

Perfil Inflamatório, Metabólico e Lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: Relação com Eventos Intra e Pós-Hospitalares

Inflammatory, Lipid, and Metabolic Profile in Acute Ischemic Syndrome: Correlation with Hospital and Posthospital Events

Elizabeth da Rosa Duarte, Lucia Campos Pellanda, Vera Lúcia Portal
Porto Alegre, RS

Objetivo

Associar o perfil lipídico, inflamatório (proteína C reativa ultra sensível - PCR us - e fibrinogênio) e metabólico (glicose) com eventos intra e pós-hospitalares de pacientes com síndrome isquêmica aguda (SIA) e descrever preditores de mortalidade nesta população.

Métodos

Estudo de coorte com 199 pacientes com SIA (angina instável, infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST) internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de uma instituição de referência cardiológica, no período de março a novembro de 2002. Foram registrados as doenças prévias, as medicações em uso e os fatores de risco coronarianos. Os eventos clínicos intra-hospitalares considerados foram Re-IAM, angina, insuficiência cardíaca (IC), fibrilação ventricular e óbito e os pós-hospitalares (30 dias após a alta) foram Re-IAM, angina, IC, óbito e re-internação para procedimentos percutâneos (ACTP) ou de revascularização (CRM).

Resultados

A PCR us e a glicemia alterada associaram-se, significativamente, com os eventos intra-hospitalares ($p=0,03$ e $p<0,01$, respectivamente), mas não com os eventos pós-hospitalares ($p=0,19$ e $p=0,61$, respectivamente). O perfil lipídico e o fibrinogênio não mostraram associação estatisticamente significativa em nenhum dos momentos avaliados. Após regressão logística múltipla, idade ($p=0,04$), IAM prévio ($p=0,04$), infarto do miocárdio com supra ST ($p=0,008$) ou sem supra de ST ($p=0,048$) e glicemia alterada ($p=0,002$) foram preditores de mortalidade hospitalar.

Conclusão

A PCR us elevada e a glicemia alterada associaram-se a maior incidência de eventos intra-hospitalares enquanto a idade, IAM prévio, IAM com ou sem supra de ST e glicemia alterada foram preditores de mortalidade hospitalar.

Palavras-chave

síndrome isquêmica aguda, perfil lipídico, marcadores inflamatórios

Objective

To associate the markers lipid profile, inflammatory profile (high-sensitivity C-reactive protein HSCRP and fibrinogen), and metabolic profile (glucose determination) with hospital and posthospital events in patients with acute ischemic syndrome (AIS) and to describe the predictors of mortality in this population.

Methods

A cohort study with 199 patients with AIS (unstable angina, acute myocardial infarction (AMI) with or without ST segment elevation) admitted to the intensive care unit (ICU) of a university cardiology Hospital, from March to November 2002. The previous diseases, the medication in use, and the coronary risk factors were recorded. The clinical events considered in the hospital were reinfarction, angina, heart failure (HF), ventricular fibrillation, and death; the posthospital events considered (30 days after hospital discharge) were reinfarction, angina, HF, death, and admittance for percutaneous procedures (PTCA) or for revascularization (MRS).

Results

HSCRP and altered glycemia were significantly associated with hospital events ($P = 0.03$ and $P < 0.01$, respectively); however, they were not associated with posthospital events ($P = 0.19$ and $P = 0.61$, respectively). Lipid profile and fibrinogen did not have a statistically significant association in any of the times assessed. Using multiple logistic regression, age ($P = 0.04$), previous AMI ($P = 0.04$), myocardial infarction with ST segment elevation ($P = 0.008$) or without ST segment elevation ($P = 0.048$), and altered glycemia ($P = 0.002$) were predictors of hospital mortality.

Conclusion

Increased HSCRP and altered glycemia were associated with a greater number of hospital events, whereas age, previous AMI, AMI with or without ST segment elevation, and altered glycemia were predictors of hospital mortality.

Key words

acute ischemic syndrome, lipid profile, inflammatory markers

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia

Endereço para correspondência: Vera Lúcia Portal

Av. Princesa Isabel, 370 Epidemiologia - Cep 90620-001

Porto Alegre - RS - E-mail: verap.pesquisa@cardiologia.org.br

Recebido em 09/12/2003 - Aceito em 17/03/2004



A denominação síndrome isquêmica aguda corresponde a um amplo espectro de manifestações clínicas que inclui angina instável, infarto do miocárdio sem apresentação inicial de ST elevado, infarto com supradesnivelamento de ST e morte súbita.

A fisiopatologia da síndrome isquêmica aguda é comum a todas as suas formas de apresentação. Considera-se que a ruptura da placa e a trombose sejam as responsáveis pela conversão da doença arterial coronariana da forma estável para a instável. A intensidade das manifestações clínicas costuma guardar relação com o calibre do vaso e a placa rota, o grau de trombose e a presença de circulação colateral¹. A oclusão do vaso, além da ruptura da placa, depende de vários fatores, como diâmetro do vaso, geometria da lesão, vasoconstrição distal, agregabilidade plaquetária e equilíbrio entre fatores endógenos homeostáticos e trombolíticos. A obstrução coronariana costuma ser total no infarto agudo do miocárdio e parcial na angina instável e no infarto do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST².

A concentração plasmática elevada da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) tem relação direta com o desenvolvimento de doença arterial coronariana³ e a baixa concentração plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) tem sido apontada como um dos mais fortes fatores de risco independentes para a doença aterosclerótica coronariana⁴. Novas evidências indicam que aumentos modestos nos triglicerídeos aumentam o risco de eventos coronarianos e a progressão da doença arterial coronariana, como também a formação de novas lesões⁵⁻⁷. Pacientes com infarto do miocárdio prévio, que tenham altos níveis de colesterol total, aumento de LDL-C e baixos níveis de HDL-C, têm um aumento de risco de reinfarcto, de morte por doença coronariana e morte por todas as causas⁸⁻¹². Estudos clínicos randomizados¹³⁻¹⁷, metanálises de estudos clínicos prévios¹⁸ e estudos angiográficos¹⁹⁻²⁰ têm documentado os benefícios de baixar o LDL-C em pacientes com doença arterial coronariana.

Os avanços na fisiopatologia da aterosclerose mostraram o papel fundamental da inflamação mediando todas as etapas da doença, do início até as complicações avançadas, como a ruptura e trombose da placa. As dislipidemias estão associadas a uma maior atividade inflamatória, mas fatores de risco clássicos da doença aterosclerótica como o diabetes e a hipertensão arterial também parecem associados à inflamação. Mais recentemente, ficou evidenciado que os marcadores da inflamação podem identificar indivíduos de alto risco para uma evolução adversa, que não pode ser predita apenas pela análise de fatores de risco ou perfil lipídico²¹. Os níveis elevados de proteína C ultra-sensível (PCR us) têm sido associados a eventos cardiovasculares futuros²². Alguns estudos demonstraram que os níveis de PCR us foram preditores de mortalidade precoce e tardia em pacientes com síndrome coronariana aguda²³⁻²⁶.

Paralelamente, vários estudos clínicos e epidemiológicos têm associado os níveis de fibrinogênio com doenças cardiovasculares²⁷⁻²⁹.

No paciente diabético é sabido que a doença cardiovascular é responsável por 80% das causas de mortalidade e cerca de 75% das hospitalizações atribuídas a complicações da doença³⁰. A presença de diabetes é particularmente prejudicial às mulheres, especialmente na presença de baixos níveis de HDL-C, que constitui um risco maior de doença arterial coronariana em comparação à mesma condição nos homens³¹.

O objetivo do nosso estudo foi avaliar a possível associação

entre o perfil inflamatório (PCR us e fibrinogênio), lipídico e metabólico (glicemia), com eventos intra e pós-hospitalares de pacientes com síndrome isquêmica aguda, em uma unidade de terapia intensiva cardiológica de um centro terciário. Em adição, serão descritos os preditores de mortalidade, durante a internação.

Métodos

Estudo de coorte realizado na UTI de uma instituição de referência cardiológica, no período de março a novembro 2002.

O critério de inclusão consistiu de pacientes com, no máximo, 10 horas do início do quadro de síndrome isquêmica aguda internados na UTI. Esses pacientes permaneceram em jejum por um período de 12 horas para coleta de exames laboratoriais, e todos assinaram termo de consentimento, previamente aprovado pela comissão de ética do hospital.

Os critérios de exclusão foram tempo de evolução do quadro de síndrome isquêmica aguda superior a 10 horas, ausência de jejum de 12 horas e/ou a presença de alguma patologia inflamatória crônica.

Foram avaliados e acompanhados, durante a internação hospitalar, 200 pacientes com síndrome isquêmica aguda. Um paciente foi excluído do estudo por ter recebido, na internação, o diagnóstico de neoplasia.

Em relação ao perfil clínico, os dados foram obtidos a partir da anamnese e do exame físico, no momento da admissão. As variáveis estudadas foram: idade, sexo, cor, peso e altura (referidos pelo paciente), na chegada à UTI. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado usando a fórmula do peso/altura². Foram registradas as doenças prévias, os medicamentos em uso, os fatores de risco para doença coronariana e a terapêutica instituída.

Quanto aos fatores de risco, foram investigados: história familiar de cardiopatia isquêmica, tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica e uso de álcool. História familiar positiva incluiu aqueles que apresentassem familiares de primeiro grau (com idade < 55 anos, no homem, e < 65 anos, na mulher) com diagnóstico de doença arterial coronariana ou outro tipo de doença aterosclerótica; foram definidos como tabagistas os pacientes que tinham o hábito de fumar, e como ex-tabagistas os que haviam suspenso o cigarro há, pelo menos, um ano. Foram classificados como diabéticos os que tinham diagnóstico prévio da doença e/ou estavam em uso de hipoglicemiantes ou aqueles que, em exames prévios ou durante a internação, apresentassem níveis de glicemia de jejum >126 mg/dl. Hipertensão arterial sistêmica foi considerada naqueles que tinham este diagnóstico previamente à internação e/ou faziam uso de drogas anti-hipertensivas ou que apresentassem pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Foram considerados sedentários os pacientes que não tinham atividade física regular. Dislipidemia foi determinada pela presença de níveis séricos elevados de LDL-C e/ou níveis séricos baixos de HDL-C e/ou aumento sérico de triglicerídeos (LDL-C >130 mg/dl, HDL-C <40 mg/dl e TG >150 mg/dl). Excesso de peso foi considerado nos pacientes com IMC >25 kg/m². Quanto ao uso de álcool foi investigado se fazia uso regular ou não da ingestão de álcool.

O diagnóstico das complicações intra e pós-hospitalares foi baseado nos dados de prontuários dos pacientes. Foram registradas todas as complicações descritas em prontuário, porém foram con-

siderados eventos intra-hospitalares: reinfarcto agudo do miocárdio, angina de peito, insuficiência cardíaca, fibrilação ventricular (parada cardio-respiratória recuperada) e óbito. Após o primeiro mês da alta hospitalar, foram feitos contatos telefônicos e revisão de prontuário em busca de eventos pós-hospitalares. Foram considerados eventos pós-hospitalares: reinfarcto agudo do miocárdio, angina, IC e reinternação para procedimentos (ACTP e CRM).

O seguimento do período após a alta apresentou uma perda de 5% (11 pacientes sem contato telefônico e sem dados de nova consulta no prontuário).

A amostra de sangue foi coletada em decúbito dorsal e analisada no laboratório de análises clínicas. O colesterol plasmático e os triglicerídeos foram analisados em triplicata, usando "kits" enzimáticos (*Boehringer Mannheim Diagnostics*). O HDL-C foi isolado, utilizando o método heparina-2M MnCl₂ e medido com o mesmo kit enzimático usado para colesterol plasmático total. LDL-C e VLDL-C foram estimados pela fórmula de Friedwald em mg/dl. Quando os triglicerídeos foram maiores que 400, o LDL foi analisado pelo método enzimático, no aparelho Hitachi 902. A partir das variáveis lipoprotéicas, foram calculados os quocientes CT/HDL-C e LDL/HDL-C. O colesterol não-HDL foi calculado pela fórmula: NÃO-HDL = colesterol total - HDL-C.

A glicose foi dosada usando "kits" disponíveis comercialmente (*Boehringer Mannheim Diagnostics*). O fibrinogênio foi avaliado pelo método de coagulopatia, automatizado no aparelho CA 500. A proteína C reativa ultra-sensível foi dosada por nefelometria no aparelho BN 100.

Todos os exames laboratoriais foram coletados em uma única amostra, com 12 horas de jejum, dentro das primeiras 24h do início do quadro isquêmico coronariano. Considerando que a maioria da população estudada chegou ao hospital com tempo de evolução da síndrome isquêmica inferior a 6 horas, o tempo médio para coleta de exames foi de 18 a no máximo de 22 horas.

O tamanho da amostra foi estimado em 182 pacientes pelo programa EPI-INFO 6.0, sendo considerado um alfa de 0,05%, poder de 80% e incidência de eventos de 40% na população exposta, com RR de 2,0.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do *programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 10.0*. As variáveis numéricas são descritas sob a forma de médias e desvio padrão, ou medianas e intervalos interquartis (25-75%). As variáveis categóricas são descritas sob a forma de proporções. Foram utilizados os testes do Qui-quadrado para variáveis categóricas e teste *t* de student ou Mann Whitney para as variáveis numéricas. Para as comparações entre mais de dois grupos (síndromes clínicas), foi utilizada ANOVA e Kruskal-Wallis. Para todas estas comparações, foi considerado um nível de significância de 5%. Adicionalmente, foi feita análise multivariada com regressão logística múltipla para avaliar fatores preditores de eventos e mortalidade, incluindo as variáveis que apresentaram $p < 0,10$ na análise bivariada ou que foram consideradas no modelo teórico. As variáveis IC e AVC foram retiradas pela baixa frequência destes diagnósticos.

Resultados

Foram avaliados 199 pacientes com síndrome isquêmica aguda, sendo 35% (69) do sexo feminino e 65% (130) do masculino. A média de idade dos pacientes foi de 61 ± 12 anos.

Quanto ao tipo de síndrome isquêmica aguda, 17% (34) foram internados por angina instável, 12% (23) por infarcto agudo do miocárdio sem supra e 71% (142) por infarcto agudo do miocárdio com supra. Os tipos de infarcto agudo do miocárdio mais frequentes foram o anterior extenso em 21% (42) dos pacientes e o dorso-diafragmático em 19% (37).

A tabela I mostra as características gerais dos pacientes ao entrarem no estudo e a análise de possível associação destas características com o desenvolvimento de eventos intra e pós-hospitalares. Das características analisadas (sexo, idade, IMC, tipo de SIA, doenças cardiovasculares prévias, fatores de risco coronarianos e medicamentos em uso), a idade ($p=0,03$), o diagnóstico de infarcto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST ($p=0,05$) e os diagnósticos prévios de acidente vascular cerebral ($p=0,03$) e IC ($p=0,02$) associaram-se ao desenvolvimento de eventos intra-hospitalares. Nenhuma das características gerais avaliadas mostrou associação estatisticamente significativa com a evolução pós-hospitalar.

É importante observar que, da população estudada, 60% (118) dos pacientes eram hipertensos, 60,5% (129) eram dislipidêmicos, 42% (84) eram fumantes e 55% dos pacientes tinham IMC acima de 25 kg/m². Em 40% dos pacientes caracterizou-se o diagnóstico de síndrome plurimetabólica (tab. I).

Com relação ao perfil lipídico observa-se que 39,5% (79) dos pacientes tinham o perfil lipídico normal, 21,5% (43) aumento do colesterol total, 17,0% (34) hipertrigliceridemia, 11,5% (23) tinham HDL-C baixo e 10,5% (21) apresentavam dislipidemia mista. A média do colesterol total foi de 192 mg/dl, a do LDL-C de 118 mg/dl, a do HDL-C de 46 mg/dl e a dos triglicerídeos de 137 mg/dl. A média do colesterol não-HDL foi de 146 mg/dl e da relação colesterol total/HDL-C de 4,36. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as variáveis lipídicas e os eventos intra e pós-hospitalares (tab. II). Somente 11% dos pacientes usavam estatinas antes do quadro de síndrome isquêmica aguda (tab. II).

As variáveis metabólicas (glicemia) e inflamatórias (fibrinogênio e PCR us) são apresentadas na tabela III.

Com relação à glicemia, 19,6% dos pacientes apresentavam diagnóstico prévio de diabetes. Na nossa amostra, 42,5% (85) apresentaram glicemia > 126 mg/dl, com média de 142 mg/dl. A glicemia alterada associou-se significativamente ($p < 0,01$) com eventos intra-hospitalares, mas não mostrou associação com eventos pós-hospitalares ($p=0,61$). Dos pacientes com glicemia > 126 mg/dl, 57% (48 pacientes) apresentaram eventos intra-hospitalares (4 reinfarcto agudo do miocárdio, 21 IC, 7 óbitos) (fig.1) e 19% (15) apresentaram eventos pós-hospitalares sendo 14 reinternações (2 reinfartos agudos do miocárdio, 4 IC e 5 anginas). Entre os óbitos ocorridos na fase intra-hospitalar, 70% dos pacientes tinham a glicose elevada.

A mediana da PCR us foi de 0,55 mg/l (0,24-1,84), demonstrando uma associação estatisticamente significativa com eventos intra-hospitalares ($p=0,03$), porém não com eventos pós-hospitalares ($p=0,19$). A figura 2 mostra a relação dos níveis de PCR us e a incidência de eventos intra-hospitalares em que os maiores valores ocorreram em pacientes que apresentaram angina, insuficiência cardíaca e aqueles que faleceram. No entanto, em análise multivariada a PCR us não se manteve como preditor para mortalidade hospitalar.



Características gerais	Eventos intra-hospitalares			Eventos pós-hospitalares		
	Com (n=77)	Sem (n=122)	p	Com (n=49)	Sem (n=130)	P
Sexo n (%)						
Feminino	26 (33,8)	43 (35,2)	0,95	18 (27,7)	47 (72,3)	1,00
Masculino	51 (66,2)	79 (64,8)		31 (27,2)	83 (72,8)	
Idade (média em anos±DP)	63±12,4	59,4±11,3	0,03	60±11,8	60±11,6	0,88
IMC n(%)						
≤ 25	36 (40,4)	53 (59,6)	0,69	17 (21,0)	64 (79,0)	0,10
> 25	40 (36,7)	69 (63,3)		32 (33,0)	65 (67,0)	
Diagnóstico n (%)						
AI	07 (20,6)	27 (79,4)	0,05	06 (20,7)	23 (79,3)	0,66
IAM sem supra	11 (47,8)	12 (52,2)		05 (26,3)	14 (73,7)	
IAM supra ST	59 (41,5)	83 (58,5)		38 (29,0)	93 (71,0)	
Doenças prévias n (%)						
Carotídea	03 (3,9)	01 (0,8)	0,30	02 (100)	00	0,07
IAM	21 (27,3)	19 (15,6)	0,07	10 (28,6)	25 (7,4)	1,00
DVP	13 (16,9)	15 (12,3)	0,48	08 (34,8)	15 (65,2)	0,54
AVC	07 (9,1)	02 (1,6)	0,03	02 (33,3)	04 (66,7)	0,66
DM	17 (22,1)	22 (18,0)	0,60	12 (36,4)	21 (63,6)	0,28
IC	04 (5,2)	00	0,02	00	02 (100)	1,00
Fatores de risco n (%)						
HAS	43 (55,8)	75 (62,0)	0,47	35 (30,4)	80 (69,6)	0,29
Álcool	16 (21,9)	31 (25,6)	0,68	34 (29,1)	83 (70,9)	0,60
Dislipidemia	50 (66,7)	79 (64,8)	0,90	19 (28,4)	48 (71,6)	0,95
Obesidade	28 (37,3)	44 (36,1)	0,97	24 (25,3)	71 (74,7)	0,61
HF	37 (49,3)	70 (57,4)	0,34	22 (25,0)	66 (75,0)	0,59
Tabagismo	34 (45,3)	57 (46,7)	0,96	23 (24,0)	73 (76,0)	0,35
Sedentarismo	44 (58,7)	61 (50,0)	0,30			
Med. Prévios n (%)						
IECA	24 (31,6)	36 (29,5)	0,88	21 (37,5)	35 (62,8)	0,05
AAP	33 (42,9)	48 (39,3)	0,73	25 (36,2)	44 (63,8)	0,05
Estatina	09 (11,7)	13 (10,7)	1,00	08 (42,1)	11 (57,9)	0,21
Diurético	22 (28,6)	26 (21,3)	0,32	15 (33,3)	30 (66,7)	0,39
Anticoagulante	02 (2,6)	01 (0,8)	0,56	00	03 (100)	0,56
Hipoglicemiante	08 (10,4)	14 (11,5)	0,99	06 (30,0)	14 (70,0)	0,79
Insulina	04 (5,2)	01 (0,8)	0,07	02 (50,0)	2 (50,0)	0,30
Nitrito	23 (30,0)	26 (21,3)	0,23	13 (30,2)	30 (69,8)	0,77
Beta-bloqueador	24 (31,2)	37 (30,3)	1,00	14 (25,9)	40 (74,1)	0,92
Anti-inflamatórios	02 (2,6)	05 (4,1)	0,71	03 (42,9)	04 (57,1)	0,39

IMC - índice de massa corpórea; AI - angina instável; IAM - infarto agudo do miocárdio; IAM sem supra - infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento; IAM Supra ST - IAM com supradesnivelamento ST; DVP - doença vascular periférica; AVC - acidente vascular cerebral; DM - diabetes mellitus; IC - insuficiência cardíaca; HAS - hipertensão arterial sistêmica; HF - história familiar de doença aterosclerótica; IECA - inibidores da enzima conversora de angiotensina; AAP - antiagregante plaquetário.

Variáveis laboratoriais Média±DP	Eventos intra-hospitalares			Eventos pós-hospitalares		
	Com (n=77)	Sem (n=122)	p	Com (n=49)	Sem (n=130)	p
Colesterol total (mg/dl)	192,52 (±49,82)	192,20 (±41,78)	0,96	196,87 (±36,41)	194,23 (±47,04)	0,69
HDL-C (mg/dl)	47,55 (±11,95)	45,26 (±9,59)	0,16	46,20 (±10,93)	46,43 (±10,64)	0,90
CT/HDL-C	4,18 (±1,10)	4,39 (±1,08)	0,17	4,46 (±1,13)	4,32 (±1,11)	0,47
LDL-C calc. (mg/dl)	118,13 (±40,55)	119,23 (±35,86)	0,84	111,57 (±29,63)	121,49 (±39,41)	0,63
Colesterol não HDL (mg/dl)	144,96 (±45,41)	146,94 (±39,74)	0,74	150,67 (±36,04)	147,80 (±43,81)	0,65
Triglicerídeos (mg/dl)	134,09 (±110,04)	139,37 (±88,76)	0,71	153,67 (±127,86)	133,67 (±86,19)	0,23

O fibrinogênio foi > 277 mg/dl em 41% dos pacientes, com uma média de 251 mg/dl. Não houve diferença significativa para a associação do fibrinogênio com a incidência de eventos intra e pós-hospitalares (tab. III).

Os eventos mais frequentes durante a internação hospitalar foram insuficiência cardíaca em 23,1% (46), angina em 8,5% (17), fibrilação ventricular em 11,6% (23) e re-IAM em 5,5% (11) dos pacientes.

Na alta hospitalar, 76% (152) dos pacientes encontravam-se assintomáticos, 19% (38) estavam estáveis clinicamente e 5% (10) faleceram. Desses pacientes, 71,4% (142) realizaram ACTP,

sendo que 54% realizaram ACTP primária, 2,5% (5) realizaram ACTP e CRM e 5% (10) dos pacientes realizaram CRM.

Dos 48 pacientes que apresentaram eventos após o 1º mês da alta hospitalar, 36 foram reinternados, sendo 11 por angina (5,5%), 7 por insuficiência cardíaca (3,5%) e 5 por reinfarcto agudo do miocárdio (2,5%). Além disso, 5 pacientes foram internados para procedimentos (CRM/ACTP). Ocorreu uma morte súbita no domicílio.

Em regressão logística múltipla, os fatores que permaneceram como preditores de mortalidade hospitalar foram: idade, infarto agudo do miocárdio prévio, infarto agudo do miocárdio com ou sem supradesnivelamento de ST e glicemia alterada (tab. IV).

Variáveis laboratoriais	Eventos intra-hospitalares			Eventos pós-hospitalares		
	Com (n=77)	Sem (n=122)	p	Com (n=49)	Sem (n=130)	p
Glicemia (mg/dl) média (±DP)	157,37 (±69,24)	132,45 (±62,94)	0,01	143,40 (±70,99)	138,11 (±59,56)	0,61
Fibrinogênio (mg/dl) média (±DP)	247,09 (±82,13)	252,41 (±62,83)	0,61	251,08 (±69,77)	248,67 (±74,05)	0,84
PCR us (mg/l) mediana (25-75)	0,79 (0,33-1,84)	0,47 (0,24-1,07)	0,03	0,69 (0,26-1,76)	0,52 (0,25-1,05)	0,19

PCR us - proteína C ultra-sensível mediana (25-75).

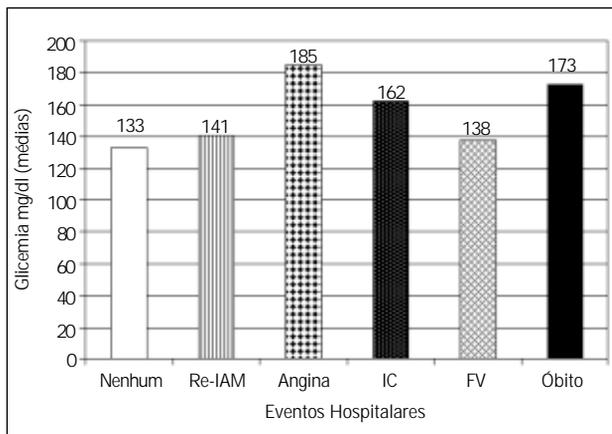


Fig. 1 - Glicemia e Incidência de Eventos Intra-Hospitalares. IAM: infarto agudo do miocárdio; FV: fibrilação ventricular; IC: insuficiência cardíaca.

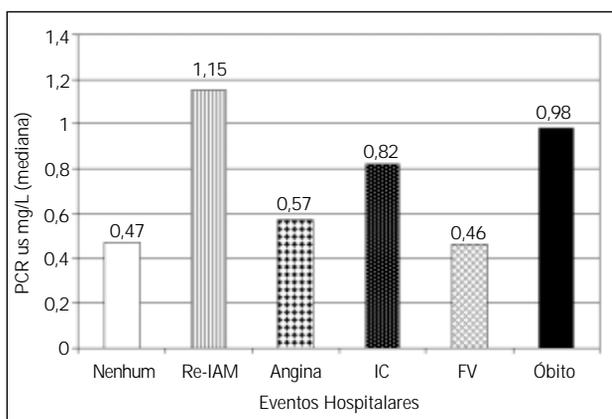


Fig. 2 - PCR us e Incidência de Eventos Intra-Hospitalares. PCR us: proteína creativa ultra-sensível.

Variável	p	Odds Ratio	Intervalo confiança (95%)
Idade	0,04	1,03	1,00 - 1,06
IAM prévio	0,04	2,3	1,04 - 5,0
IAM com Supra ST	0,008	5,7	1,6 - 2,04
IAM sem Supra ST	0,48	2,7	1,01 - 7,4
Glicemia (>111 e <126mg/dl)	0,04	2,5	1,04 - 6,1
Glicemia >126mg/dl	0,002	3,5	1,6 - 7,9

mista). Além disso, trata-se de uma população de alto risco cardiovascular pela presença de vários fatores de risco: 60% eram hipertensos, 42% eram fumantes, 53% tinham história familiar para doença aterosclerótica, 42% tinham glicemia alterada e 55% tinham IMC acima de 25 kg/m². Estes dados reforçam o que tem sido apresentado, na literatura, da importância da associação dos fatores de risco na determinação do risco de um indivíduo sofrer um evento coronariano e não somente da avaliação de um fator, isoladamente. Vários estudos têm indicado que o nível de colesterol cai durante o curso de um infarto agudo do miocárdio³⁶⁻⁴¹. As variações nos lipídeos e lipoproteínas após o infarto agudo do miocárdio aparecem dentro de 24-48 horas após o início da dor precordial e se manifestam por queda no colesterol total (24% a 70% do basal), no LDL-C (31%), no HDL-C (12-18%) e aumento nos níveis de triglicérides (25%). Neste estudo, houve a preocupação de coletar amostras sanguíneas antes de completar 24 horas de evolução do quadro de síndrome isquêmica aguda (o tempo médio foi de 22 horas), para descartar a possibilidade de reação de fase aguda. Um ponto a ser considerado para explicar os resultados obtidos, mas que não foi objetivo do nosso estudo, é o conhecimento atual que pessoas com níveis séricos comparáveis de LDL-C e HDL-C também podem apresentar níveis muito diferentes de risco para doença arterial coronariana devido às diferenças na distribuição de subclasses destas lipoproteínas⁴². Pacientes com predomínio de LDLs pequenas e densas e/ou HDL pequenas têm um perfil bastante aterogênico.

Estudos clínicos têm demonstrado que marcadores de inflamação sistêmica são fortes preditores de eventos clínicos na doença arterial coronariana⁴³. A PCR tem-se mostrado um preditor de eventos cardiovasculares. Liuzzo e cols.²⁴ estudaram pacientes com angina estável, angina instável e infarto agudo do miocárdio, utilizando um ponto de corte para PCR us alta/normal em 3 mg/l. Os pacientes com angina instável apresentaram maiores concentrações séricas de PCR us do que os com angina estável, mais episódios isquêmicos e maior risco de óbito do que aqueles com PCR us baixa (4,8 ± 2,5/1,8 ± 2,4; p=0,02). Nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, níveis mais elevados de PCR us correlacionaram-se com maior extensão da área de necrose miocárdica^{44,45}.

Discussão

A relação entre o perfil lipídico e o risco de doenças cardiovasculares já foi bem demonstrada por meio de estudos clínicos e observacionais³²⁻³⁴. Esses estudos mostraram que a redução do colesterol e, mais especificamente, do LDL-C promoveu benefícios na prevenção da doença arterial coronariana e na redução de eventos coronarianos, tanto em prevenção primária (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS), como na prevenção secundária (4S, CARE, LIPID e HPS)^{13-17,35}.

Embora neste estudo os níveis séricos médios do colesterol total (192 mg/dl), do LDL-C (118 mg/dl), do HDL-C (46 mg/dl) e dos triglicérides (137 mg/dl) não sejam considerados elevados, chama-se a atenção para o fato de que 60,5% dos pacientes apresentavam alguma alteração dos níveis lipídicos (21,5% tinham aumento do colesterol total, 17% tinham hipertrigliceridemia, 11,5% tinham HDL-C baixo e 10,5% apresentavam dislipidemia



Em um estudo retrospectivo com 37 pacientes com infarto agudo do miocárdio, a PCR us ≥ 2 mg/l correlacionou-se com maior risco de ruptura miocárdica⁴⁶. Nos portadores de angina instável, a PCR us correlaciona-se com maior risco de eventos coronarianos (infarto agudo do miocárdio, necessidade de angioplastia ou de cirurgia de revascularização do miocárdio ou morte súbita)⁴⁷⁻⁴⁹.

Nosso estudo reforça os dados da literatura. A PCR us esteve significativamente associada com a maior incidência de eventos intra-hospitalares. Não houve diferença significativa entre os níveis de PCR us e a incidência de eventos pós-hospitalares.

Os níveis da PCR aumentam após infarto agudo do miocárdio, refletindo o grau de lesão tissular. Kushner e cols.⁵⁰ encontraram um pequeno aumento da PCR após infarto agudo do miocárdio, o dobro da média em 8 horas e um pico em 2-4 dias, retornando ao basal depois de 3-4 semanas. Na síndrome isquêmica aguda, a PCR pode aumentar modestamente⁵¹ e essa elevação parece ser restrita a pacientes com necrose tissular evidenciada por aumento nos níveis de troponina⁵². Uma medida isolada de PCR, após infarto, não é preditiva de futuros eventos⁵³, a menos que seja verificada logo após o início dos sintomas e antes da reação de fase aguda⁵⁴. A definição de níveis elevados de PCR us tem variado entre os diferentes estudos. Essas diferenças são devidas às características dos pacientes, incluindo idade, obesidade, uso de cigarro, extensão da DAC, diferenças regionais (prevalência de *C. pneumoniae* ou positividade para *cytomegalovirus*), uso de medicamentos que afetam os níveis de PCR (aspirina, estatinas, estrógenos)⁵⁵. Na classificação de risco para evento cardiovascular futuro, os níveis de PCR us têm sido considerados baixos, quando < 1 mg/l; moderados, quando entre 1 e 3 mg/l; e elevados, quando > 3 mg/dl. No nosso estudo, aproximadamente em 90% dos pacientes, a PCR us ficou entre 0,05 e 2,90 mg/l. Apesar de ser um reagente de fase aguda, a PCR apresenta uma variabilidade individual, similar à associada com o rastreamento do colesterol. Muitos investigadores têm recomendado duas medidas da PCR, com o menor valor, ou a média, sendo usada para determinar risco vascular, sendo essa uma prática consistente com a avaliação do colesterol²¹. No presente estudo, a PCR us foi avaliada dentro das primeiras 24 horas do início do quadro e somente por uma amostra.

O fibrinogênio, um reagente de fase aguda, desempenha um papel importante na adesão e agregação plaquetária. Os estudos ECAT (*European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study*)²⁷ e PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*)⁵⁶ demonstraram uma interação entre colesterol total, LDL-colesterol e fibrinogênio. No ECAT, a presença de níveis moderados e altos de fibrinogênio acentuaram o risco cardiovascular em indivíduos hipercolesterolêmicos, enquanto baixos níveis de fibrinogênio identificaram pacientes sob menor risco de eventos, mesmo na presença de concentrações elevadas de colesterol. No PROCAM, observou-se um risco maior de eventos em indivíduos com elevação de fibrinogênio e LDL-C. Becker e cols.²⁹ constataram que um nível de fibrinogênio no plasma > 300 mg/dl estava associado a um aumento de morte, infarto agudo do miocárdio e isquemia espontânea, em pacientes com angina e infarto sem supra desnívelamento de ST.

No nosso estudo não ocorreu diferença estatisticamente significativa com relação ao nível de fibrinogênio entre eventos e ausência de eventos, tanto intra como pós-hospitalares. A média de fibrinogênio encontrada na angina instável foi de 262 mg/dl, no infarto agudo do miocárdio foi de 245 mg/dl e no infarto sem

supradesnívelamento de ST foi de 262 mg/dl. Pacientes que apresentaram eventos intra-hospitalares tinham, em média, 242 mg/dl de fibrinogênio e pacientes com eventos pós-hospitalares 251 mg/dl de fibrinogênio.

No estudo realizado, 42% dos pacientes apresentaram a glicemia alterada (> 110 mg/dl) e somente 19% tinham o diagnóstico prévio de diabetes. Dos pacientes com glicemia alterada, 86% (72 pacientes) tiveram infarto como manifestação de síndrome isquêmica aguda. A média da glicemia encontrada para eventos intra-hospitalares foi de 157 mg/dl e para eventos pós-hospitalares foi de 143 mg/dl. A glicemia associou-se significativamente com eventos intra-hospitalares ($p=0,01$) e com mortalidade hospitalar ($p=0,002$). Entre os óbitos ocorridos na fase hospitalar, 70% dos pacientes tinham glicose aumentada.

Estudos epidemiológicos⁵⁷ mostram que indivíduos com diabetes mellitus têm aumento de 2 a 4 vezes do risco relativo de doença cardiovascular, quando comparados com indivíduos sem diabetes. Alguns estudos mostram que, em pacientes com diabetes, o risco de doença cardiovascular aumenta com o aumento da concentração de glicose no plasma. Pacientes com diabetes não controlada, com aumento da glicemia de jejum ou aumento da hemoglobina glicosilada, têm um risco aumentado de doença cardiovascular e mortalidade, quando comparados com indivíduos com bom controle glicêmico⁵⁸⁻⁶⁰. Haffner e cols.⁶¹ avaliaram a mortalidade cardiovascular por um período de oito anos em pacientes diabéticos e não diabéticos, com e sem infarto agudo do miocárdio prévio, concluindo que a mortalidade de um indivíduo diabético sem infarto prévio é igual à mortalidade de um indivíduo sem diabetes com infarto agudo do miocárdio prévio. Wahab e cols. avaliaram a glicose sanguínea como preditor independente de mortalidade no infarto agudo do miocárdio, na era trombolítica⁶², em 1.664 pacientes. Concluíram que a hiperglicemia está associada com pior evolução do infarto agudo do miocárdio mesmo entre pacientes sem diagnóstico prévio de diabetes e que a hiperglicemia conferiu maior risco, independente do índice de massa corporal ou de história de elevação da glicose, sugerindo que o *status* da mesma, por si só, pode contribuir para um desfecho adverso ou ser um marcador chave para tal. Vários estudos⁶³⁻⁶⁵ sugerem que a hiperglicemia, em pacientes não diabéticos, representa, na verdade, o diabetes não diagnosticado. Além disso, estudos sugerem um papel do estresse na elevação da glicose no infarto agudo do miocárdio, mas ainda não está claro se esta situação predispõe a uma pior evolução ou se é simplesmente um marcador de pior prognóstico. É possível que a hiperglicemia de estresse possa ser um marcador de extenso dano miocárdico⁶⁶. A hiperglicemia, tanto aguda quanto crônica, também está relacionada com comprometimento da função endotelial^{67,68}, liberação de catecolaminas, diminuição da sensibilidade à insulina⁶⁹ e diurese osmótica. Esta última leva a uma redução da contratilidade miocárdica⁷⁰.

No nosso estudo, a mortalidade hospitalar foi de 5% e a pós-hospitalar de 0,5% em 60 dias. Em regressão logística os preditores de mortalidade foram a idade, infarto agudo do miocárdio prévio, com e sem supra de ST e glicemia alterada.

Nossos dados reforçam a importância de diferenciar o papel do fator de risco para uma doença e o do fator preditor de eventos (fator prognóstico). Estudamos uma população com vários fatores de risco clássicos para doença coronariana como dislipidemia, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar positi-

va para cardiopatia isquêmica, mas esses fatores de risco não contribuíram para piorar o prognóstico deste grupo de pacientes. Todavia, a elevação de marcadores inflamatórios, como a PCR us, e metabólicos, como a glicemia, mostrou estar relacionada com uma maior incidência de eventos intra-hospitalares. Com relação à glicemia elevada, a contribuição estendeu-se para maior risco de mortalidade intra-hospitalar. Portanto, os fatores causais, não necessariamente, estão relacionados ao pior prognóstico da síndrome isquêmica aguda.

Concluindo, neste estudo, não foi encontrada associação entre o perfil lipídico e o fibrinogênio com a evolução intra e pós-hospitalar de pacientes com síndrome isquêmica aguda. A proteína C ultrasensível e a glicemia alterada estiveram associadas com a maior incidência de eventos intra-hospitalares, mas não se associaram significativamente com os eventos pós-hospitalares. Os preditores de mortalidade foram idade, infarto agudo do miocárdio prévio, infarto agudo do miocárdio com e sem supradesnívelamento de ST e glicemia alterada.

Referências

- Fuster V, Lewis A. Conner memorial lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:21.
- Lima VC. Síndromes isquêmicas agudas. *Arq Bras Cardiol* 1999;72:109-23.
- Rudel LL, Kesaniemi A. Low-density lipoprotein particle composition: what is the contribution to atherogenicity? *Curr Opin Lipidol* 2000;11:227-8.
- Miller GL, Miller NE. Plasma high-density lipoprotein concentration and the development of ischaemic heart disease. *Lancet* 1975;1:16-9.
- Assmann G, Schulte H. Role of triglycerides in coronary artery disease: lessons from the prospective cardiovascular munster study. *Am J Cardiol* 1992;70:10H-13H.
- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2-14.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
- Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990;1112-19.
- Wong ND, Wilson PWF, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991;115:687-93.
- Frost PH, Verter J, Miller D. Serum lipids and recurrent cardiac events. *Am Heart J* 1987;1356-64.
- Ulvénstam G, Bergstrand R, Johansson S, et al. Prognostic importance of cholesterol level after myocardial infarction. *Prev Med* 1984;13:355-66.
- Malach M, Quinley J, Imperato PJ, et al. Improving lipid evaluation and management in medicare patients hospitalized for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001;161:839-844.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of Coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *N Engl J Med* 1995;333:1301-07
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with Lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22
- The Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Move LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. The cholesterol and recurrent events trial (CARE). *N Engl J Med* 1996;335:1001-09.
- LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
- Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;69:313-24.
- Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, et al. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987;257:3233-40.
- Ridker PM. Clinical application of C-Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363.
- Idker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and risks of cardiovascular disease in apparently healthy man. *N Eng J Med* 1997;336:973-9.
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11 A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-24
- Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *Lancet* 1997;349:462-6.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JD, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1,042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-5.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. The European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study Group. *N Engl J Med* 1995;332:635.
- Annel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1987;113:1006-10.
- Becker RC, Cannon CP, Bovill EG et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:142-7.
- I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2000; 74(Supl II):1-46.
- III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Supl III):1-48.
- Sytrowski PA, Kannel WB, D'agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990;322:1635-40.
- Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;89:75-84.
- Keysa ED. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970;41 (suppl. I):1.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- Rosenson RS. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-40.
- Mainard F, Ozanne P, Madec Y. Variation in lipoproteins, hormones and blood glucose during the early acute phase of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 69:225-31.
- Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Castelli WP, Mcnamara PM, Dalen JE. Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:722-5.
- Jackson R, Scragg R, Marshall R et al. Changes in serum lipid concentrations during first 24 hours after myocardial infarction. *Br Med J* 1987;294:1588-9.
- Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39-49.
- Henkin Y, Crystal E, Goldberg Y et al. Usefulness of lipoprotein changes during acute coronary syndromes for predicting postdischarge lipoprotein level. *Am J Cardiol* 2002;89:7-11.
- Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by NMR spectroscopy. In: Rifai N, Warnick R, Dominiczak M, eds. Handbook of lipoprotein testing. Washington DC: AACC Press, 1997:497-508.
- Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 240-5.
- de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47(3):239-43.
- Pietilä KO, Harmoinen AP, Hermens WP et al. Serum C-reactive protein and infarct size in myocardial infarct patients with a closed versus an open infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy. *Eur Heart J* 1993;14:915-9.
- Ueda S, Ikeda U, Yamamoto K et al. C-reactive protein as a predictor of cardiac rupture after myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:857-60.
- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L (for The Frisc Study Group). Prognostic



- influence of increase fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4204-10.
48. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-6.
 49. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:168-72.
 50. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-42.
 51. Ferreiros ER, Boissinnet CP, Pizarro R et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999;100:1958-63.
 52. Benamer H, Steg PG, Benessiano J et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82:845-50.
 53. Zebrack JS, Anderson JL, Maycock CA, Home BD, Bair TL, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative(IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death or acute myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89(2):145-9.
 54. Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;83:1595-9.
 55. Le Jacq Communications. Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002;17(4):174-85.
 56. Heinrich J, Schulte H, Balleisen L, Assmann G, Van De Loo J. Predictive value of haemostatic variables in the Procarn Study. *J Thromb Haemostas* 1991;65:8.
 57. Kannel WB, Mcgee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1979;241:2035-8.
 58. Moss SE, Klein R, Klein Bek, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific-mortality in a diabetic population. *Arch Intern Med* 1994;154:2473-9.
 59. Andersson DKG, Svardssudd K. Long-term glycemetic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1534-43.
 60. Gerstein HC. Glucose: a continuous risk factor for cardiovascular disease. *Diabetic Med* 1997;14:S25-S31
 61. Haffner SM, Lehtos S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M. Mortality from Coronary Heart Disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
 62. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748-54.
 63. Sala J, Masia R, Gonzalez de Molina FJ et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:707-12.
 64. 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. *Circulation* 1999;99:2626-32.
 65. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-44.
 66. Tansey MJ, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986;2:326-31.
 67. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-701.
 68. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:576-74
 69. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H and the APRINT Study Group et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 1993;94:265-73.
 70. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue and sarcomere levels. *Circulation* 1996;94:683-9.