

## Níveis de Sirtuína 1, 3 e 6 em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio

### Serum Sirtuin 1, 3 and 6 Levels in Acute Myocardial Infarction Patients

Emrullah Kızıltunc,<sup>1</sup> Arzu Kösem,<sup>2</sup> Can Özkan,<sup>1</sup> Burcu Uğurlu Ilgın,<sup>3</sup> Harun Kundi,<sup>1,4</sup> Mustafa Çetin,<sup>1</sup> Ender Ornek<sup>1</sup>

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Cardiology,<sup>1</sup> Ankara – Turquia

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Medical Biochemistry,<sup>2</sup> Ankara – Turquia

TC Sağlık Bakanlığı Gazi Mustafa Kemal Devlet Hastanesi – Cardiology,<sup>3</sup> Ankara – Turquia

Beth Israel Deaconess Medical Center – Cardiology,<sup>4</sup> Boston, Massachusetts – EUA

### Resumo

**Fundamento:** As sirtuínas podem atuar em muitos processos celulares, como a apoptose, reparo de DNA e metabolismo de lipídios e de glicose. Estudos experimentais sugeriram que alguns tipos de sirtuínas possam ter efeitos protetores contra disfunção endotelial, aterosclerose, hipertrofia cardíaca e lesão decorrente de reperfusão. Dados sobre as sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) são escassos.

**Objetivos:** Avaliar as mudanças temporais dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 entre pacientes com IAM e indivíduos controles; investigar a associação entre os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 e marcadores prognósticos de IAM.

**Métodos:** Quarenta pacientes com IAM e 40 pacientes com artérias coronárias normais foram incluídos. Foram avaliados fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), concentrações séricas de pró-BNP, proteína C-reativa, sirtuína 1, sirtuína 3 e de sirtuína 6. Pico de troponina T, escore GRACE, concentrações de sirtuínas no primeiro e no segundo dia foram registrados dos pacientes com IAM. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM foram similares aos de pacientes com coronária normal. Não foram observadas mudanças temporais nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 no curso do IAM. Nenhuma correlação evidente foi observada dos níveis de sirtuína com os seguintes parâmetros: pró-BNP, proteína C-reativa, pico de troponina e FEVE. Níveis basais de sirtuína 1 e 6 apresentaram correlação positiva com a duração da reperfusão. Os níveis basais de sirtuína 3 correlacionaram-se negativamente com o escore GRACE.

**Conclusão:** Os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM foram similares aos de pacientes com artérias coronárias normais. Este estudo não apresenta evidência de possíveis efeitos protetores da sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):33-39)

**Palavras-chave:** Sirtuínas/efeitos dos fármacos; Aterosclerose; Metabolismo de Lipídeos; Endotélio/disfunção; Cardiomegalia; Senescência Celular; Carcinogênese.

### Abstract

**Background:** Sirtuins may act in many cellular processes like apoptosis, DNA repair and lipid/glucose metabolism. Experimental studies suggested some sirtuin types may have protective effects against endothelial dysfunction, atherosclerosis, cardiac hypertrophy and reperfusion injury. Data about sirtuins in acute myocardial infarction (AMI) patients are scarce.

**Objectives:** To investigate temporal changes of serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients; to compare the serum sirtuin 1,3 and 6 levels between AMI patients and control subjects; and to investigate the association of serum sirtuin 1,3 and 6 levels with prognostic markers of AMI.

**Methods:** Forty patients with AMI and 40 patients with normal coronary arteries were included. Left ventricular ejection fraction (LVEF), serum proBNP, CRP, sirtuin 1, sirtuin 3 and sirtuin 6 levels were processed. Peak troponin T levels, GRACE score, first day / second day sirtuin levels were recorded of AMI patients. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients were similar to those in normal coronary patients. No temporal change in serum sirtuin 1,3 and 6 levels were found in AMI course. No correlation was evident between the sirtuin levels and the following parameters: proBNP, CRP, peak troponin and LVEF. Baseline sirtuin 1 and 6 levels were positively correlated with reperfusion duration. Baseline sirtuin 3 levels were negatively correlated with GRACE score.

**Conclusion:** Serum sirtuin 1,3 and 6 levels in AMI patients were similar to those in normal coronary patients. This study does not represent evidence of the possible protective effects of sirtuin 1, 3 and 6 in AMI patients. (Arq Bras Cardiol. 2019; 113(1):33-39)

**Keywords:** Sirtuins/drug effects; Atherosclerosis; Lipid Metabolism; Endothelium/dysfunction; Cardiomegaly; Cellular Senescence; Carcinogenesis

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

Correspondência: Emrullah Kızıltunc •

TC Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Cardiology

Talatpaşa Bulvarı, N° 44, Altındağ, Ankara 06100 – Turquia

E-mail: e.kiziltunc@gmail.com

Artigo recebido em 21/08/2018, revisado em 25/10/2018, aceito em 01/11/2018

DOI: 10.5935/abc.20190114

## Introdução

As sirtuínas são uma classe de enzimas dependentes de Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo (NAD), composta de sete proteínas, as Sirt 1-7.<sup>1</sup> A função mais conhecida das sirtuínas é a de deacetilação, mas essas enzimas também podem atuar como mono-ADP ribosiltransferase, lipoamidase, demalonilase e desucinilase.<sup>2,3</sup> As sirtuínas estão envolvidas em vários processos biológicos como apoptose, sobrevivência celular, reparo de DNA/envelhecimento celular e metabolismo de lipídio/glicose.<sup>4</sup> Informações acerca do papel das sirtuínas na carcinogênese, envelhecimento e inflamação também são crescentes.<sup>4,5</sup> Além disso, existem evidências de que níveis circulantes de sirtuínas estejam associados com fragilidade, redução de massa de gordura e diabetes mellitus.<sup>6-8</sup> Avanços também tem ocorrido no conhecimento atual sobre as funções das sirtuínas no sistema cardiovascular na saúde e na doença. Estudos experimentais recentes mostraram o possível papel das sirtuínas em várias doenças cardiovasculares como hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, disfunção endotelial e aterosclerose.<sup>9,10</sup>

A sobrevivência de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) melhorou significativamente com o avanço de terapias a base de cateter e o aumento do número de unidades coronarianas disponíveis; porém, causou aumento na população de pacientes com insuficiência cardíaca.<sup>11</sup> A redução do tamanho do infarto é crucial para diminuir a probabilidade de ocorrência de insuficiência cardíaca clínica e melhorar o prognóstico de pacientes com IAM. A reperfusão precoce e a redução do dano decorrente da reperfusão são abordagens básicas para diminuir o tamanho do infarto. No entanto, existem muitas variáveis determinantes do tamanho do infarto, e pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares subjacentes. Inflamação, trombogênicidade, e estresse oxidativo podem afetar não só o tamanho e o prognóstico do infarto.<sup>12-14</sup> Estudos experimentais revelaram que a sirtuína 1, 3 e 6 têm efeitos benéficos no combate à aterosclerose, à dislipidemia, ao estresse oxidativo, à disfunção endotelial e à inflamação. Ainda, é possível que a sirtuína 1 e a sirtuína 3 atuem via cardioprotetoras no IAM.<sup>9</sup> Assim, os níveis séricos de sirtuína podem estar associados com menor tamanho do infarto do miocárdio e marcadores de um bom prognóstico em pacientes com IAM. Em nosso conhecimento, não existem dados publicados na língua inglesa sobre a associação dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 com marcadores prognósticos de pacientes com IAM. O objetivo deste estudo piloto foi investigar mudanças temporais nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM, avaliar se os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM são diferentes de indivíduos controles e avaliar a associação entre os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 e marcadores prognósticos de pacientes com IAM, tais como valor de pico de troponina sérica, níveis séricos de pró-BNP, escore GRACE e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pós-IAM.

## Métodos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e todos os participantes assinaram o termo de consentimento. Foram incluídos neste estudo transversal pacientes com IAM com elevação do segmento ST (STEMI)

e pacientes com artérias coronárias normais entre junho de 2017 e novembro de 2017. Os pacientes com STEMI foram diagnosticados segundo a terceira definição de IAM.<sup>15</sup> Foi realizada uma primeira intervenção coronária percutânea, na qual todos os pacientes com STEMI receberam terapia mediada por fio guia. Foram calculados escore de risco GRACE<sup>16</sup> e escore de risco TIMI<sup>17</sup> dos pacientes com IAM. O tempo entre o início dos sintomas e a reperfusão, local do infarto no eletrocardiograma e presença de angina pectoris pré-infarto foram registrados. Os níveis séricos de lipídios, resultados de testes de função renal e hepática, resultados de hemograma, glicose de jejum e pico de troponina sérica também foram registrados. Os níveis de proteína C-reativa e de pró-BNP foram medidos no primeiro dia de ataque isquêmico nos pacientes com IAM. As amostras venosas foram obtidas na admissão, 24h e 48h do infarto para dosagem de sirtuína 1, 3 e 6, a fim de se avaliar se houve alguma mudança temporal em seus níveis após o infarto. Níveis séricos de lipídios, resultados de testes de função renal e hepática, hemograma, e glicose de jejum foram obtidos do laboratório local, e as amostras de sangue para dosagem de proteína C-reativa, pró-BNP e sirtuína foram obtidas após angiografia coronária em pacientes com artéria coronária normal. Ecocardiografia transtorácica foi realizada, e a FEVE, diâmetro diastólico final, e espessura da parede posterior e do septo foram registrados em todos os pacientes. Para a determinação dos níveis de sirtuína, todas as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm por 10 minutos, os soros separados e congelados a -80 °C. As concentrações de sirtuína 1, 3 e 6 foram medidas simultaneamente utilizando-se kits de ELISA para sirtuína humana (YL Biotech, Shanghai, PRC).

Os critérios de exclusão foram: pacientes com história de IAM, doença arterial coronariana estável, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca ou doença de válvula cardíaca, pacientes com doença maligna, infecção ativa, doença inflamatória crônica, doença renal ou hepática.

## Análise estatística

As análises foram realizadas pelo programa SPSS 18.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL). Para as variáveis contínuas, a normalidade da distribuição foi testada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os resultados das variáveis com distribuição normal foram apresentados em média e desvio padrão, e os resultados das variáveis com distribuição não normal em mediana e intervalo interquartil (25-75). As comparações das variáveis contínuas foram realizadas pelo teste *t* para amostras independentes ou pelo teste de Mann-Whitney, de acordo com o padrão de distribuição. As comparações das variáveis categóricas foram realizadas pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher. Ao avaliar a associação entre sirtuínas e marcadores prognósticos de IAM, os coeficientes de correlação e sua significância foram calculados pelo teste de Spearman. Em pacientes com IAM, níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 foram determinados na admissão, e no primeiro e no segundo dia do infarto. O teste de Friedman foi conduzido para testar se houve uma mudança temporal significativa nos níveis séricos de sirtuína nos pacientes com IAM. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## Resultados

Quarenta pacientes consecutivos com STEMI e 40 pacientes consecutivos controles com artérias coronárias normais foram incluídos no estudo. As características clínicas e laboratoriais basais dos participantes são apresentadas na Tabela 1. A contagem de leucócitos e de neutrófilos, níveis séricos de creatinina, proteína C-reativa, valores de pró-BNP e índice de massa do ventrículo esquerdo foram significativamente maiores no grupo com IAM que no grupo controle. O grupo controle foi composto por um maior número de pacientes do sexo feminino e um menor número de fumantes. A média de contagem de plaquetas e a média da FEVE foram significativamente menores no grupo IAM que nos controles. Não foi observada mudança temporal significativa nos níveis séricos de sirtuína nos pacientes com IAM (Figura 1).

As características clínicas e laboratoriais do IAM são apresentadas na Tabela 2. Quinze pacientes apresentaram angina pectoris pré-infarto antes do insulto isquêmico. A média de pico de troponina foi de 41,6 ng/L em pacientes sem angina pré-infarto e de 28,2 ng/L em pacientes com angina pré-infarto ( $p = 0,202$ ). Os níveis basais de sirtuína 1, 3 e 6 foram similares nos pacientes com e sem angina pré-infarto. Nenhuma correlação foi evidente entre os níveis séricos basais de sirtuína e os seguintes parâmetros: níveis de proteína C-reativa, pico de troponina T, níveis de pró-BNP, e FEVE. Os níveis basais de sirtuína 1 e 6 apresentaram correlação positiva com a duração da reperfusão. Por outro lado, os níveis basais de sirtuína 3 apresentaram correlação negativa com o escore GRACE (Tabela 3).

## Discussão

Neste estudo piloto, nós avaliamos os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 nos pacientes com IAM e pacientes com artérias coronárias normais. Observamos que as medianas das concentrações de sirtuína não apresentaram mudança temporal significativa no curso do IAM. Não houve correlação entre os níveis de sirtuína e os marcadores prognósticos de IAM, como pico de troponina, pró-BNP, proteína C-reativa e FEVE. Além disso, observamos uma correlação negativa significativa entre os níveis de sirtuína 3 e o escore GRACE.

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morte em todo o mundo.<sup>18</sup> Avanços na prevenção primária e secundária têm ocorrido na tentativa de diminuir a carga dessa doença devastadora.<sup>19</sup> A patogênese da aterosclerose é complexa, e pesquisas sobre a base molecular da aterosclerose vem sendo realizadas em todo o mundo. Neste contexto, este estudo avaliou os níveis séricos da sirtuína 1, 3 e 6 em pacientes com IAM. Dados preliminares sobre as sirtuínas nas doenças cardiovasculares foram obtidas de estudos experimentais. Foi demonstrado que a sirtuína 1 exibe propriedades antiaterogênicas pela ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial e pela redução da formação de células espumosas pelos macrófagos inibindo-se o fator nuclear  $\kappa B$ .<sup>20,21</sup> Outro estudo mostrou que a sirtuína 1 reduz os níveis de LDL colesterol.<sup>22</sup> Além disso, a sirtuína tem efeitos antitrombóticos além dos outros efeitos ateroprotetores mencionados acima.<sup>23</sup> O estresse oxidativo exerce um importante papel na patogênese da aterosclerose, e o papel antioxidante da sirtuína 3 foi relatado

em estudos prévios.<sup>24,25</sup> A sirtuína 6 apresenta propriedades anti-inflamatórias e reduz os níveis de LDL.<sup>26,27</sup> Dados sobre sirtuínas e doenças cardiovasculares em humanos são ainda limitados. Gorenne et al.,<sup>28</sup> relataram que a expressão de sirtuína 1 está reduzida na placa aterosclerótica da carótida humana.<sup>28</sup> Breitenstein et al.,<sup>29</sup> observaram que a expressão da sirtuína 1 em monócitos periféricos foi menor em pacientes com doença arterial coronariana em comparação a indivíduos saudáveis. Com base em nossos resultados, este estudo pode levantar um debate sobre as funções protetoras das sirtuínas 1, 3 e 6 nas doenças cardiovasculares. A primeira questão refere-se à associação entre aterosclerose e sirtuínas. Em nosso estudo, não foi observada diferença nas medianas das concentrações de sirtuína 1, 3 e 6 entre os grupos. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a comparar os níveis séricos de sirtuína entre pacientes com IAM e pacientes com artéria coronária normal. Existem vários estudos avaliando os níveis de sirtuína 1 na aterosclerose, utilizando diferentes métodos. Breitenstein et al.,<sup>29</sup> mediram os níveis de mRNA de sirtuína 1 nos monócitos periféricos, e Gorenne et al.,<sup>28</sup> mediram os níveis de mRNA da sirtuína 1 e a quantificaram a expressão proteica em materiais da endarterectomia carótida em humanos.<sup>28</sup> Enquanto esses estudos mostraram uma associação negativa entre aterosclerose e expressão de sirtuína, Kilic et al.,<sup>30</sup> relataram que os níveis de sirtuína 1 foram maiores nos pacientes com doença arterial coronariana estável que em pacientes controles.<sup>30</sup>

Considerando todos esses dados, a causalidade entre as sirtuínas e a aterosclerose em humanos requer mais estudos. Ainda, nós primeiramente investigamos a mudança temporal dos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 no curso do IAM, e não encontramos nenhuma alteração significativa entre a admissão e o primeiro e segundo dias do IAM. Outra questão que necessita ser investigada é a associação entre inflamação e níveis de sirtuína. Em nosso estudo, os níveis de proteína C-reativa, um marcador inflamatório amplamente aceito, não se correlacionaram com sirtuína 1 e 3, e se correlacionaram com os níveis de sirtuína 6. Conforme mencionamos acima, estudos experimentais sugeriram que as sirtuínas possuem efeitos anti-inflamatórios, e há a hipótese de que esse seja um de seus mecanismos para ateroproteção.<sup>31</sup> Nós esperávamos encontrar uma associação negativa entre sirtuínas e proteína C-reativa, mas nossos resultados não confirmaram essa hipótese. Apesar de a sirtuína 6 possuir características anti-inflamatórias, é possível que a SIRT6 haja na regulação positiva da indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias tanto em células imunes inatas como em células imunes adaptativas. Assim, a correlação positiva entre sirtuína 6 e proteína C-reativa encontrada em nosso estudo possa ser interpretada nesse contexto.<sup>32</sup>

Ainda, merecem destaque nossos resultados sobre a associação entre sirtuínas e os parâmetros refletindo o tamanho do infarto, tal como pico de troponina T, FEVE e níveis de pró-BNP. A abertura da artéria obstruída e o restabelecimento do fluxo sanguíneo são o principal foco do tratamento do IAM. No entanto, autores sugeriram que a restauração do fluxo sanguíneo possa ocasionar maior dano miocárdio, o que foi denominado lesão da reperfusão.<sup>33</sup> Obstrução microvascular, contração aumentada dos miócitos, necrose das bandas de contração, geração de radicais livres e acúmulo de células inflamatórias são os mecanismos propostos nesse processo.<sup>34</sup>

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes estudados

	Pacientes controle n = 40	Pacientes com IAM	Valor de p
Idade, anos	59 ± 9	57 ± 14	0,481
Sexo, masculino, n (%)	23(57,5)	37(92,5)	< 0,001
Hipertensão, n (%)	20(50)	14(35)	0,175
Tabagismo, n (%)	8(20)	27(67,5)	< 0,001
Diabetes Mellitus, n(%)	16(40)	11(27,5)	0,237
História familiar de DAC, n (%)	4(10)	10(25)	0,077
Dislipidemia, n (%)	3(7,5)	5(12,5)	0,456
Glicemia de jejum, mmol/L	5,8(5,3-6,7)	5,9(5,4-8,2)	0,164
Creatinina, µmol/L	75 ± 16	84 ± 14	0,006
Colesterol Total, mmol/L	4,9 ± 1,0	4,8 ± 0,9	0,675
HDL, mmol/L	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,2	0,101
LDL, mmol/L	2,7 ± 0,9	2,9 ± 0,8	0,392
Triglicerídeos, mmol/L	4,3 ± 2,2	3,9 ± 2,2	0,385
Hemoglobina, g/dL	14,6 ± 1,9	14,7 ± 1,8	0,904
Contagem de plaquetas, *10 <sup>3</sup>	279 ± 70	229 ± 52	0,001
Contagem de leucócitos, *10 <sup>3</sup>	8,5 ± 1,9	11,6 ± 3,1	< 0,001
Contagem de neutrófilos, *10 <sup>3</sup>	5,1 ± 1,4	8,8 ± 3,1	< 0,001
Contagem de linfócitos, *10 <sup>3</sup>	2,6 ± 0,9	2,0 ± 0,9	0,001
Contagem de monócitos, *10 <sup>3</sup>	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,3	0,581
Proteína C-reativa, nmol/L	28,5(9,5-57,1)	85,7(38,1-180,9)	< 0,001
Pró-BNP, ng/L	48,8(24,2-113,0)	500,9(282,0-1309,0)	< 0,001
<b>Sirtuínas, ng/ml</b>			
Sirtuína 1 basal	2,74(2,30-3,64)	2,53(2,06-3,21)	0,192
Sirtuína 1 primeiro dia	NA	2,24(1,89-2,89)	
Sirtuína 1 segundo dia	NA	2,08(1,55-3,18)	
Sirtuína 3 basal	2,62(2,16-3,34)	2,40(1,29-3,29)	0,204
Sirtuína 3 primeiro dia	NA	2,46(1,37-2,97)	
Sirtuína 3 segundo dia	NA	2,30(1,36-3,55)	
Sirtuína 6 basal	1,13(0,89-2,25)	1,00(0,78-1,37)	0,172
Sirtuína 6 primeiro dia	NA	1,16(0,87-1,56)	
Sirtuína 6 segundo dia	NA	1,19(0,85-1,80)	
FE, %	64 ± 2	47 ± 8	< 0,001
LVMI, gr/m <sup>2</sup>	87,3 ± 14,6	94,4 ± 16,3	0,044

Variáveis contínuas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil; 25-75) IAM: infarto agudo do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético cerebral; DAC: doença arterial coronariana; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; FE: fração de ejeção; LVMI: índice de massa do ventrículo esquerdo

O pré-condicionamento isquêmico, o qual reduz o dano decorrente da reperfusão, pode ser considerado um episódio transiente, sub-letal, que torna o miocárdio mais resistente a um período isquêmico letal e permanente. Desde sua primeira descrição por Murry et al.,<sup>35</sup> o pré-condicionamento isquêmico requer interações moleculares intracelulares complexas, e seu mecanismo molecular ainda é incerto.<sup>36</sup> Sugere-se que alguns tipos de sirtuína reduz o dano causado pela reperfusão da

isquemia. Em um estudo experimental, a inibição da sirtuína 1 resultou na redução do efeito cardioprotetor do bakuchiol em ratos.<sup>37</sup> A abertura da permeabilidade dos poros de transição das mitocôndrias é crucial na fisiopatologia da lesão decorrente da reperfusão. A sirtuína 3 promove a deacetilação do componente regulatório da permeabilidade do poro de transição mitocondrial, e miócitos de ratos deficientes dessa proteína apresentou aumento no volume mitocondrial devido ao aumento no

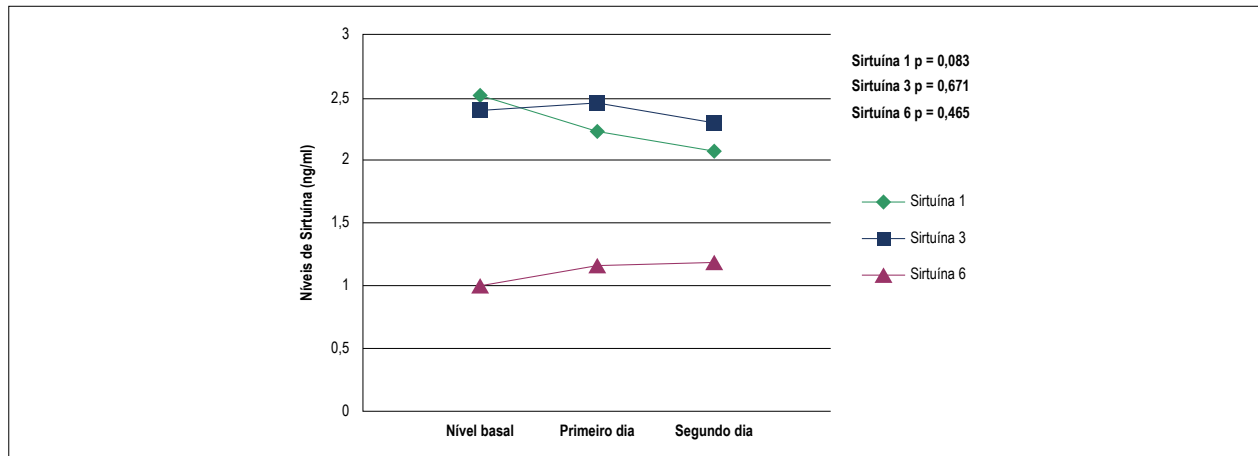


Figura 1 – Níveis séricos de sirtuína (valores em mediana) no dia 1 e 2 do infarto agudo do miocárdio; mudanças temporais dos níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 6 não foram estatisticamente significativas no curso do infarto agudo do miocárdio.

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com infarto agudo do miocárdio (n = 40)

Presença de angina pré-infarto, n(%)	15(37,5)
Tempo entre início dos sintomas até perfusão (minutos)	225(120-300)
<b>Escore GRACE</b>	
Mortalidade hospitalar	126(104-149)
Mortalidade em seis meses	101(77-124)
IM hospitalar/mortalidade	188(151-209)
IM /mortalidade em seis meses	148(121-167)
<b>Classe Killip</b>	
1	38(95)
2	1(2,5)
3	1(2,5)
Escore de risco TIMI	2(1-4)
<b>Troponina T (ng/L)</b>	
Basal	4,67(1,00-34,27)
Primeiro dia	28,50(7,08-58,70)
Segundo dia	14,11(6,46-39,95)
Pico	30,18(10,53-63,40)
<b>Localização do IM n(%)</b>	
Anterior	17(42,5)
Inferior	22(55)
Lateral	1(2,5)
<b>Artéria relacionada ao infarto n(%)</b>	
DAE	18(45)
Cx	3(7,5)
ACD	19(47,5)
Nefropatia induzida por contraste; n(%)	4(10)

IAM: infarto agudo do miocárdio; Cx: artéria circunflexa esquerda; DAE: artéria descendente anterior esquerda; ACD: artéria coronária direita; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (thrombolysis in myocardial infarction)

número desses poros abertos.<sup>38</sup> No presente estudo, nós investigamos a existência de qualquer associação entre os níveis de sirtuína e marcadores do tamanho do infarto. Não foi observada correlação entre os níveis de sirtuína e pico de troponina, FEVE ou níveis de pró-BNP em pacientes com IAM. Esses achados indicam ausência de associação entre os níveis de sirtuína 1, 3 e 6 e o tamanho do infarto. Angina pectoris pré-infarto pode ser usado como marcador substituto do pré-condicionamento isquêmico na prática diária, e está associado com valores reduzidos de troponina em pacientes com IAM.<sup>39</sup> Apesar do pequeno número de pacientes para de estabelecer uma conclusão, não foram observadas diferenças evidentes nos níveis de sirtuína 1, 3 e 6 entre pacientes com e sem angina pré-infarto.

Por fim, temos que comentar a associação entre os níveis de sirtuína 3 e o escore GRACE, e entre a duração da reperfusão e os níveis de sirtuína 1 e 6. O escore GRACE é um escore de risco para morbidade e mortalidade bem conhecido e validado em pacientes com IAM.<sup>16</sup> Apesar de não termos encontrado nenhuma correlação entre os níveis de sirtuína 3 e marcadores prognósticos, tais como troponina, pró-BNP e FEVE, a correlação negativa entre sirtuína 3 e escore GRACE pode motivar o desenvolvimento de mais estudos sobre o papel da sirtuína 3 na avaliação de risco em pacientes com IAM. Encontramos uma correlação positiva entre os níveis de sirtuína 1 e 6 e a duração da reperfusão. O tempo entre o início dos sintomas e a reperfusão não foi um marcador de mortalidade em pacientes com STEMI.<sup>40</sup> Apesar de haverem mostrado correlação positiva com a duração da reperfusão, a sirtuína 1 e a sirtuína 6 não se correlacionaram com marcadores prognósticos em pacientes com IAM.

O estudo apresenta algumas limitações. O pequeno tamanho da amostra parece ser a principal limitação do estudo. Outra limitação importante são as diferenças metodológicas em relação a estudos anteriores. Em estudos prévios, a análise da sirtuína foi realizada com espécimes de placas ateroscleróticas ou células mononucleares periféricas para a quantificação de RNA de sirtuína. Em nosso estudo,



Tabela 3 – Análise de correlação entre as variáveis prognósticas e sirtuínas em pacientes com infarto agudo do miocárdio

	Sirtuína 1 basal	Sirtuína 3 basal	Sirtuína 6 basal
Escore TIMI Score (Rho de Spearman/p)	0,109/0,508	-0,093/0,574	0,015/0,930
<b>Escore GRACE (Rho de Spearman/ p)</b>			
Mortalidade hospitalar	-0,003/0,983	-0,478/0,002	-0,115/0,486
Mortalidade em seis meses	-0,001/0,997	-0,351/0,028	-0,137/0,406
IM hospitalar /mortalidade	0,045/0,785	-0,509/0,001	0,041/0,805
IM em seis meses/mortalidade	0,021/0,901	-0,501/0,001	-0,016/0,922
Pró-BNP, (Rho de Spearman/ p)	0,294/0,073	-0,137/0,412	0,108/0,517
Pico de Troponina T (Rho de Spearman/ p)	-0,107/0,518	-0,259/0,111	0,012/0,942
Tempo entre sintoma e perfusão (Rho de Spearman/ p)	0,331/0,037	-0,249/0,121	0,312/0,050
CRP, (Rho de Spearman/ p)	0,312/0,053	-0,029/0,862	0,357/0,026
FE, (Rho de Spearman/ p)	-0,009/0,956	0,150/0,356	-0,132/0,419

IAM: infarto agudo do miocárdio; BNP: peptídeo natriurético cerebral; CRP: proteína C-reativa; FE: fração de ejeção; TIMI: trombólise no infarto do miocárdio (thrombolysis in myocardial infarction).

realizamos a dosagem de sirtuína sérica. Apesar das diferentes metodologias, este é o primeiro estudo a avaliar os níveis de sirtuína nessa população, o que pode ser considerado a originalidade de nosso estudo.

## Conclusão

Os níveis séricos de sirtuína 1, 3 e 5 não foram diferentes entre os pacientes com IAM e pacientes com artérias coronárias normais. Não foi observada mudança temporal nos níveis séricos dessas sirtuínas no curso do IAM, e nenhuma correlação foi observada entre seus níveis e os parâmetros que refletem o tamanho do infarto miocárdio, tais como pico de troponina, FEVE e pró-BNP. Como resultado secundário, identificamos uma correlação negativa entre sirtuína 3 e escore GRACE. O papel cardioprotetor da sirtuína sérica 1, 3 e 6 no IAM necessita de mais estudos.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kızıltunç E, Kösem A, Çetin M, Ornek E; Obtenção de dados: Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, İlgin BU, Kundi H; Análise e interpretação dos dados: Kızıltunç E, Kösem A, Kundi H, Çetin M, Ornek E; Análise estatística: Kızıltunç E, Kundi H; Obtenção de financiamento: Kızıltunç E, Özkan C, İlgin BU; Redação do manuscrito e

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kızıltunç E, Kösem A, Özkan C, İlgin BU, Kundi H, Çetin M, Ornek E.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Ankara Numune Training and Research Hospital.

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Ankara Numune Training and Research Hospital sob o número de protocolo E-17-1399. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Mei Z, Zhang X, Yi J, Huang J, He J, Tao Y. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016;35(1):182.
2. Du J, Zhou Y, Su X, Yu JJ, Khan S, Jiang H, et al. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011;334(6057):806-9.
3. Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, Budayeva HG, Chakrabarti R, Rowland EA, et al. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell*. 2014;159(7):1615-25.
4. Schiedel M, Robaa D, Rumpf T, Sippl W, Jung M. The Current State of NAD(+)-Dependent Histone Deacetylases (Sirtuins) as Novel Therapeutic Targets. *Med Res Rev*. 2018;38(1):147-200.
5. Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics*. 2016 May;8:61.
6. Kumar R, Mohan N, Upadhyay AD, Singh AP, Sahu V, Dwivedi S, et al. Identification of serum sirtuins as novel noninvasive protein markers for frailty. *Aging Cell*. 2014;13(6):975-80.

7. Mariani S, Fiore D, Persichetti A, Basciani S, Lubrano C, Poggigalle E, et al. Circulating SIRT1 Increases After Intragastric Balloon Fat Loss in Obese Patients. *Obes Surg*. 2016;26(6):1215-20.
8. Doulamis IP, Tzani AI, Konstantopoulos PS, Samanidis G, Georgiopoulos G, Toutouzias KP, et al. A sirtuin 1/MMP2 prognostic index for myocardial infarction in patients with advanced coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017 Mar;230:447-53.
9. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2015;36(48):3404-12.
10. Sosnowska B, Mazidi M, Penson P, Gluba-Brzozka A, Rysz J, Banach M. The sirtuin family members SIRT1, SIRT3 and SIRT6: Their role in vascular biology and atherogenesis. *Atherosclerosis*. 2017 Oct;265:275-82.
11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tassisa G, Hochman JS, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am J Cardiol*. 2005;95(5):614-8.
13. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):457-64.
14. Brown AJ, McCormick LM, Gajendragadkar PR, Hoole SP, West NE. Initial SYNTAX score predicts major adverse cardiac events after primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2014;65(5):408-12.
15. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
16. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
17. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286(11):1356-9.
18. Gaziano JM. Global Burden of Cardiovascular Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP (Ed). *Braunwald's Heart Disease*, 8 ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 1-23.
19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74.
20. Zhang QJ, Wang Z, Chen HZ, Zhou S, Zheng W, Liu G, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Cardiovasc Res*. 2008;80(2):191-9.
21. Stein S, Lohmann C, Schäfer N, Hofmann J, Rohrer L, Besler C, et al. SIRT1 decreases Lox-1-mediated foam cell formation in atherogenesis. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2301-9.
22. Miranda MX, van Tits LJ, Lohmann C, Arsiwala T, Winnik S, Tailleux A, et al. The Sirt1 activator SRT3025 provides atheroprotection in ApoE<sup>-/-</sup> mice by reducing hepatic Pcsk9 secretion and enhancing Ldlr expression. *Eur Heart J*. 2015;36(1):51-9.
23. Stavrou EX, Fang C, Merkulova A, Alhalabi O, Grobe N, Antoniak S, et al. Reduced thrombosis in Klkb1<sup>-/-</sup> mice is mediated by increased Mas receptor, prostacyclin, Sirt1, and KLF4 and decreased tissue factor. *Blood*. 2015;125(4):710-9.
24. Tao R, Coleman MC, Pennington JD, Ozden O, Park SH, Jiang H, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress. *Mol Cell*. 2010;40(6):893-904.
25. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2758-71.
26. Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm*. 2012 Oct;2012:597514.
27. Tao R, Xiong X, Depinho RA, Deng CX, Dong XC. FoxO3 transcription factor and Sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*. 2013;288(41):29252-9.
28. Gorenne I, Kumar S, Gray K, Figg N, Yu H, Mercer J, et al. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis. *Circulation*. 2013;127(3):386-96.
29. Breitenstein A, Wyss CA, Spescha RD, Franzeck FC, Hof D, Riwanto M, et al. Peripheral blood monocyte Sirt1 expression is reduced in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2013;8(1):e53106.
30. Kilic U, Gok O, Bacaksiz A, Izmirlı M, Elibol-Can B, Uysal O. SIRT1 gene polymorphisms affect the protein expression in cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e90428.
31. Vachharajani VT, Liu T, Wang X, Hoth JJ, Yoza BK, Mccall CE. Sirtuins Link Inflammation and Metabolism. *J Immunol Res*. 2016 Dec;2016:8167273.
32. Galli M, Van Gool F, Leo O. Sirtuins and inflammation: Friends or foes?. *Biochem Pharmacol*. 2011;81(5):569-76.
33. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(2):537-45.
34. Cannon RO. Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(2):88-94.
35. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74(5):1124-36.
36. Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015;116(4):674-99.
37. Feng J, Yang Y, Zhou Y, Wang B, Xiong H, Fan C, et al. Bakuchiol attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by maintaining mitochondrial function: the role of silent information regulator 1. *Apoptosis*. 2016;21(5):532-45.
38. Hafner AV, Dai J, Gomes AP, Xiao CY, Palmeira CM, Rosenzweig A, et al. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(12):914-23.
39. Kızıltunç E, Abacı A, Özkan S, Alsancak Y, Unlu S, Elbeg S, et al. The Relationship between Pre-Infarction Angina and Serum Sphingosine-1-Phosphate Levels. *Acta Cardiol Sin*. 2014;30(6):546-52.
40. Cho YW, Jang JS, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, et al. Relationship between symptom-onset-to-balloon time and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction treated with drug-eluting stents. *J Cardiol*. 2011;58(2):143-50.

