi, A. Caspi, S. Goland, O. Shvez, A. Schattner and H. Klober. Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women. An International Journal of Medicine 2007, 100(9):575-581.

Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency: which is the primary cause of NIDDM. Diabetes 1994;43:735-740.

The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass:Little, Brown & Co;1994:253-256.

The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglicaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003;46:608-17.

The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A Comparison of Recombinant Hirudin with Heparin for the Treatment of Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 1996;335:775-82.

Topol EJ. Targeted approaches to thrombosis inhibition-an end to the shotgun approach. Clin Cardiol 1997;20 (Suppl I):I22-I26.

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr. 2004 Sep;92(3):347-55.

Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, Isomaa B, Tuomi T, Groop L (2000) Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. Diabetologia 43:1476-83.

Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. J Intern Med 2005;257:167-175.

U.K.prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of typeII diabetes: a progressive disease. U.k. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes, 1995 Nov;44(11):1249-58.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 16. Overview of 6 years therapy of type 2 diabetes:a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-58.

Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Lehdenpera S, Groop PH, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. Circulation 2000;102: 716-721.

Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. Lancet 1999;354:141-8.

Vega GL, Ma PT, Cater NB, et al. Effects of adding fenofibrate (200mg/day) to sinvastatin (10mg/day) in patients with combined hyperlipidemia and metabolic syndrome. Am J Cardiol 2003;91:956-60.

Wallander et al. Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction (GAMI) study,2005;Diabetologia,48:2229-2235.

Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001;358:2026-2033.

Walldius G, Jungner I. Is there a better a marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and AI-new risk factors and targets for therapy. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17:565-571.

Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. Eur Heart J 2007;28:857-64.

Whelton PK, He J, Appel LJ,et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 2002;288:1882-1888.

Williams B. Insulin resistance: The shape of things to come. Lancet 1994;344:521-524.

Wilson PW, D' Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk:the Framingham experience. Arch Intern Med 2002;162:1867-1872.

WINER, B.J. (1971). Statistical Principles in Experimental Design. 2nd ed. Tokyo: McGraw-Hill. TBARS - Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem. 1979 Jun;95(2):351-8.

World Health Organization. World Health Report 1997.

Wu DA, Bu X, Warden CH, et al. Quantitative trait locus mapping of human blood pressure to a genetic region at or near the lipoprotein lipase gene locus on chromosome 8p22. J Clin Invest. 1966;97:2111-8.

Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. JAMA 2004; 292:2237-2242.

Yamasaki Y, Kodama M, Nishizawa H, et al. Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease. Diabetes Care.2000;23:1310-1315.

Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5 to 10 year old overweigh/obese African-American children. Diabetes Care.2001;24:1359-64.

Yusuf S, Hawkens S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.
Zambrana JL, Velasco F, Castro P,et al. Comparison of bezafibrate versus lovastatin for lowering plasma insulin, fibrinigen, and plasminogen activator inhibitor-1 concentrations in hyperlipemic heart transplant patients. Am J Cardiol 1997;80:836-40.

Zecchin HG, Bezerra RM, Carvalheira JB, Carvalho Filho MA, Metze K, Franchini KG et al. Insulin signalling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance the obese middle aged and the spontaneously hypertensive rats. Diabetologia 2003;46(4):479-491.

Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. Trends Cell Biol. 2001;11:437-41.

8. Anexo(s):

Tabela 8: Medidas descritivas da variável FC ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		FCV1	FCV3
P	Média	68,4	67,93
	EP	2,44	2,3
A	Média	70,2	67,53
	EP	2,8	2,75
A + F	Média	71,2	67,33
	EP	2,12	2,29
F	Média	72,85	65,85
	EP	2,34	2,2
Total	Média	70,59	67,21
	EP	1,22	1,19

Tabela 9: Medidas descritivas da variável HT ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		HTCV1	HTV3
P	Média	42,39	43,55
	EP	0,73	0,77
A	Média	43,1	43,52
	EP	0,63	0,77
A + F	Média	42,32	41,56
	EP	0,71	0,67
F	Média	41,69	41,62
	EP	1,03	0,71
Total	Média	42,39	42,61
	EP	0,39	0,37

Tabela 10: Medidas descritivas da variável HB ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		HBV1	HBV3
P	Média	13,99	14,37
	EP	0,26	0,28
A	Média	14,29	14,34
	EP	0,23	0,25
A + F	Média	13,88	13,66
	EP	0,26	0,24
F	Média	13,71	13,68
	EP	0,38	0,27
Total	Média	13,97	14,03
	EP	0,14	0,13

Tabela 11: Medidas descritivas da variável PLAQ ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		PLAQV1	PLAQV3
P	Média	272533,33	236133,33
	EP	19397,64	11912,59
A	Média	274928,57	248928,57
	EP	16275,89	12616,64
A + F	Média	297821,43	267821,43
	EP	20540,77	16271,51
F	Média	274720	262040
	EP	12711,74	12880,8
Total	Média	280009,01	253189,19
	EP	8846,36	6776,53

Tabela 12: Medidas descritivas da variável CREA ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		CREAV1	CREAV3
P	Média	1,05	0,97
	EP	0,05	0,04
A	Média	1,1	1,02
	EP	0,07	0,06
A + F	Média	1,05	1,2
	EP	0,07	0,09
F	Média	1,04	1,21
	EP	0,06	0,1
Total	Média	1,06	1,09
	EP	0,03	0,04

Tabela 13: Medidas descritivas da variável ACURIC ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		ACURICV1	ACURICV3
P	Média	6,61	6,48
	EP	0,31	0,23
A	Média	6,21	5,72
	EP	0,35	0,35
A + F	Média	6,9	5,16
	EP	0,38	0,24
F	Média	6,28	4,5
	EP	0,3	0,24
Total	Média	6,5	5,5
	EP	0,17	0,15

Tabela 14: Medidas descritivas da variável NA+ ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		NA^+V1	NA^+V3
P	Média	140,17	139,97
	EP	0,52	0,53
A	Média	140,27	141,83
	EP	0,45	0,49
A + F	Média	141,1	141,4
	EP	0,42	0,41
F	Média	140,2	141,36
	EP	0,6	0,42
Total	Média	140,44	141,13
	EP	0,25	0,24

Tabela 15: Medidas descritivas da variável K+ ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		K^+V1	K^+V3
P	Média	4,68	4,56
	EP	0,1	0,08
A	Média	4,34	4,33
	EP	0,09	0,08
A + F	Média	4,37	4,48
	EP	0,07	0,09
F	Média	4,55	4,54
	EP	0,1	0,09
Total	Média	4,48	4,48
	EP	0,05	0,04

Tabela 16: Medidas descritivas da variável alanina aminotransferase (ALT) ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		ALTV1	ALTV3
P	Média	33,07	39
	EP	4,07	12,28
A	Média	36,43	31,8
	EP	3,59	3,11
A + F	Média	35,79	33,53
	EP	2,77	1,79
F	Média	33,76	52,44
	EP	3,66	22,29
Total	Média	34,8	38,62
	EP	1,76	5,84

Tabela 17: Medidas descritivas da variável aspartato aminotransferase (AST) ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		ASTV1	ASTV3
P	Média	52,73	62,6
	EP	4,37	26,24
A	Média	50,77	40,2
	EP	6,24	3,33
A + F	Média	54,79	38,07
	EP	5,03	2,94
F	Média	53,64	63,88
	EP	7,97	28,94
Total	Média	52,92	50,63
	EP	2,92	9,3

Tabela 18: Medidas descritivas da variável CPK ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		CPKV1	CPKV3
P	Média	82,8	95,27
	EP	12,94	15,45
A	Média	108,5	114,6
	EP	19,16	15,96
A + F	Média	80,14	124,93
	EP	8,42	18,99
F	Média	70,16	107,08
	EP	8,14	17,17
Total	Média	86,11	110,49
	EP	6,74	8,42

Tabela 19: Medidas descritivas da variável microalbuminúria ao longo do tempo, segundo grupo.

Grupo		MicroaV1	MicroaV3
P	Média	4,21	3,84
	EP	1,59	1,31
A	Média	188,12	135,41
	EP	111,31	77,61
A + F	Média	17,84	21,47
	EP	12,7	17,17
F	Média	8,38	4,43
	EP	4,89	1,9
Total	Média	56,23	42,56
	EP	29,54	20,95

Tabela 20: Niveis descritivos obtidos da aplicação do modelo de análise de variância com medidas repetidas aos dados.

	Interação	Tempo	Grupo
FC,bpm	0,303	0,004	0,978
HTC,%	0,16	0,548	0,273
Hb,g/dL	0,286	0,675	0,227
Plaquetas,Mil/mm^3	0,588	0,001	0,548
Creatinina,mg/dL	0,001	0,074	0,538
Ácido úrico,mg/dL	0,001	0,001	0,052
NA+,mmol/L	0,1	0,014	0,158
K+,mmol/L	0,454	0,923	0,027
ALT,U/L	0,523	0,457	0,768
AST,U/L	0,605	0,812	0,708
CPK,U/L	0,192	0,001	0,554
Microalbuminúria,mg/L	0,527	0,392	0,057

FC = frequência cardíaca;HTC = Hematócrito;Hb = Hemoglobina;NA+= sódio; K+=potássio;ALT=alanina aminotransferase;AST=aspartato aminotransferase; CPK = Creatino Fosfoquinase.

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo