

# ANALIZA PRISUSTVA FAKTORA RIZIKA KOD GOJAZNIH PACIJENATA SA KORONARNOM BOLEŠĆU, SA I BEZ DIJABETES MELITUSA TIP DVA

## AUTORI

Vasić D.<sup>1</sup>, Ivanović B.<sup>2</sup>, Novaković T.<sup>3</sup>, Nikolić G.<sup>3</sup>, Orbović B.<sup>2</sup>, Anđelković K.<sup>2</sup>, Karadžić V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kliničko bolnički centar Priština, Gračanica, Kosovo i Metohija, Srbija

<sup>2</sup> Klinički Centar Srbije, Beograd

<sup>3</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini

## KORESPONDENT

DANIJELA VASIĆ

Kliničko bolnički centar Priština,  
Gračanica, Kosovo i Metohija, Srbija

✉ drdvasic@gmail.com

## SAŽETAK

Dijabetes melitus tip 2 je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu pa i u našoj zemlji, koje predstavlja značajan faktor rizika u nastanku kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Cilj ovog istraživanja je ispitivanje koji faktori rizika doprinose nastanku koronarne bolesti kod gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. U studiju je uključeno 82 gojazna pacijenta, od toga 52 sa dijabetes melitusom i 30 bez dijabetes melitusa, sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću. Kod svih je sprovedeno kliničko ispitivanje, laboratorijske analize i ehokardiografski pregled. Na osnovu rezultata ispitivanja utvrdili smo da je distribucija faktora rizika kao što su arterijska hipertenzija, porodično opterećenje koronarnom bolešću, pušenje, konzumacija alkohola bila istovetna u gojaznih pacijenata sa i bez dijabetes melitusa. Ehokardiografski je nađena statistički značajno veća leva komora, niža ejekciona frakcija, veća leva pretkomora i značajna mitralna regurgitacija u grupi sa dijabetesom. U grupi sa dijabetesom je takođe češće, statistički značajno, bila prisutna višesudovna koronarna bolest. Uprkos malom uzorku može se zaključiti da je prisustvo dijabetes melitusa kod gojaznih pacijenata presudno u nastanku težih oblika koronarne bolesti. Težina se ispoljila kroz značajnije strukturne i funkcionalne promene leve komore i broj obolelih koronarnih arterija.

**Ključne reči:** Dislipidemija, hipertenzija, pušenje, alkohol

## UVOD

Dijabetes melitus je jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svetu pa i u našoj zemlji, koje pokazuje postepen porast incidence, naročito tip 2, pa se može govoriti i o pandemiji ove bolesti. U našoj zemlji ne postoji objedinjeni registar svih obolelih. Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović-Batut“ je, 2006. godine, evidentirao oko 500.000 obolelih, a prema petom izdanju Atlasa Internacionalne dijabetološke federacije (IDF) iz 2011. godine, prevalenca dijabetesa u Srbiji je 9.35%. Dijabetes melitus predstavlja značajan faktor rizika u nastanku kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Aterosklerotske bolesti, a pre svega koronarna bolest, su u oko 70% dijabetičara uzrok smrti [1]. Gojaznost je utvrđeni i promenljivi faktor rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti, čija je učestalost, poslednjih godina širom sveta dramatično povećana. Osobe sa prekomernom težinom imaju tri puta veću verovatnoću da dobiju kardiovaskularnu bolest u poređenju sa osobama sa normalnom težinom. Nakon opsežnih istraživanja, u današnje vreme se smatra da su prekomerna težina i gojaznost vodeći uzroci u pojavi DM tip 2 [2].

Posebno je naglašena udruženost abdominalnog (muškog) tipa gojaznosti sa odnosom obima struk/kuk > 1, sa dijabetesom, hipertenzijom, povišenim vrednostima triglicerida, a sniženim vrednostima HDL holesterola u okviru metaboličkog sindroma. U ovih dijabetičara postoji visok rizik za razvoj ishemijske bolesti srca (IBS). IBS se češće javlja kod dijabetičara u mlađim godinama za razliku od osoba bez dijabetesa, a promene na krvnim sudovima su difuzne. Klinički veoma često izostaju klasični anginozni bolovi zbog vegetativne neuropatije. Kardiovaskularne komplikacije se javljaju u oba tipa dijabetesa, s obzirom da najveći broj bolesnika ima tip 2 dijabetes i da su to ljudi u starosnoj dobi kada se i kod nedijabetičara javlja IBS veoma je važno da glikemija bude dobro regulisana [3,4].

## CILJ RADA

Cilj rada je ispitivanje prisustva faktora rizika kod gojaznih bolesnika sa koronarnom bolešću, sa i bez dijabetes melitusa. Od faktora rizika analizirali smo prisustvo hipertenzije, povišenog holesterola, povišenih triglicerida, nasleđa za koronarnu bolest, upotrebu alkohola i

pušačke navike kod ovih pacijenata. Takođe je analizirana težina koronarne bolesti (broja koronarnih arterija zahvaćenih angiografski značajnim stenozama, kao i stepen oštećenja leve komore) kod ovih bolesnika.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka, u koju je uključeno ukupno 82 gojazna pacijenta sa koronarnom bolešću, hospitalizovanih na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, tokom dvanaest meseci. Kriterijum za gojaznost je bio BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, tj. uključeni su i oni bolesnici koji spadaju u grupu sa prekomernom težinom (BMI od 25-30 kg/m<sup>2</sup>) i oni koji spadaju u gojazne prema BMI kategorizaciji (BMI>30 kg/m<sup>2</sup>). Svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: sa i bez dijabetes melitusa tip 2. U grupu dijabetičara smo uključili pacijente sa dijabetes melitusom otkrivenim de novo, prema kriterijumima Evropskog udruženja za istraživanje dijabetesa, odnosno one koji su imali od ranije postavljenu dijagnozu dijabetes melitusa, prema istim kriterijumima, i sa uključenom antidijabetičnom terapijom. Kod svih pacijenata je sproveden sledeći program ispitivanja: anamneza (uz poseban osvrt na demografske podatke: starost, pol, podatke o prisustvu hipertenzije koja je definisana vrednošću arterijskog pritiska > 140/90mmHg, podatke o prisustvu angine pektoris i podatke o pušenju, podatke o primeni alkohola); fizikalni pregled; antropometrijska merenja: obim struka (cm), telesna masa (kg), telesna visina (cm), body mass index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>); laboratorijski testovi: glikemija našte, hemoglobin A1c (HgbA1c), holesterol (ukupni, LDL i HDL frakcije), trigliceridi, CRP, gama-GT, ALT, AST.

Stepen oštećenja miokarda je procenjen transtorakalnim ehokardiografskim pregledom, koji je rađen na aparatu Acuson Sequoia 256, sektorskom sondom 2-4 MHz. Korišćeni podaci su: end-dijastolna i end-sistolna dimenzija leve komore, dimenzija leve pretkomore i procena postojanja mitralne regurgitacije, prema preporukama Američkog udruženja ehokardiografista i ejskcion frakcija (prema Simpsonovoj formuli).

Selektivnom koronarografijom je određena značajnost stepena stenozе na koronarnim arterijama kao i broj koronarnih arterija zahvaćenih angiografski značajnim stenozama.

Za analizu podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivnih statističkih parametara za nivo analiziranih obeležja izračunavali smo aritmetičku sredinu (X), sa merama disperzije (standardnom devijacijom (SD) i standardnom greškom (SE), 95% interval poverenja, medijanu i mod). Za testiranje značajnosti razlika korišćen je Pearson-ov hi-kvadrat test, Fisherov test tačne verovatnoće, t-test, i Mann-Whitney test. Dobijeni rezultati bili su testirani na nivou statističke značajnosti p<0,05.

## REZULTATI

### A) Opšte karakteristike ispitanika

U grupu pacijenata sa dijabetesom bilo je 30 (57.7%) muškaraca i 22 (42.3%) žena. U grupi bez dijabetesa bilo je 18 (60%) muškaraca i 12 (40%) žena. Na osnovu ispitivanih uzoraka zaključeno je da ne postoji statistički

značajna razlika u distribuciji po polu između ove dve grupe (p = 0.838). U grupi sa dijabetesom prosečna starost je bila 61.85±9.20, a u grupi bez dijabetesa 59.23±8.63 godina.

### B) Antropometrijska merenja

Na osnovu ispitivanog uzorka uočeno je da se grupe sa dijabetesom i bez dijabetesa statistički značajno ne razlikuju u telesnoj visini, 170.17±8.92 cm vs 172.40±10.52 cm (p=0.312), respektivno. Takođe je nađeno, da se pacijenti u grupi sa dijabetesom i grupi bez dijabetesa ne razlikuju, statistički značajno, u telesnoj težini: 84.70±14.46 kg vs 83.00±15.20 kg, (p=0.616), respektivno. Medjutim, uočena je statistički značajna razlika među ispitivanim grupama, u obimu struka, tj. pacijenti u grupi sa dijabetesom su imali statistički značajno veći obim struka, 101.35±10.27 cm vs 92.43±6.93 cm (p<0.001).

### C) Faktori rizika

U našim grupama ispitanika, nije nađeno da postoji statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije, 47 (90.4%) u grupi sa vs 26 (86.7%) u grupi bez DM, p=0.718. U grupi sa DM pozitivnu anamnezu za nasleđe kardiovaskularnih bolesti (KVB) imao je 41 (78.8%) ispitanik, a u grupi bez DM, njih 24 (80.8%), što nije bilo statistički značajno (p=0.901). U ispitivanoj grupi sa DM bilo je 17 (32.7%) pušača, a u grupi bez DM njih 10 (33.3%), što takođe nije bilo statistički značajno (p=0.848), tj. u ispitivanim grupama ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti konzumacije alkohola (p=0.648).

### D) Laboratorijske analize

U našim ispitivanim grupama, kako je i očekivano, nađeno da postoji statistički značajna razlika u nivou glikemije (p<0.01). Nivo glikemije u krvi je bio značajno viši kod pacijenata sa DM i to je prosečna vrednost glikemije bila 8.05±3.05 mmol/L, a u grupi bez DM 4.89±0.54 mmol/L. Takođe je registrovana i statistički značajna razlika u hemoglobinu A1c (Hgb A1c) između ispitanika sa i bez DM (p<0.01). Statistički su značajno veće vrednosti Hgb A1c kod osoba sa DM i to prosečna vrednost 9.09±2.74 %, a u grupi bez DM 4.86±0.59 %.

Nađene su statistički značajno veće vrednosti ukupnog holesterola kod ispitanika sa DM (5.27±1.14 mmol/L) u odnosu na grupu bez DM (4.85±1.65 mmol/L) (p=0.007). Takođe, registrovane su statistički značajno veće vrednosti u nivou LDL-holesterola kod ispitanika sa DM (3.19±0.92 mmol/L), u odnosu na grupu bez DM (2.77±1.03 mmol/L) (p=0.026). Registrovana je i statistički značajna razlika u nivou HDL-holesterola (p=0.006), i to veće vrednosti kod ispitanika bez DM (1.08±0.26 mmol/L) u odnosu na grupu sa DM (0.98±0.44 mmol/L). Među ispitivanim grupama nije nađena statistički značajna razlika u nivou triglicerida (p=0.120).

Među ostalim analiziranim laboratorijskim parametarima u ove dve grupe pacijenata, nije nađena statistički značajna razlika, i to u nivou AST (p=0.128), ALT (p=0.272), gama-GT (p=0.660) kao ni u nivou CRP (p=0.640).

### E) Infarkt miokarda i angina pektoris

Infarkt miokarda u grupi sa DM prebolelo je 36 (69.2%) ispitanika, a u grupi bez DM njih 17 (56.7%), što

Tabela 1. Prikaz rezultata studije

Varijable	sa DM	bez DM	p
Pol, M/Ž (n/%)	30/22 (57,7%/42,3%)	18/12 (60%/40)	P=0.838
Starost (godine)	61.85±9.20	59.23±8.63	
TV (cm)	170.17±8.92	172.40±10.52	p=0.312
TT (kg)	84.70±14.46	83.00±15.20	p=0.616
OS (cm)	101.35±10.27	92.43±6.93	p<0.001
Hipertenzija (n/%)	47 (90.4%)	26 (86.7%)	p=0.718
Nasleđe (n/%)	41 (78.8%)	24 (80.8%)	p=0.901
Pušači (n/%)	17 (32.7%)	10 (33.3%)	p=0.848
Alkohol (n/%)	4 (7.7%)	1 (3.3%)	p=0.648
Glikemija (mmol/L)	8.05±3.05	4.89±0.54	p<0.01
HgbA1c (%)	9.09±2.74	4.86±0.59	p<0.01
Uk. holesterol (mmol/L)	5.27±1.14	4.85±1.65	p=0.007
LDL (mmol/L)	3.19±0.92	2.77±1.03	p=0.026
HDL (mmol/L)	0.98±0.44	1.08±0.26	p=0.006
Trigliceridi (mmol/L)	1.9±1.1	1.66±0.9	p=0.120
AST (U/L)	31.9±26.6	32.0±19	p=0.128
ALT (U/L)	24.4±14	28.3±17	p=0.272
Gama-GT (U/L)	21±16	20.5±11	p=0.660
CRP (mg/L)	11±9.5	8.4±7.1	p=0.640
IM (n/%)	36 (69.2%)	17 (56.7%)	p=0.252
SAP (n/%)	18 (34.6%)	4 (13.3%)	P=0.03
NSAP (n/%)	9 (17.3%)	12 (40.0%)	P=0.03
EF LK (%)	50.75±14.48	56.88±15.41	0.026
LP (cm)	4.24±0.55	3.76±0.52	p<0.001
EDD LK (cm)	5.59±0.67	5.11±0.56	P=0.001
ESD LK (cm)	3.95±0.81	3.46±0.59	P=0.005
Broj koronarnih arterija /1/2/3/	9 (17.3%)/10 (19.2%)/ 33 (63.5%)	15(50.0%)/5 (16.7%) / 10(33.3%)	p=0.006
Beta blokatori	50 (96.2%)	30 (100%)	p=0.530
ACE inhibitori	48 (92.3%)	26 (86.7%)	p=0.455
Kalcijumski antagonisti	43 (82.7%)	22 (73.3%)	p=0.314
Statini	49 (94.2%)	27 (90%)	p=0.664

M-muškarci; Ž-žene; TV-telesna visina; TT-telesna težina; OS-obim struka; IM-infarkt miokarda; SAP-stabilna angina pektoris; NSAP-nestabilna angina pektoris; EF LK-ejekciona fracija leve komore; LP-leva pretkomora; EDD LK-end dijasolni dijametar leve komore, ESD LK-end sistolni dijametar leve komore;

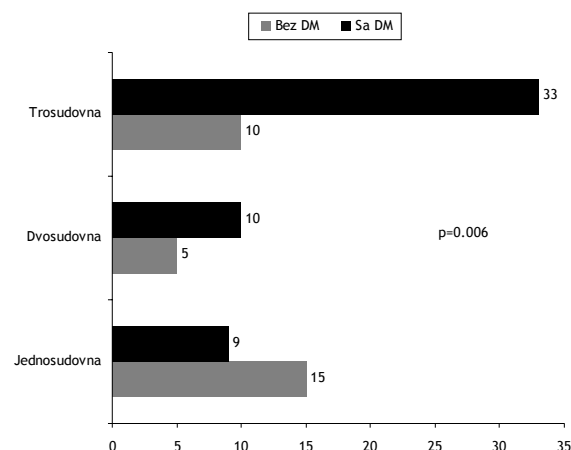
nije statistički značajna razlika (p=0.252). Međutim, poredeći podatke u ove dve grupe pacijenata, došlo se do zaključka da je bilo statistički značajno više pacijenata sa nestabilnom anginom pektoris (NSAP) u grupi bez DM, (12 (40.0%) pacijenta), a sa stabilnom anginom pektoris (SAP) u grupi sa DM (18 (34.6%) pacijenata). p=0.03.

#### F) Ehokardiografski parametri

Na osnovu ispitivanog uzorka uočeno je da postoji statistički značajna razlika između grupe pacijenata sa DM i bez DM u end-dijastolnoj dimenziji (EDD) leve komore (LK), odnosno da je EDD LK veća kod pacijenata sa DM 5.59±0.67 cm, vs 5.11±0.56 cm u grupi bez DM (p=0.001). Takođe je uočena statistički značajna razlika između ove dve ispitivane grupe i u veličini ESD, odnosno, ESD LK je statistički značajno veća kod pacijenata sa DM, 3.95±0.81 cm vs 3.46±0.59 cm u grupi bez DM (p=0.005). Grupe pacijenata sa i bez DM su se statistički značajno razlikovale prema ejekcionoj fraciji (EF) LK, odnosno EF LK je bila niža kod pacijenata sa DM, 50.75±14.48% procenata u odnosu na pacijente bez DM, 56.88±15.41%, ( p=0.026). Dimenzija leve pretkomore (LP) se takođe statistički značajno razlikovala u obe grupe. Leva pretkomora je bila značajno veća kod ispitanika sa DM (p<0.001). U grupi sa DM prosečna veličina LP bila je 4.24±0.55 cm, a u grupi bez DM 3.76±0.52 cm. Nađeno je takođe, da se ove dve grupe pacijenata razli-

kuju statistički značajno po težini mitralne regurgitacije (MR) (p<0.001), odnosno MR je kod pacijenata sa DM bila težeg stepena.

Grafikon 1. Distribucija koronarne bolesti po grupama



#### G) Nalaz selektivne koronarografije

Analizom nalaza selektivne koronarografije, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između

grupe sa DM i grupe bez DM u broju arterija zahvaćenih promenama. Naime, broj zahvaćenih arterija je statistički značajno veći kod osoba sa DM. U grupi sa DM jednosudovna bolest je registrovana kod 9 (17.3%), dvosudovna bolest kod 10 (19.2%) i trosudovna bolest kod 33 (63.5%) pacijenta, a u grupi bez DM, jednosudovna bolest je registrovana kod 15 (50.0%), dvosudovna bolest kod 5 (16.7%) i trosudovna bolest kod 10 (33.3%) pacijenata, ( $p=0.006$ ).

## H) Terapija

Nije nađena statistički značajna razlika u korišćenju beta-blokatora kod pacijenata iz obe grupe ( $p=0.530$ ), kao ni u upotrebi ACE inhibitora ( $p=0.455$ ), u upotrebi statina ( $p=0.664$ ), kao ni u učestalosti korišćenja kalcijumskih antagonista ( $p=0.314$ ).

## DISKUSIJA

Podaci dobijeni praćenjem populacije iz Framingamske (kohortne) studije pokazuju da je gojaznost faktor rizika za koronarnu bolest, nezavisno od standardnih faktora rizika, uključujući aterogenu dislipidemiju, insulinsku rezistenciju i proinflamatorno i protrombotičko stanje. Gojaznost se može proceniti na više načina: telesnom težinom, BMI, odnosno merenjem obima kuka i struka. Međutim, prema literaturi, pokazano je da je gojaznost procenjena obimom struka ili odnosom obima struka i kukova, jači prediktor lošeg KV ishoda od BMI i da je povezana sa većim rizikom za razvoj koronarne bolesti ili metaboličkog sindroma. Razlog tome verovatno leži u činjenici da akumulacija intraabdominalne masti, koja povećava sekreciju raznih metabolita i biološki aktivnih supstanci (glicerol, slobodne masne kiseline, medijatori zapaljenja) se pouzdanije određuje merenjem obima struka ili odnosom obima struka i kukova, nego BMI koji se više odnosi na masu skeletne muskulature, nego na masno tkivo [5,6]. U našoj studiji je uočena statistički značajna razlika među ispitivanim grupama u obimu struka, odnosno nađeno je da pacijenti u grupi sa dijabetesom imaju značajno veći obim struka, što se uklapa u podatke iz navedene literature.

U ispitivanom uzorku ispitanika, nisu nađene značajne razlike u distribuciji po polu među ispitivanim grupama. Međutim, u literaturi nalazimo da su žene sklonije gojaznosti zbog dejstva estrogena na masno tkivo [7] i njegove endokrine uloge, i samim tim i u patofiziologiji dijabetesa. To ima za posledicu drukčiju kliničku prezentaciju ovoga oboljenja [8]. To je od važnosti za terapijski pristup i sprečavanje komplikacija.

Faktori rizika ateroskleroze i nastanka koronarne bolesti koji su dobro poznati i dele se na klasične ili konvencionalne (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje i dijabetes melitus) i nove ili nekonvencionalne (visokosenzitivni C-reaktivni protein (hs-CRP), fibrinogen, homocistein, lipoprotein (a), veličina LDL-partikula), na urođene i stečene, na promenljive i nepromenljive, itd. PROCAM studija je pokazala da kombinacija faktora rizika eksponencijalno povećava rizik od nastanka infarkta miokarda [9].

Povišen serumski holesterol je dobro poznat nezavisni faktor rizika za kardiovaskularne bolesti sa čvrstim dozno zavisnim odnosom, koji je eksponencijalan pri višim nivoima holesterola. Meta-analiza 38 studija poka-

zala je da je svako sniženje celokupnog holesterola za 10% redukuje koronarni mortalitet za 15%, a ukupni mortalitet za 11% [10]. Na neophodnost pravilne primene statina upozoravaju i velike internacionalne epidemiološke studije kao npr. EUROASPIRE III iz 2010. godine [11]. Postoji čvrsta povezanost LDL-holesterola sa aterosklerozom i koronarnim događajima gde porast LDL holesterola od 10% rezultuje povećanjem rizika od KBS za približno 20%. Prema ESC preporukama za sprečavanje KVB u kliničkoj praksi kod vrlo visokorizičnih bolesnika vrednost LDL holesterol treba sa bude  $< 1.8$  mmol/l, kod visokorizičnih bolesnika  $< 2.5$  mmol/l, a kod bolesnika sa umerenim rizikom ova vrednost treba da bude  $< 3$  mmol/l [12]. Manje i gušće LDL partikule mnogo su aterosgenije u poređenju sa većim i manje gustim partikulama. Dosađajna saznanja ukazuju na jaku povezanost nivoa plazma HDL-holesterola i rizika od KVB. Što je niži nivo HDL-holesterola, viši je rizik od KVB. [13].

Prema NCEP ATP III smernicama, prosečni nivoi triglicerida su  $< 150$  mg/dL (1.7 mmol/L), granično visoki 150-199 mg/dL (1.7-2.2 mmol/L), visoki 200-499 mg/dL (2.2-5.6 mmol/L) i veoma visoki 500 mg/dL (5.6 mmol/L). Teška hiperlipidemija ( $> 1000$  mg/dL, 11.3 mmol/L), posebno usled hilomikrona i velikih formi VLDL, ne povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, jer su suviše veliki da bi ušli u arterijski zid [14]. U Framingamskoj studiji je ustanovljeno da su kod dijabetičara vrednosti LDL holesterola i triglicerida povišene, a HDL holesterola snižene [15]. U našem istraživanju je, takođe, nađeno da su vrednosti ukupnog holesterola i LDL-a bile veće u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom, dok su vrednosti HDL frakcije bile značajno niže. Povišen krvni pritisak je potentni faktor rizika za sve oblike aterosklerotskih bolesti i dominantni je faktor rizika za nastanak šloga. Meta-analiza, je na osnovu 61 prospektivne studije na milion ispitanika, pokazala da svako povećanje sistolnog krvnog pritiska od 115 mmHg za 20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska od 75 mmHg za 10 mmHg, dvostruko povećava rizik od KBS i šloga [16]. Hipertenzija je važan faktor rizika za razvoj ateroskleroze kod koje delovanjem povišenih vrijednosti angiotenzina II, snažnog vazokonstriktora dolazi i do proliferacije glatkih mišićnih ćelija. Angiotenzin II vezuje se i za specifične AT1 receptore prisutne na membrani makrofaga, što aktivira ćelijsku lipooksigenazu koja je direktno odgovorna za oksidativnu transformaciju LDL-a i produkciju oksidativnih oblika LDL-a [17]. U hipertenzivnih bolesnika povećana je aktivnost i lipooksigenaze glatkih mišićnih ćelija, te produkcija hidrogen peroksida i slobodnih radikala, te tako hipertenzija i kroz oksidativni stres ima proinflamatorni, aterogeni uticaj [18]. U našoj studiji, nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti hipertenzije među ispitivanim grupama, što se može objasniti malim uzorkom bolesnika.

U ovoj studiji takođe nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pušača među grupama. Još pedesetih godina, Doll i Hil su definisali pušača kao osobu koja puši bar jednu cigaretu dnevno bar jednu godinu [19]. Pušenje predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak koronarnog oboljenja srca i drugih oboljenja uzrokovanih aterosklerozom. Oko 50% svih smrtnih ishoda koji su mogli biti izbegnuti posledica su pušenja, od toga jedna polovina nastala je usled KVB [20]. Definitivnu potvrdu da pušači imaju dva do tri puta veći rizik za nastanak KVB od nepušača dala je analiza više anamnestičkih i kohortnih studija [21]. U Sjedinjenim Državama, 1945.

godine 65% muškaraca bili su pušači. Zahvaljujući mnogobrojnim preventivnim akcijama taj procenat se u 1997. godini smanjio na 27% [22]. U našoj zemlji se ne zna tačna količina prodatih cigareta u toku godine. Podaci Saveznog zavoda za zaštitu i unapređenje zdravlja govore da se po broju pušača nalazimo na trećem mestu u Evropi [23]. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd, 1996. Studija "Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite stanovnika Srbije" je pokazala da su oko 40% odraslog stanovništva Srbije pušači [24]. Pored uticaja na nastanak ateroskleroze, pušenje ima značaja i za pojavu dodatnog trombotskog fenomena. Ovo drugo dejstvo možda je i značajnije, jer prestanak pušenja vodi ka bržem smanjenju rizika od ponovne pojave koronarne bolesti kod osoba koje već imaju ovu dijagnozu, nego kod osoba bez simptoma [21].

Među novijim faktorima rizika ateroskleroze danas se posebno ispituju: hs-CRP, homocistein, fibrinogen, lipoprotein (a) i veličina LDL partikula. CRP je utvrđeni nespecifični marker sistemske inflamacije i ovo podržava hipotezu da hronična inflamacija ima važnu ulogu u patogenezi i progresiji ateroskleroze. Fibrinogen je marker inflamacije, ali i tromboze i hemostaze, i kao i CRP, ima značaja u predikciji kardiovaskularnih događaja. Homocistein je blago povišen u oko 5-7% opšte populacije i dokazano je da u slučajevima familijarne homozigotne hiperhomocisteinemije (na sreću - veoma retke) može doći do ubrzane i ekstenzivne ateroskleroze u ranom životnom dobu. Povišene vrijednosti homocisteina su toksične za endotel, uzrokuju povišenu proizvodnju kolagena, deluju protrombotski, te time povećavaju rizik ateroskleroze, a eventualno je moguća prevencija folnom kiselinom. [25].

Ispitivane grupe u našoj studiji se značajno razlikuju po merenim ehokardiografskim parametrima. Naime, end-dijastolni dijametar i end-sistolni dijametar leve komore su bili veći u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom, kao i niže vrednosti EF. Takođe, u istoj grupi bolesnika nađeno je da je leva pretkomora značajno veća kao i da postoji teži stepen mitralne regurgitacije. Podaci su u skladu sa brojnim ehokardiografskim studijama, u kojima se dokazuju štetna dejstva šećerne bolesti na srčani mišić, dovodeći do strukturnog remodelovanja i poremećaja funkcije leve komore i to najpre poremećaj end-dijastolne funkcije leve komore, a potom i end-sistolne funkcije leve komore. U revijalnom radu Boudina i Abela koji su rezimirali bazična i klinička istraživanja, došlo se do zaključaka da dijabetes melitus dovodi do povećanja rizika za nastanak disfunkcije miokarda i pojave srčane insuficijencije nezavisno od drugih faktora rizika kao što su koronarna bolest ili hipertenzija [26]. U studiji rađenoj na 708 bolesnika, kod kojih nije bilo evidentirane srčane bolesti, dokazano je da hipertenzija i dijabetes imaju nezavisan negativan uticaj na dijastolnu funkciju leve komore, dok kombinacija ova dva faktora rizika ima sinergistički efekat na dijastolnu funkciju leve komore rezultirajući sa povišenim pritiskom njenog punjenja [27]. Međutim, u studiji koju su radili Fang i saradnici, sproveden je skrining pacijenata sa dijabetesom, kojima je rađen standardni transtorakalni ehokardiografski pregled, kao i u našem istraživanju i pokazano je da u početnim fazama oboljenja, diskretne, početne promene ovim pregledom nisu vidljive - potrebno je, u svrhu skrininga pacijente podvrgnuti sofisticiranim ehokardiografskim procenama [28].

Selektivnom koronarografijom u našim ispitivanim grupama našli smo da je broj arterija zahvaćenih stenozama statistički značajno veći kod osoba sa DM. Ovaj podatak je u skladu sa navodima u literaturi Haffnera i saradnika, koronarna bolest je teža i difuznog karaktera kod bolensika sa DM [29].

Framingamska studija je pokazala naročito visoku učestalost koronarne bolesti, infarkta miokarda, naprasne smrti, kongestivne srčane insuficijencije i periferne vaskularne bolesti (PVB) kod obolelih od dijabetesa [15]. U OASIS studiji procenjivana je dvogodišnja prognoza pacijenata sa dijabetesom i pacijenata bez dijabetesa i predhodne kardiovaskularne bolesti (nestabilna angina pektoris i non-Q infarkt miokarda) [30]. Švajcarska studija rađena na 2786 pacijenata pokazala je da je povišen nivo glikemije kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom meren na prijemu u bolnicu, značajan nezavisni prediktivni faktor intrahospitalnog mortaliteta, a taj nivo je čak bitiniji kod pacijenata koji ne znaju da li su dijabetičari [31]. Poljska studija objavljena 2008. godine pokazala je da je loše regulisana glikemija česta kod pacijenata sa stabilnom anginom, a da je jedino gojaznost nezavisan prediktor koronarne ateroskleroze i poremećenih vrednosti glikemije [32]. U našim ispitivanim grupama nije postojala razlika u broju bolesnika koji su preležali infarkt miokarda. Kako se radi o bolesnicima sa koronarnom bolešću, nepostojanje razlike u učestalosti infarkta miokarda je očekivana, ali ono što je značajno jeste da, koronarografski kao i ehokardiografski nalaz leve komore, ipak ukazuju da je kod pacijenata sa dijabetes melitusom učestalost višesudovne koronarne bolesti bila značajnija, kao i veći stepen oštećenja leve komore, što je u skladu sa literaturom. Češća pojava NSAP kod nedijabetičara, može se protumačiti i kao posledica odsustva dijabetične neuropatije i česte „silent“ ishemije koja postoji kod dijabetičara, te je pojava bola u mirovanju bila češća karakteristika nedijabetičara. S toga se očekuje da je pojava prekordijalnog bola kod dijabetičara bila češća nakon neke vrste provokiranja, tj. nakon testova opterećenja, pa se samim tim objašnjava veća učestalost SAP u grupi pacijenata sa dijabetes melitusom.

## ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata ispitivanja utvrdili smo da je distribucija faktora rizika kao što su arterijska hipertenzija, porodično opterećenje koronarnom bolešću, pušenje, konzumacija alkohola bila istovetna u grupi sa dijabetes melitusom i onih bez dijabetes melitusa, dok je nivo holesterola bio viši u grupi sa dijabetes melitusom. Uprkos malom uzorku može se zaključiti da je prisustvo dijabetes melitusa od presudnog značaja za nastanak težih oblika koronarne bolesti. Težina se ispoljila kroz značajnije strukturne i funkcionalne promene leve komore i broj obolelih koronarnih arterija. Iako je studija rađena na malom broju pacijenata, može biti značajna za postavljanje hipoteza u budućim studijama, u kojima bi se istražili i drugi, potencijalni, faktori rizika kod gojaznih pacijenata sa dijabetes melitusom, koji u ovoj studiji nisu analizirani, a koji su možda od značaja za razvoj težeg stepena koronarne bolesti.

## LITERATURA

---

1. Beljić-Živković T. Terapijski priručnik za Dijabetes tip 2, str. 11, Medicinski fakultet u Beogradu, 2012.
2. Terrence P. McGarty. Obesity and Type 2 Diabetes: Cause and Effect. The Telmarc Group, LLC; 2010.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-13.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
5. Despres J. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006 (Suppl):B4-B12.
6. McGill H, McMahan A, Hederick E et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002;105:2712-2718.
7. Eldor R and Raz I. 2006. Lipotoxicity versus adipotoxicity - the deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 74 (Suppl. 1:3-8).
8. Prasanna Kumar KM. Gender Difference in Diabetes Mellitus, *Int J Diab Dev Countries* (1996), Vol. 16.
9. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Mster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia with hypertension and/or diabetes mellitus and relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-1724).
10. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998;97:946-952 .
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Reiner Z, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(5):530-40.
12. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32;1769-818.
13. Eds Durrington P, Sniderman A. In: *Fast Facts - Hyperlipidaemia*. Health Press Ltd, Oxford, Second Edition, 2002. 7-12.
14. Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents: Treatment recommendations of the National Cholesterol Education Program Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*; 1992, 89 (Suppl): 525-584).
15. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985 Nov; 110(5):1100-7.
16. Lewington S, Clarke R, Quzilbach N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360; 1902-13.
17. Škreb F, Starcevic B, Vlatkovic M, Pavlinovic Ž, Šimonovic L: Serum concentration of procollagen type III in thyroid disorder. *Period Biol* 1989; 91: 461-462.
18. Sabolic I, Salihagic A, Zimolo Z, Jurcevic S, Mackovic-Bašić M, Culic O, Starcevic B, Škreb F: Proton pathways in renal brush-border membranes from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats. *Period Biol* 1989; 91: 357-366.
19. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *Br Med J* 1956, 2:1071-81.
20. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The humans costs of tobacco use. *N Engl J Med* 1994, 330:957-80.
21. A Report of the Surgeon General. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Center for Disease Control, Office on smoking and Health, DHNS Publication No (CDC)1989, 89-8411.
22. Cigarette smoking among adulta-Unated States, 1997. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 1999, 48:993-6.
23. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Pušenje ili zdravlje. Beograd, 1996.
24. Grujić V. i saradnici. Analiza vulnerabilnosti odraslog stanovništva. U: Institut za zaštitu zdravlja Srbije- Zdravstveno stanje, zdravstvene potrebe i korićenje zdravstvene zaštite stanovništva Srbije. 2002.
25. Borzanović M, Stožinić SP, Borzanović B, Maravić V. Noviji pogledi na prirodu ateroskleroze i klinički značaj. *Med Data Rev* 2010;2(1):35-44.
26. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Mar;11(1):31-9.

27. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Mitchell S.V. Elkind, R, Sacco L. and Di Tullio MR. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail.* 2010 May; 12(5): 454-461.
28. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, Mottram PM, Prins JB, Marwick TH. Screening for heart disease in diabetic subjects. *Am. Heart J.* 149(2), 349-354 (2005).
29. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
30. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation.* 2000; 102: 1014-1019.
31. Müdespacher D, Radovanovic D, Camenzind E, Essig M, Bertel O, Erne P, Eberli FR, Gutzwiller F; Amis Plus Investigators. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007
32. Włodarczyk A, Strojek K. Glucose intolerance, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with stable angina pectoris. Obesity predicts coronary atherosclerosis and dysglycemia. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118 (12)

## ENGLISH

## ANALYSIS OF RISK FACTORS IN OBESE PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS TYPE TWO

Vasić D.<sup>1</sup>, Ivanović B.<sup>2</sup>, Novaković T.<sup>3</sup>, Nikolić G.<sup>3</sup>, Orbović B.<sup>2</sup>, Anđelković K.<sup>2</sup>, Karadžić V.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Clinical Center Pristina, Gracanica

<sup>2</sup> Clinical Center of Serbia, Belgrade

<sup>3</sup> Medical faculty University of Pristina

## SUMMARY

Diabetes mellitus type 2 is one of the leading chronic diseases in the world and in our country, which is an important risk factor for development of cardiovascular morbidity and mortality. Objective. The aim of this research was making the estimation of risk factors in the etiology of coronary heart disease in obese patients with diabetes mellitus type 2. The study included 82 obese patients, of which 52 with diabetes mellitus and 30 without diabetes mellitus, in all of them coronary artery disease proven by coronary angiography. All were examined by clinical examination, laboratory tests and echocardiography. Based on the test results we found that the distribution of risk factors such as hypertension, family burden coronary artery disease, smoking, alcohol intake was the same in the obese patients with diabetes mellitus, and of those without diabetes mellitus. Echocardiography showed significantly larger left ventricle, lower ejection fraction, larger left atrium and significant mitral regurgitation. Also, in a group of patients with diabetes mellitus, there was significantly higher number of patients with multiple vessel coronary disease. Despite the small sample, we can conclude that the present of diabetes mellitus in obese patients is crucial for severe forms of coronary artery disease. Severity is expressed through significant structural and functional changes in the left ventricle and the number of diseased coronary arteries.

**Keywords:** Dyslipidemia, hypertension, smoking, alcohol intake