

Степен коронарне атеросклерозе као показатељ резистенције на инсулин код особа које не болују од шећерне болести

Биљана Парapid¹, Јовица Шапоњски², Младен Остојић¹, Владан Вукчевић¹,
Синиша Стојковић¹, Биљана Обреновић-Кирћански¹, Катарина Лалић³,
Синиша Павловић¹, Миодраг Дикић¹, Драгана Бубања⁴, Нада Костић⁵,
Светомир Драгићевић⁶, Наташа Милић⁷, Небојша Лалић³, Миодраг Остојић¹

¹Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса“, Београд, Србија;

³Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁴Центар за ендокринологију и болести метаболизма, Интерна клиника, Клинички центар, Крагујевац, Србија;

⁵Одељење ендокринологије, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија;

⁶Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

⁷Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Метаболички синдром и његов утицај на појаву и развој коронарне болести предмет су интензивних истраживачких полемика широм света, док је резистенција на инсулин, која почива у његовој основи, једна од кључних компоненти артеријске хипертензије, дислипидемија, интолеранције гликозе и гојазности.

Циљ рада Циљ истраживања је био да се испита повезаност нивоа инсулинске сензитивности, инсулинемије, гликемије и фракција липопротеина са степеном коронарне атеросклерозе код особа с исхемијском болешћу срца које не болују од шећерне болести.

Методе рада Ангиографски налази су оцењени на основу броја крвних судова захваћених значајним стенозама, инсулинска сензитивност је одређивана методом минималног модела по Бергману, док су базно одређиване вредности гликемије (G_0), инсулинемије (I_0) и липида (TC , HDL , LDL , TG).

Резултати Испитивање је обухватило 40 болесника лечених на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду – 19 мушкараца (47,5%) и 21 жену (52,5%). Ниједан болесник није имао дијабетес, а на основу ангиографског налаза сврстани су у три групе. Групу А чинило је шест болесника (15%) без промена на коронарним артеријама, групу В 18 болесника (45%) с једносудовном коронарном болешћу, а групу С 16 болесника (40%) с вишесудовном коронарном болешћу. У групама болесника с израженијим степеном коронарне атеросклерозе доказани су нижа инсулинска сензитивност ($F=4,279$; $p=0,023$; А према С $p=0,012$; В према С $p=0,038$) и виши нивои I_0 ($F=3,461$; $p=0,042$; А према В $p=0,045$; А према С $p=0,013$) и TC ($F=2,572$; $p=0,09$), док разлике између група није било за параметре G_0 , LDL , HDL и TG .

Закључак Базне вредности инсулинемије, тј. доказана хиперинсулинемија нашег срца, може бити добар предиктор коронарне атеросклерозе код особа које не болују од дијабетеса, што је значајно за свакодневну клиничку праксу ради лакше и једноставније стратификације каридометаболичког ризика.

Кључне речи: инсулинска сензитивност; минимални модел; коронарна ангиографија; метаболички синдром; коронарна болест

УВОД

Фактора ризика за појаву и развој коронарне болести данас има све више. Први фактори формално су препознати раних шездесетих година двадесетог века захваљујући *Framingham Heart Study*, а студија *Interheart*, која је изведена у 52 земље света, препознала је девет фактора ризика који се лако могу квантификовати и модификовати, а чине 90% ризика за почетни акутни инфаркт миокарда. Предност, без сумње, лежи у томе што се ови фактори ризика јављају и код мушкараца и код жена различитих географских регија и етничких група, што ову

студију чини међународно употребљивом. У ове факторе убрајају се: пушење цигарета, дислипидемија, хипертензија, дијабетес, гојазност трбушног типа, недостатак физичке активности, смањен дневни унос воћа и поврћа, претерано конзумирање алкохола и психосоцијални индекс [1].

Концепт метаболичког синдрома постоји најмање осамдесет година [2]. Први га је описао још двадесетих година прошлога века Килин (*Kylin*) [3], шведски лекар, као кластер хипертензије, хипергликемије и гушавости. Године 1947. француски лекар Ваг (*Vague*) [4] указује на адипозитет трупа (тзв. андронидну гојазност или гојазност мушког

Correspondence to:

Biljana PARAPID
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8
11000 Beograd, Srbija
biljana_parapid@yahoo.com

типа) као фенотип гојазности који је обично удружен с метаболичким поремећајима везаним за тип 2 дијабетеса и кардиоваскуларна обољења, да би коначно 1988. године амерички ендокринолог Ривен (*Reaven*) [5] постулирао да је резистенција на инсулин (процењено нивоом инсулинемије) главни елемент, а у највећој мери и узрок, груписаних поремећаја који укључују све степене неподношења гликозе, дислипидемију и артеријску хипертензију.

Као што је добро познато, инсулин у студијама *in vitro* има подједнако атерогене (у супрафизиолошким концентрацијама) и антиатерогене (у физиолошким концентрацијама) ефекте на крвне судове [6]. Овај антиатерогени, вазодилаторни ефекат се може изгубити или бити нисходно регулисан у инсулинорезистентном стању, где повећана активност инсулина удружена с хипергликемијом доводи до хипертрофије и хиперплазије глатких мишића, те повишене синтезе протеина ванћелијског матрикса [6].

У општој популацији, као и код особа са типом 2 дијабетеса, прогностички утицај индивидуалних компоненти је врло добро установљен. Високе вредности инсулинемије *per se* предвиђају развој оштећене толеранције гликозе и типа 2 дијабетеса [7, 8], као и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет [9-12].

Велике проспективне студије иницијално здравих испитаника су указале на то да хиперинсулинемија – наште срца или постпрандијална – носи независан ризик за накнадне, новонастале коронарне догађаје [13, 14, 15], а да резистенција на инсулин и хиперинсулинемија позитивно корелирају са степеном коронарне атеросклерозе код особа које не болују од дијабетеса показали су још 1996. године Бреслер (*Bressler*) и сарадници [9] и Шинозаки (*Shinozaki*) и сарадници [16] у независним популацијама.

С друге стране, у акутном инфаркту миокарда долази до пролазног смањења лучења инсулина и погоршања подношења гликозе, што је изазвано повећаном активношћу симпатикоадреналног система [17]. Због тога би релативно мале вредности инсулинемије требало да прате масивне инфаркте миокарда и конгестивну инсуфицијенцију срца, указујући на лошу прогнозу. Чињеница да су велике вредности инсулинемије прогностички лоше у овој студији [17] указује на то да је инсулинемија измерена у периоду од другог до петог дана после инфаркта највероватније мерило нивоа резистенције на инсулин која датира још од пре инфаркта, више него што би била индиректна мера поремећаја метаболизма гликозе који је изазван акутним инфарктом миокарда. Такође, Крагелунд (*Kragelund*) и сарадници [18] су показали да су високе базне вредности инсулинемије независни фактор ризика за целокупни морталитет особа с акутним инфарктом миокарда које не болују од дијабетеса. У складу с тим, Стабс (*Stubbs*) и сарадници [19] су током просечног трогодишњег клиничког праћења испитаника с истим обољењима указали на то да резистенција на инсулин при пријему у болницу највероватније предвиђа кардиоваскуларну смрт ових болесника и да се мерење резистенције на

инсулин на пријему може сматрати бољим предиктором од вредности гликемије на пријему.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита корелација метаболичког статуса (базних нивоа гликемије, инсулинемије, липидног статуса и степена резистенције на инсулин) са интензитетом коронарне атеросклерозе код особа с потврђеном коронарном болешћу које не болују од дијабетеса.

МЕТОДЕ РАДА

Испитаници

Истраживање је обухватило 40 болесника (19 мушкараца) који су болнички лечени у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду с индикацијом за коронарну ангиографију. Све клиничке, биохемијске и метаболичке одлике испитаника и њихових налази добијени коронарном ангиографијом дати су у табелама 1 и 2.

Коронарна болест

Дијагноза коронарне болести постављена је на основу клиничке слике, електрокардиографског налаза, лабораторијског налаза повећања кардиоспецифичних ензима или налаза промена на коронарним крвним судовима. Коронарна болест је дефинисана као стеноза са сужењем лумена већим од 50% на левој коронарној артерији, циркумфлексној артерији и десној коронарној артерији или на главном стаблу леве коронарне артерије. У зависности од броја крвних судова захваћених значајним променама, налаз је означен као „једносудовна, двосудовна или тросудовна коронарна болест”.

Ради добијања валидних резултата даљом статистичком обрадом података, испитаници су, на основу налаза коронарне ангиографије, сврстани у три групе: групу А су чинили болесници без значајних промена на коронарним артеријама, групу В болесници с једносудовном коронарном болешћу, а групу С испитаници с вишесудовном коронарном болешћу (Табела 3).

Лабораторијски параметри

Вредност нивоа инсулинемије у серуму одређена је методом радиоимуноесеја (ИНЕП, Земун). Ниво гликемије у серуму одређен је методом ензима глукозо-редуктазе (*Beckman*). Вредности укупног холестерола (ТС), његових супфракција (*HDL* и *LDL*) и триглицерида (*TG*) у серуму одређене су наште срца након 12 часова гладовања методом хроматографије (*Boehringer, Mannheim*).

Табела 1. Одлике испитаника (клинички подаци)
Table 1. Variables of the investigated group (clinical data)

Параметар Parameter		Број болесника Number of patients
Пол Gender	Мушкарци Men	19 (47.5%)
	Жене Women	21 (52.5%)
Конвенционални фактори ризика Conventional risk factors	Артеријска хипертензија Arterial hypertension	27 (67.5%)
	Пушење Smoking	21 (52.5%)
	Дислипидемија Dyslipidaemia	27 (67.5%)
	Породично оптерећење Family history	18 (45.0%)
	Шећерна болест Diabetes mellitus	0
Клиничка слика коронарне болести Coronary artery disease clinical presentation	Стабилна АП Stable angina	15 (37.5%)
	Нестабилна АП Unstable angina	14 (35.0%)
	Инфаркт миокарда Myocardial infarction	20 (50.0%)
	СТАИМ STEMI	14 (35.0%)
	НСТАИМ NSTEMI	6 (15.0%)
Постинфарктна АП Angina post-MI	13 (32.5%)	
Постинфарктне компликације Post-MI complications	Пролазна конгестивна инсуфицијенција срца Transitory congestive heart failure	4 (10%)
Терапија након коронарографије Post-angio therapy	Медикаментна терапија Drugs	9 (22.5%)
	РОВА POBA	2 (5%)
	PCI	27 (67.5%)
	CABG	2 (5%)

АП – ангина пекторис; РОВА – балон-дилатација; PCI – перкутана коронарна интервенција; CABG – коронарни артеријски байпас
POBA – plain old balloon angioplasty; PCI – percutaneous coronary intervention; CABG – coronary artery bypass grafting

Инсулинска сензитивност

Инсулинска сензитивност је процењена на основу резултата теста интравенске толеранције гликозе с учесталим узимањем узорка (енгл. *frequently sampled intravenous glucose tolerance – FSIGT*) и компјутерске обраде података добијених методом минималног модела ради одређивања параметара коришћења гликозе посредованог инсулином (инсулинска сензитивност) и коришћења гликозе посредованог гликозом (гликозна ефективност). Примењени *FSIGT* тест је модификација оригиналне методе Бергмана (*Bergman*) и сарадника [20].

Пре испитивања сви болесници су 12 часова гладовали, а током примене *FSIGT* теста узорци за одређивање нивоа гликозе и инсулина у плазми узимани су непосредно пре и 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 20, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 и 180 минута после стимулације са 0,3 g/kg ТТ *i.v.* гликозе. Како би се добиле одговарајуће криве опадајућих вредности гликемије и инсулинемије која омогућава аде-

Табела 2. Старост испитаника и биохемијски и метаболички параметри

Table 2. Patients' age, biochemical and metabolic variables

Параметар Parameter		$\bar{X} \pm SD$	Min	Max
Старост (године) Age (years)		54.22±7.68	41.00	72.00
Биохемијски параметри Biochemical parameters	G_0 (mmol/l)	4.93±0.67	3.80	6.30
	TC (mmol/l)	5.78±0.98	4.10	8.10
	HDL (mmol/l)	1.22±0.33	0.67	2.24
	LDL (mmol/l)	3.81±0.84	2.43	5.23
Метаболички параметри Metabolic parameters	I_0 (mU/l)	11.96±5.67	3.00	25.70
	Si (min ⁻¹ /mU/l×10 ⁴)	4.85±2.24	0.74	11.54
	Sg (min ⁻¹ ×10 ²)	3.07±2.48	0.98	9.09

G_0 – гликемија наше срца; TC – укупни холестерол; HDL – HDL-холестерол; LDL – LDL-холестерол; TG – триглицериди; I_0 – инсулинемија наше срца; Si – инсулинска сензитивност; Sg – гликозна ефективност
 G_0 – baseline glucose; TC – total cholesterol; HDL – HDL-cholesterol; LDL – LDL-cholesterol; TG – triglyceride; I_0 – baseline insulin; Si – insulin sensitivity; Sg – glucose effectiveness

Табела 3. Број захваћених крвних судова код испитаника посматраних група

Table 3. The number of stenotic vessels in the investigated group of patients

Група Group	Промене Stenoses	Број болесника Number of patients
A	Без значајних промена Free of significant stenoses	6 (15.0%)
B	Једносудовна коронарна болест Single-vessel disease	18 (45.0%)
C	Двосудовна коронарна болест Two-vessel disease	13 (32.5%)
	Тросудовна коронарна болест Tri-vessel disease	3 (7.5%)

кватну обраду података компјутерским моделом, примењена је континуирана *i.v.* инфузија инсулина кроз посебан венски приступ, брзином од 4 mU/kg ТТ у минути у трајању од пет минута (од 20. до 25. минута теста). Подаци о вредностима гликемије и инсулинемије обрађени су коришћењем компјутерског програма минималног модела (*MINMOD*).

Применом овог модела добијене су вредности параметара инсулинске сензитивности и гликозне ефективности израчунавањем следећих једначина [21]:

$$\begin{aligned} dG(t)/dt &= -(p1+X(t)) \times G(t) + p1 \times Gb \text{ и} \\ dX(t)/dt &= -p2 \times X(t) + p3 \times (I(t) - I(b)); \end{aligned}$$

где су: $G(t)$ – вредност гликемије у одређеном времену; $I(t)$ – вредност концентрације инсулина у серуму у одређеном времену; $X(t)$ – вредност концентрације инсулина у удаљеном одељку циркулације у одређеном времену; Gb – базална вредност гликемије; Ib – базална вредност инсулинемије; $p1$ – параметар способности гликозе да смањи своју концентрацију у циркулацији независно од деловања инсулина; $p2$, $p3$ – коефицијенти који дефинишу пренос инсулина до удаљених одељака циркулације.

Инсулинска сензитивност је изражена параметром $Si = p2/p3$. Гликозна ефективност је изражена параметром $Sg = p1$.

Статистичка обрада података

У раду су од метода дескриптивне статистике примењени мере централне тенденције (аритметичка средина – \bar{X}), мере варијабилитета (интервал варијације – *Max-Min*, стандардна девијација – *SD*) и релативни бројеви. Од метода аналитичке статистике, у раду су коришћене методе идентификације емпиријских расподела и методе за процену значајности разлике: χ^2 -тест и нумеричка једнофакторска анализа варијансе (*ANOVA*). Сва испитивања урађена су помоћу компјутерског програмског пакета *SPSS 8.0 for Microsoft Windows*.

РЕЗУЛТАТИ

Између болесника група А, В и С не постоји статистички значајна разлика у заступљености полова ($p > 0,05$), конвенционалних фактора ризика, начина презентације коронарне болести и терапијских метода у акутном инфаркту миокарда, нити описаних постинфарктних компликација (Табела 4).

Не постоји статистички значајна разлика ни у старости испитаника и вредности базе гликемије, *HDL*, *LDL* и *TG*, док је значајна разлика утврђена у нивоу укупног холестерола (Табела 5). Поређењем вредно-

Табела 5. Анализа значајности разлике старости и биохемијских параметара између болесника група А, В и С

Table 5. Statistical significance of patients' age and investigated biochemical variables among Groups A, B and C

Параметер Parameter	Група Group	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	F	p
Старост (године) Age (years)	A	55.66±6.05	49.00	65.00	0.572	0.569
	B	52.77±7.15	41.00	66.00		
	C	55.31±8.87	44.00	72.00		
<i>G₀</i> (mmol/l)	A	4.53±0.53	3.80	5.10	1.341	0.274
	B	5.05±0.74	3.90	6.00		
	C	4.96±0.63	4.10	6.30		
<i>TC</i> (mmol/l)*	A	5.58±0.66	4.51	6.39	2.572	0.09
	B	6.15±0.89	4.49	7.79		
	C	5.44±1.06	4.10	8.07		
<i>HDL</i> (mmol/l)	A	1.21±0.17	0.94	1.42	0.297	0.745
	B	1.26±0.41	0.67	2.24		
	C	1.17±0.29	0.67	1.98		
<i>LDL</i> (mmol/l)	A	3.51±0.68	2.53	4.55	1.153	0.317
	B	4.02±0.74	2.43	5.04		
	C	3.67±0.98	2.44	5.23		
<i>TG</i> (mmol/l)	A	1.98±0.72	1.06	3.20	0.056	0.946
	B	2.21±0.75	0.53	3.85		
	C	2.17±2.11	0.61	9.60		

* Поређење: В према С $p=0,035$

G₀ – гликемија наше срца; *TC* – укупни холестерол; *HDL* – *HDL*-холестерол; *LDL* – *LDL*-холестерол; *TG* – триглицериди

* Comparison: B vs. C $p=0.035$

G₀ – baseline glucose; *TC* – total cholesterol; *HDL* – *HDL*-cholesterol; *LDL* – *LDL*-cholesterol; *TG* – triglyceride

Табела 4. Анализа значајности разлике у параметрима између болесника група А, В и С

Table 4. Statistical significance of investigated variables among groups A, B and C

Параметар Parameter		Група А Group A	Група В Group B	Група С Group C	χ^2	p
Пол Gender	Мушкарци Male	1 (16.7%)	8 (44.4%)	10 (62.5%)	3.798	>0.05
Фактори ризика Risk factors	Хипертензија Hypertension	6 (100.0%)	13 (72.2%)	8 (50.0%)	5.305	>0.05
	Пушење Smoking	2 (33.3%)	13 (72.2%)	6 (37.5%)	5.135	>0.05
	Дислипидемија Dyslipidemia	3 (50.0%)	14 (77.8%)	10 (62.5%)	1.887	>0.05
	Породично оптерећење Family history	4 (66.7%)	6 (33.3%)	8 (50.0%)	2.290	>0.05
Клиничка слика коронарне болести Coronary artery disease presentation	Стабилна ангина пекторис Stable angina	3 (50.0%)	7 (38.9%)	5 (31.1%)	0.681	>0.05
	Нестабилна ангина пекторис Unstable angina	1 (16.7%)	6 (33.3%)	7 (43.8%)	1.447	>0.05
	Инфаркт миокарда (укупно) Myocardial infarction (total)	2 (33.3%)	9 (50.0%)	9 (56.3%)	0.917	>0.05
	СТАИМ STEMI	1 (16.7%)	7 (38.9%)	6 (37.5%)	1.050	>0.05
	НСТАИМ NSTEMI	1 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (18.8%)	0.403	>0.05
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	Фибринолитичка терапија Lytics	-	3 (16.7%)	1 (6.3%)	1.806	>0.05
	Пролазна КИС Transitory CHF	-	1 (5.6%)	3 (18.8%)	2.423	>0.05
	Постинфарктна ангина пекторис Post-MI angina	1 (16.7%)	6 (33.3%)	6 (37.5%)	0.874	>0.05
Терапија након коронарографије Post-angio therapy	Медикаментна терапија Drugs	5 (83.3%)	3 (16.7%)	1 (6.3%)	15.508	<0.001
	POBA	-	1 (5.6%)	1 (6.3%)	0.380	>0.05
	PCI	-	12 (66.7%)	14 (87.5%)	9.981	<0.01
	CABG	-	1 (5.6%)	1 (6.3%)	0.380	>0.05

КИС – конгестивна инсуфицијенција срца; *POBA* – балон-дилатација; *PCI* – перкутана коронарна интервенција; *CABG* – коронарни артеријски бајпас CHF – congestive heart failure; *POBA* – plain old balloon angioplasty; *PCI* – percutaneous coronary intervention; *CABG* – coronary artery bypass grafting

Табела 6. Анализа значајности разлике метаболичких параметара између болесника група А, В и С
Table 6. Statistical significance of investigated metabolic variables among Groups A, B and C

Параметер Parameter	Група Group	$\bar{X} \pm SD$	Min	Max	F	p	Поређење Comparison
I_0 (mU/l)	A	6.92±4.06	3.00	11.50	3.461	0.042	A vs. B $p=0.045$ A vs. C $p=0.013$
	B	12.17±5.91	4.50	25.60			
	C	13.62±5.05	5.30	25.70			
Si ($min^{-1}/mU/l \times 10^4$)	A	6.34±2.83	4.10	11.54	4.279	0.023	A vs. C $p=0.012$ B vs. C $p=0.038$
	B	5.31±1.95	2.15	8.17			
	C	3.63±1.73	0.74	7.03			
Sg ($min^{-1} \times 10^2$)	A	3.14±2.47	1.76	8.17	0.420	0.661	-
	B	3.46±2.91	1.09	9.09			
	C	2.59±2.02	0.98	7.74			

I_0 – инсулинемија наше срца; Si – инсулинска сензитивност; Sg – гликозна ефективност
 I_0 – baseline insulin; Si – insuline sensitivity; Sg – glucose effectiveness

сти овог параметра код болесника три групе нађена је статистички значајна разлика између група В и С (Табела 5).

Статистички значајна разлика није забележена у вредностима гликозне ефективности, док је утврђена у вредностима инсулинемије и инсулинске сензитивности (Табела 6). Поређењем налаза базне инсулинемије код испитаника три групе статистички значајна разлика је установљена између група А и В, односно А и С (Табела 6). Међугрупним поређењем вредности инсулинске сензитивности статистички значајна разлика је нађена између група А и С, односно В и С (Табела 6).

ДИСКУСИЈА

Повезаност резистенције на инсулин са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Резултати нашег истраживања су показали да ниво инсулинске сензитивности, изражен као Si , добијен методом минималног модела позитивно корелира са бројем коронарних крвних судова захваћених значајним стенозама.

Познато је да смањена инсулинска сензитивност лежи у основи метаболичког синдрома [5, 22], али, због њеног технички сложеног мерења, само у малом броју студија је изведено директно мерење, како би се упоредио са степеном коронарне болести [9, 16, 23], док је велики број проспективних [10, 11, 13, 22, 24-27] и студија пресека [28] користио хиперинсулинемију као показатељ смањене инсулинске сензитивности. Међутим, чак и савремена литература пружа веома мало података о инсулинској сензитивности испитиваној било еугликемијским хиперинсулинемијским клампом, било минималним моделом или израчунавањем индекса *НОМА*, код болесника који су били подвргнути коронарној ангиографији, већ су углавном рађене студије које су мериле однос дебљине каротидне интимае и медије [29, 30, 31] као показатеља атеросклерозе.

Сили (*Saely*) и сарадници [32] су процењујући утицај метаболичког синдрома (према дефиницији

NCEP-ATP III) и резистенције на инсулин на инциденцију васкуларних догађаја током двоипогодишњег истраживања испитали 750 особа подвргнутих коронарографији и установили да резистенција на инсулин – и након свих прилагођавања за метаболички синдром – остаје значајан предиктор васкуларних догађаја; чак и након прилагођавања за дијабетес, индекс *НОМА* је и даље био статистички значајан показатељ, те су закључили да су оба параметра значајни независни предиктори.

Денер (*Doehner*) и сарадници [33] су, користећи Si добијен применом минималног модела по Бергману, код болесника с исхемијском кардиомиопатијом и хроничном конгестивном инсуфицијенцијом срца, који су били кардиопулмонално компензовани у тренутку испитивања, доказали да Si корелира с морталитетом независно од индекса телесне масе, распореда масног ткива и других већ потврђених клиничких предиктора. То значи да резистенција на инсулин *per se* погоршава постојећу инсуфицијенцију срца како код болесника с исхемијском кардиомиопатијом, тако и код оних са неисхемијском кардиомиопатијом (37% испитаника), на засад нама не потпуно јасан начин, али који свакако обухвата сложени метаболизам гликозе и инсулина код особа које не болују од дијабетеса.

Повезаност нивоа инсулинемије са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Показано је да постоји повезаност нивоа базне инсулинемије са степеном коронарне атеросклерозе израженим бројем крвних судова захваћених значајним променама.

Синдром резистенције на инсулин с последичном хиперинсулинемијом јасно је дефинисан [34], док се хиперинсулинемија, чак и код здравих људи, означава као позитиван предиктор појаве дијабетеса, дислипидемије или хипертензије током осмогодишњег периода [35]. Високе вредности инсулинемије *per se* предвиђају развој оштећене толеранције гликозе и типа 2 дијабетеса [7], као и кардиоваскуларни морбидитет и морталитет [10, 11, 12]. У неколико проспективних сту-

дија хиперинсулинемија је означена као фактор ризика за коронарну болест код мушкараца било независно, било удружена са дислипидемијама [9-13, 18, 24, 25, 36]. Према подацима из доступне литературе, сви извештаји који су говорили у прилог позитивној корелацији индекса *HOMA* редовно су бележили удруженост хиперинсулинемије са налазом или интензитетом ангиографски потврђене коронарне болести, без обзира на доказивање удружености са дислипидемијом и гојазношћу [9, 16, 37-40]. То подржава став Феранинија (*Ferrannini*) и Балкауове (*Balkau*) [41] да хиперинсулинемија и резистенција на инсулин откривају различите групе болесника који не болују од дијабетеса, што пак сугерише да су носиоци различитог патогеног потенцијала у смислу компоненти синдрома резистенције на инсулин. Клинички је сигурно најзанимљивији податак, који се све више среће у литератури, да се хиперинсулинемија помиње као показатељ потенцијалног настанка тзв. *in stent* рестенозе [42, 43, 44].

Повезаност липидног статуса са бројем коронарних крвних судова са значајним стенозама

Повезаност нивоа фракција липопротеина с интензитетом коронарне атеросклерозе код особа с исхемијском болешћу срца које не болују од дијабетеса показана је само у случају нивоа укупног холестерола у плазми, и то само у корелацији са бројем крвних судова са значајном стенозом, што није забележено код супфракција холестерола и нивоа триглицерида.

Иако су тренутно добро постулирани принципи да појава коронарне болести, њена прогресија, интензитет, секвеле и исходи у секундарној превенцији не зависе од нивоа укупног холестерола, већ од читаве па-

лете његових супфракција, покушали смо да у литератури пронађемо податке који се ипак осврћу на вредности укупног холестерола, макар он остао само груби показатељ засењен високософистицираним маркерима који се непрестано појављују. Потврду смо нашли у извештају Ковалске (*Kowalska*) и сарадника [45], који су у групи од 363 мушкараца која не болују од дијабетеса при обављању рутинског метаболичког испитивања (антропометрија, *OGTT* са инсулинемијама, липидни статус, *HbA1c*) запазили да независну позитивну корелацију са бројем стенозираних крвних судова показује управо вредност укупног холестерола, али, наравно, и *HDL*-холестерола, као и старост испитаника, што се и очекивало.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања су показали позитивну корелацију параметара резистенције на инсулин са степеном коронарне атеросклерозе. Базне вредности инсулинемије, тј. доказана хиперинсулинемија нашег срца, може бити добар предиктор значајне коронарне атеросклерозе код болесника без дијабетеса, што је веома значајно за свакодневну клиничку праксу ради лакше и једноставније стратификације кардиометаболичког ризика.

ЗАХВАЛНИЦА (ACKNOWLEDGMENT)

Аутори желе да захвале професору Ричарду Бергману с Универзитета Јужне Калифорније у Лос Анђелесу на помоћи и подршци. (*The authors wish to express their appreciation to Professor Richard Bergman from the University of Southern California, Los Angeles, USA, for his generous support and encouragement.*)

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364:937-52.
2. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004; 33:351-75.
3. Kylin E. Studien iiber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin*. 1923; 44:105-27.
4. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité. *Presse Med*. 1947; 30:339-40.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37:1595-607.
6. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25:255-70.
7. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet*. 1992; 340:925-9.
8. Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009; 373:2215-21.
9. Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia*. 1996; 39:1345-50.
10. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 1996; 334:952-7.
11. Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*. 1997; 20:935-42.
12. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000; 23:1097-102.
13. Welborn TA, Wearne K. Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care*. 1979; 2:154-60.
14. Ducimetiere P, Eschwege E, Papoz L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia*. 1980; 19:205-10.

15. Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9.5-year follow-up of the Helsinki Policemen Study population. *Acta Med Scand Suppl.* 1985; 701:38-52.
16. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care.* 1996; 19:1-7.
17. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet.* 1994; 343:155-8.
18. Kragelund C, Snorgaard O, Køber L, Bengtsson B, Ottesen M, Højberg S, et al; TRACE Study Group. Hyperinsulinemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2004; 25:1891-7.
19. Stubbs PJ, Alaghband-Zadeh J, Laycock JF, Collinson PO, Carter GD, Noble MI. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 1999; 82:443-7.
20. Bergman RN. Lilly Lecture: toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes.* 1989; 38:1512-26.
21. Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test – derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1990; 71:1508-18.
22. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:173-94.
23. Young MH, Jeng CY, Sheu WH, Shieh SM, Fuh MM, Chen YD, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993; 72:458-60.
24. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetière P, Warnet JM, Claude JR, et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris prospective study 10 years later. *Horm Metab Res Suppl.* 1985; 15:41-5.
25. Yarnell JWG, Sweetnam PM, Marks V, Teale JD, Bolton CH. Insulin in ischaemic heart disease: are associations explained by triglyceride concentrations: the Caerphilly prospective study. *Br Heart J.* 1994; 171:293-6.
26. Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KGMM. Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol.* 1996; 144:224-34.
27. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998; 98:398-404.
28. Stout RW. Insulin and atheroma: 20-year perspective. *Diabetes Care.* 1990; 13:631-55.
29. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation.* 1996; 93:1809-17.
30. Watarai T, Yamasaki Y, Ikeda M, Kubota M, Kodama M, Tsujino T, et al. Insulin resistance contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J.* 1999; 46:629-38.
31. Wohlin M, Sundstrom J, Arnlov J, Andren B, Zethelius B, Lind L. Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis.* 2003; 170:181-5.
32. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5698-703.
33. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, Godtsland IF, von Haehling S, Okonko DO, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1019-26.
34. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991; 34:416-22.
35. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992; 41:715-22.
36. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Alméras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation.* 2000; 102:179-84.
37. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Solá Izquierdo E, Oliver Oliver MJ, Martínez Triguero ML, Morillas Ariño C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:204-8.
38. Sekiguchi M, Kurabayashi M, Adachi H, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K. Usefulness of insulin resistance measured by homeostasis model assessment in predicting restenosis after coronary stent placement in nondiabetic patients. *Am J Cardiol.* 2004; 93:920-2.
39. Tseng ST, Sheu WH, Lee WJ, Ting CT, Chen YT, Jeng CY. Relationship between several surrogate estimates of insulin sensitivity in non-diabetic patients with coronary artery disease. *J Formos Med Assoc.* 2005; 104:94-100.
40. Gui MH, Qin GY, Ning G, Hong J, Li XY, Lü AK, et al. The comparison of coronary angiographic profiles between diabetic and nondiabetic patients with coronary artery disease in a Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 85:213-9.
41. Ferrannini E, Balkau B. Insulin: in search of a syndrome. *Diabet Med.* 2002; 19:724-9.
42. Radke PW, Klues HG, Haager PK, Hoffmann R, Kastrau F, Reffelmann T, et al. Mechanisms of acute lumen gain and recurrent restenosis after rotational atherectomy of diffuse in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1999; 34:33-9.
43. Takagi T, Yoshida K, Akasaka T, Kaji S, Kawamoto T, Honda Y, et al. Hyperinsulinemia during oral glucose tolerance test is associated with increased neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in nondiabetic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36:731-8.
44. Radke PW, Voswinkel M, Reith M, Kaiser A, Haager PK, Hanrath P, et al. Relation of fasting insulin plasma levels to restenosis after elective coronary stent implantation in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2004; 93:639-41.
45. Kowalska I, Prokop J, Bachórzewska-Gajewska H, Telejko B, Kinalska I, Kochman W, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2001; 24:897-901.

The Degree of Coronary Atherosclerosis as a Marker of Insulin Resistance in Non-Diabetics

Biljana Parapid¹, Jovica Šaponjski², Mladen Ostojčić¹, Vladan Vukčević¹, Siniša Stojković¹, Biljana Obrenović-Kirčanski¹, Katarina Lalić³, Siniša Pavlović¹, Miodrag Dikić¹, Dragana Bubanja⁴, Nada Kostić⁵, Svetomir Dragičević⁶, Nataša Milić⁷, Nebojša Lalić³, Miodrag Ostojčić¹

¹Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinical Hospital Centre "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia;

³Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁴Center for Endocrinology and Metabolic Disorders, Department of Internal Medicine, Clinical Centre of Kragujevac, Kragujevac, Serbia;

⁵Endocrinology Unit, Clinical Hospital Centre "Dr. Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

⁶Institute for Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

⁷Institute for Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction The metabolic syndrome and its influence on coronary artery disease development and progression remains in focus of international research debates, while insulin resistance, which represents its core, is the key component of hypertension, dyslipidaemias, glucose intolerance and obesity.

Objective The aim of this study was to establish relationship between basal glucose and insulin levels, insulin sensitivity and lipid panel and the degree of coronary atherosclerosis in non-diabetic patients.

Methods The coronary angiograms were evaluated for the presence of significant stenosis, insulin sensitivity was assessed using the intravenous glucose tolerance test with a minimal model according to Bergman, while baseline glucose (G0), insulin (I0) and lipid panel measurements (TC, HDL, LDL, TG) were taken after a 12-hour fasting.

Results The protocol encompassed 40 patients (19 men and 21 women) treated at the Institute for Cardiovascular Diseases of

the Clinical Centre of Serbia, Belgrade. All were non-diabetics who were divided into 3 groups based on their angios: Group A (6 patients, 15%, with no significant stenosis), Group B (18 patients, 45%, with a single-vessel disease) and Group C (16 patients, 40%, with multi-vessel disease). Presence of lower insulin sensitivity, higher I0 and TC in the group of patients with a more severe degree of coronary atherosclerosis (insulin sensitivity: $F=4.279$, $p=0.023$, A vs. C $p=0.012$, B vs. C $p=0.038$; I0: $F=3.461$ $p=0.042$, A vs. B $p=0.045$, A vs. C $p=0.013$; TC: $F=2.572$, $p=0.09$), while no significant difference was found for G0, LDL, HDL and TG.

Conclusion Baseline insulinaemia, more precisely, fasting hyperinsulinaemia could be a good predictor of significant coronary atherosclerosis in non-diabetic patients, which enables a more elegant cardiometabolic risk assessment in the setting of everyday clinical practice.

Keywords: insulin sensitivity; minimal model; coronary angiography; metabolic syndrome; coronary artery disease

Примљен • Received: 25/08/2009

Прихваћен • Accepted: 08/09/2009