

Душан Миљковић

Дом здравља Варварин, Србија

Ниво и корелација гликозилираног хемоглобина *A1c* и липидних параметара код дијабетичара са преболелим инфарктом миокарда

Кључне речи:

дијабетес мелитус, *HbA1c*, дислипидемије, инфаркт миокарда, вишесудовна коронарна болест

Сажетак

Увод. Дијабетес мелитус је важан фактор ризика за настанак коронарне артеријске болести и повезан је са њеном високом преваленцијом. Болесници са дијабетесом имају 2 до 4 пута већи ризик за настанак коронарне болести у односу на недијабетичаре и овај ризик је у корелацији са нивоом гликозилираног хемоглобина *A1c* (*HbA1c*) и степеном дислипидемије. Нађена је значајна корелација између нивоа *HbA1c*, тежине коронарне болести и броја оболелих судова у болесника са дијабетесом тип 2 и инфарктом миокарда

Циљ рада. Циљ рада је одређивање нивоа *HbA1c* и процена повезаности *HbA1c* са липидним параметрима и вишесудовном коронарном болешћу у болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и преболелим инфарктом миокарда.

Метод. Испитиван је ниво и однос гликозилираног хемоглобина *A1c* и липидских параметара (укупни холестерол, триглицериди, *LDL*, *HDL* холестерол, фактор ризика укупни холестерол/*HDL* и индекс атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол) у 42 болесника са дијабетес мелитусом тип 2, просечне старости $65,6 \pm 4,6$ година, 24 (57%) мушкарца и 18 (43%) жена, са преболелим инфарктом миокарда и коронарографски потврђеном вишесудовном коронарном болешћу.

Резултати. Просечна вредност *HbA1c* је $8,66 \pm 2,21\%$, укупног холестерола $5,55 \pm 1,28$ mmol/L, триглицерида $2,51 \pm 1,54$ mmol/L, *LDL* $3,32 \pm 0,86$ mmol/L *HDL* $1,06 \pm 0,23$ mmol/L, фактора ризика укупни холестерол/*HDL* $5,72 \pm 2,83$ и индекса атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол $3,41 \pm 1,52$.

HbA1c показује позитивну и статистички високо сигнификантну корелацију са вредностима укупног холестерола ($r=0,605$; $p<0,01$), триглицерида ($r=0,678$; $p<0,01$), *LDL* холестерола ($r=0,375$; $p<0,01$) и негативну високо сигнификантну корелацију са *HDL* холестеролом ($r=-0,579$; $p<0,01$). Постоји позитивна, статистички високо сигнификантна корелација између нивоа *HbA1c* и фактора ризика укупни холестерол/*HDL* ($r=0,723$; $p<0,01$) и *HbA1c* и индекса атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол ($r=0,660$; $p<0,01$).

Једначина правца регресије за вредности *HbA1c* и укупног холестерола је $y=0,351x+2,508$; *HbA1c* и триглицерида $y=0,471x-1,572$; *HbA1c* и *LDL* холестерола $y=0,146x+2,062$; *HbA1c* и *HDL* холестерола $y=-0,06x+1,578$; *HbA1c* и односа укупни холестерол/*HDL* холестерол $y=0,927x-2,307$; *HbA1c* и односа *LDL/HDL* холестерол $y=0,455x-0,529$.

Закључак. Висок ниво *HbA1c* и статистички значајна корелација *HbA1c* са липидским параметрима, у дијабетичара са двосудовном и тросудовном коронарном болешћу и преболелим инфарктом миокарда, указује да је *HbA1c* значајан маркер и предиктор дислипидемија и екстензивне коронарне болести у ових болесника.

Увод

Дијабетес мелитус је важан фактор ризика за настанак коронарне болести и повезан је са њеном високом преваленцијом. Болесници са дијабетесом имају 2 до 4 пута већи ризик за настанак коронарне болести у односу на недијабетичаре и овај ризик је у корелацији са нивоом гликозилираног хемоглобина *A1c* (*HbA1c*) и степеном дислипидемије^{1,2}.

Гликозилирани хемоглобин *A1c* (*HbA1c*) је основни маркер дугорочне гликорегулације код болесника са дијабетесом, који одражава просечне концентрације глукозе у крви током претходна 2 до 3 месеца³. Постоје конзистентни докази да оптимална контрола гликемије, дефинисана као вредност *HbA1c* < 7,0% проистиче у нижој инциденцији микроваскуларних компликација у оба типа дијабетес мелитуса 1 и 2. Повишен ниво *HbA1c* сматра се независним фактором ризика за коронарну болест, а недавна истраживања су утврдила да је повишен ниво *HbA1c* такође предиктиван за кардиоваскуларне болести и mortalитет болесника без дијабетеса^{3,4}.

Свако повећање нивоа *HbA1c* за 1% повећава ризик од кардиоваскуларних болести за 10% до 20%, инфаркта миокарда за 14% и повећање свих кардиоваскуларних догађаја и узрока смрти за 20% до 30%^{5,6}.

Познато је да нерегулисана гликемија изражена у процентима *HbA1c* доводи до поремећаја метаболизма липида⁷. Већина студија је показала да постоји позитивна корелација између нивоа *HbA1c* и нивоа укупног холестерола, триглицерида и *LDL* холестерола и негативна корелација *HbA1c* и *HDL* holesterola^{8,9}.

Осим карактеристичног повећања нивоа триглицерида и смањења нивоа *HDL* у болесника са дијабетесом, уз ниво *LDL* холестерола који често није значајно повишен, у поређењу са недијабетичарима постоје квалитативне абнормалности у структури *LDL* холестерола, где доминирају мале *LDL* партикуле богате триглицеридима, атерогеније од великих *LDL* честица које лакше продиру у артеријски зид, осетљивије су и подложније оксидацији^{10,11}.

Дијабетичари са повишеним вредностима *HbA1c* и дислипидемијама имају висок ризик за настанак кардиоваскуларних болести³. Нађена је значајна корелација између нивоа *HbA1c*, тежине коронарне болести и броја оболелих судова у болесника са дијабетесом и инфарктом миокарда^{4,9,12}. Испитивања су показала да је ниво *HbA1c* у значајној корелацији са комплексним лезијама коронарних артерија, независно од старости, пола и других фактора кардиоваскуларног ризика, као што су хиперхолестеролемија, хипертензија и пушење¹³.

Циљ рада

Циљ рада је испитивање повезаности *HbA1c* са липидним параметрима у болесника са дијабетес мелитусом тип 2, преболелим инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу и испитивање утицаја гликорегулације (нивоа *HbA1c*) на појаву вишесудовне коронарне болести у болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и преболелим инфарктом миокарда.

Метод

Испитиван је ниво и однос гликозилираног хемоглобина *A1c*, липидних параметара и атерогених индекса (укупни холестерол, триглицериди, *LDL* и *HDL* холестерол, фактор ризика укупни холестерол/*HDL* и индекс атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол) у 42 болесника са дијабетес мелитусом тип 2, просечне старости 65,6±4,6 година, 24 (57%) мушкарца и 18 (43%) жена, са преболелим инфарктом миокарда и коронарографски потврђеном вишесудовном коронарном болешћу, двосудовном (28,6%) и тросудовном (71,4%), који су у периоду од 2007. до 2014. године лечени на Интерном одељењу Здравственог центра Крушевац и који су, у истом периоду, редовно контролисани и праћени од стране кардиолога у Интернистичко-кардиолошкој амбуланти Дома здравља Варварин.

Свим болесницима је узета детаљна анамнеза, обављен клинички преглед, стална електрокардиографска контрола, лабораторијска, рендгенска, ехокардиографска дијагностика и селективна коронарографија.

Лабораторијска дијагностика, одређивање нивоа *HbA1c* и липидских параметара обављени су у периоду од 1. јануара 2013. до 30. августа 2014. године; *HbA1c* је одређиван методом тубидиметрије, укупни холестерол и триглицериди методом оксидаза/пероксидаза, *LDL* и *HDL* холестерол *Direct* методом. Све анализе су урађене на апарату Биохемијски анализатор *A15 BioSystems*, коришћењем реагенаса *BioSystems*.

На оралној терапији дијабетеса било је 12 (28,6%), а на инсулинској 30 (71,4%) болесника. Болесници су били на сталној или повременој терапији статинима и фибратима. Просечно трајање дијабетеса је 12,4±10,1 година.

Комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање, катетеризација срца са селективном коронарографијом и реваскуларизацијом миокарда, хируршком (*CABG*) или перкутаном коронарном интервенцијом (*PCI*) обављени су у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије и Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње у Београду. Мањи број коронарографија и *PCI* обављен је у клиничким центрима Ниш и Крагујевац.

У статистичкој анализи података коришћени су дескриптивни и аналитички методи. Од дескриптивних метода коришћени су средња вредност (СВ) и стандардна девијација (СД). Од аналитичких статистичких метода коришћени су Студентов *t* тест, χ^2 тест, коефицијент корелације и једначина правца регресије. Добијени резултати приказани су графички и табеларно.

Резултати

Предњи инфаркт миокарда (антеросептални, антериорни и антеролатерални) имала су 33 (78,6%), доњи (дијафрагмални) 6 (14,3%) и предњи-доњи (антеросептални и дијафрагмални) 3 (7,1%) болесника. Од појединачних локализација инфаркта најчешћа је антеросептална у 24 (57,2%), антериорна у 6 (14,3%) и дијафрагмална у 6 (14,3%). Реинфаркт миокарда имало је 9 (21,4%) болесника.

Најчешће су значајне стенозе нађене на предње десцендентној грани леве коронарне артерије (*LAD*) код 36 (85,7%), циркумфлексној артерији (*RCx*) код 30 (71,4%) и десној коронарној артерији (*RCA*) код 30 (71,4%) болесника. Болест главног стабла леве коронарне артерије (*LMCA*) имала су 3 (7,1%) болесника (Табела 1).

Табела 1. Појединачна учесталост значајних стеноза коронарних артерија у дијабетичара са повишеним вредностима *HbA1c*, инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу

Коронарне артерије	Број оболелих коронарних артерија	
	(<i>N</i> = 42) број	%
Предња десцендентна артерија (<i>LAD</i>)	36	85,7
Десна коронарна артерија (<i>RCA</i>)	30	71,4
Циркумфлексна артерија (<i>RCx</i>)	30	71,4
Прва оптузна маргинална грана (<i>OM1</i>)	15	35,7
Прва дијагонална грана (<i>DG1</i>)	18	42,8
<i>Ramus intermedius</i> (<i>RI</i>)	12	28,6
Постериорна десцендентна грана (<i>PD</i>)	3	7,1
Главно стабло леве коронарне артерије (<i>LM</i>)	3	7,1

Број оболелих коронарних артерија по једном болеснику био је 3,5.

Реваскуларизација миокарда обављена је код 39 (92,85%) болесника, хируршка (*CABG*) код 21 (50%) и перкутана коронарна интервенција са уградњом стентова код 12 (28,6%). Поновљена реваскуларизација урађена је код 6 (14,28%) болесника, првобитно перкутана коронарна интервенција, а касније хируршка реваскуларизација. Медикаментно су лечена 3 (7,14%) болесника.

Просечна ејекциона фракција свих болесника је 51,1±12,4%.

Дислипидемију су имала 33 (78,9%) болесника, артеријску хипертензију 30 (71,4%) и навику пушења 15 (35,7%).

Просечна вредност *HbA1c* је 8,66±2,21%, укупног холестерола 5,55±1,28 *mmol/L*, триглицерида 2,51±1,54 *mmol/L*, *LDL* холестерол 3,32±0,86 *mmol/L*, *HDL* 1,06±0,23 *mmol/L*, фактора ризика укупни холестерол/*HDL* 5,72±2,83 и индекса атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол 3,41±1,52 (Табела 2).

Табела 2. Ниво *HbA1c* и липидних параметара у болесника са дијабетес мелитусом тип 2, инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу

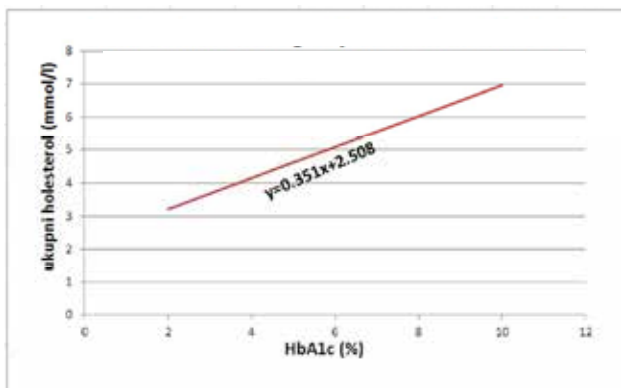
<i>HbA1c</i> и липидни параметри	Вредности	
	<i>X</i>	<i>SD</i>
<i>HbA1c</i> (%)	8,657	2,209
Укупни холестерол (<i>mmol/L</i>)	5,547	1,283
<i>LDL</i> холестерол (<i>mmol/L</i>)	3,324	0,859
<i>HDL</i> холестерол (<i>mmol/L</i>)	1,059	0,228
Триглицериди (<i>mmol/L</i>)	2,509	1,536
Укупни холестерол / <i>HDL</i>	5,718	2,831
<i>LDL</i> / <i>HDL</i> холестерол	3,408	1,522

HbA1c показује позитивну и статистички високо сигнификантну корелацију са вредностима укупног холестерола ($r=0,605$; $p<0,01$), триглицерида ($r=0,678$; $p<0,01$), *LDL* холестерола ($r=0,375$; $p<0,01$) и негативну високо сигнификантну корелацију са *HDL* холестеролом ($r=-0,579$; $p<0,01$). Постоји позитивна, статистички високо сигнификантна корелација између нивоа *HbA1c* и фактора ризика укупни холестерол/*HDL* ($r=0,723$; $p<0,01$) и *HbA1c* и индекса атеросклерозе *LDL/HDL* холестерол ($r=0,660$; $p<0,01$) (Табела 3).

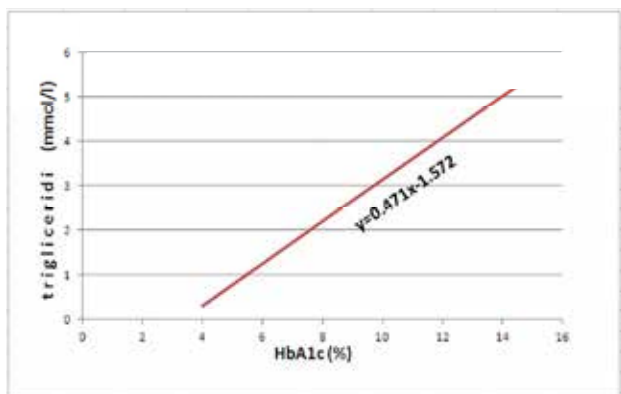
Табела 3. Вредности коефицијената корелације и статистичка значајност између *HbA1c* и липидних параметара у болесника са дијабетесом, преболелим инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу

Корелација	Коефицијенти корелације и статистичка значајност	
	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>HbA1c</i> : укупни холестерол	0,605	< 0,01
<i>HbA1c</i> : триглицериди	0,678	< 0,01
<i>HbA1c</i> : <i>LDL</i> холестерол	0,375	< 0,01
<i>HbA1c</i> : <i>HDL</i> холестерол	- 0,579	< 0,01
<i>bA1c</i> : укупни холестерол/ <i>HDL</i>	0,723	< 0,01
<i>HbA1c</i> : <i>LDL/HDL</i> холестерол	0,660	< 0,01

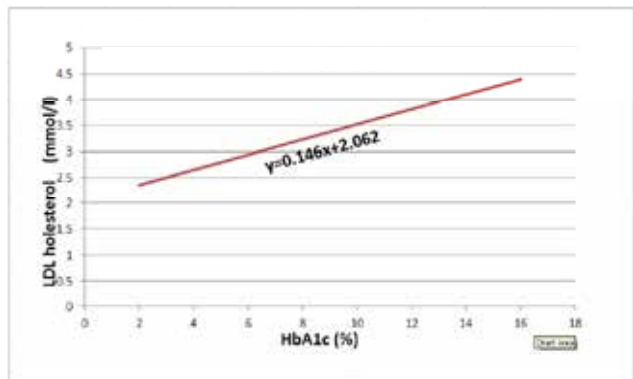
Једначина правца регресије за вредности *HbA1c* и укупног холестерола је $y=0,351x + 2,508$; *HbA1c* и триглицерида $y=0,471x - 1,572$; *HbA1c* и *LDL* холестерола $y=0,146x + 2,062$; *HbA1c* и *HDL* холестерола $y= -0,06x + 1,578$; *HbA1c* и односа укупни холестерол/*HDL* холестерол $y=0,927x - 2,307$; *HbA1c* и односа *LDL/HDL* холестерол $y=0,455x - 0,529$ (Графикони 1 – 6).



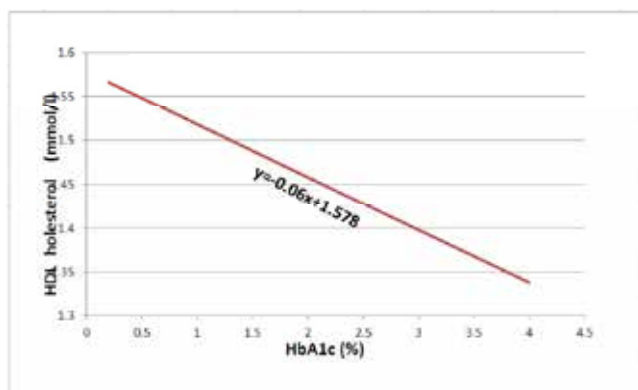
Графикон 1. Правац регресије за вредности *HbA1c* и укупног холестерола



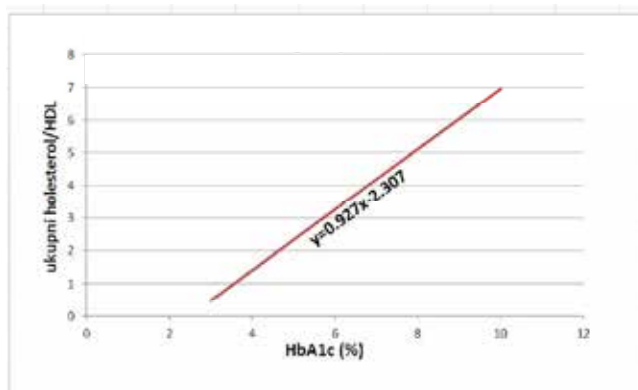
Графикон 2. Правац регресије за вредности *HbA1c* и триглицерида



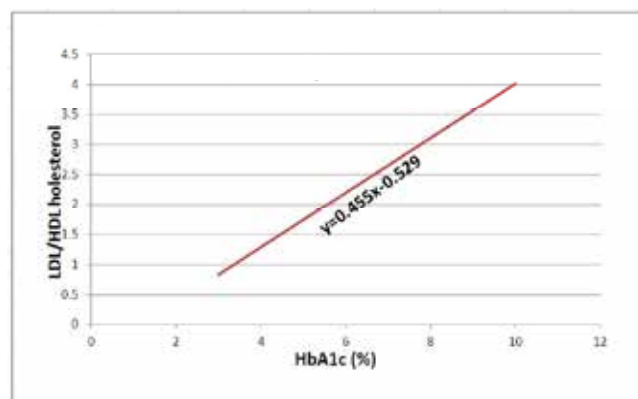
Графикон 3. Правац регресије за вредности *HbA1c* и *LDL* холестерола



Графикон 4. Правац регресије за вредности *HbA1c* и *HDL* холестерола



Графикон 5. Правац регресије за вредности *HbA1c* и односа укупни холестерол/*HDL* холестерол



Графикон 6. Правац регресије за вредности *HbA1c* и односа *LDL/HDL* холестерол

Дискусија

Досадашње студије су јасно показале да гликозилирани хемоглобин *A1c* поседује биомаркерски потенцијал индикатора липидног профила и предвиђања дијабетесне дислипидемије^{14,15}.

Наше испитивање је показало да постоји значајна корелација између нивоа *HbA1c* и липидних параметара у дијабетичара са преболелим инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу. Коefицијенти корелације и једначине регресионе праве показују значајну, позитивну корелацију између нивоа *HbA1c*, укупног холестерола, триглицерида, *LDL* холестерола, атерогених индекса и значајну негативну корелацију *HbA1c* и *HDL* холестерола, што указује на утицај и значај нерегулисане гликемије у дислипидемијама и атеросклерози коронарних артерија и потврђује значај *HbA1c* као поузданог маркера дислипидемија и предиктора коронарне болести у дијабетичара.

И друге студије су показале да је код дијабетичара ниво *HbA1c* био валидан показатељ концентрација липида и липидног профила^{3,16,17,18,19}. Нађено је да дијабетичари са лошом гликорегулацијом (*HbA1c*>7,0%) имају значајно виши ниво укупног холестерола, триглицерида, *LDL*, *non-HDL* холестерола, повећане вредности атерогених индекса у односу на дијабетичаре са добром гликорегулацијом (*HbA1c*<7,0%)^{3,16,19}.

Студија Рамона (*Ramon*) и сарадника¹⁴ је показала да дијабетичари са лошом (*HbA1c* од 6% до 9%) и врло лошом (*HbA1c* > 9%) контролом гликемије, имају сигнификантно већи ниво триглицерида, холестерола и *LDL* холестерола и значајно нижи ниво *HDL* од дијабетичара са добро регулисаном гликемијом.

Резултати униваријантне анализе Кана (*Khan*)^{9,20} су показале да је ниво *HbA1c* добар предиктор нивоа укупног холестерола, триглицерида, *LDL* и *HDL* холестерола, а *Hammad* и сарадници¹⁹ налазе статистички значајну позитивну корелацију између *HbA1c* и укупног и *LDL* холестерола, триглицерида и индекса атеросклерозе, што је у сагласности са нашим налазима.

Samatha и сарадници²¹ су код дијабетичара са вредностима *HbA1c* од 8,24% до 8,51%, добили значајну позитивну корелацију између *HbA1c*, укупног холестерола ($r=0,309$) и *LDL* холестерола ($r=0,306$) и позитивну, незначајну корелацију *HbA1c* и триглицерида ($r=0,189$). *Prabodh*⁸ налази позитивну и значајну корелацију *HbA1c* и укупног холестерола ($r=0,575$), *HbA1c* и триглицерида ($r=0,466$) и статистички значајну негативну корелацију *HbA1c* и *HDL* холестерола ($r= - 0,457$) што је у потпуности упоредиво и у корелацији са нашим резултатима.

Лоша гликорегулација је важан и независан фактор ризика за низак ниво *HDL* холестерола, који је значајан фактор ризика за коронарну болест^{22,23}. Због тога је

антиатерогени процес реверзног транспорта липидних партикула са зидова самог крвног суда ка јетри, регулисан *HDL* холестеролом - смањен, као и његов протективни ефекат заштите *LDL* честица од оксидације. Осим тога, *HDL* стимулише стварање азот-моноксида, вазодилатацију и делује антитромбогено^{7,11}. Инверзан однос *HbA1c* и *HDL* нађен је у дијабетичара, али је било нејасно да ли овај однос делимично зависи од гојазности и хипертриглицеридемије, које су познате детерминанте ниског *HDL*, или су последица лоше контролисаног дијабетеса²³. *Gatti* и сарадници²³ су утврдили да лоша гликорегулација у дијабетичара и низак ниво *HDL* не зависе од гојазности и хипертриглицеридемије које су честе у ових болесника и показали да је веза између лоше гликемијске контроле и ниског нивоа *HDL* остала значајна и после корекције гојазности и хипертриглицеридемије.

Наши болесници са дијабетесом и вишесудовном коронарном болешћу имали су просечне вредности триглицерида изнад референтних, што потврђује повезаност хипертриглицеридемије са повећаним ризиком за развој коронарне болести, инсулинском резистенцијом и ниским *HDL*, а што је потврђено налазима других студија^{11,14}.

Иако се међу факторима ризика за кардиоваскуларне болести, у дијабетесу, издваја липидска тријада са високим триглицеридима и *LDL* холестеролом и сниженим нивоом *HDL*, наши налази показују да је ниво *LDL* био у границама нормалних вредности, што је у сагласности са налазима других студија, да *LDL* често у дијабетичара није изразито висок и да је значајнија промена у величини и густини *LDL* честица^{11,22,24,25}.

Резултати неких студија су показали да је и у дијабетичара, као и у осталој популацији најважнији фактор ризика за исхемијску болест срца повишен ниво *LDL*^{11,26}.

Међутим, наши резултати показују да је низак *HDL* био значајнији фактор ризика за коронарну болест, што је у сагласности са налазима *Cardenasa* и сарадника²⁷. Они налазе да је ниво *HDL* холестерола велики и независни фактор ризика за кардиоваскуларне болести и да више утиче на развој ових болести него укупни и *LDL* холестерол^{22,25,28}. Нижи ниво *HDL* холестерола и повишен ниво триглицерида, познати као атерогена дислипидемија, нађени код наших болесника, показали су важну улогу фактора ризика коронарне болести, што је запажено и у другим истраживањима²².

Неке студије су показале да је нижи ниво *HDL* холестерола постојао код дијабетичара и са лошом и са добром гликорегулацијом, али и код недијабетичара^{29,30}. Ово су потврдили *Kasain* и сарадници²⁹ који налазе да је ниво *HDL* холестерола у болесника са коронарном болешћу, подвргнутих *PCI* и са и без дијабетеса био низак, независно од дијабетеса, регулисаности гликемије и нивоа *HbA1c*.

Друге студије су показале да су нивои *HbA1c* и *HDL* холестерола у корелацији само код болесника са дијабетесом тип 2 и коронарном болешћу³⁰, што је у сагласности са нашим налазима.

Осим тога, употреба антилипидних лекова и различите варијације гликемије и нивоа *HbA1c* током лечења, старост, пол, начин исхране и физичка активност, мењају концентрације липида и липопротеина и модификују дислипидемије, што за последицу има постојање разлика и неконзистентност у налазима различитих студија. Неке студије су, међутим, показале да на однос *HbA1c* и *HDL* холестерола немају утицај пол, старост, пушење и терапија липида²³, док друге налазе негативну корелацију *HDL* холестерола и неконтролисане гликемије у жена, али не и код мушкараца¹⁴.

Испитивања су показала да је дијабетес повезан са степеном коронарне атеросклерозе доказане коронарном ангиографијом¹³ и да постоји статистички значајна корелација између *HbA1c* и ангиографских карактеристика коронарних артерија^{31,32}. Запажено је да се ниво *HbA1c* повећава са прогресијом атеросклеротичних лезија у коронарним артеријама^{12,32,33}. Нађена је директна корелација између *HbA1c*, тежине коронарне болести, броја инволвираних артерија и удружености високог нивоа *HbA1c* са тросудовном болешћу у дијабетичара^{15,31,32,34}.

Сви наши болесници са дијабетесом имали су вишесудовну коронарну болест и преболели инфаркт миокарда, са високом просечном вредношћу *HbA1c* која је указивала на нерегулисаност гликемије. Лоша гликемијска контрола, инсулинска резистенција, хиперинсулинемија, дислипидемија, инфламација и хиперкоагулабилност, доприносе развоју коронарне болести у болесника са дијабетесом^{24,35}. Код ових болесника долази до повећања концентрације слободних радикала и оксиданата у миокарду и смањења концентрације азот-моноксида (*NO*), са значајном ендотелном ћелијском дисфункцијом, повећаном пермеабилношћу крвних судова, прокоагулабилношћу, убрзаном и распрострањеном атерогенезом и дифузном вишесудовном болешћу^{6,36}.

Постоји сагласност са налазима других студија да је *HbA1c* значајно повезан са комплексним лезијама коронарних артерија код старијих дијабетичара и да је већи ниво *HbA1c* независан предиктор преваленције комплексних лезија у ових болесника¹³. Налазима *Hedge* и сарадника³⁷ је потврђено да дијабетичари са нивоом *HbA1c* > 8,5% имају већи број оболелих коронарних артерија и значајније стенозе и *Ravipatija* и сарадника³⁴ да постоји сигнификантни тренд повећања нивоа *HbA1c* са повећањем броја оболелих коронарних артерија. То су потврдиле и друге студије које у дијабетичара са коронарном болешћу налазе да са порастом нивоа *HbA1*,

расте и број захваћених судова, тако да је у болесника са једносудовном болешћу ниво *HbA1c* био од 7,53%-8,00%, двосудовном од 7,80%-8,83% и тросудовном болешћу од 8,09%-10,4%, што је у корелацији са нашим налазима³².

Нађено је да је дијабетес независни фактор ризика за настанак умерених стеноза, са лезијама које су чешће на дисталним артеријама и трендом ка дифузној болести артерија, са већом учесталешћу тросудовне болести и најчешћим лезијама на *LAD*^{31,34}. Наше испитивање је показало високу учесталост броја оболелих судова по једном болеснику и постојање најчешћих лезија на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије.

Неке студије су показале да је главни предиктор васкуларних догађаја и процене ризика коронарне болести био атерогени индекс укупни холестерол/*HDL*, што смо и ми запазили^{3,38,39}. Однос укупни холестерол/*HDL* показао се као бољи предиктор коронарне болести него појединачно укупни холестерол, *LDL*, *HDL* и триглицериди ако је био > 5, што су потврдили и наши налази⁴⁰. Овај атерогени индекс је код наших болесника > 5 и био је у позитивној и статистички високо сигнификантној корелацији са *HbA1c*, што одређивању нивоа *HbA1c* даје на значају у предвиђању настанка коронарне болести.

Испитивања су потврдила да дијабетичари имају изражене атеросклеротичне промене и комплексне лезије коронарних артерија, процењиване *Gensini* и *Syntax* скором. Показано је да постоји сигнификантна корелација између нивоа *HbA1c* и *Syntax* скором код дијабетичара старијих од 70 година ($r=0,371$)¹³. То су потврдили и *Cakmak* и сарадници⁴¹ који налазе сигнификантну корелацију између концентрације *HbA1c* и укупног исхемичног скором ($r=0,48$) и *HbA1c* и броја оболелих коронарних артерија ($r=0,69$) у болесника са инфарктом миокарда, што потврђује да је *HbA1c* значајан предиктор коронарне болести.

Мултипла регресиона анализа је показала да је *HbA1c* фактор који утиче на *Gensini* скор и да постоји њихова значајна повезаност^{35,37}. Постоји статистички високо сигнификантна и позитивна корелација између нивоа *HbA1c* > 7%, и *Gensini* скором ($r=0,658$)³⁵ и позитивна, високо сигнификантна корелација између *HbA1c* и *Gensini* скором у болесника са коронарном болешћу млађих од 40 година, са и без дијабетеса ($r=0,662$)⁴².

Друге студије су показале да код дијабетичара постоји позитивна корелација између нивоа *HbA1c* и тежине стеноза коронарних артерија мерене *Gensini* скором и значајно негативна корелација *Gensini* скором и укупног холестерола, што индиректно показује да је ниво *HbA1c* значајнији маркер тежине коронарне болести⁴³. Негативну корелацију *Gensini* скором и укупног холестерола је тешко објаснити, а могуће објашњење је да дијабетес, у почетку, утиче пре на триглицериде и липопротеине високе густине, него на укупни холестерол⁴³.

Студија *Ertema* и сарадника⁴ је показала да не постоји значајна корелација између *Gensini* скорa и нивоа *HbA1c* у недијабетичара са инфарктом миокарда и вишесудовном болешћу ($r = -0,131$), са нормалним вредностима *HbA1c* ($5,88 \pm 0,58$), што је у супротности са налазима других студија, да је *HbA1c* повезан са преваленцијом коронарне болести у недијабетичара, и ризиком за коронарну болест, чак и унутар нормалног опсега⁴⁴.

Мултиваријантна анализа *Mehraja* и сарадника³² је показала да независно од присуства дијабетеса, *HbA1c* и коронарна болест имају статистички сигнификантан однос ($p < 0,001$), што указује да је *HbA1c* значајан фактор ризика коронарне болести и у дијабетичара и у недијабетичара.

То потврђују и друге студије које налазе значајну повезаност између повећаног нивоа *HbA1c* и *Gensini* скорa, у недијабетичара, као и да пораст нивоа *HbA1c* доводи до значајног повећања броја ледираних артерија и преваленције коронарне болести у недијабетичара⁴⁵.

Такође, *Engoren* и сарадници³³ налазе да 57% недијабетичара са коронарном болешћу, подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда има повећан ниво *HbA1c*, што се тумачи постојањем преддијабетеса или дијабетеса и потврђује да је повећан ниво *HbA1c* фактор ризика коронарне болести. Ипак, подаци о прогностичкој улози *HbA1c* у болесника са инфарктом миокарда још увек су противречни и неконзистентни³³.

Закључак

У болесника са дијабетес мелитусом тип 2, преболелим инфарктом миокарда и вишесудовном коронарном болешћу, нађена је статистички високо сигнификантна и позитивна корелација између нивоа *HbA1c* и укупног холестерола, *LDL* холестерола, триглицерида и атерогених индекса, и високо сигнификантна негативна корелација нивоа *HbA1c* и *HDL* холестерола.

Висок ниво *HbA1c* и статистички високо сигнификантна корелација *HbA1c* и липидних параметара, указује да је *HbA1c* значајан маркер и предиктор дислипидемија и коронарне болести у болесника са дијабетесом.

Сигнификантна корелација између нивоа *HbA1c*, липидних параметара и атерогених индекса указује на значај постизања добре гликорегулације праћене нивоом *HbA1c*, у контроли дислипидемија и превенцији коронарне болести у дијабетичара.

Levels and correlation between glycated hemoglobin A1c and lipid parameters in diabetic patients recovered from acute myocardial infarction

Key words:

diabetes, HbA1c, dyslipidemia, myocardial infarction, multivessel coronary artery disease

Abstract

Introduction. Diabetes mellitus is an important risk factor for coronary artery disease, related to its high prevalence. Risk of developing coronary heart disease in patients with diabetes is 2 to 4 times higher than in non-diabetic patients and correlates with the level of glycated hemoglobin A1c (HbA1c) and severity of dyslipidemia. There is a significant correlation between the level of HbA1c, severity of coronary artery disease and the number of diseased vessels in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction

Objective. The aim was to determine the level of HbA1c and estimate its correlation with lipid parameters and multivessel coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus recovered from myocardial infarction.

Method. Study included 42 patients, 24 (57%) men and 18 (43%) women, mean age 65.6 ± 4.6 years, with type 2 diabetes mellitus, recovered from acute myocardial infarction and angiographically confirmed multivessel coronary disease. Levels of HbA1c, total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, HDL cholesterol, cholesterol ratio (total cholesterol/HDL) and atherosclerosis index (LDL/HDL) were determined in each patient and correlation between them was examined.

Results. The average HbA1c was $8.66 \pm 2.21\%$; total cholesterol 5.55 ± 1.28 mmol/L; triglycerides 2.51 ± 1.54 mmol/L; LDL 3.32 ± 0.86 mmol/L; HDL 1.06 ± 0.23 mmol/L; risk factors: total cholesterol/HDL ratio 5.72 ± 2.83 ; and atherosclerosis index (LDL/HDL) 3.41 ± 1.52 . HbA1c shows a positive and statistically significant correlation with the levels of total cholesterol ($r = 0.605$, $p < 0.01$), triglycerides ($r = 0.678$, $p < 0.01$), LDL cholesterol ($r = 0.375$, $p < 0.01$) and a negative highly significant correlation with HDL cholesterol ($r = -0.579$, $p < 0.01$). There is a positive, statistically significant correlation between HbA1c levels and cholesterol ratio ($r = 0.723$, $p < 0.01$) and between HbA1c and atherosclerosis index ($r = 0.660$, $p < 0.01$). Linear regression equation for HbA1c and total cholesterol is $y = 0.351x + 2.508$, for HbA1c and triglycerides $y = 0.471x - 1.572$, for HbA1c and LDL cholesterol $y = 0.146x + 2.062$, for HbA1c and HDL cholesterol $y = -1.578 + 0.06x$, for HbA1c and cholesterol ratio $y = 0.927x - 2.307$, for HbA1c and LDL/HDL cholesterol $y = 0.455x - 0.529$.

Conclusion. High levels of HbA1c and statistically significant correlation between HbA1c and lipid parameters in diabetic patients with two vessel and three vessel coronary artery disease recovered from myocardial infarction, indicate that HbA1c level is a significant marker and predictor of dyslipidemia and extensive coronary disease in these patients.

Literatura References

1. ILIB International Lipid Information Bureau. *Coronary Heart Disease*. 3rd Edition, New York, 2003.
2. Стоичков, Деланин Илић М. *Новине у модификацији фактора ризика кардиоваскуларних болести*. Актуелности у кардиологији, Балнеоклиматологија, 2009;33(1):209-227.
3. Vinod Mahato R, Gyawali P, Raut P, Regmi P, Singh K, Raj Pandeya D, Gyawali P. *Association between glycaemic control and serum lipid profile in type 2 diabetic patients: Glycated haemoglobin as a dual biomarker*. Bioomedical Research, 2011;22(3):375-380.
4. Ertem GA, Bagbanci H, Kilic H, Yeter E, Akdemir R. *Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic coronary syndrome patients*. Turk Kardiyol Dem Ars-Arch Turk Soc Cardiol, 2013;41(5):389-395.
5. Chamnan P, Simmons KR, Khaw TK, Wareham JN, Griffin JS. *Change in HbA1c over 3 years does not improve the prediction of cardiovascular disease over and above HbA1c measured at a single time point*. Diabetologia, 2013;56(5):004-1011.
6. Syed I, Khan W. *Glycated Haemoglobin a marker and predictor of cardiovascular disease*. JPMA, 2011;61(7):690-695.
7. Šarenac D, Tasić N, Tasić D. *Glikozilirani hemoglobin A1c biomarker ili prediktor aterotromboze posredovane nivoom HDL*. Srce i krvni sudovi, 2013; 32 (3):271.
8. Prabodh S, Sripad VD, Clowdary NVS, Shekhar R. *Hypertension and Dyslipidemia in Type 2 Diabetes mellitus patients of Guntur and Krishna district in Andhra Pradesh, India*. National Journal of Laboratory Medicine, 2012;1(1):7-10.
9. Khan AH. *Clinical significance of HbA1c as a marker of circulating lipids in male and female type 2 diabetic patients*. Acta Diabetol, 2007 april; DOI 10.1007/s 00592-007-0003-d, Spinger-Verlage 2007.
10. Dokken B. *The pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids*. Diabetes Spectrum, 2008;21(3):160-165.
11. Medić-Zamaklar M, Lalić K. *Priručnik za dijagnostiku i lečenje lipidskih poremećaja*. Reprograf, Beograd, 2004.
12. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, Telejko B, Kinalskal I, Kochman W, Musiał W. *Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis*. Diabetes Care, 2001 May; 24(5):897-901.
13. Ma J, Wang X, Wang Y, Zhao Y, Gao M, Li X. *The relationship between Glycated Hemoglobin and Complexity of Coronary Artery Lesion among Older Patients with Diabetes Mellitus*. PloS ONE, 2014, mart;9(3) e 91972.
14. Ramona G, Joan C, Simona P, Luminita P, Simona G, Lavinia M. *Relationship between glycosylated hemoglobin and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes*. Studia Universitatis Vasile Goldis, Seria Stiintele Vietii, 2011;21(2):313-318.
15. Prabhavathi K, Kunikullaya K, Goturu J. *Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) – A Marker of Circulating Lipids in Type 2 Diabetic Patients*. J Clin Diagn Res, 2014 februar;8(2):20-23.
16. Momin AA, Bankar MP, Bhoite GM. *Association with Dyslipidemia and Predictor of Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. Int J Health Sci Res, 2013 August;3(8):40-46.
17. Meenu J, Jayendrasinh J, Neeta M. *Correlation Between HbA1c Values And Lipid Profile in type 2 Diabetes Mellitus*. IJBAP, 2013;2(1):47-50.
18. Singh G, Kumar A. *Relationship among HbA1c and Lipid Profile in Punjabi in Type 2 Diabetic Population*. Journal of Exercise Science and Physiotherapy, 2011;7(2):99-102.
19. Hamed I, Abed B, Rashid N. *Glycated haemoglobin as dual biomarker Association between HbA1c and dyslipidemia in type 2 diabetic patients*. Fac Med Baghdad, 2012; 54(1):88-92.
20. Khan HA, Sobki SH, Khan SA. *Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients HbA1c predicts dyslipidemia*. Clin Exp Med, 2007 Mart;7(1):24-29.
21. Samatha P, Siva Prabodh V, Chowdary NVS, Shekhar R. *Glycated Hemoglobin and Serum Lipid Profile Associations in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences (JPBMS), 2012;17(12):1-4.
22. Bodhe C, Jankar D, Butada T, Patwardhan M, Patwardhan V. *HbA1c Predictor of Dyslipidemia and Atherogenicity in Diabetes Mellitus*. International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy (IJBMS), 2012 jun;2(1):2049-2063.
23. Gatti A, Maranghi M, Bacci S, Carallo C, Gnasso A, Mandosi E, et al. *Poor Glycaemic Control is an Independent Risk Factor for Low HDL Cholesterol in Patients With Type 2 Diabetes*. Diabetes Care, 2009;32(8):1550-1552.
24. Kostić N, Čaparević Z. *Kardiovaskularne komplikacije u dijabetesu*. Medicinski fakultet Beograd, Beograd, 2008.
25. Yan Z, Liu Y, Huang H. *Association of glycosylated hemoglobin level with lipid ratio and individual lipids in type 2 diabetic patients*. Asian Pacific of Tropical Medicine, 2012 June; 469-471- doi: 10.1016/S1995-7645 (12) 60080-7
26. Reddy S, Meera S, William E, Kumar JS. *Correlation between glycemic control and lipid profile in type 2 Diabetic patients: HbA1c as an indirect indicator of dyslipidemia*. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2014;7(2):153-155.
27. Cardenas GA, Lavie CJ, Milani RV. *Importance and management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in older adults. Part I: Role and mechanism*. Geriatr Aging, 2004; 7:40-44.
28. De Freitas EV, Jo Brandaão AA, Pozzan R, Magalhaães ME, Flavia Fonseca, Puzzi O, et al. *Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly*. Arch Gerontolo Geri, 2011;52: 217-222.
29. Kassain ES, Goodarzynejad H, Boroumand Am, Salarifar M, Masoudkabar F, Mohajeri-Tehrani M, et al. *Glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and clinical outcomes in diabetic patients following coronary stenting*. Cardiovascular Diabetology, 2012;11:82.
30. Pacilli A, De Cosmo S, Trischitta V, Bacci S. *Role of relationship between HbA1c, fibrinogen and HDL cholesterol on cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Atherosclerosis, 2013;228(1):247-248.
31. Hong LF, Li XL, Guo YL, Luo SH, Zhu CG, Qing P, et al. *Glycosylated hemoglobin A1c as a marker predicting the severity of coronary artery disease and early outcome in patients with stable angina*. Lipids in Health and Disease, 2014;13:89.
32. Mehraj I, Wani IY, Aslan K, Masoodi S, Wani YY. *Association of HbA1c with prevalence and severity of coronary artery disease in diabetic and nondiabetic patients in Kashmir*. Asian Journal of Science and Technology, April 2014;5(3):230-232.
33. Engoren M, Habib R, Zacharias A, Schwam T, Riordan C, Durham S, Shah A. *The prevalence of elevated hemoglobin A1c in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. J Cardiothorac Surg, 2008 novembar;3:63.

34. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. *Association of Hemoglobin A1c level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2006;97:968-969.
35. Ozlu MF, Ayhan SS, Ozlurk S, Alcelik A, Aktas G, Erdem K, et al. *Relationship between HbA1c levels and the severity of coronary artery disease in diabetic patients*. Harran Universitesi Tip Fakultesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty), 2012;9(1):15-19.
36. Zaghla H, Elbadry M, Ashour A, Abdelfatah M. *Influence of admission blood glucose and hemoglobin A1c on outcome of acute myocardial infarction*. Egypt J Intern Med, 2014;26:21-26.
37. Hegde S, Mallesh P, Yeli MS, Gaudal V, Giri Punja M. *Comparative Angiographic Profile in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome*. J Clin Diagn Res, 2014 septembar;8(9):MC07-MC10.
38. Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Sancho-Serrano MA. *Usefulness of total cholesterol/HDL cholesterol ratio in the management of diabetic dyslipidemia*. Diabet Med, 2005;22:26-31.
39. Patil M, Kumar N, Nusrath A, Jajaram S, Rajeshwari A. *Association of HbA1c with serum lipid profile and Lipoprotein (a) in type 2 Diabetes Mellitus*. IJCRR, 2014;6(6): 20-25.
40. Savić T. *Evaluacija i terapija dislipidemija*. Klinički vodič. Medicinski fakultet Niš, prvo izdanje, Niš, 2004.
41. Cakmak M, Cakmak N, Kilic D. *The value of admission glycosylated hemoglobin level in patients with acute myocardial infarction*. Can J Cardiol, 2008;24(5):375-378.
42. Ayhan SS, Tosun M, Ozlurk S, Alcelik A, Ozlu MF, Erdem A, et al. *Glycated haemoglobin is correlated with the severity of coronary artery disease independently of traditional risk factors in young patients*. Endokrinol Pol, 2012;63(5):367-371.
43. Sallem T, Mohammad HK, Abdel-Fattah MM, Abbasi HA. *Assotiation of glycosylated haemoglobin level and diabetes mellitus duration with the severity of coronary artery disease*. Diabetes Vasc Dis Res, 2008 septembar;5:184-189.
44. Verdoia M, Schaffer A, Casseti E, Barbieri L, Di Ruocco MV, Perrone-Filardi P. *Glycylated haemoglobin and coronary artery disease in patients without diabetes mellitus*. Am J Prev Med, 2014 Jul; 47(1):9-16.
45. Ashraf H, Ali Boroumand M, Amirzadeqan A, Ashraf Talesh S, Davood G. *Hemoglobin A1c in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and its severity*. Diabetes Research and Clinical Practice, Decembar 2013; 102(3):225-232.

Primljen • Received: 22/01/2015
Ispravljen • Corrected: 16/03/2015
Prihvaćen • Accepted: 20/03/2015