



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA  
NÃO ALCOÓLICA E DOENÇA  
ARTERIAL CORONARIANA:  
REVISÃO DE LITERATURA**

Marcos Vinicius Vilas Boas Carruego

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

C319 Carruego, Marcos Vinicius

Doença hepática gordurosa não alcoólica e doença arterial coronariana: revisão de literatura /Marcos Vinicius Vilas Boas Carruego. – Salvador, 2012.

182 f.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Helma Pinchemel Cotrim

Monografia (graduação) – Universidade Federal da Bahia.  
Faculdade de Medicina, 2012.

1. Fígado. 2. Artérias. 3. Medicina. I. Cotrim, Helma Pinchemel. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.36-002



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



# **DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO ALCOÓLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA: REVISÃO DE LITERATURA**

Marcos Vinicius Vilas Boas Carruego

Professor-orientador: Helma Pinchemel Cotrim

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

# **DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA: REVISÃO DE LITERATURA**

Marcos Vinicius Vilas Boas Carruego

Professor-orientador: Helma Pinchemel Cotrim

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

### Membros Titulares:

- Ana Thereza Gomes (C-Hupes)
- Jorge Carvalho Guedes (DEPMD,FMG)

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**  
Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil da Faculdade de Medicina da Bahia, com posterior homologação do registro final do conceito apto, pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Patologia e Medicina Legal da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

## INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

➤ Faculdade de Medicina da Bahia

## Resumo

A doença hepática gordurosa não alcoólica e a doença arterial coronária são duas das mais frequentes patologias no século XXI. Essas doenças apresentam mecanismos fisiopatológicos semelhantes como o baixo estado de inflamação crônica. Apresentam também fatores de risco semelhantes destacando-se a obesidade e a dislipidemia. Há clara relação entre a doença hepática não alcoólica e a doença arterial coronariana, contudo ainda não se sabe se essa relação decorre dos mecanismos e fatores de risco comuns ou se é uma relação de causa e consequência. Independentemente disso, todos os pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica devem ser investigados e tratados para doença arterial coronariana.

Palavras-chave: doença, hepática, arterial, coronariana, gordurosa.

## Abstract

The Nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease are two of the most frequent pathologies in the twenty-first century. These diseases have similar pathophysiological mechanisms such as the low state of chronic inflammation. They also have similar risk factors with emphasis on obesity and dyslipidemia. There is a clear relationship between nonalcoholic liver disease and coronary artery disease, however it is not known whether this relationship stems mechanisms and common risk factors or whether it is a relationship of cause and consequence. Regardless, all patients with nonalcoholic fatty liver disease should be investigated and treated for coronary artery disease.

Keywords: disease, hepatic artery, coronary, greasy

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>02</b>
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>03</b>
<b>3. DHGNA.....</b>	<b>03</b>
<b>4. DAC.....</b>	<b>09</b>
<b>5. RELAÇÃO ENTRE DHGNA E DAC.....</b>	<b>14</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>17</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>19</b>



## 1. INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) apresenta um amplo espectro que inclui esteatose, esteato-hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular. É considerada a causa mais comum de doença do fígado da atualidade. Estima-se que 20 a 30% da população adulta ocidental seja portadora de DHGNA (1, 2).

A Esteato-Hepatite (EHNA) apresenta características histológicas que se assemelham aquelas induzidas pelo álcool, mas que ocorrem em pacientes que não usam cronicamente bebidas alcoólicas (3,5). Na maior parte dos estudos foi definido que pacientes com ingestão acima de 20 gramas de álcool por dia seriam excluídos do diagnóstico.

A DHGNA é comum no ocidente com a prevalência alcançando 20 a 30% (4). Tem elevado potencial para causar sérios danos ao fígado, com elevadas taxas de morbi-mortalidade. A doença é considerada o componente hepático da síndrome metabólica (SM), caracterizada pela presença de obesidade, diabetes melitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão (5). A SM é um forte preditor de DHGNA (6).

Essa doença hepática ocorre em qualquer idade, incluindo crianças e adolescentes, sem predomínio de sexo, estando relacionada a diversos fatores de risco: obesidade, dislipidemia, diabetes melito, medicamentos, alguns tipos de cirurgia e exposição a produtos químicos (7). Como a DHGNA é intimamente relacionada com a SM, a sua associação com a Doença Arterial Coronariana (DAC) tem merecido atenção, e vem sendo discutida.

Na maior parte dos estudos DAC foi definida como uma estenose de no mínimo 50% em umas das principais artérias coronárias. Como a DAC vem sendo considerada uma das mais importantes causas de morte do paciente com DHGNA, consideramos de importância de uma revisão de literatura envolvendo trabalhos que pesquisaram a relação estas duas condições clínicas, e este é o objetivo desse trabalho.

## **2. MÉTODOS**

Foi realizado um levantamento bibliográfico, com busca de artigos através de busca eletrônica na base de dados bibliográficos MEDLINE/PUBMED, LILACS e SCIELO. Estabeleceu-se um conjunto de palavras-chave, que, combinadas entre si, poderiam abarcar o número máximo de pesquisas ligadas ao tema: Doença hepática gordurosa não-alcoólica, Doença arterial coronariana, tratamento, epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico, prognóstico, e seus respectivos termos na língua inglesa. A pesquisa foi realizada nos seguintes idiomas: inglês, português e espanhol. Ademais, também foi realizada uma pesquisa de artigos na internet. Foram utilizados 78 artigos.

## **3. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

### **3a- Conceito**

A cirrose hepática é diagnosticada há décadas em pacientes obesos, com alta frequência. Já a hepatite "alcoólica" até então, relatada em pessoas com aspectos histológicos de esteatose em associação com quadros necro-inflamatórios, mesmo nos casos em que o paciente negava o consumo crônico de álcool.

Outras observações, feitas posteriormente, apontaram mulheres obesas e/ou diabéticas como "alvos" de alterações hepáticas frequentes. Para esta condição, foram sugeridas diversas denominações. São elas: "hepatite gordurosa", "hepatite do diabético", "esteatonecrose", "hepatite pseudo-alcoólica" e "hepatitealcoólica-like".

Hoje, tanto a esteatose como a esteato-hepatite são consideradas parte de uma condição clínica ampla e multifatorial, cuja nomenclatura é Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) (7).

### **3b-Dados Epidemiológicos**

A DHGNA afeta de 14 a 23% da população mundial. Sua prevalência alcança de 70% a 90% em obesos e em diabéticos tipo 2 (8,9). EHNA, uma enfermidade apontada com uma das formas evolutivas da DHGNA potencial maior de evolução da DHGNA, tem prevalência que varia de 12 a 11% e depende do tipo da amostra, procedência dos pacientes e dos fatores de risco associados (7). Anormalidades nas transaminases hepáticas também podem ser causadas pela DHGNA. Há registros também de níveis altos de aminotransferases (AST/ALT) em pessoas que não apresentam nenhum sintoma e que não têm outras causas de doenças hepáticas.

É possível que a prevalência de DHGNA/EHNA esteja superestimada em alguns estudos, principalmente naqueles que não descartaram a hipótese de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Isso porque a esteatose hepática é encontrada em aproximadamente metade dos pacientes que contraíram infecção crônica pelo vírus C, notadamente quando relacionada ao genótipo 3, que tem sido associado à esteatose/esteato-hepatite (7). Na Bahia a sobrecarga de ferro hepático associado a NASH foi observada em 38% de 57 casos avaliados por biópsia hepática, entretanto não se observou correlação da sobrecarga de ferro hepático com fibrose (7). Outra característica da DHGNA é que ela é mais frequente em pessoas do sexo masculino idade de 50 +/- 13 e é geralmente assintomática. Além disso, a esteato-hepatite foi o diagnóstico mais encontrado nos pacientes biopsiados e a fibrose (grau 1-3) foi observada na maioria dos casos de DHGNA biopsiados(7).

### **3c- Fatores de Risco**

DHGNA é uma condição clínico-patológica relacionada à obesidade abdominal, diabetes melitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia. Dentre esses os principais fatores de risco são obesidade abdominal e dislipidemia. Todos esses fatores de risco já citados são considerados fatores de risco primários. Medicamentos como os antivirais (interferon e zidovudina), anti-inflamatórios não-hormonais e tetraciclinas, além de toxinas ambientais, cirurgias (derivação

biliodigestiva, by-pass gástrico e gastroplastia) e vírus da hepatite C são considerados fatores de risco secundários para DHGNA (7).

### **3d- Fisiopatologia**

O tecido adiposo subcutâneo é composto em sua maior parte por adipócitos pequenos e bem diferenciados que absorvem os ácidos graxos livres circulantes mediante a ação da insulina. São formados triglicerídeos e esses são estocados em gotículas de gorduras até que os ácidos graxos sejam requisitados no estado de jejum. O tecido adiposo também secreta adiponectina, que se opõe a lipogênese hepática e estimula a beta-oxidação de ácidos graxos, que protege o fígado dos danos da esteatose e da resistência à insulina (10). Uma teoria bem aceita é que a resistência à insulina tenha um papel fundamental na patogênese da DHGNA. DHGNA é intimamente relacionada à desordens metabólicas severas e a resistência à insulina é proposta como o fator que unifica DHGNA e desordens metabólicas (11). A resistência à insulina é uma condição que quantidades normais de insulina são insuficientes para produzir uma resposta normal do tecido adiposo, músculo e células hepáticas a esse hormônio. Além disso, a lipólise, que normalmente é inibida pela insulina, está superestimada num paciente com resistência à insulina conduzindo a um fluxo aumentado de ácidos graxos livres (12). Esses ácidos graxos livres plasmáticos derivados da lipólise têm sido mostrados como os maiores contribuintes do acúmulo de triglicerídeos no fígado observado da DHGNA (13). Elevadas taxas de ácidos graxos livres e lipoapoptoses são as características mais importantes da DHGNA. Apesar disso o mecanismo pelo qual ácidos graxos livres mediam a lipoapoptose ainda não é tão claro. Uma importante consequência da resistência à insulina no tecido adiposo é reduzir o efeito antilipolítico da insulina que por sua vez permite elevar a quantidade de ácidos graxos livres nos pacientes diabéticos e obesos. É aceito atualmente que baixos níveis de inflamação crônica associada à obesidade induzem resistência à insulina no fígado (14). Ácidos graxos livres liberados do tecido adiposo são capturados pelo fígado e pelas células musculares. No fígado, ácidos graxos livres induzem gliconeogênese e superprodução de VLDL (14). A

resistência à insulina no tecido muscular reduz o aporte de glicose enquanto que no fígado reduz o estoque de glicose, ambos os efeitos servem para aumentar a glicemia. Alto valores plasmáticos de insulina e glicose provocados pela resistência à insulina frequentemente conduzem à síndrome metabólica e à diabetes melitus tipo 2. A ativação do retículo endoplasmático pelo stress tem sido mostrada na maioria dos estudos de DHGNA em roedores e sua contribuição para a deposição de gordura tem sido recentemente documentada, com a lipogênese sendo o principal mecanismo metabólico afetado (14). Níveis altos crônicos de concentração de glicose e leptina induzem a secreção de IL-1B pelas ilhotas pancreáticas, um evento que provavelmente promove a disfunção e morte de células B. Como foi enfatizado previamente, o acúmulo de metabólitos lipídicos dentro dos tecidos não-adiposos podem induzir inflamação crônica por promover ativação e infiltração de macrófagos. Lipoproteínas glicadas e oxidadas, ácidos graxos livres, triacilgliceróis, diacilgliceróis e ceramidas induzem a disfunção celular através das suas propriedades pró-inflamatórias e pró-apoptóticas (14).

### **3e- Diagnóstico clínico, imagem e histológico**

A maioria dos pacientes não apresenta sintomas ou sinais clínicos de doença hepática no momento do diagnóstico, embora alguns pacientes se queixem de fadiga, empachamento ou desconforto abdominal. Hepatomegalia pode ser o único sinal do exame físico na maioria dos pacientes. A presença de elevação leve a moderada de transaminases é geralmente o mais comum, e frequentemente, a única anormalidade laboratorial achada nos pacientes com DHGNA. De fato, DHGNA pode preceder o desenvolvimento da síndrome metabólica. Nessa patogênese o papel das espécies reativas de oxigênio, citocinas inflamatórias e adipocinas estão presentes (3). O aumento do stress oxidativo, por sua vez, pode ter um papel na progressão da esteatose hepática para a esteatohepatite, fibrose e cirrose (15,16).

Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética tem uma boa acurácia em demonstrar esteatose hepática. Ultrassonografia é o exame mais comumente utilizado em demonstrar esteatose hepática (quando a

esteatose é de 30%, a sensibilidade é maior que 89% e especificidade maior que 90%) (17,18). Tomografia também pode ser usada para diagnóstico de DHGNA demonstrando pouca atenuação do parênquima hepático, com 82% de sensibilidade e 100% de especificidade para detectar esteatose acima de 30% (19). Ultrassonografia tem uma acurácia semelhante a da tomografia computadorizada para demonstrar esteatose hepática de 30% (4). ALT tem uma relação causal mais forte com DHGNA do que AST (20,21). O diagnóstico de DHGNA requer evidência de infiltração de gordura no fígado na ausência de ingestão excessiva de álcool e outras causas secundárias de doença crônica do fígado, como as hepatites virais, hepatites auto-imunes e drogas hepatotóxicas (3).

A biópsia hepática é o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de DHGNA, mas esse é um método invasivo e pode causar hemorragia (14).

Para a classificação da DHGNA (7) considerada para análise a esteatose, inflamação, balonização, corpúsculos de Mallory e fibrose, e é sub-dividida em quatro graus. Os graus III e IV representam a esteato-hepatite (NASH):

---

Grau I: esteatose hepática simples.

---

Grau II: esteatose hepática mais inflamação.

---

Grau III: esteatose hepática mais balonização celular.

---

Grau IV: esteatose hepática mais balonização mais corpúsculo de Mallory e/ou fibrose.

A Sociedade Brasileira de Patologia-SBP e de Sociedade Brasileira de Hepatologia-SBH têm sugerido e adotado a seguinte classificação histológica para a DHGNA:

- esteatose isolada
- esteato-hepatite (NASH):
  - esteatose (predominantemente macro-vacuolar) + balonização hepatocelular.

ou

- esteatose (predominantemente macro-vacuolar) + fibrose perissinusoidal, mais acentuada em zonas 3.

Estadiamento da esteato-hepatite:

- estágio 0: esteatose pura

- estágio 1: fibrose limitada às áreas perivenulares e/ou perissinusoidais (zonas 3)
- estágio 2: fibrose perivenular com septos.
- estágio 3: septos fibrosos unindo estruturas vasculares c/ esboço de nódulos
- estágio 4: cirrose

### **3f- Formas de tratamento e prognóstico**

Controle dos fatores de risco com medidas comportamentais como atividade física e dietas equilibradas são as indicações terapêuticas iniciais para pacientes com DHGNA em todo seu espectro.

Recomenda-se a modificação do estilo de vida como fator essencial para o sucesso dessa terapia (22,23). A dieta, independentemente de ser hipolipídica ou hipoglicídica, diminui os níveis de ALT, AST, colesterol total e triglicérides (24). Esses estudos mostram que, independentemente da dieta, a melhora dos fatores de risco da DHGNA depende da perda de peso per se. Um ensaio clínico randomizado, porém, mostrou que a prática de atividades físicas, independentemente da perda de peso, diminui o grau de esteatose hepática, além de reduzir também a resistência à insulina. Os exercícios de resistência fornecem uma alternativa aos exercícios aeróbicos, pois melhora a força muscular, o ganho de massa muscular, e auxilia o controle metabólico de forma segura e eficaz em populações vulneráveis, independente da perda de peso (25).

Algumas drogas têm sido utilizadas no tratamento da DHGNA, Entre elas estão as sensibilizadoras de insulina (pioglitazona, rosiglitazona e metformina), citoprotetoras (ácido ursodesoxicólico) e os antioxidantes (vitamina E, vitamina C, betaina, N-acetilcisteína) (7). Em diabéticos tipo 2 a pioglitazona combinada com exenatide está associada à uma maior redução de níveis plasmáticos de FGF21 bem como uma maior redução de esteatose hepática quando comparada à terapia com pioglitazona apenas (26). O tratamento com exenatide reduziu os triglicérides hepáticos e as proteínas FGF21 e potencializou a fosforilação AMPK, sugerindo uma melhoria da resistência hepática ao FGF21 (26). Pacientes com esteatose hepática simples tem um

prognóstico “hepático” relativamente bom com 1 a 2% de risco de desenvolver evidências clínicas de cirrose em 15 a 20 anos (25). Pacientes com esteato-hepatite não-alcoólica e fibrose podem progredir para cirrose com uma taxa de aproximadamente 12% em 8 anos (25). Uma vez que a cirrose se estabeleceu, os pacientes estão sujeitos a um alto risco de descompensação hepática e risco de morte derivado de uma causa hepática (25).

A cirurgia bariátrica também é uma alternativa de tratamento em pacientes obesos, e pode contribuir também no tratamento desse tipo de paciente.

## **4. DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

### **4a- Conceito**

A doença arterial coronariana (DAC) é caracterizada pelo estreitamento dos vasos que suprem o coração em decorrência do espessamento da camada interna da artéria devido ao acúmulo de placas.

A DAC foi definida pelos estudos que compõe essa revisão como uma estenose de pelo menos 50% em uma das principais artérias coronárias.

É uma doença que se evidenciou basicamente após a revolução industrial em que a estrutura da sociedade deixa de ser basicamente rural, condicionada a grandes esforços no trabalho e fisicamente ativa para se tornar uma população urbana com alto índice de sedentarismo.

### **4b-Dados Epidemiológicos**

Aterosclerose continua é a causa mais comum de morte em países do ocidente. A cardiopatia coronariana é a doença mais comum na sociedade americana atual. Mais de um milhão de indivíduos nos EUA sofrem um infarto ao ano e mais de meio milhão morrem anualmente. No Brasil são cerca de 300 a 350 mil infartos anuais. Aproximadamente 50% dos infartos agudos do miocárdio ocorrem em pessoas sem história conhecida de sintomatologia de



DAC (26). O risco cardiovascular falhou em identificar mais de 50% dos pacientes que desenvolveram doença cardiovascular. São especialmente notáveis esses eventos em pacientes com risco intermediário, no qual o manejo clínico se torna difícil. Mais de 500 mil mulheres morrem por ano nos Estados Unidos de DAC (27). Prevenção primária de doenças cardiovasculares é prioridade nos sistemas públicos de saúde países em desenvolvimento e países desenvolvidos. A estratégia fundamental consiste em identificar as pessoas com situação de alto risco em que medidas preventivas são efetivas e eficientes. Apesar disso, a especificidade e a sensibilidade desses riscos são modestas, o que significa que aproximadamente 50% dos pacientes que desenvolvem um evento cardiovascular e podem se beneficiar de medidas preventivas não são considerados de alto risco. Enquanto que 30% dos pacientes considerados de alto risco não se beneficiam realmente de medidas preventivas (28).

#### **4c- Fatores de Risco**

Aterosclerose de artéria coronária começa em jovens e se torna tipicamente sintomática depois da meia-idade com vários sinais clínicos incluindo a síndrome coronariana aguda (28,29). Baixos níveis de inflamação crônica,, estreitamente relacionados ao sobrepeso/obesidade, causam a resistência à insulina (RI). Esta interage com outros mecanismos complexos na hipercolesterolemia, fumo, hipertensão, hiperglicemia, comportamento tipo A, e fatores hemostáticos. Diferenças hereditárias em diversos aspectos, como a estrutura das lipoproteínas e associadas a seus receptores, metabolismo da homocisteína, e altos níveis de lipoproteínas, aumentam o risco de DAC (19).

A síndrome metabólica é um precursor bem estudado de DAC (30). Síndrome metabólica é uma constelação de desordens metabólicas comuns estreitamente relacionadas à DAC (24). Estudos prévios têm revelado uma estreita relação entre obesidade e fatores de risco para DAC (31). Os fatores de risco conhecidos para a gravidade da DAC são: idade, sexo masculino, história prévia de infarto do miocárdio, altos níveis de colesterol total, altos níveis de LDL.

A possível explicação para contribuição da idade para a presença e gravidade da DAC é o longo tempo de exposição dos fatores de risco e progressão da aterosclerose. Já a explicação para homens desenvolverem DAC mais que a mulher pode ser a estreita associação entre homens e resistência à insulina. Em adição disso, o estrógeno parece impedir o acúmulo de gordura visceral em mulheres (32).

Muitos estudos mostraram que DHGNA, idade, sexo masculino, infarto do miocárdio prévio, colesterol total e AST são fatores preditores independentes para a gravidade de DAC (33). Os fatores de risco clássicos para DAC são: idade, hipertensão, sedentarismo, fumo, dislipidemia, síndrome metabólica, dieta e diabetes melitus (34). As taxas de aterogênese dependem em larga escala dos níveis de exposição aos fatores de risco, incluindo uma história familiar positiva, hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes melitus e hipertensão (35).

#### **4d- Fisiopatologia ou patogênese**

A aterosclerose, etimologicamente falando, deriva do grego atero (caldo, pasta) e esclerose que corresponde a endurecimento. É uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas. O acúmulo de lípidos, células inflamatórias e elementos fibrosos, que se depositam na parede das artérias, são os responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas, e geralmente ocasionam a obstrução das mesmas. As lipoproteínas, principalmente as de baixa densidade (LDL-c) têm ocupado um papel de destaque na etiologia da doença aterosclerótica, ainda que, muitos indivíduos desenvolvam a doença cardiovascular na ausência de anormalidades no perfil das lipoproteínas (31). Embora qualquer artéria possa ser afetada, os principais alvos da doença são a aorta e as artérias coronárias e cerebrais, tendo como principais consequências o infarto do miocárdio, a isquemia cerebral e o aneurisma aórtico (34). A resposta inflamatória na aterogênese é mediada através de mudanças funcionais em células endotéliais (CEs), linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células dos músculo liso (34). A ativação

destas células desencadeia a elaboração e interação de um extenso espectro de citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lípidos e proliferação de células do músculo liso (35). Adicionalmente, a resposta inflamatória pode ser induzida pelo estresse oxidativo, principalmente à oxidação da LDL-c (35).

A disfunção das células endoteliais ocorre por mecanismos diversos, e tem como evento central a redução dos níveis de óxido nítrico. O óxido nítrico, na microcirculação, tem propriedades vasodilatadoras e inibe tanto a ativação plaquetária quanto à migração de células inflamatórias. Com a redução dos seus níveis, todas essas ações ficam comprometidas. Paralelamente, ocorre um aumento de substâncias vasoconstrictoras, como a endotelina-1 e a angiotensina-II, bem como um aumento de radicais livres de oxigênio (36).

As síndromes coronarianas agudas ocorrem em consequência de um enfraquecimento focal da placa de ateroma, que sofre ruptura e subsequente trombose (37). As placas suscetíveis à ruptura são aquelas com menor espessura da capa fibrosa e maior quantidade de lípidos — as placas ditas instáveis, que são justamente o tipo mais freqüente em diabéticos (38). Estima-se que o diabetes melitus eleve o risco em especial o da doença arterial coronariana (DAC), em duas a quatro vezes (39), sendo o terceiro fator de risco mais importante na sua gênese (40).

Na síndrome coronariana aguda ocorre um aumento da expressão de receptores de adesão de células inflamatórias (41), que leva a um aumento do número de linfócitos T e monócitos nas placas de ateroma. Os linfócitos T estimulam a produção local de citocinas e metaloproteinases, que determinam uma diminuição na síntese dos componentes da capa fibrosa — um dos fatores que levam uma placa a se tornar instável. Já os monócitos, no espaço sub-endotelial, tornam-se macrófagos que irão ingerir partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, gerando as células espumosas, que determinam o conteúdo de lípidos da placa — outro fator determinante do grau de instabilidade (42). As células espumosas irão, ainda, sintetizar interleucinas que estimulam a aderência de mais células inflamatórias, gerando um círculo vicioso aterogênico (42). As células musculares lisas são estimuladas a sofrer apoptose, o que resulta em menor síntese de colágeno, levando ao enfraquecimento da capa fibrosa (42). Trombose sobre uma placa de ateroma

no território das artérias coronárias é o processo fisiopatológico subjacente a uma síndrome coronariana aguda.

#### **4e- Diagnóstico**

As manifestações clínicas da DAC são em geral: angina no peito, infarto agudo do miocárdio e morte súbita.

A trombose formada pode levar a uma oclusão do vaso que varia entre subtotal e total, determinando um quadro clínico que se apresenta entre a angina instável, infarto agudo do miocárdio (com e sem supradesnivelamento do segmento ST), e a morte súbita (39).

É sabido que a dor precordial em mulheres é menos associada a eventos coronarianos que a dor precordial em homens (43) e o instrumento mais importante para investigar essa dor ainda é a angiografia coronariana (43).

Os métodos diagnósticos mais utilizados para diagnosticar DAC são: tomografia computadorizada com escore de cálcio, angiografia, SPECT, PET, ecocardiografia de stress, eletrocardiografia de descanso e teste de esforço (44). Ultrassom de carótida, ressonância magnética e teste de funcionalidade do endotélio tiveram vantagens sobre outras técnicas invasivas para detectar aterosclerose nos estágios iniciais (45). Entre as técnicas invasivas a ultrassom intravascular não apenas visualiza o lúmen coronariano, como a angiografia, mas também analisa as características da parede das coronárias.

#### **4f- Formas de tratamento**

Ensaio clínicos randomizados têm mostrado com consistência que inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (estatinas) reduzem as taxas de eventos cardiovasculares (46,47). Isso ocorre porque as estatinas tem o poder de reduzir os níveis de LDL e podem diminuir o desenvolvimento da aterosclerose e em alguns pacientes até regredir essa doença (48,49,50,51).

Ultimamente tem crescido a ênfase em baixar os níveis de LDL com estatinas, sendo esse o principal objetivo da terapia (52,53). As estatinas

disponíveis diferem consideravelmente no seu poder de reduzir os níveis de lipídios aterogênicos e aumentar os níveis de HDL. Atorvastatina e rosuvastatina são as estatinas mais efetivas em baixar os níveis de LDL alcançando reduções de 50% para a atorvastatina e excedendo os 50% para a rosuvastatina (54,55). Comparações diretas têm mostrados maiores reduções de LDL e níveis maiores de HDL com rosuvastatina (54,56), mas as consequências clínicas dessas diferenças parecer permanecem obscuras. Embora alguns estudos comparem o decréscimo de LDL entre diferentes estatinas, não há ensaios clínicos randomizados que comparem seus efeitos na progressão da doença e em taxas de eventos cardiovasculares. O uso da ultrassonografia intravascular em ensaios clínicos permitiu a avaliação dos efeitos das terapias antiateroscleróticas no curso da DAC (49,51,57,58). Uma meta-análise dos resultados dos ensaios sugeriram que o efeito combinado das estatinas – diminuindo os níveis de LDL e aumentando os níveis de HDL – lentifica o progresso da formação de placas nas artérias coronárias (55,56). Foi comparada a dose máxima da rosuvastatina e da atorvastatina para determinar se há diferenças tangíveis em seus efeitos e, apesar de a rosuvastatina estar associada a menores níveis de LDL e maiores níveis de HDL, não houve diferença entre as duas quanto à progressão da doença (59).

## **5. RELAÇÃO ENTRE DHGNA E DAC**

Na revisão da literatura que realizamos, observamos que ainda são poucos os estudos que avaliaram a relação entre DHGNA E DAC, embora essas duas doenças estejam associadas à obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica (62).

A inflamação é o mecanismo comum entre obesidade, síndrome metabólica, DHGNA e DAC (63). DHGNA é caracterizada por baixos níveis de inflamação. Isso pode sugerir um possível mecanismo biológico pelo qual a DHGNA pode induzir a aterosclerose além de ser o fator causal do avanço da doença hepática. É também sabido que há uma crescente reposta inflamatória em

pacientes com síndrome metabólica, e que essa resposta inflamatória foi mostrada mais proeminente em pacientes com DHGNA (64). Tem sido demonstrado que há uma relação significativa entre DAC e inflamação (65), e esta observação sugere que a DHGNA e a DAC podem apresentar estreitas relações.

A ativação de metabólitos provenientes de lipídios mais a modulação realizada pela sinalização lipídica representa um mecanismo patogênico comum subjacente a lipotoxicidade na aterosclerose, resistência à insulina relacionada à obesidade e doenças inflamatórias relacionadas à síndrome metabólica assim como a DHGNA e doença renal crônica (13). Possivelmente os mecanismos moleculares são o aumento do stress oxidativo, inflamação subclínica, níveis anormais de adipocinas, disfunção endotelial e dislipidemia (66).

Após a análise de eventos fisiopatológicos que associem DHGNA e DAC, faz-se necessário avaliar os resultados dos estudos experimentais para que se possa estabelecer qual tipo e intensidade da relação entre essas duas doenças. Diversos estudos indicaram que DHGNA pode ser um marcador mediador precoce de aterosclerose (67). Além disso, taxas de DHGNA foram significativamente maiores em pacientes com aterosclerose de média a severa (68). A prevalência de pacientes com lesões remodeladoras ou placas ateroscleróticas de núcleo lipídico foi significativamente maior em pacientes com DHGNA comparados com aqueles sem DHGNA. Após ajustar os potenciais fatores de risco de lesões remodeladoras das artérias coronárias incluindo, sexo, idade, consumo de álcool, fumo, IMC, hipertensão, intolerância a glicose, diabetes melitus e dislipidemia, ficou demonstrado que DHGNA é um fator de risco independente para DAC. Esses achados sugerem que muitos pacientes com DHGNA assintomática podem ter placas vulneráveis nas artérias coronárias (3).

Alguns estudos também demonstram forte associação entre DHGNA e aterosclerose da artéria carótida que foi livre dos outros fatores de risco para aterosclerose (69). Esse resultado pode dar margem a ampliar o raciocínio de que se há aterosclerose em artérias carótidas na DHGNA provavelmente haverá aterosclerose em artérias coronárias também.

É importante analisar também o papel da síndrome metabólica na DAC. Esta síndrome ou seus componentes são fatores de risco conhecidos e bem estudado para DAC. O risco de DAC em pacientes com DHGNA pode estar associado a SM, embora a DHGNA já possa ser considerada também um fator de risco para esta doença do coração (70). Em estudos realizados em pacientes com DHGNA e SM observou-se que a DHGNA e não síndrome metabólica possui uma relação independente com eventos cardiovasculares (71).

Por outro lado, paciente com DAC mais grave estão mais propensos a ter DHGNA. DHGNA é um forte preditivo de DAC e possui um papel central no risco cardiovascular da síndrome metabólica (72).

A relação de DHGNA com DAC e sua gravidade, depois do ajuste dos fatores de risco em comum entre essas duas patologias, parece ser influenciada por alguns fatores independentes da presença e gravidade. Entre eles: gênero masculino, hipertensão, fumo, diabetes melitus e dislipidemia. Após o ajuste desses fatores DHGNA continua sendo um fator de risco independente para DAC (73).

GGT e AST tiveram efeito independente na presença de DAC enquanto ALT não obteve os mesmos resultados. Taxas de esteatose hepática e níveis de AST e GGT foram significativamente maiores em pacientes com DAC do que naqueles sem DAC (73). Tem sido relatado que os níveis de GGT podem aumentar na DAC e que seu aumento é um importante indicador para avaliar o prognóstico (74). É concebível que pacientes com DHGNA podem ter um risco maior de DAC do que aqueles sem essa condição (3). Existe também uma relação entre a presença de DHGNA e a gravidade da DAC (75). A presença de DHGNA é associada com DAC grave requerendo que pacientes com síndrome metabólica sejam investigados para presença de DHGNA e aqueles com DHGNA sejam acompanhados para que possa ser detectada e avaliada DAC (75). Foi mostrado também que a mortalidade cardiovascular é maior em pacientes com o diagnóstico de DHGNA (76). Além disso, DHGNA foi descrita como um preditivo de doença de múltiplas artérias e pacientes com DAC mais grave estão mais propensos a ter DHGNA (76).

. Em pacientes obesos, aqueles que possuem DHGNA tem um maior risco de DAC (73). Além disso, DHGNA é associada a um aumento do risco de

futuros eventos cardiovasculares entre os indivíduos com Diabetes Melitus tipo 2 (77), independente dos fatores de risco clássicos e da presença de síndrome metabólica (78). Com isso a DHGNA além de ter sido mostrada como fator de risco independente para DAC é também um agravante quando outros fatores de risco estão presentes.

Nosso grupo de pesquisas em Esteato- Hepatite Não Alcoólica, através de um projeto de investigação (dados ainda não publicados) avaliou a frequência de DHGNA em 255 pacientes submetidos a cine-angiocoronariografia (CATE). Os resultados mostraram que 63, 5% dos pacientes apresentavam DAC e 42, 2% DHGNA. DHGNA foi diagnosticada em 43,9% dos pacientes com DAC, e nesses DAC se associa a diabetes, sobrepeso ou obesidade, resistência à insulina e níveis elevados de triglicérides ( $P < 0.05$ ).

Esses dados mostram que também em nosso meio a importância da associação da DHGNA e DAC é relevante. Observada em 41,6%(25/60) dos casos dos quais 28% eram diabéticos, desses, 68% dislipidêmicos, 80% hipertensos, e 88% apresentavam sobrepeso e/ou obesidade, sendo que 60% apresentavam obesidade central. RI foi observada em 48% desses casos

Conclusões: a) a) foi elevada a frequência de DHGNA (43,1%) e de doença coronariana (DAC) 58,8% em na amostra estudada; b) foi relevante a associação DAC e DHGNA (41,6%); b) foi freqüente a presença de fatores de risco comuns para DHGNA e DAC; c) o estudo mostra a importância de se avaliar a correlação entre a DGHNA com a gravidade da DAC na cineo-angiocoronariografia para melhor entendimento dessa correlação e melhor orientação dos pacientes.

## 6. CONCLUSÕES

- A DHGNA e DAC são doenças de elevada prevalência mundial, principalmente em países ocidentais.
- A síndrome metabólica é fator de risco para DAC. Sendo assim, se DHGNA é considerada o componente hepático da síndrome, pode-se hipotetizar a associação entre DHGNA e DAC.



- Esta revisão mostrou que DHGNA é fator de risco independente para DAC. Além disso, a DHGNA está relacionada também a gravidade e extensão da DAC.

- Entre os pacientes com síndrome metabólica aqueles que apresentavam DHGNA tiveram mais DAC que aqueles sem DHGNA. Não está muito claro, porém, se DHGNA causa de fato DAC ou se essa relação entre essas duas patologias é decorrente dos fatores de risco em comum.

- A DHGNA pode ser considerada um indicador precoce de DAC e, portanto o objetivo do tratamento da DHGNA tem que ser não somente a doença hepática, mas também os fatores de risco para aterosclerose. Estes devem ser diagnosticados e tratados agressivamente, já que pacientes com DHGNA têm mais eventos cardiovasculares, eventos mais graves e morrem mais de doença cardiovascular do que de doença hepática.

- Elaborando agora um raciocínio contrário, todos os pacientes que apresentam DAC devem ser investigados para DHGNA, independentemente da gravidade da DAC:

- Recomenda-se também que pacientes com obesidade abdominal e/ou diabéticos sejam investigados para DHGNA, pois em pacientes obesos e/ou diabéticos, aqueles que apresentam DHGNA tem maior risco de DAC. Decisões que implicam milhares de pessoas e podem determinar a indicação do tratamento para fatores de risco de DAC em pacientes com DHGNA são tomadas todos os dias em centro de atenção primária. Essas decisões são baseadas na maioria dos resultados e estimativas sobre probabilidades e desenvolvimento de doença arterial coronariana. A melhoria dessas previsões nos países terá impacto imediato na clínica e no bem estar do paciente além de um efeito na saúde pública em curto prazo. Essa eficiência e o melhor uso dos recursos vão beneficiar as políticas públicas de saúde imediatamente.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clark J, Brancati F, Diehl A. The prevalence and etiology of elevated aminotransferases levels in the United States. *Am.J.Gastroenterol.* 2003; 98(5):960-967.
2. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; (6) Suppl 251S- 209S.
3. Evaluation of vulnerable coronary plaque and non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT).
4. Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Calcification
5. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease
6. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-778

## 7. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

8. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-9.

9. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, Kim DJ, Kim SK, Ahn CW, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med* 2004 25; 164: 2169-75
10. Cheung O, Sanyal AJ. Abnormalities of lipid metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2008;28:351–359.
11. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120:1183–1192
12. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1343–1351
13. JNKs, insulin resistance and inflammation: A possible link between NAFLD and coronary artery disease
14. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
15. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120:1183-92.
16. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol.* 1991;43:26–31.

- 17.. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis.* 2002;34: 516–522.
- 18.. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123:745–750.
19. Adibi P, Sadeghi M, Mahsa M, Rozati G, Mohseni M. Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level. *Liver International.* 2007;27:895–900.
20. Charlton M, Sreekumar R, Rasmussen D, Lindor K, Nair KS. Apolipoprotein synthesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2002;35:898–904.
21. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity.
22. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007;56:1760–9.
23. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med* 2006;6:19–25.
24. Decrease of aminotransferase levels in obese women is ( ) related to body weight reduction, irrespective of type of diet
25. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss.

26. Systematic Review of Guidelines on Imaging of Asymptomatic Coronary Artery Disease.
27. Coronary artery disease in women: a review on prevention, pathophysiology, diagnosis, and treatment.
28. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: Evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705-10.
29. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421
30. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-1250
31. Rubinshtein R, David A, Jaffe R, Shahla J, Lewis BS. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1277-80.
32. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaite R, Duqan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 604-610.

33. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Duncan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 604-610.
34. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity
35. Improving intermediate Risk management
36. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis — Epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002;287:2570-81.
37. Bartnik M, Malmberg K, Rydén L. Management of patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:144-54.
38. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-4.
39. Haffner SM, Lehto S, Rönkä T, Pyörälä K, Laakso 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(4):229-34.
40. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction

in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.

41. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:101–107. doi: 10.5551/jat.13.101.
42. Carter AM. Inflammation, thrombosis and acute coronary syndromes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:113-21.
43. Kennedy et al 1982; Diamond et al 1983; Merz et al 1999.
44. Systematic Review of Guidelines on Imaging of Asymptomatic Coronary Artery Disease.
45. Coronary artery disease in women: a review on prevention, pathophysiology, diagnosis, and treatment.
46. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.

47. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
48. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
49. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
50. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
51. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556-1565
52. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239[Erratum, *Circulation* 2004;110:763.]



53. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
54. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
55. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
56. Barter PJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER database. *J Lipid Res* 2010;51:1546-1553.
57. Nicholls SJ, Sipahi I, Schoenhagen P, Crowe T, Tuzcu EM, Nissen SE. Application of intravascular ultrasound in anti-atherosclerotic drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:485-492
58. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with

- type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1561-1573
59. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675-1682.
60. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499-508.
61. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease
62. Relevance of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in individuals undergoing coronary angiography
63. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, Tarantino M, Scopacasa F, Vecchione R. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:504–511.
64. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:193-7.

65. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Magosaki N, Mix M, Prior JO, et al. Chronic inflammation and impaired coronary vasoreactivity in patients with coronary risk factors. *Circulation* 2004;110:1069-75
66. Santoliquido A, Di Campli C, Miele L, Gabrieli ML, Forgione A, Zocco MA, Lupascu A, Di Giorgio A, Flore R, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Tondi P, Grieco A. Hepatic steatosis and vascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9: 269-271.
67. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007.
68. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography.
69. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. A case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1045–1050. 15  
Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1848–1853.)
70. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takada J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1579– 1584
71. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease.
72. Relevance of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in individuals undergoing coronary angiography.

73. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography.
74. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H. Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7
75. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome.
76. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9
77. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:3541-6.
78. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-50.