

Originalni naučni rad

Insulinska rezistencija, sistemska inflamacija i aterogeni faktori rizika kod bolesnika sa koronarnom bolešću i različitim hiperglikemijskim statusom

Valentina Soldat-Stanković¹, Siniša Stanković², Snježana Popović-Pejičić¹, Gabrijela Malešević¹

¹Klinika za unutrašnje bolesti, Univerzitetski klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Zavod za nuklearnu medicinu i bolesti štitne žlijezde, Univerzitetski klinički centar, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

Kratak sadržaj

Uvod. Nedijagnostikovana hiperglikemija je česta kod bolesnika sa koronarnom bolešću, koja je vodeći uzrok smrtnosti kod oboljelih od tipa 2 dijabetesa (T2DM). Nedovoljno je poznata povezanost blažih hiperglikemijskih stanja, kao što je predijabetes sa koronarnom bolešću. Cilj ove studije bio je uporediti kardiometabolički profil rizika i koronarne lezije kod bolesnika sa različitim poremećajima tolerancije na glukozu podvrgnutih koronarnoj angiografiji.

Metode. Kod 106 bolesnika sa angiografski dijagnostikovanom koronarnom bolešću, evaluiran je glikemijski status pomoću testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) na osnovu kojeg su klasifikovani u grupe sa normoglikemijom (NGT), predijabetesom (IGF/IGT) i dijabetesom tipa 2 (T2DM). Kod svih je urađeno mjerenje tjelesne težine (TT), obima struka (OS), izračunat indeks tjelesne mase (BMI), određeni lipidi, indeks insulinske rezistencije HOMA, insulin, hsCRP, albumin u urinu, broj signifikantnih koronarnih lezija (stenoza > 50%).

Rezultati. Od 106 ispitanih bolesnika sa koronarnom bolešću 32,1% imalo je novootkriveni T2DM, 35,8% predijabetes i 32,1% normalnu toleranciju glukoze. Nije bilo razlika između tri grupe koronarnih bolesnika u odnosu na pol, pušački status, tjelesnu masu, prisustvo hipertenzije i hereditet koronarne bolesti. Pacijenti sa T2DM u odnosu na pacijente sa normoglikemijom su bili stariji ($p = 0,036$), imali veći obim struka ($p = 0,028$), BMI ($p = 0,045$) i HOMA-IR ($p = 0,001$). Vrijednosti ukupnog holesterola, LDL, HDL i triglicerida, hsCRP, albuminurije se nisu razlikovale između grupa. Nije nađena razlika u učestalosti jednosudovne, dvosudovne, tro i više sudovne bolesti.

Zaključak. Nađena je visoka učestalost dijabetesa i predijabetesa u populaciji pacijenata sa stabilnom hroničnom koronarnom bolešću. Nađena je povezanost gojaznosti, naročito centralne, starosti i insulinske rezistencije sa T2DM, što potvrđuje ulogu ovih faktora u nastanku bolesti.

Ključne riječi: hiperglikemija, HOMA-IR, koronarna bolest, koronarna angiografija

Adresa autora:
Dr Valentina Soldat-Stanković
Ulica 12 beba bb
78 000 Banja Luka
valentinasoldatstankovic@yahoo.com

Uvod

Podaci iz studija ukazuju da postoji značajno povećan kardiovaskularni rizik i prije ispoljavanja manifestnog dijabetesa kod osoba sa intolerancijom na glukozu (impaired glucose tolerance-IGT) i/ili oštećenom glikemijom našte (impaired fasting glucose - IFG) [1]. DECODE studija je pokazala da je povezanost glikemije i kardiovaskularnog rizika postojala i kod glikemije nedijabetičkog ranga i da je ta povezanost bila linearna [2,3]. Kardiovaskularna bolest i dijabetes se, po svemu sudeći, razvijaju uporedo, što potvrđuje činjenica da osobe sa tipom 2 dijabetes melitusa (T2DM) već u momentu dijagnoze imaju veću prevalencu koronarne bolesti i moždanog udara [4].

Molekularni mehanizmi koji povezuju predijabetes i T2DM sa kardiovaskularnim bolestima nisu do kraja razjašnjeni, ali bi insulinska rezistencija i hiperinsulinemija mogli biti karika koja nedostaje [5]. Insulinska rezistencija je udružena sa povišenim krvnim pritiskom, gojaznošću, centralnom gojaznošću, povišenim nivoom ukupnih triglicerida, niskim nivoom HDL holesterola i poremećajima hemostaze u okviru sindroma insulinske rezistencije (metaboličkog sindroma). Ova povezanost faktora rizika za kardiovaskularne bolesti postoji i kod osoba sa i bez T2DM, i prediktor je koronarne arterijske bolesti [6].

Važnost sistemske inflamacije niskog stepena u nastanku i razvoju ateroskleroze, kao i akutnih kardiovaskularnih događaja je intenzivno proučavana i snažno potvrđena [7,8]. Dijabetes se već dugo smatra stanjem hronične inflamacije niskog stepena, a postoje dokazi koji upućuju da ova imunska aktivacija prethodi insulinskoj rezistenciji u stanjima dijabetesa i predijabetesa, i na kraju može biti faktor koji dovodi do povećanog kardiovaskularnog rizika ovih pacijenata [9,10]. Povišen nivo visoko senzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) je povezan sa insulinskom rezistencijom kod osoba sa predijabetesom [9,10]. Takođe se zna da je inflamacija zajednička odlika ateroskleroze, insulinske rezistencije i tipa 2 dijabetesa, te da se ateroskleroza može pojaviti godinama prije kliničke manifestacije

dijabetesa.

Cilj ove studije je bio da se utvrdi nivo serumskog inflamatornog markera hsCRP, parametra insulinske rezistencije (HOMA IR) i utvrdi njihova povezanost sa tradicionalnim faktorima rizika kod bolesnika sa koronarnom bolešću i normalnom tolerancijom glukoze, predijabetesom, odnosno novotkrivenim tipom 2 dijabetesa.

Metode rada

Istraživanje je provedeno u KC Banja Luka kao prospektivna studija u trajanju od godinu dana i obuhvatilo je 106 bolesnika starosne dobi 40-70 godina, koji su upućeni na elektivnu koronarnu angiografiju i kojima je dijagnostikovana koronarna bolest. Kod svih bolesnika je urađen 2h oralni test tolerancije na glukozu (OGTT), nakon kojeg su bolesnici sa koronarnom bolešću podijeljeni u tri grupe u zavisnosti od stanja tolerancije na glukozu: grupa sa tipom 2 dijabetesa, grupa sa poremećenom glikemijom našte/ intolerancijom glukoze i grupa sa normalnom tolerancijom glukoze. Dijagnoza tipa 2 dijabetesa/ intolerancije glukoze/ poremećene glikemije našte postavljena je na osnovu kriterijuma SZO:

- Normalna regulacija glukoze = glikemija našte $<6,1$ mmol/l i koncentracija glukoze u plazmi u 120. minuti OGTT $<7,8$ mmol/l;
- Oštećena glikemija našte (Impaired Fasting Glycemia-IFG) = glikemija našte $>6,1$ mmol/l, a $<7,0$ mmol/l i koncentracija glukoze u plazmi u 120. minuti OGTT $<7,8$ mmol/l;
- Intolerancija na glukozu (Impaired Glucose Tolerance-IGT) = glikemija našte $<7,0$ mmol/l i koncentracija glukoze u plazmi u 120. minuti OGTT $>7,8$ mmol/l, ali $<11,1$ mmol/l;
- Diabetes mellitus (DM) = glikemija našte $>7,0$ mmol/l ili koncentracija glukoze u plazmi u 120. minuti OGTT $>11,1$ mmol/l.

Koronarna bolest definisana je kao prisustvo stenoze $>50\%$ u najmanje jednom glavnom

koronarnom sudu ili grani.

Kod svih bolesnika uzeta je anamneza, urađen fizikalni pregled, antropometrijska mjerenja (obim struka, tjelesna masa i visina, indeks tjelesne mase (body mass index; BMI). Anamnestički su kod bolesnika prikupljeni sljedeći podaci: starost, pol, pušački status, porodična pojava dijabetesa ili koronarne bolesti. Nakon prekonoćnog gladovanja kod svih bolesnika uzeta je venska krv i urađena su sljedeća laboratorijska mjerenja: određivanje glikemije našte, a zatim 2h poslije unosa 75 g glukoze tokom OGTT-a, određivanje bazalnog nivoa insulina imunohemijskom metodom ECLIA, određivanje nivoa drugih parametara ateroskleroze: inflamatornog markera visoko senzitivnog C reaktivnog proteina (hsCRP) imunoturbidimetrijskom metodom na aparatu Integra 400+, Roche, određivanja albuminurije u jednokratnom jutarnjem uzorku mokraće imunoturbidimetrijskom metodom na aparatu Integra 400+, Roche, određivanje lipida (ukupni holesterol, HDL-h, LDL-h, trigliceridi) nakon 12h gladovanja direktnim enzimatskim metodama. Insulinska rezistencija određena je pomoću homeostatskog modela HOMA-IR po formuli: insulin našte (mU/l) x glikemija našte (mmol/l)/22,5.

Saglasnost za protokol istraživanja odobrio je Etički komitet Univerzitetske bolnice Kliničkog centra u Banjoj Luci.

Rezultati su obrađeni standardnim metodama deskriptivne statistike. Korišćeni su: apsolutni i relativni brojevi (n, %), mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mjere disperzije (standardna devijacija, interval varijacije). Značajnost razlika u obilježjima između grupa je testirana odgovarajućim parametarskim (Studentov t test, ANOVA) i neparametarskim testovima (χ^2 kvadrat, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis) u okviru statističkog paketa kompjuterskog programa SPSS 20.0.

Rezultati

Na osnovu OGTT-a dobijena je sljedeća distribucija glukometaboličkih poremećaja: no-vootkriveni dijabetes kod 32,1% (n = 34) bolesnika, predijabetes (IFG/IGT) kod 35,8% (n = 38) bolesnika i normalna tolerancija glukoze kod 32,1% (n = 34) bolesnika.

Demografske i kliničke karakteristike grupa prikazane su u tabeli 1 i 2.

U odnosu na klasične kardiovaskularne faktore rizika nije bilo razlika između tri grupe koronarnih bolesnika u odnosu na pol, pušački status, tjelesnu masu, prisustvo hipertenzije i hereditet koronarne bolesti. Pacijenti sa T2DM u odnosu na pacijente sa normoglikemijom su bili stariji (p = 0,036), imali veći obim struka

Tabela 1. Sociodemografske i antropometrijske karakteristike ispitanih bolesnika sa koronarnom bolešću i različitim stanjem tolerancije na glukozu

	Glukometabolički poremećaj			p*	p**	p***
	NGF n=34 (32,1%)	IFG/ IGT n=38 (35,8%)	T2 DM n=34 (32,1%)			
Godine	61,5 (40-70)	61 (36-70)	64,5 (49-70)	ns	0,036	ns
Muški pol, n %	24 (70,6%)	27 (71,1%)	25 (73,5%)	ns	ns	ns
BMI, kg/m ²	27,7 (4,22)	29,9 (4,75)	29,2 (4,0)	0,038	0,049	ns
Tjelesna težina, kg	85 (57-128)	90 (45-115)	85 (64-120)	ns	ns	ns
Obim struka, cm	97 (12)	103 (13)	106 (12)	ns	0,028	ns
Hipertenzija, n %	29 (85,3%)	34 (89,5%)	32 (94,1%)	ns	ns	ns
Pušenje (aktivni/bivši), n %	12/17(35,3/50%)	12/11 (31,6/28,9%)	8/16 (23,5/47,1%)	ns	ns	ns
Hereditet T2 DM, n %	3 (8,8%)	1 (2,6%)	11 (32,4%)	ns	<0,001	<0,001
Hereditet KB, n %	21 (61,8%)	26 (68,4%)	22 (64,7%)	ns	ns	ns

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost (SD), medijana (interkvartilni razmak) ili procenti; p* - vrijednost između NGT i IFG/ IGT; p** - vrijednost između NGT i T2 DM; p*** - vrijednost između IFG/ IGT i T2 DM; NGT - normalna glukozna tolerancija; IFG - oštećena glikemija našte; IGT - intolerancija na glukozu; T2 DM - Diabetes mellitus tip 2; BMI - indeks tjelesne mase; KB - koronarna bolest.

Tabela 2. Kliničke karakteristike ispitanika sa koronarnom bolešću i različitim stanjem tolerancije na glukozu

	Glukometabolički poremećaj			p*	p**	p***
	NGT	IFG/ IGT	DM T2			
UH, mmol/l	5,25 (1,3)	5,3 (1,18)	5,22 (0,98)	ns	ns	ns
LDL-H, mmol/l	3,45 (0,83)	3,52 (1,01)	3,47 (0,83)	ns	ns	ns
HDL-H, mmol/l	1,16 (0,28)	1,16 (0,25)	1,1 (0,22)	ns	ns	ns
TG, mmol/l	1,62 (0,82)	1,85 (0,93)	1,87 (0,81)	ns	ns	ns
HOMA IR	2,4 (0,9-12)	2,7 (0,9-12)	4,5 (0,8-21)	ns	0,001	0,053
Insulin, uIU/ml	10,8 (4,3-30)	10,2 (5,4-41,2)	12,8 (2,9-55,6)	ns	ns	ns
Glukoza našte, mmol/l	5,14 (0,41)	5,53 (0,57)	7,58 (2,2)	0,004	<0,001	<0,001
Glukoza 120 min, mmol/l	5,81 (1,13)	8,81 (0,98)	14,6 (4,13)	<0,001	<0,001	<0,001
hsCRP, ng/l	1,65 (0,3-3,7)	1,66 (0,4-7,3)	1,79 (0,5-7,3)	ns	ns	ns
Albuminurija, mg/l	9,15 (0,4-581)	14,6 (0,7-560)	32,6 (0,5-463)	ns	ns	ns
Statini, n %	21 (61,8%)	22 (57,9%)	28 (82,4%)	ns	0,045	0,048
ACE inhibitori, n %	27 (79,4%)	31 (81,6%)	25 (73,5%)	ns	ns	ns
β-blokatori, n %	24 (70,6%)	28 (73,7%)	26 (76,5%)	ns	ns	ns
KB jednosudovna, n %	12 (42,8%)	14 (46,6%)	11 (45,8%)	ns	ns	ns
KB dvosudovna, n %	8 (28,6%)	8 (26,7%)	8 (33,3%)	ns	ns	ns
KB ≥ trosudovna, n %	8 (28,6%)	8 (26,7%)	5 (20,8%)	ns	ns	ns

Podaci su izraženi kao srednja vrijednost (SD), medijana (interkvartilni razmak) ili procenti; p* - vrijednost između NGT i IFG/ IGT; p** - vrijednost između NGT i T2 DM; p*** - vrijednost između IFG/ IGT i T2 DM; NGT - normalna glukozna tolerancija; IFG - oštećena glikemija našte; IGT intolerancija na glukozu; T2 DM - Diabetes mellitus tip 2; UH - ukupni kolesterol; LDL-H-LDL - kolesterol; HDL-H-HDL - kolesterol; TG - trigliceridi; HOMA IR - indeks inzulinske rezistencije po homeostatskom modelu; GUK - glukozu u krvi; hsCRP - visoko senzitivni C-reaktivni protein; ACE - angiotenzin konvertirajući enzim; KB - koronarna bolest.

(p = 0,028), BMI (p = 0,045) i imali češću porodičnu pojavu dijabetesa (p <0,001).

Vrijednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, hsCRP, albuminurije se nisu razlikovale između grupa. Koronarni bolesnici sa dijabetesom su imali statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije (HOMA-IR) u poređenju sa bolesnicima sa normoglikemijom (p = 0,001), kao i veći, mada na granici statističke značajnosti, HOMA-IR u odnosu na bolesnike sa predijabetesom (p = 0,053), dok se vrijednosti insulina nisu razlikovale između grupa.

Nije bilo razlike u upotrebi beta blokatora i ACE inhibitora/blokatora AT II receptora između grupa, dok je upotreba statina bila statistički značajno veća u grupi bolesnika sa dijabetesom (p <0,05). Nije nađena razlika u učestalosti jednosudovne, dvosudovne, tro i više sudovne bolesti bez obzira na glikemijski status koronarnih bolesnika.

Diskusija

Poremećaji metabolizma glukoze su veoma česti kod bolesnika sa koronarnom bolešću [11,12]. Prevalenca asimptomatske hiperglikemije procjenjivana na osnovu OGGT-a u populaciji bolesnika sa stabilnom koronarnom bolešću podvrgnutih koronarnoj angiografiji na osnovu podataka iz studija drugih autora prelazi 60%, što je potvrđeno i u ovom istraživanju [11-14].

Tradicionalni faktori rizika imaju kumulativan efekat na postojanje i težinu koronarne bolesti. U odnosu na klasične kardiovaskularne faktore rizika nije bilo razlika između tri grupe koronarnih bolesnika u odnosu na pol, pušački status, tjelesnu masu, prisustvo hipertenzije i hereditet koronarne bolesti. Bolesnici sa T2DM su bili stariji u odnosu na bolesnike sa normalnom tolerancijom glukoze, imali su češću porodičnu pojavu dijabetesa u

poređenju sa bolesnicima sa normalnom tolerancijom glukoze i predijabetesom, što potvrđuje ulogu genetskih faktora u nastanku dijabetesa [5].

Gojaznost i centralna gojaznost su snažni faktori rizika za nastanak tipa 2 dijabetesa i koronarne bolesti [15]. U našoj studiji koronarni bolesnici sa predijabetesom i dijabetesom su imali veći BMI u odnosu na bolesnike sa normalnom tolerancijom glukoze, što je u skladu sa ulogom gojaznosti u nastanku T2DM [15].

Dislipidemija je dobro poznat faktor rizika za koronarnu bolest [16]. Vrijednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida nisu se razlikovale između grupa, ali je bila značajno veća upotreba statina u grupi koronarnih bolesnika sa dijabetesom. Upravo upotreba statina, odnosno njihova ograničena efikasnost u podizanju HDL u poređenju sa efikasnošću u snižavanju LDL i triglicerida može objasniti lipidni profil naših bolesnika. Može se takođe zaključiti da LDL holesterol nosi sličan rizik za koronarnu bolest kod osoba sa dijabetesom i bez dijabetesa, kao što je prikazano u Strong Heart Study [17].

Hipertenzija je dobro poznati faktor rizika za koronarnu bolest [18]. Mada je procenat bolesnika sa hipertenzijom kod ispitanika sa koronarnom bolešću rastao sa poremećajem tolerancije glukoze, nije bilo signifikantne razlike u učestalosti hipertenzije među grupama bolesnika, što je u skladu sa rezultatima drugih autora [19]. Moguće je da se ova razlika ne može detektovati zbog činjenice da je visok procenat ispitanika u ovoj studiji koristio antihipertenzivne lijekove. Nije bilo razlike u upotrebi beta blokatora i ACE inhibitora/blokatora AT II receptora između grupa. Ukupno 78% bolesnika sa koronarnom bolešću je koristilo ACE inhibitore/AT II receptor blokatore, što se podudara sa evropskim podacima od 75,1%, a 73% bolesnika je koristilo beta blokatore, što je manje u poređenju sa evropskim podacima od 82,6% koronarnih bolesnika liječenih beta blokatorima [20].

Epidemiološke studije su utvrdile povezanost urinarne ekskrecije albumina sa koronarnom bolešću u opštoj populaciji [21].

Mehanizmi koji povezuju urinarnu ekskreciju albumina i koronarnu bolest još nisu dovoljno definisani. Ključnu ulogu igra hipertenzija, a pored nje sa nivoom bubrežne ekskrecije albumina povezani su gojaznost, sistemska inflamacija, insulinska rezistencija i pušenje [22,23]. Smatra se da je efekat ACE inhibitora na smanjenje mikroalbuminurije dijelom posredovan i njihovim antiinflamatornim dejstvom.

U ovoj studiji nije bilo značajne razlike u nivou albuminurije između grupa koronarnih bolesnika sa različitom glukoznom tolerancijom, za razliku od studije Gui i saradnika [24] koji su našli povećan nivo ekskrecije albumina kod koronarnih bolesnika sa T2DM u odnosu na koronarne bolesnike sa IGT i normotolerancijom. Moguće objašnjenje može biti u činjenici da se grupe koronarnih bolesnika, takođe, nisu razlikovale u odnosu na nivo inflamatornog markera hsCRP, niti u drugim doprinosećim faktorima: hipertenziji, pušenju, kao i upotrebi ACE inhibitora.

U ovoj studiji je nađena veća insulinska rezistencija kod koronarnih pacijenata sa T2DM u odnosu na bolesnike sa normalnom tolerancijom glukoze ($p < 0,001$), što je u skladu sa ulogom insulinske rezistencije u nastanku tipa 2 dijabetesa [25]. Kod osoba sa predijabetesom HOMA-IR se nije razlikovao u odnosu na ispitanike sa normoglikemijom. Moguće objašnjenje je da HOMA-IR uglavnom odražava hepatičku insulinsku rezistenciju, više nego ukupnu insulinsku rezistenciju. U ovoj studiji većinu bolesnika sa predijabetesom činili su pacijenti sa IGT koji imaju insulinsku rezistenciju na nivou mišića [26].

U studiji Gui i saradnika [24] nađen je postepen porast nivoa hsCRP kod bolesnika sa angiografski dokumentovanom koronarnom bolešću sa promjenom tolerancije glukoze od normotolerancije preko IGT do T2DM, ali sa statistički značajnom razlikom između osoba sa normotolerancijom i T2DM. Kod ispitanika u ovoj studiji vrijednosti hsCRP nisu se značajno razlikovale kod bolesnika sa koronarnom bolešću, bez obzira na glikemijski status, što se može objasniti činjenicom da je većina bolesnika u terapiji imala ACE inhibitore i statine,

koji imaju povoljan efekat na inflamaciju [27].

Brojne studije su pokazale da postoji kontinuirana povezanost između nivoa glikemije i rizika koronarne bolesti i ispod graničnih vrijednosti za dijabetes, i da su glikemija našte i koncentracija glukoze u plazmi u 120. minuti OGTT nezavisni faktori rizika za nastanak koronarne arterijske bolesti [2,28]. Poremećaj metabolizma glukoze je čest kod bolesnika sa koronarnom bolešću. Veliki broj ovih bolesnika se ne može detektovati porastom glikemije našte, već samo prisustvom povišenih vrijednosti glikemije nakon obroka ili testa oralnog opterećenja glukozom, što je bio slučaj i u našoj studiji [29].

Nije nađena razlika u učestalosti jednosudovne, dvosudovne, tro i više sudovne bolesti bez obzira na glikemijski status koronarnih bolesnika. Ovo se može objasniti činjenicom da su u ovoj studiji ispitani bolesnici sa novootkrivenim dijabetesom, a brojne ranije studije su potvrdile da je trajanje dijabetesa direktno

povezano sa neželjenim kardiovaskularnim ishodima. Skorašnja analiza British Regional Heart studije pokazala je da je jedino dijabetes sa trajanjem dužim od 10 godina ekvivalent koronarne bolesti [30]. Rezultati ovih studija postavljaju pitanje da li bolesnici sa novootkrivenim T2DM imaju različit profil rizika u odnosu na bolesnike sa dužim trajanjem dijabetesa.

Zaključak

Postoji visoka učestalost dijabetesa i predijabetesa u populaciji bolesnika sa stabilnom hroničnom koronarnom bolešću. Nađena je povezanost gojaznosti, naročito centralne, starosti i insulinske rezistencije sa tipom 2 dijabetesa, što potvrđuje ulogu ovih faktora u nastanku bolesti.

Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.
The authors declare no conflicts of interest.

Literatura

1. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Assessment and Treatment of Cardiovascular Risk in Prediabetes: IGT and IFG. *Am J Cardiol* 2011;108(3 Suppl): 3B-24B.
2. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999;354:617-21.
3. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, Onat A, Soderberg S, Qiao Q. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care* 2010;33:2211-16.
4. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev* 1997;5:294-31.
5. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links [the Claude Bernard Lecture 2009]. *Diabetologia* 2010;53:1270-87.
6. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyorala K, Salonen JT, Karhapaa P. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscl Thromb* 1991;11:1068-76.
7. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
9. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.
10. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102:42-7.
11. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25(21):1880-90.
12. Hu DY, Pan CY, Yu JM. China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J* 2006;27(21):2573-9.
13. Wascher TC, Sourij H, Roth M, Dittrich P. Prevalence of pathological glucose metabolism in patients undergoing elective coronary angiography. *Ather-*

- osclerosis 2004;176:419-21.
14. Saely CH, Drexel H, Sourij H, et al. Key role of postchallenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: an angiographic study. *Atherosclerosis* 2008;199:317-22.
 15. Siren R, Eriksson JG, Vanhanen H. Waist circumference a good indicator of future risk for type 2 diabetes and cardiovascular disease. *BMC Public Health* 2012;12:631.
 16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
 17. Xu J, Lee ET, Peterson LE, et al. Differences in risk factors for coronary heart disease among diabetic and nondiabetic individuals from a population with high rates of diabetes: The strong heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3766-74.
 18. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23). *Br Med J* 1998;316:823-28.
 19. De la Hera JM, Delgado E, Hernández E, et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009;30(21):2614-21.
 20. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the Euro Observational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.
 21. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Urinary albumin excretion: An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992-7.
 22. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli P, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Relation of urinary albumin excretion to coronary heart disease and low renal function: Role of blood pressure. *Kidney Int* 2004;65:2290-7.
 23. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Kidney Int* 2000;58:1703-10.
 24. Gui MH, Hong J, Lu AK, Chen Y, Shen WF, Li XY, Ning G. High sensitive C-reactive protein, adiponectin and urine albumin excretion rate in Chinese coronary artery disease patients with different glucose tolerance status. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(24):2509-16.
 25. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787-835.
 26. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9.
 27. Suzuki H, Sakamoto M, Hayashi T, et al. Effects of co-administration of candesartan with pioglitazone on inflammatory parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:71.
 28. Sourij H, Saely CH, Schmid F, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographically coronary patients. *Eur Heart J* 2010;31:1583-90.
 29. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA, et al. International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005;27(suppl):S42-S56.
 30. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;171:404-10.

Insulin resistance, systemic inflammation and atherosclerosis surrogates in patients with coronary artery disease and different hyperglycemic status

Valentina Soldat-Stanković¹, Siniša Stanković², Snježana Popović-Pejičić¹, Gabrijele Malešević¹

¹Clinic of Internal Medicine, University Clinical Centre, Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²Department of Nuclear Medicine and Thyroid Gland Diseases, University Clinical Centre, Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Introduction. Undiagnosed hyperglycemia is common in patient with coronary artery disease (CAD), which is the leading cause of death among the patients diagnosed with type 2 diabetes (T2DM). The connection between milder hyperglycemia, such as prediabetes, and CAD is debatable. The aim of the study is to compare the cardiometabolic risk profile with coronary lesions in patients with different glucose tolerance status undergoing coronary angiography.

Methods. In 106 patients with angiographically proven coronary artery disease, glycemic status was evaluated by oral glucose tolerance test (OGTT) on the basis of which they were classified into groups with normoglycemia (NGT), prediabetes IGF/IGT) and newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM). All patients were examined for body weight, abdominal circumference (AC), body mass index (BMI), lipids, insulin resistance index HOMA, hsCRP, urinary albumin as well as the number of significant coronary lesions (stenosis>50%).

Results. Out of a total 106 respondent with stable CAD, 32.1% were diagnosed with newly detected T2DM, 35.8% with prediabetes and 32.1% with normoglycemia. There were no statistically significant differences between the three groups of coronary patients when gender, smoking habits, body weight, the presence of hypertension or a family history of coronary disease was concerned. Compared to patients with normoglycemia, T2DM patients were older ($p=0.036$), they had higher abdominal circumference ($p=0.028$), BMI ($p=0.045$) and worse HOMA-IR ($p=0.001$). However, there were no differences between the groups in the total values of cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, hsCRP and urinary albumin. There were no differences in the number of significant coronary lesions as well.

Conclusion. There was a high frequency of prediabetes and diabetes in patients with stable chronic CAD. The presence of T2DM was associated with adiposity, especially abdominal, age and insulin resistance, suggesting the role these factors might play in diabetes development.

Keywords: coronary artery disease, HOMA-IR, hyperglycemia, coronary angiography