DOI: 10.5937/pramed1503007R

ORIGINALNI RADOVI

UPOREDNA ANALIZA BIOHEMIJSKIH PARAMETARA ATEROSKLEROZE ADIPONEKTINA I REZISTINA U BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM I KORONARNOM BOLEŠĆU SRCA

KORESPONDENT

DRAGIŠA RAŠIĆ

Medicinski fakultet, Interna klinika - Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ rasic_dragisa@yahoo.com

AUTORI

Rašić D.[1], Perić V.[1], Rašić J.[2], Lazić S.[1], Nikolić G.[1], Dejanović B.[1]

[1] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica, Srbija

[2] Univerzitet u Prištini, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju i toksikologiju Kosovska Mitrovica, Srbija

SAŽETAK

Najznačajniji adipocitokini koji utiču na stvaranje i regresiju ateromskih plakova u koronarnim krvnim sudovima su adiponektin i rezistin. Suština ovog ispitivanja je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze, adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca. U našem radu je bilo obuhvaćeno 140 ispitanika i to 40 kontrolna grupa (zdravi), 50 sa dijabetes melitusom i 50 sa koronarnom bolešću srca (infarct miokarda i angina pectoris). Dobili smo da je prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, $p=0.001$, $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, $p<0.001$). Prosečna vrednost adiponektina i rezistina kod ispitanika sa infarktom miokarda i anginom pektoris se ne razlikuju od vrednosti dobijene kod dijabetes melitusa (4.94 prema 4.38, $p=0.397$ $p>0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$ $p<0.01$) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom. Vrednosti Pearsonovg koeficijenta korelacije prikazuje da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (-0.36). U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju.

Ključne reči: adipocitokini, diabetes mellitus, koronarna bolest.

UVOD

Adipocitokini adiponektin i rezistin predstavljaju veoma bitne sekretorne hormone masnog tkiva. Učestvuju u procesu ateroskleroze tako što adiponektin ispoljava svoje protektivno delovanje a rezistin direktno utiče na stvaranje ateromskih plakova. I jedan i drugi metabolit predstavljaju sastavni deo jednog šireg sistema negativnog delovanja na ateroskrerozu krvnih sudova a koji se zajedničkim imenom zove metabolički sindrom. Faktori rizika koronarne bolesti predstavljaju veoma bitno polazište u razumevanju etiologije i patogeneze ateroskleroze koronarnih krvnih sudova a samim tim i pojedinih kliničkih oblika koronarne bolesti srca. Prospektivna Framinghamska studija (The Framingham Heart Study) obezbedila je jaku potporu konceptu u kome hiperholesterolemija, hipertenzija i drugi faktori rizika koreliraju sa kardiovaskularnim rizikom [1]. Slične observacione studije nezavisno rađene u SAD i drugim zemljama podržale su koncept „faktora rizika“ za kardiovaskularne bolesti. Brojne populacione studije uključujući i studiju sedam zemalja (Seven countru stady) koju je vodio Keys sa saradnicima, ukazale su na vezu između načina ishrane i kardiovskularnog rizika. Praktično gledano faktore rizika delimo na one na koje možemo delovati (promenjivi faktori rizika), a to su pušenje, gojaznost, fizička neaktivnost, poremećaj lipida, hipertenzija i insulinska rezistencija. Nepromenjivi faktori rizika su: starosna dob, pol i genetika [2,3]. Faktori rizika koji su direktno odgovorni za nastanak aterosklerotskih plakova poremećaj lipida. Insulinska rezistencija i dijabetes melitus sa pojavom prekomerne gojaznosti definšu s ekao metabolički sindrom i predstavljaju najodgovornije prekursore ateroskleroze i koronarne bolesti srca. Masne naslage u organizmu koje su deponovane u vidu visceralne i subkutane forme predstavljaju direktno i indirektnu opasnost za aterosklerozu. Poznata je i endokrina aktivnost istih koje produkuju kako ateroprotektivne adipocitokine kao što je adiponektin tako i one koje oštećuju endotel krvnih sudova rezistin. Odnos vodećih faktora rizika koronarne bolesti srca i ovih adipospecifičnih peptida ima dijagnostičko prognostički značaj u nastanku pojedinih kliničkih manifestacija koronarne bolesti srca [4,5].

CILJ RADA

Cilj ovog rada je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je obuhvatilo 140 ispitanika, muškog i ženskog pola podeljenih u 4 grupe. Svi ispitanici su dobrovoljno pristali da budu podvrgnuti predviđenom programu ispitivanja, što i potvrđuje njihov pismeni pristanak. Sve to potvrđuje i odobrenje Etičkog komiteta za opravdanost izvođenja procedure ispitivnja. Ispitanci su hospitalno lečeni ili ispitivani u Internoj klinici u Lapljem Selu, Kliničkobolničkom centru u Prištini sa sedištem u Gračanici. Dijagnostička ispitivanja su rađena u Institutu za kardiovaskularne bolesti kliničkog centra Srbije, koronarna jedinica, kao i Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje.

Prva grupa je kontrolna. Ovu grupu čine muškarci i žene koji na osnovu kliničkog pregleda kao i dopunskih kliničkih i laboratorijskih ispitivanja ne boluju od dijabetes melitusa i koronarne bolesti. Takođe ispitanici ove grupe u svojim laboratorijskim analizama nemaju povišene vrednosti lipida i kardiospecifičnih enzima. Ne postoji jutarnja hiperglikemija kao i smanjen prag tolerancije na glukozu. Anamnestički iz pridodate medicinske dokumentacije ne boluju od nekog akutnog inflamatornog oboljenja.

Drugu grupu čine bolesnici muškog i ženskog pola sa dijabetes melitusom tip 2. To su bolesnici kod kojih je kliničkim ispitivanjem utvrđeno postojanje dijabetes melitusa, ali u istoj grupi nije utvrđeno postojanje klinički manifestnog oblika koronarne bolesti srca. Potvrda za odsustvo koronarne bolesti postavljena je na osnovu predhodno urađenog elektrokardiograma u miru, kao i pri testu fizičkim opterećenjem, rađenog na pokretnoj traci, a softverski obrađeni podaci na osnovu protokola po Bruceu. Kod svih ispitanika je itvrđeno postojanje faktora rizika za koronarnu bolest srca odnosno za klinički manifestne oblike.

Treću grupu čine ispitanici muškog i ženskog pola kod kojih je na osnovu kliničkog ispitivanja i urađenih laboratorijskih pretraga utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca, i to angine pektoris. Potvrda postojanja navedene dijagoze je postavljena na osnovu predhodne medicinske dokumentacije, elektrokardiograma u miru, kao i prilikom testa fizičkim opterećenjem rađenim po Bruce protokolu, na osnovu urađenih invazivih dijagnostičkih procedura kao što je perkutana transluminalna koronarografija i kateterizacija srca. Kod iste grupe ispitanika kliničko-laboratorijskim ispitivanjem isključeno je postojanje akutnog ifarkta miokarda kao i postojanje akutnih ili hroničnih inflamatornih procesa. Kod svih bolesnika su utvrđeni faktori rizika za koronarnu bolest srca.

Četvrtu grupu čine ispitanici muškog i ženskog pola koji su imali akutni infarkt miokarda sa pridodatim faktorima rizika za koronarnu bolest. Dijagnoza o ranije preležanom akutnom infarktu miokarda je postavljena na osnovu kliničkog ispitivanja, elektrokardiograma u miru, ultrazvuka srca i koronarografije. Kod svih ispitanika isključeno je postojanje akutnog koronarnog sindroma, akutnog ifarkta miokarda, porast kardiospecifičnih enzima i faktora inflamacije.

Glavni akcenat u našem ispitivanju je bio: utvrđivnje uticaja adipocitokina (adiponektina i rezistina) na evoluciju aterosklerotskih promena i njihovih kliničkih manifestacija. U tom cilju urađena su ispitivanja koncentracije istih adipocitnih hormona u venskoj krvi ispitanika. Svi ispitanici su bili na normalnoj ishrani, bez alkohola, bez simptoma i znakova akutnog ili hroničnog inflamatornog oboljenja. Uzimana je jutarnja venska krv iz kubitalne vene u vakum epruvete od 5 ml. U isto vreme krv je uzimana i za ostale laboratorijske analize. Centrifugiranjem uzoraka dobili smo krvnu plazmu koja je čuvana na temperaturi nižoj od -20 C. Nakon kolektovanja uzoraka krvi rađena su ispitivanja imunoesej metodom, ELISA, Kitovima (Human adiponectin ELISA i Human resistin ELISA Kitts), proizvođača BioVendor Medicine Czech Republic, pri čemu su spektralnom analizom dobijeni rezultati ispitivanih parametara za adiponektin i rezistin. Za visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) je takođe korišćen visokosenzitivni (LEIA, DPC) merač krvne plazme. Za upoređivanje dobijenih vrednosti korišćene su referentne vrednosti za adiponektin, rezistin i hsCRP. Referentne vrednosti za adiponektin za osobe muškog pola su: 8,3 - 10,9 μg/ml za osobe ženskog pola 11,4–13,9 μg/ml. Za rezistin referentne vrednosti su 4,1–12,1 μg/ml, sa odstupanjima +-4 μg/ml.

Gojaznost ispitanika je određena na osnovu indeksa telesne mase (body–mass index, BMI). Centralna i difuzna distribucija masnog tkiva je određena na osnovu obima struka. Po preporuci Svetske zdravstvene organizacije (WHO) obim struka je validniji pokazatelj rizika nastanka metaboličkih komplikacija. Ranije je korišćen i odnos struk kuk kao WHR indeks. Faktori rizika za koronarnu bolest (nasleđe, arte- rijska hipertenzija, dijabetes melitus, dislipidemija, pušenje, gojaznost, smanjena fizička aktivnost) utvrđivani su na osnovu anamnestičkih podataka, laboratorijskih parametara, lipidni status, vrednosti lipoproteina HDL i LDL, merenjem krvnog pritiska. Dijagnoza pojedinih oblika koronarne bolesti određena je na osnovu elektrokardiograma u stanju mirovanja i dopunskog ispitivanja kardiovaskularnog si-stema (ehokardiografija, test opterećenja i koronarografija).

Svi dobijeni podaci su sistematizovani i obrađeni u statističkom programu SPSS-u za Windows i Medicalc. Za dokazivanje statističke značajnosti dobijenih vrednosti, analiziranih parametara između grupa, kao i pojedinih parametara korišćeni su neparametrijski i parametrijski testovi (Studentov T-test, x2 test, jednosmerna analiza varijanse ANOVA, Kruskal-Wallis test). Za osređivanje značajnisti unutar grupa korišćena je dopunska Tukey-Kramer multipla komparaciona analiza. Za dokazivanje korelacije adiponektina kao i drugih parametara korišćen je Spermann-ov test korelacije. Vrednosti $p<0.05$ smatrane su za statistički značajne vrednosti ispitivanih parametara.

REZULTATI

U studiji koju smo radili učestvovalo je 140 ispitanika. Od toga 40 ispitanika je predstavljalo kontrolnu grupu, 50 ispitanika sa dijabetes melitusom 50 ispitanika sa koronarnom bolešcu srca. Sto se tiče broja ispitanika po grupama uočava se homogenost grupa po broju i ne

postoji statistički značajna razlika u broju ispitanika po grupama, grafikon 1.

Analizom polne strukture u kontrolnoj grupi nije uočena značajnost u zastupljenosti jednog pola u odnosu na drugi, dok je u ispitanika sa infarktom miokarda daleko više bilo muškaraca 78.6% u odnosu na žene 21.4% ($p \geq 0.05$).

U cilju ispitivanja razlike u prosečnim vrednostima adiponektina i rezistina kao i ostalih biohemijskih parametara kod osoba sa diabetes melitusom tip 2 u poređenju sa kontrolnom grupom utvrđena je značajna razlika. Na tabeli 1. prikazane su prosečne vrednosti parametara, standardno odstupanje i signifikantnost razlika biohemijskih parametara kod osoba sa dijabetes melitu-

Tabela 1. Prosečne vrednosti, standardno odstupanje biohemijskih parametara i signifikantnost razlika između kontrolne grupe i grupe pacijenata sa dijabetes melitusom

PARAMETAR	KONTROLNA GRUPA		DIABETES MELITUS TIP.2		P-vrednost
	Sr.vrednost	St.devijacija.	Sr.vrednost	St.devijacija	Sig.<0.05
Adiponektin	**6.74**	2.59	**4.38**	1.85	<0.001
Rezistin	**7.88**	1.80	**15.80**	5.95	<0.001
Holesterol	5.34	0.74	7.52	1.7	<0.001
Trigliceridi	1.62	0.27	3.1	1.0	<0.001
Uku.lipidi	7.24	0.64	10.6	2.0	<0.001
VLDL	0.84	0.16	1.24	0.4	<0.001
LDL	3.93	0.2	4.72	0.66	<0.001
HDL	1.07	0.23	0.91	0.38	<0.1
hsCRP	7.25	0.31	7.75	0.8	<0.011
p-fibrinogen	2.66	0.8	3.14	0.61	<0.027
SE	19.20	10.16	21.60	16.0	<0.56
Er	3.88	0.34	4.06	0.37	<0.089
Hgb	120.7	10.84	131.68	15.11	<0.009
Le	6.81	1.81	6.87	1.53	<0.908
s-glukoza	5.77	0.33	9.48	2.34	<0.001
s-urea	5.41	1.23	7.15	1.72	<0.001
s-kreatinin	62.20	9.62	76.12	23.7	<0.018
s-mokr.kiselina	234.55	95.2	273.60	91.31	<0.169
s-uk.proteini	77.70	5.0	74.80	5.6	<0.074
s-albumini	47.35	4.44	42.56	4.3	<0.001
s-ALT	30.70	12.8	32.36	8.53	<0.604
s-AST	29.05	8.2	31.80	9.57	<0.314
s-gamaGT	32.20	14.72	40.76	15.0	<0.061
s-LDH	278.60	41.5	310.44	52.84	<0.033
s-CK	73.95	37.0	63.60	34.25	<0.337

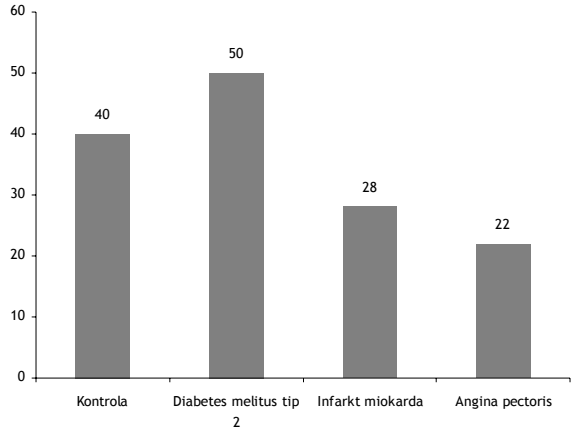
Tabela 2. Prosečne vrednosti, standardno odstupanje biohemijskih parametara i signifikantnost razlika između kontrolne grupe i grupe pacijenata sa anginom pektoris

PARAMETAR	KONTROLNA GRUPA		ANGINA PEKTORIS (AP)		P-vrednost
	Sr.vrednost	St.devijacija.	Sr.vrednost	St.devijacija	Sig.<0.05
Adiponektin	6.74	2.6	5.7	4.5	<0.0413
Rezistin	7.88	1.80	16.45	12.5	<0.005
Holesterol	5.34	0.77	6.92	2.1	<0.004
Trigliceridi	1.62	0.27	2.1	0.85	<0.024
Uku.lipidi	7.24	0.64	9.51	2.27	<0.001
VLDL	0.84	0.16	0.98	0.35	<0.130
LDL	3.93	0.2	4.25	0.67	<0.056
HDL	1.07	0.23	1.3	0.72	<0.195
hsCRP	7.25	0.31	7.47	0.62	<0.190
p-fibrinogen	2.66	0.8	2.91	0.43	<0.346
SE	19.20	10.16	27.73	19.9	<0.123
Er	3.88	0.34	3.92	0.47	<0.774
Hgb	120.7	10.84	126.27	14.83	<0.244
Le	6.81	1.81	6.18	1.55	<0.340
s-glukoza	5.77	0.33	7.55	3.45	<0.027
s-urea	5.41	1.23	7.67	2.52	<0.002
s-kreatinin	62.20	9.62	77.18	46.36	<0.169
s-mokr.kiselina	234.55	95.2	240.10	118.79	<0.888
s-uk.proteini	77.70	5.0	74.10	5.36	<0.067
s-albumini	47.35	4.44	43.36	4.25	<0.022
s-ALT	30.70	12.8	30.55	9.52	<0.972
s-AST	29.05	8.2	31.64	11.20	<0.467
s-gamaGT	32.20	14.72	32.00	11.26	<0.969
s-LDH	278.60	41.5	308.18	58.14	<0.111
s-CK	73.95	37.0	71.55	37.10	<0.864

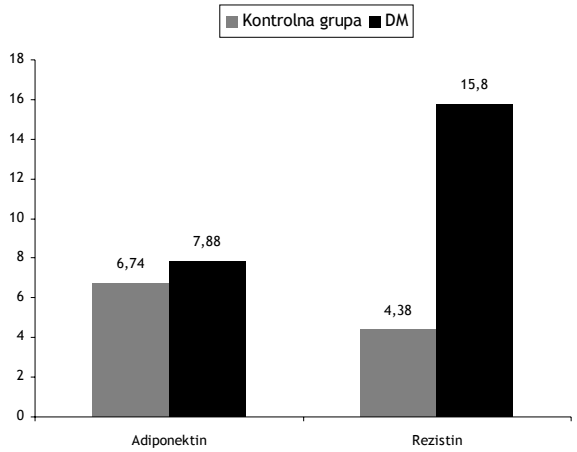
som tip 2 i zdravih osoba. Vrednosti holesterola i triglicerida, ukupnih lipida i pojedinih frakcija lipoproteina VLDL, LDL su kod oboljenja dijabetes melitus tip 2 značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu. Pojedini analizirani biohemijski parametri takođe se značajno razlikuju u odnosu na kontrolnu grupu. Prosečne vrednosti s-fibrinogena, Hgb, s-glukoze, s-ureje, s-kreatinina, s-LDH sig-nifikantno su veće, dok je prosek s-albumina signifikantno manji u odnosu na prosek ovih parametara u kontrolnoj grupi.

Tabela 3 . Korelacija adiponektina i rezistina po grupama

PARAMETAR	ADIPONEKTIN (koeficijent korelacije)			
	kontrolna	DM	IM	AP
REZISTIN	-0.205	-0.091	-0.360	-0.089



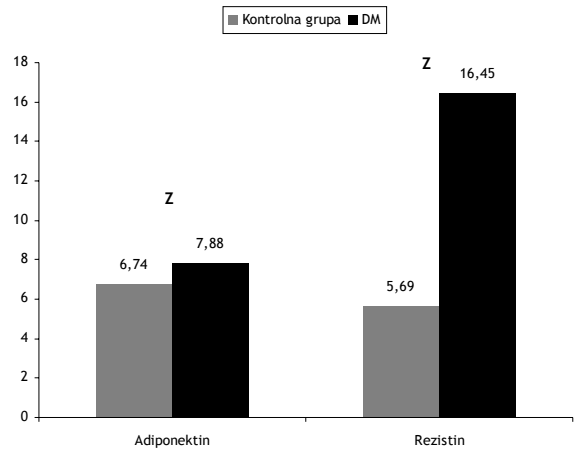
Grafikon 1. Raspodela ispitanika po grupama



Grafikon 2. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi i grupi sa dijabetes melitusom tip 2

Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, p=0.001, p<0.05). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, p<0.001) (Grafikon 2).

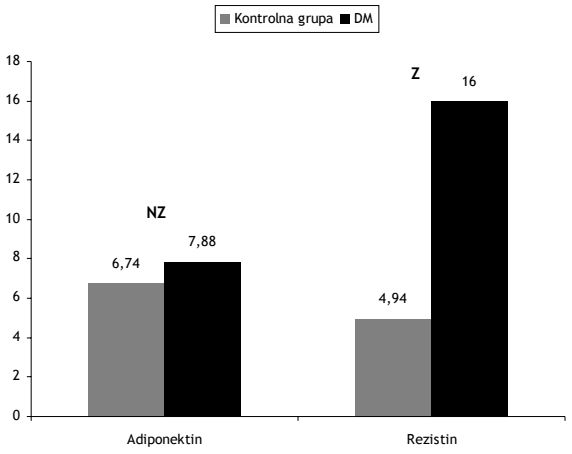
Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.94 prema 6.74, p=0.043 p<0.05), ali nema razlike u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (4.94 prema 4.38, p=0.397 p>0.05). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, p=0.001 p<0.01) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (Studentov T- test, p=0.581 p>0.05) (Grafikon 3).



Grafikon 3. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi grupi sa infarktom miokarda (Z-značajnost)

Na tabeli 2. prikazane su prosečne vrednosti parametara, standardno odstupanje i signifikantnost razlika biohemijskih parametara kod ispitanika muškog i ženskog pola, kod kojih je utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca i to angine pektoris. Vrednosti holesterola, triglicerida i ukupnih lipida kod pacijenata kod kojih je utvrđeno postojanje kliničke manifestacije koronarne bolesti srca, angine pektoris značajno su veće u odnosu na kontrolnu grupu (p=0.004, p=0.024 i p<0.001), ali se značajno ne razlikuju od prosečnih vrednosti u ostalim ispitivanim grupama. Za razliku od prosečnih vrednosti ostalih analiziranih biohemijskih parametara u grupama pacijenata sa dijabetes melitusom i infarktom miokarda, kod ispitanika sa anginom pektoris, postoji signifikantna razlika u dva parametra u odnosu na kontrolnu grupu. Tako je prosečna koncentracija glukoze značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (7.55 prema 5.77, p=0.027 p<0.05), ali se ne razlikuje u odnosu na ostale ispitivane grupe (p=0.058 p>0.05). Sledeća signifikantnost postoji u koncentracijama albumina koje su u ovoj ispitivanoj grupi, slično kao u ostalim ispitivanim grupama, značajno manje nego u kontrolnoj grupi ispitanika (Studentov T-test, p=0.022 p<0.05).

Prosečna vrednost adiponektina u ovoj ispitivanoj grupi, iako manja od proseka u kontrolnoj grupi, značajno se ne razlikuje na usvojenom nivou pouzdanosti (p>0.05), (5.69 prema 6.74, p=0.413). Međutim, ova vrednost nije značajno veća u odnosu na prethodne dve ispitivane grupe pacijenata: sa dijabetes melitusom i sa infarktom miokarda (p=0.218 p>0.05). U ispitivanoj grupi pacijenata sa anginom pektoris prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (16.45 prema 7.88, p=0.005 p<0.05). U odnosu na ostale ispitivane grupe prosečna vrednost rezistina iako nešto veća statistički je slična, (Grafikon 4).

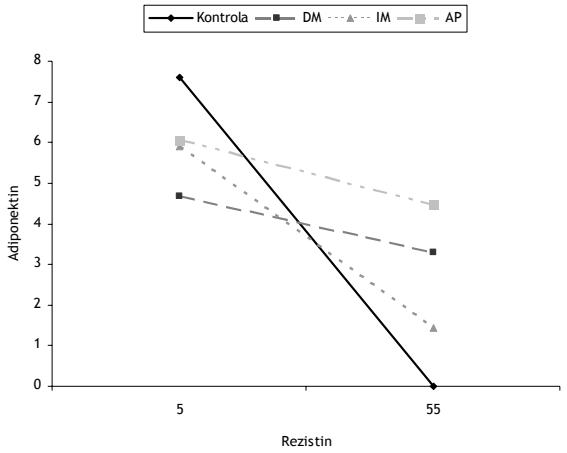


Grafikon 4. Koncentracije adiponektina i rezistina u kontrolnoj grupi i grupi sa anginom pektoris (NZ-nije značajno, Z-značajno)

Korelaciona analiza adiponektina i rezisistina u ispitvanim grupama.

Vrednosti Pearsonovg koeficijenta korelacije prikazani su u tabeli 3. Na pomenutoj tabeli se vidi da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (–0.36).

Prva analiza predstavlja ispitivanje međuzavisnosti između ovih, osnovnih adipocitokina, u odnosu na grupe ispitanika. U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju (Grafikon 5).



Grafikon 5. Korelacija adiponektina i rezistina po grupama

DISKUSIJA

Adiponektin, rezistin, leptin i ostali metabolički aktivni hormoni utiču na promene u zidovima krvnih sudova i stvaranju masnih depoa u njima, ateromskih ploča. [6,7,8].

Adiponektin u plazmi smanuje rizik od nastanka infarkta miokarda. Nalazi sa biopsija pokazuju da je adiponektin koncentrisan u zonama i oko zona nekroze u miokardu pogodjenom infarktom (Ishikawa Y, 2003) [9,10]. Neke studije ukazuju da je nivo adiponektina u toku akutnog koronarnog sindroma, snižen (Stejskal D, 2003), nakon 72 časa od akutnog infarkta miokarda dolazi do smanjenja koncentracije adiponektina u venskoj krvi [11,12].

Otkriće rezistina 2001. godine predstavljalo je veliki korak u pravcu objašnjenja bliske veze između gojaznosti i dijabetesa melitusa tip 2. Naime, studije su pokazale da je nivo rezistina povišen u krvi gojaznih miševa i da se snižava posle primene hipoglikemijskih lekova. Primena rezistina kod zdravih miševa dovodi do poremećaja tolerancije na glukozu, odnosno do nastanka insulinske resistencije, na osnovu čega je rezistin i dobio ime. Pored toga, primena antitela na rezistin dovodi do snižavanja nivoa glukoze u krvi i poboljšava osetljivost na insulin kod gojaznih insulin-rezistentnih miševa. Kod zdravih normalno uhranjenih žena koncentracija rezistina u krvi je veća nego kod muškaraca čak i posle korekcije za količinu masnog tkiva, ali nije u potpunosti razjašnjeno da li je ovaj seksualni dimorfizam rezultat razlika u raspodeli masnog tkiva ili posledica dejstva polnih steroida. U skladu s ekperimentalnim studijama, pokazano je da nivo rezistina u krvi viši kod gojaznih osoba nego kod normalno uhranjenih i da je u direktoj korelaciji s vrednošću indeksa telesne mase (Body Mass Index – BMI). Takođe, smanjenje indeksa telesne mase, procenta telesne masti, visceralne masti i promene nivoa glukoze i insulina u krvi prilikom gubitka telesne mase praćene su proporcionalnim smanjenjem nivoa rezistina. Kod gojaznih osoba obolelih od dijabetesa tipa 2 nivo rezistina je značajno niži nego kod zdravih gojaznih osoba i kod njih postoji dobra korelacija između nivoa rezistina i insulinske rezistencije, određivane metodom HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resisiance), čak i posle korekcije po polu i BMI. [13,14,15].

Koncentracija adiponektina i rezistina je analizirana u odnosu na kontrolnu krupu i grupu ispitanika sa dijabetes melitusom, infaarktom miokarda i anginom pectoris.

Dobili smo da je prosečna vrednost adiponektina u grupi sa dijabetes melitusom tip 2 značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.38 prema 6.74, $p=0.001$, $p<0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.8 prema 7.88, $p<0.001$). Prosečna vrednost adiponektina u grupi sa infarktom miokarda značajno je manja u odnosu na kontrolnu grupu (4.94 prema 6.74, $p=0.043$ $p<0.05$), ali nema razlike u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (4.94 prema 4.38, $p=0.397$ $p>0.05$). U istoj ispitivanoj grupi prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (15.73 prema 7.88, $p=0.001$ $p<0.01$) i ne razlikuje se u odnosu na grupu sa dijabetes melitusom (Studentov T- test, $p=0.581$ $p>0.05$). Prosečna vrednost adiponektina u ovoj ispitivanoj grupi, iako manja od proseka u kontrolnoj grupi, značajno se ne razlikuje na usvojenom nivou pouzdanosti ($p>0.05$), (5.69 prema 6.74, $p=0.413$). Međutim, ova vrednost nije značajno veća u odnosu na prethodne dve ispitivane grupe pacijenata: sa dijabetes melitusom i sa infarktom miokarda ($p=0.218$ $p>0.05$). U ispitivanoj grupi pacijenata sa anginom pektoris prosečna vrednost rezistina je značajno veća u odnosu na kontrolnu grupu (16.45 prema 7.88, $p=0.005$ $p<0.05$). U odnosu na ostale ispitivane grupe prosečna vrednost rezistina iako nešto veća statistički je slična.

Vrednosti Pearsonovg koeficijenta korelacije prikazani su u tabeli 3. Na pomenutoj tabeli se vidi da je najveća obrnuto proporcionalna zavisnost pada adiponektina uz istovremeni porast rezistina izražena kod pacijenata sa infarktom miokarda, što je izraženo vrlo dobrim koeficijentom korelacije (-0.36). Prva analiza predstavlja ispitivanje međuzavisnosti između ovih, osnovnih adipocitokina, u odnosu na grupe ispitanika. U svim ispitivanim grupama se pokazuje da postoji negativna korelativna veza između rezistina i adiponektina, odnosno sa porastom rezistina vrednosti adiponektina se smanjuju.

Dobili smo značajnu razliku u zastupljenosti koncentracije adiponektina u grupi ispitanika sa dijabetes melitusom kliničkim formama koronarne bolesti srca (infarktom miokarda, anginom pektoris) u odnosu na kontrolnu grupu. Postignuta značajnost je ($p<0.05$). Nađena je negativna korelacija u zastupljenosti koncentracija adiponektina kod ispitanika sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris u odnosu na kontrolnu grupu. U podacima iz literature koncentracije adiponektina su značajno smanjene kod bolesnoka sa koronarnom bolesti strca anginom pektoris (stabilnom i nestabilnom formom) kao i infarktom miokarda (Kumada M, 2003). Značajno pozitivna korelacija je nađena između adiponektina i lipoproteina HDL. Korelacija je bila značajno negativna prema trigliceridima, indeksu telesne mase BMI, jutarnjoj hiperglikemiji, po kriterijumima American Diabetes Association Criteria. [16,17].

Nađena je pozitivna korelacija u zastupljenosti koncentracija rezistina kod ispitanika sa infarktom miokarda. U podacima iz literature koncentracije rezistina su značajno povećane kod bolesnoka sa koronarnom bolesti strca anginom pektoris (stabilnom i nestabilnom formom) kao i infarktom miokarda. Značajno pozitivna korelacija je nađena između rezistina i triglicerida , indeksa telesne mase BMI, jutarnje hiperglikemije.

Nenormalnosti lipoproteina plazme i poremećaji u metabolizmu lipida smatraju se najznačajnijim faktorima rizika za aterosklerozu. Vrsta i koncentracija pojedinih apolipoproteina je pod direktnom genskom kontrolom, za razliku od serumskih lipida koji zavise više od načina ishrane i stanja metabolizma. To je i razlog pada koncentracije adiponektina a porast vrednosti rezistina i kod bolesnika sa dijabetes melitusom. [18].

ZAKLJUČAK

Suština ovog ispitivanja je da se utvrdi korelacija vodećih biohemijskih parametara ateroskleroze adiponektina i rezistina i utvrdi njihova međuzavisnost sa ostalim biohemijskim parametrima u bolesnika sa dijabetes melitusom i koronarnom bolešću srca. Rezultati našeg ispitivanja su pokazali da su koncentracije adiponektina u negativnoj korelaciji sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris i da njegovo protektivno dejstvo izostaje kod ovih bolesnika, za razliku od koncentracija rezistina čije su vrednosti u direktno pozitivnoj korelaciji sa dijabetes melitusom, infarktom miokarda i anginom pektoris. Dijabetes mellitus i kliničke forme koronarne bolesti srca su u direktnoj pozitivnoj korelaciji kada su u pitanju koncentracije adiponektina i rezistina, što ukazuje na veoma bitnu metaboličku komponentu nastanka ateroskleroze krvnih sudova, a dijabetes mellitus jedan od bitnih faltora rizika koronarne bolesti srca. Uticaj na tok i prognozu ovih bolesnika bio bi u redukciji visceralnog masnog tkiva povecanju fizicke aktivnosti i smanjenju insulinske rezistencije. Na taj način bi došlo do povecane produkcije adiponektina a smenjenje koncentracije rezistina u cirkulaciji a samim tim i do sprečavanja ateromatoze koronarnih krvnih sudova.

LITERATURA

1. Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Pihlajamaki J, Vauhkonen I, Kainulainen S, Punnonen K, et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation. 2004;110(25):3842-8.
2. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2563-8.
3. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004;43(6):1318-23.
4. Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. Diabetes. 2005;54(2):534-9.
5. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev.2006;86:515-581.
6. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, Sawada T, Hirata K, Yokoyama M. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;101:1-7.

7. Huang CL, Wu YW, Wu CC, Lin L, Wu YC, Hsu PY, Jong YS, Yang WS. Association between serum adipocyte fatty-acid binding protein concentrations, left ventricular function and myocardial perfusion abnormalities in patients with coronary artery disease. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:105.
8. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Eriksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P. Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. J Intern Med.2010;268:194–205.
9. Sook Lee E, Park SS, Kim E, Sook Yoon Y, Ahn HY, Park CY, Ho Yun Y, Woo Oh S. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis.Int J Epidemiol. 2013;42:1029–1039
10. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2012;423:152–157.
11. Okamoto Y, Ishii S, Croce K, Katsumata H, Fukushima M, Kihara S, Libby P, Minami S. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques.Atherosclerosis. 2013;226:373–377.
12. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. Metabolism. 2013;62:1513–1521
13. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. J Cardiol. 2014;63:250–259.
14. Kim JY, Choi EY, Mun HS, Min PK, Yoon YW, Lee BK, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Usefulness of metabolic syndrome score in the prediction of angiographic coronary artery disease severity according to the presence of diabetes mellitus: relation with inflammatory markers and adipokines. Cardiovasc Diabetol.2013;12:140.
15. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. Heart. 2004;90:528–533.
16. Zhang H, Mo X, Hao Y, Huang J, Lu X, Cao J, Gu D. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. Am J Med Sci. 2013;345:455–461
17. Basati G, Razavi AE, Abdi S, Sarrafzedegan N. Association of plasma leptin, homocysteine and nitric oxide levels with the presence and unstability of coronary artery disease. Biomark Med. 2014;8:405–412.
18. Ntaios G, Gatselis NK, Makaritsis K, Dalekos GN. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;227:216–221.

ENGLISH

COMPARATIVE ANALYSIS OF BIOCHEMICAL PARAMETERS OF ATHEROSCLEROSIS ADIPONECTIN AND RESISTIN IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CORONARY HEART DISEASE

Rašić D.[1], Perić V.[1], Rašić J.[2], Lazić S.[1], Nikolić G.[1], Dejanović B.[1]
[1] University of Pristina, Medical Faculty in Kosovska Mitrovica, Serbia
[2] University of Pristina, Faculty of Medicine, Institute of Pharmacology and Toxicology Kosovska Mitrovica, Serbia

SUMMARY
The most important adipocytokines affecting the formation and the regression of atheromas plaque in the coronary blood vessels are adiponectin and resistin. The essence of this test is to determine the correlation of the leading biochemical parameters of atherosclerosis, adiponectin and resistin and determine their interdependence with other biochemical parameters in patients with diabetes mellitus and coronary heart disease. Our study group consisted of 140 patients and 40 control group (healthy), 50 with diabetes mellitus and 50 with coronary heart disease (myocardial infarction and angina pectoris). We find that the average value of adiponectin in the group with type 2 diabetes mellitus were significantly lower than in the control group (4.38 to 6.74, $p = 0.001$, $p < 0.05$). In the same study group average value of resistin was significantly higher than in the control group (15.8 to 7.88, $p < 0.001$). The average value of adiponectin and resistin in patients with myocardial infarction and angina pectoris are no different from the value obtained in diabetes mellitus (4.94 to 4.38 and $p = 0.397$, $p > 0.05$). In the same study group average value of resistin was significantly higher than in the control group (15.73 to 7.88, $p = 0.001$, $p < 0.01$) and not different than in the group with diabetes mellitus. Values Pearsonovg correlation coefficient shows that the biggest falls inversely proportional dependence of adiponectin with a simultaneous increase in resistin is expressed in patients with myocardial infarction, which is expressed very good correlation coefficient (-0.36). In all the groups, shows that there is a negative correlation between resistin and adiponectin, with increasing values of resistin values of adiponectin are reduced.

Keywords: adipocyte hormones, diabetes mellitus, coronary disease.