

Níveis Séricos de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-18 (IL-18) e Proteína C Reativa (PCR) na Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do ST em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Serum Levels of Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18) and C-Reactive Protein (CRP) in Patients with Type-2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome without ST-Segment Elevation

José Roberto Matos Souza, Romulo Tadeu Oliveira, Maria Heloisa S. L. Blotta, Otávio Rizzi Coelho

Disciplina de Cardiologia -FCM-UNICAMP; Departamento de Patologia Clínica-FCM-UNICAMP, Campinas, SP - Brasil

Resumo

Fundamento: A aterosclerose é uma doença inflamatória e níveis séricos de marcadores inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR), são utilizados para avaliação de pacientes em quadros de coronariopatia. No paciente com diabetes do tipo 2, a aterosclerose está relacionada a um maior número de eventos como infarto e morte, quando comparado aos pacientes sem diabetes.

Objetivo: Avaliar a resposta inflamatória nos pacientes com diabetes e eventos agudos de instabilidade coronariana.

Métodos: Selecionamos primariamente dois grupos de pacientes. O primeiro grupo foi composto por pacientes ambulatoriais diabéticos com angina estável (D-SCC) e presença de coronariopatia ao estudo coronariográfico (n = 36). O segundo grupo foi composto por pacientes diabéticos atendidos no pronto-socorro com quadro de síndrome coronariana aguda (D-SCA) sem supradesnivelamento do ST (n = 38). Como controle, foram utilizados pacientes sem diabetes com SCA (n = 22) e SCC (n = 16). As concentrações séricas de PCR, IL-6 e IL-18 foram determinadas pelas técnicas de nefelometria (PCR) e ELISA (IL-6 e IL-18).

Resultados: Níveis mais elevados de IL-6 foram observados em pacientes com ou sem diabetes e SCA em relação ao grupo com SCC. Por sua vez, pacientes com diabetes e SCA apresentaram concentrações maiores de PCR em comparação aos outros grupos. Os níveis séricos de IL-18 não diferiram significativamente entre os pacientes estudados.

Conclusão: Os resultados obtidos sugerem uma maior atividade inflamatória no paciente com quadro de instabilidade coronariana. Essa atividade inflamatória, medida pela PCR, parece ser ainda mais intensa no paciente com diabetes. (Arq Bras Cardiol 2008; 90(2): 94-99)

Palavras-chave: Interleucina-6, interleucina-18, aterosclerose coronariana, diabetes melito.

Summary

Background: Atherosclerosis is an inflammatory disease, and serum levels of inflammatory markers such as interleukin 6 (IL-6), interleukin 18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) are used to evaluate patients with coronary artery disease. In patients with type-2 diabetes, atherosclerosis is related to a larger number of events such as myocardial infarction and death, when compared with patients without diabetes.

Objective: To evaluate the inflammatory response in patients with diabetes and acute events of coronary instability.

Methods: Two groups of patients were primarily selected. The first group was comprised of diabetic outpatients with stable angina (D-CCS) and presence of coronary artery disease on coronary angiography (n=36). The second group was comprised of diabetic patients seen in the emergency room with acute coronary syndrome (D-ACS) without ST-segment elevation (n=38). Non-diabetic patients with ACS (n=22) and CCS (n=16) comprised the control group. Serum levels of CRP, IL-6 and IL-18 were determined using nephelometry (CRP) and ELISA (IL-6 and IL-18) techniques.

Results: Higher serum IL-6 levels were found in diabetic or non-diabetic patients with ACS than in the group with CCS. On the other hand, diabetic patients with ACS had higher CRP levels in comparison with the other groups. Serum IL-18 levels were not significantly different among the patients studied.

Conclusion: our findings suggest a more intense inflammatory activity in patients with coronary instability. This inflammatory activity, as measured by CRP, seems to be even more intense in diabetic patients. (Arq Bras Cardiol 2008;90(2):86-90)

Key words: Interleukin-6; interleukin-18; coronary arteriosclerosis; diabetes mellitus.

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

Correspondência: José Roberto Matos Souza •

Rua Comendador Torlogo Dauntre, 65 - Cambuí - 13025-270, Campinas, SP - Brasil

E-mail: josematos@cardiol.br

Artigo recebido em 17/02/07; revisado recebido em 11/08/07; aceito em 16/10/07.

Introdução

A doença coronariana apresenta números alarmantes em todo mundo e soma-se a outra doença de proporções mundiais. O diabetes melito (DM) é o diagnóstico para cem milhões de pessoas em todo o mundo¹, 90% delas têm o DM do tipo 2. A incidência do tipo 2 deverá aumentar, acompanhando o crescimento dos casos de obesidade em todo o mundo². A aterosclerose é a maior causa de morte prematura no paciente com DM do tipo 2, e quase 80% de todas as mortes e 75% de todas as hospitalizações são decorrentes de complicações da aterosclerose³.

A inflamação exerce uma função-chave na aterosclerose, e suas complicações têm despertado a atenção dos pesquisadores e das entidades de saúde⁴. A IL-6 é uma citocina com atuação tanto na resposta imune inata como na adaptativa. Ela é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente interleucina-1 (IL-1) e TNF- α . A IL-18, citocina da família da IL-1 descrita recentemente, tem ação pleiotrópica, participando da resposta imune inata e adquirida. Entre suas principais funções, está a estimulação da produção de INF- γ pelos linfócitos T, células NK e macrófagos^{5,6}. A elevação da PCR na aterosclerose é extremamente discreta, assim a sua quantificação é feita por métodos ultra-sensíveis. No estudo *Honolulu Heart*, o risco aumentado relacionado à PCR para infarto agudo do miocárdio (IAM) permaneceu válido mesmo após vinte anos⁷.

A própria hiperglicemia característica da intolerância à glicose tem relação com a síntese imediata de marcadores como IL-6 e IL-18, com variações dos níveis séricos positivamente relacionados e com aumentos mais significativos na hiperglicemia em pulsos, situação comum no diabético⁸. Como os pacientes com diabetes são parcela significativa da população com coronariopatia (20% a 24%), a compreensão dos mecanismos inflamatórios no diabetes e também na resistência a insulina é fundamental para um tratamento adequado. Os objetivos do presente trabalho foram: examinar os níveis séricos de IL-6, IL-18 e PCRus em pacientes com síndrome coronariana crônica (SCC) e síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST(SCA), e comparar possíveis variações dos níveis séricos nos grupos de acordo com a presença de diabetes.

Sujeitos

Foram incluídos no estudo homens e mulheres adultos com idade entre 40 e 80 anos, com diagnóstico pregresso de diabetes, que se apresentaram ao pronto-socorro com síndrome coronariana aguda (D-SCA) (n = 38) e aos ambulatórios do Hospital das Clínicas com síndrome coronariana crônica (D-SCC) (n = 36). O grupo-controle foi constituído por pacientes não-diabéticos com SCA (n = 22) ou SCC (n = 16). A presença de SCA foi definida pela história de, pelo menos, um episódio de angina de repouso, durando mais que 20 minutos nas 24 horas anteriores, com alteração eletrocardiográfica sugestiva (infradesnivelamento $\geq 1,0$ mm em derivações contíguas e/ou inversão da onda T superior a 0,3 mm em duas derivações contíguas). O segundo grupo foi constituído por pacientes com

angina estável (SCC) nos últimos seis meses, com evidência de doença coronariana demonstrada por coronariografia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, e todos os participantes assinaram o termo de consentimento pós-informação.

Crítérios de exclusão considerados

- Gravidez;
- Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV;
- Doença valvar;
- História de infarto agudo do miocárdio nas últimas quatro semanas;
- Fibrilação atrial;
- Anormalidade no ECG que invalide a análise do segmento ST;
- História de cirurgia ou trauma nas últimas quatro semanas;
- História de doença inflamatória crônica ou aguda;
- História de neoplasias;
- Infarto agudo do miocárdio definido por critérios laboratoriais (elevação da CKMB maior que duas vezes o valor de corte).

Procedimentos

Após seleção e alistamento com o termo de consentimento, os pacientes tiveram sangue venoso punccionado para medidas de IL-6, IL-18, proteína C reativa ultra-sensível e marcadores de necrose miocárdica. O sangue também foi utilizado para medidas de hemograma, coagulograma, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia e perfil lipídico. Nenhuma punção venosa extra foi realizada para pacientes instáveis, já que a punção é realizada como procedimento de rotina diagnóstica. Todos os pacientes receberam tratamento usual e nenhuma medicação foi adicionada ou retirada por interferência do estudo. Os pacientes instáveis foram monitorizados de perto no pronto-socorro ou UCO (unidade coronariana). Os pacientes puderam escolher deixar o estudo a qualquer momento, de acordo com seu desejo. As amostras foram centrifugadas e guardadas a -80°C para posterior análise. O tempo médio decorrido entre o último episódio de dor e a coleta do sangue foi de 14 horas.

Os níveis séricos de IL-6 e IL-18 foram determinados pela técnica de ELISA, com a utilização kits comerciais da R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA) e da MBL-Medical & Biological Laboratories (Nagoya, Japão), respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante. Nessa técnica, um anticorpo monoclonal específico é adsorvido à placa. Após adição da amostra de soro na qual se encontra o mediador a ser dosado, procede-se à incubação, ocasião em que as moléculas de antígenos se fixarão aos anticorpos adsorvidos à placa. Por meio de lavagem, todo o material não-fixado é eliminado. A seguir, adiciona-se novo anticorpo, com especificidade para um determinante antigênico ligado à placa, obtendo-se o complexo Ac-Ag-Ac-enzima (técnica do sanduíche). Nova lavagem é feita para remoção dos anticorpos não-ligados. A seguir, acrescenta-se substrato que

tem a propriedade de, quando em contato com a enzima, assumir coloração diferente, proporcional à quantidade de mediador presente na amostra (antígeno). A leitura é feita em leitora de placas (BioRad, Tóquio, Japão) a 450 nm e comparada a uma curva padrão obtida com concentrações conhecidas dos mediadores recombinantes. Os limites de detecção dos ensaios foram: 0,09 pg/ml para IL-6 e 12,5 pg/ml para IL-18.

Os níveis de PCRus foram determinados pela técnica de nefelometria em analisador BNII (Dade Behring, Marburg, Alemanha). O reagente consiste de uma suspensão de partículas de poliestireno, revestidas de anticorpo monoclonal anti-PCR, que se aglutinam na presença da PCR da amostra. A intensidade da luz difusa no nefelômetro depende da concentração da PCR da amostra, de forma que, por comparação com diluições de um padrão de concentrações conhecidas, é possível determinar a concentração desse mediador nas amostras. O limite da técnica é 0,175 mg/l.

Análise Estatística

Variáveis específicas

Clínicas - idade, sexo, antecedente de IAM, revascularização cirúrgica miocárdica prévia, angioplastia prévia, hipertensão, tabagismo, histórico de dislipidemia, história familiar de coronariopatia precoce, uso de nitratos, betabloqueadores, antagonistas do cálcio, aspirina, estatina, inibidor da enzima conversora da angiotensina e diurético.

Laboratoriais - hemograma, IL-6, IL-18, PCR, CK, CKMB, LDH, AST, uréia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, LDL, HDL, triglicérides e colesterol total.

Pontos Primários - valores de IL-6, IL-18 e PCR.

Métodos estatísticos

Todos os dados foram colocados em tabela do banco de dados Microsoft Access. Com dados não distribuídos normalmente foram usados testes não-paramétricos. Os resultados estão expressos como mediana. O teste de Mann-Whitney *U* foi usado para avaliar diferenças entre os grupos. O teste de Friedman foi usado para avaliar diferenças dentro do mesmo grupo. Variáveis contínuas foram analisadas usando o teste *t* para observações não-pareadas. Dados de categoria e proporções foram analisados usando χ^2 ou teste de Fisher quando requerido. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foi usado o software SPSS 8.0 (SPSS Inc.) para todos os cálculos. O número de pacientes foi baseado em estudos prévios⁹, considerando os valores para IL-6.

Resultados

A tabela 1 mostra as características clínicas dos grupos estudados. Não foram observadas diferenças significativas entre os diversos parâmetros analisados, com exceção do uso mais freqüente de estatinas no grupo diabéticos com SCA.

As medidas da glicemia foram realizadas sem jejum, variando significativamente entre os grupos com ou sem diabetes (D-SCA = 186 ± 28 mg/l, D-SCC = 158 ± 59 mg/l,

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes envolvidos no estudo

	D-SCA (38)	D-SCC (36)	SCA (22)	SCC (16)	P
Homem/mulher, n	38/17	36/14	22/10	16/7	0,26
Idade, anos	61 ± 9,7	58 ± 10,5	58 ± 9,7	60 ± 12,1	0,46
Antec. IAM, n(%)	20(52)	20(55)	10(48)	8(50)	0,34
Revasc. prévia, n(%)	5(13)	8(22)	2(10)	8(20)	0,17
Angio. prévia, n(%)	10(26)	8(22)	5(24)	4(25)	0,29
Hipertensão, n(%)	17(44)	22(61)	11(50)	8(50)	0,18
Tabagismo, n(%)	10(26)	12(33)	5(24)	4(25)	0,34
Dislipidemia, n(%)	29(76)	19(52)	12(54)	8(50)	0,23
Hist. familiar, n(%)	25(65)	22(61)	10(48)	12(75)	0,62
Nitratos, n(%)	26(68)	19(52)	11(50)	10(60)	0,29
Betabloq., n(%)	33(86)	18(50)	11(50)	12(75)	0,09
Antag. cálcio, n(%)	26(68)	18(50)	14(66)	8(50)	0,16
Aspirina, n(%)	34(89)	33(91)	18(81)	15(93)	0,10
Estatina, n(%)	29(76)	16(44)	14(66)	10(60)	0,04*
IECA, n(%)	9(23)	8(22)	5(24)	4(25)	0,41
Diurético, n(%)	10(26)	12(33)	10(48)	4(25)	0,26
Col. total, mg/dl	228 ± 19	221 ± 24	210 ± 21	227 ± 19	0,90

Idade expressa em média ± DP. Demais dados expressos em números de indivíduos (porcentagem). IAM - infarto do miocárdio; Revasc. - revascularização cirúrgica; e Angio. - angioplastia transluminal percutânea. * Significância estatística ($p < 0,05$).

SCA = 92 ± 14 mg/l e SCC = 86 ± 12 mg/l).

Aproximadamente 50% dos pacientes com SCA já tinham apresentado infarto, quase metade era composta de hipertensos, um quarto era tabagista, mais de três quartos usavam betabloqueador e perto de 90% utilizavam aspirina.

A IL-6 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos D-SCA e D-SCC (mediana 11,98 pg/ml e 6,85 pg/ml, respectivamente, $p < 0,0149$) e entre SCA e SCC (mediana 14,68 pg/ml e 4,97 pg/ml, respectivamente, $p < 0,0040$) (gráf. 1). A análise dos níveis séricos da IL-18 mostrou níveis semelhantes entre os grupos D-SCA (mediana 289,4 pg/ml), D-SCC (mediana 334,5 pg/ml), SCA (mediana 281,9 pg/ml) e SCC (mediana 322,3 pg/ml) (gráf. 2).

Os níveis da PCR foram significativos na comparação entre os grupos D-SCA e D-SCC (mediana 4,75 mg/l e 0,75 mg/l, respectivamente, $p < 0,0002$), também entre os grupos D-SCA e SCA (mediana 4,75 mg/l e 1,83 mg/dl respectivamente, $p = 0,0402$) e finalmente entre D-SCA e SCC (mediana 4,75 mg/l e 0,55 mg/l, respectivamente, $p = 0,0062$) (gráf. 3).

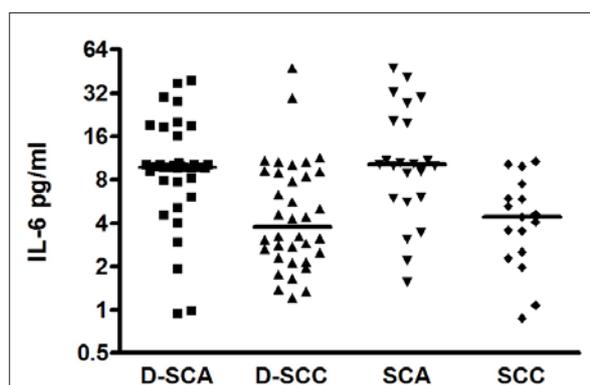


Gráfico 1 - Níveis séricos de IL-6 em paciente com D-SCA (n = 38), D-SCC (n = 36), SCA (n = 22) e SCC (n = 16). As barras horizontais representam a mediana. D-SCA vs D-SCC, $p < 0,01$. SCA vs SCC, $p < 0,004$.

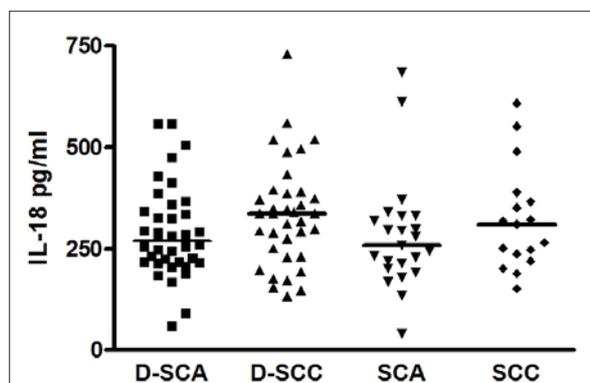


Gráfico 2 - Níveis séricos de IL-18 em paciente com D-SCA (n = 38), D-SCC (n = 36), SCA (n = 22) e SCC (n = 16). As barras horizontais representam a mediana.

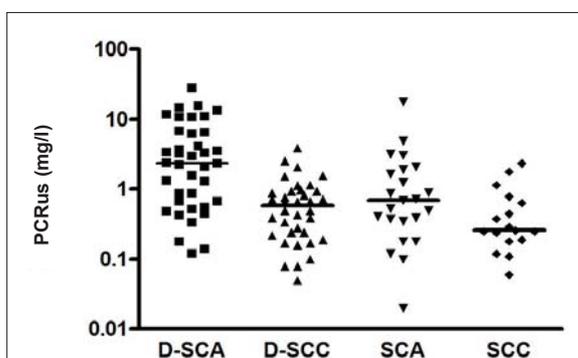


Gráfico 3 - Níveis séricos de PCRus em paciente com D-SCA (n = 38), D-SCC (n = 36), SCA (n = 22) e SCC (n = 16). As barras horizontais representam a mediana. D-SCA vs D-SCC, $p = 0,002$. SCA vs SCC, $p = 0,04$. D-SCA vs SCC, $p = 0,006$. D-SCA vs SCA, $p = 0,04$.

Discussão

O número de indivíduos adultos com diagnóstico de DM do tipo 2 será de aproximadamente trezentos milhões em 2025. Esses pacientes terão provavelmente tendência a aterosclerose mais acelerada. Usando a definição de DM do tipo 2 como uma resistência à insulina herdada ou adquirida na presença de uma falência das células beta geneticamente determinadas, podemos considerar a resistência a insulina como elemento fundamental da doença DM do tipo 2. A resistência a insulina se associa a risco aumentado de doença coronariana e está presente nos pacientes com DM do tipo 2 e também nos pacientes com síndrome metabólica (hipertrigliceridemia, HDL baixo, hipertensão, obesidade abdominal e, claro, resistência a insulina).

Ao compartilhar com a aterosclerose fatores de risco clássicos, o DM do tipo 2 pode ter uma via comum de origem e ser a via inflamatória.

Na aterosclerose, a detecção de marcadores inflamatórios elevados, notadamente a PCR está relacionada à pior evolução de pacientes com DAC. Medicamentos como as estatinas, que agem na redução do colesterol, também provocam quedas nos níveis séricos da PCR, e essa queda parece estar relacionada à melhora do prognóstico¹⁰. O efeito das estatinas além da redução do colesterol, efeito pleiotrópico, foi demonstrado em vários estudos e revisões¹¹. Ao agir em vários mediadores da inflamação, os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a adesão monocitária ao endotélio, reduzem a migração e proliferação de células inflamatórias, melhoram a função endotelial, diminuem a degradação da matriz extracelular, os fatores trombogênicos e as citocinas inflamatórias. Estudos clínicos estão em andamento para comprovar benefício independente da diminuição do colesterol.

Nosso estudo mostrou o grupo D-SCC com a menor utilização de estatina, achado que poderia justificar o maior nível da PCR nesse grupo comparado ao SCC, porém sabe-se que a queda da PCR relacionada ao uso de estatina está, nos estudos até o momento, atrelada à queda do colesterol, e os níveis de colesterol entre os grupos não variaram significativamente.

Yudkin e cols.¹² constataram, em 107 pacientes sem DM, que a PCR, a IL-6 e o TNF- α estão elevados e positivamente relacionados a medidas da resistência a insulina. Outro estudo¹³ mostrou que o nível sérico da PCR está linearmente correlacionado ao número de componentes da síndrome metabólica. Estudos experimentais mostram que a IL-6 interfere na síntese de insulina na célula beta pancreática e reduz a síntese de glicogênio induzida pela insulina no hepatócitos¹⁴.

Placas de ateroma de pacientes diabéticos com síndrome coronariana têm maior conteúdo lipídico, trombose e infiltração por macrófagos que o tecido coronariano de pacientes sem diabetes¹⁵. Essa alta proporção de células inflamatórias infiltradas sugere que não só a inflamação exerce um papel fundamental na aterosclerose, mas também que o estado pró-inflamatório é mais ativo no paciente com diabetes.

Essa relação clara nos levou à pesquisa de outros marcadores de inflamação no diabético do tipo 2, em busca da mesma alteração em relação ao paciente sem diabetes e também com diabetes, mas na fase crônica da coronariopatia. Nossos resultados com relação à IL-18 não mostraram diferença significativa entre os vários grupos, ao contrário de diversos estudos retrospectivos. O caráter prospectivo do nosso estudo leva a uma maior valorização dos dados, porém alguns aspectos da dosagem sérica de um marcador instável como a IL-18 podem ter contribuído para esse achado, já que se trata de uma citocina que seguramente está envolvida na instabilidade da placa e em concentrações locais aumentadas. A ausência de elevação sérica constatada, porém, é contrária às perspectivas terapêuticas que envolvem o bloqueio do receptor da IL-18.

Como já foi demonstrado em estudos anteriores, a IL-6 está significativamente aumentada nos quadros agudos de instabilidade coronariana, e nosso estudo reforça o papel dessa citocina no quadro de ruptura ou erosão da placa de aterosclerose. Esse aumento pode estar relacionado ao aumento da PCR, já que a IL-6 promove a síntese hepática desse marcador, porém também a PCR tem seu efeito aterogênico mediado em parte pela síntese de IL-6¹⁶.

O achado mais original do presente estudo foi relativo à PCR. Nosso estudo demonstrou níveis séricos de PCR seis vezes mais elevados no quadro agudo em pacientes com diabetes, em comparação ao paciente com diabetes e quadro de coronariopatia crônica. O nível sérico no grupo de SCA sem supradesnívelamento de ST com diabetes foi de 4,5 mg/dl, superando em 50% o nível básico para alto risco definido pelo Colégio Americano de Cardiologia (2002) para esse marcador. Quando focamos os grupos com SCA com e sem diabetes, a PCR continua 2,6 vezes mais elevada no diabético. Inicialmente descrita como um marcador da resposta inflamatória, recentes estudos têm demonstrado um papel ativo da PCR como mediador

da aterogênese. A PCR induz a apoptose de células endoteliais, inibe a angiogênese e estimula a transcrição de numerosos genes de citocinas pró-inflamatórias¹⁷. No entanto, estimula a liberação de endotelina-1 e IL-6, provocando a expressão aumentada de moléculas de adesão e quimocinas envolvidas no recrutamento de células inflamatórias como o MCP-1. Dessa forma, podemos supor que os níveis elevados de PCR no paciente diabético com SCA representam um estado e prejuízo inflamatório elevados. Também houve uma tendência ($p = 0,08$) a níveis de PCR elevados nos pacientes com diabetes e quadro estável, quando comparados àqueles sem diabetes e doença crônica coronariana, sinalizando uma atividade inflamatória elevada no paciente diabético mesmo na fase estável da coronariopatia. A análise do presente estudo se limitou aos achados basais dos pacientes, e seu seguimento clínico está sendo realizado para obtenção de informações de prognósticos nos grupos estudados. O momento da coleta das amostras, especificamente do quadro instável, não parece interferir no resultado obtido¹⁸. O achado de glicemia encontrado no grupo D-SCC pode ser questionado como fator de elevação da PCR em relação ao grupo SCC. Um estudo mostrou elevação das duas variáveis em diabéticos¹⁹ e está de acordo com a fisiopatologia do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia. Mas o presente estudo pode apenas demonstrar, pela PCR, que a inflamação está aumentada nesse grupo de pacientes, que freqüentemente se encontram nessa condição de hiperglicemia (D-SCC = 158 ± 59 mg/l).

Conclusões

Nosso estudo mostrou que a reação inflamatória da aterosclerose nos pacientes com diabetes, mediada por PCRus, está mais elevada nos quadros de instabilidade, tanto em pacientes coronariopatas crônicos com diabetes como naqueles com instabilidade sem diabetes. Tal achado explica em parte o pior prognóstico dos pacientes com diabetes e coronariopatia e implica maior esforço a ser empreendido para controlar a inflamação e melhorar a sobrevida dessa parcela significativa da população.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Fapesp.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte da tese de mestrado de José Roberto Matos Souza, pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

Referências

1. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995; 91:2844-2850.
2. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996:327-359.
3. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology,

- pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570–2581.
4. ROSS R; Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340:115-126.
 5. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, et al. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol*. . 1998; 70: 281–312.
 6. Fantuzzi G, Reed DA, Dinarello CA. IL-12-induced IFN-gamma is dependent on caspase-1 processing of the IL-18 precursor. *J Clin Invest*. 1999; 104: 761–767.
 7. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 445–451
 8. Katherine E, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. *Circulation*. 2002;106:2067-2072
 9. Biasucci L, et al; Elevated Levels of Interleukin-6 in Unstable Angina. *Circulation*. 1996;94:874-877
 10. Ridker PM, et al; C-Reactive Protein and Other markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*, 2000; 342:836-43.
 11. Schönbeck U., Libby P. Inflammation, Immunity, and HMG-CoA Reductase Inhibitors: Statins as Antiinflammatory Agents? *Circulation*, Jun 2004; 109: II-18 – II-26.
 12. Yudkin JS et al, High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):363-4.
 13. Festa A, et al. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int*. 2000 Oct;58(4):1703-10.
 14. Kanemaki T et al, Interleukin 1beta and interleukin 6, but not tumor necrosis factor alpha, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998 May;27(5):1296-303
 15. Moreno PR, et al; Coronary Composition and Macrophage Infiltration in Atherectomy Specimens From Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*, 2000 ;102:2180
 16. Verma S, Kuliszewski MA, Mickle DAG, et al; C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival and differentiation. *Can J Cardiol*. 2002;18:325
 17. Verma S, Li S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. Endothelin Antagonism and Interleukin-6 Inhibition Attenuate the Proatherogenic Effects of C-Reactive Protein. *Circulation* 105: 1890-1896 2003.
 18. Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, et al. Proteína-C-reativa e doença cardiovascular *Arq Bras Cardiol* 2003; 80: 452-6.
 19. Duarte ER, Pellanda LC E Portal VL. Perfil Inflamatório, Metabólico e Lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: Relação com Eventos Intra e Pós-Hospitalares. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84: 122-9.