

## Prediabetes and coronary heart disease

L. David

Department of Cardiac Emergencies and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology  
Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received April 16, 2014, accepted June 25, 2014

### Abstract

**Background:** The prevalence of diabetes and abnormal glucose metabolism is increasing dramatically all over the world. People with disturbed glucose metabolism are at an increased risk for cardiovascular disease. This risk starts before diabetes is established. A significant proportion of dysglycaemic individuals develop vascular damage during the prediabetes stage, although their glucometabolic perturbations often remain undetected until the first cardiovascular event. Development of macrovascular complications substantially influences patient's prognosis and decrease survival. Recent studies showed that the incidence of dysglycemia in subjects with coronary artery disease is high. The importance of detecting glucose perturbation is strongly underscored by the fact that a patient with normal glucose tolerance has a considerably better outcome during follow-up than those with abnormal glucose metabolism. An oral 75 gr glucose tolerance test is strongly recommended in all non-diabetic patients with coronary artery disease. Early detection of abnormal glucose tolerance and target-driven multifactorial management of risk factors may effectively improve the prognosis for these persons, delay the development of the future diabetes and macrovascular complications.

**Conclusions:** Since the prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance are rapidly increasing in the population, the association of cardiovascular disease with these glucose perturbations will become more common resulting in a poor prognosis and a negative impact on health care expenditures. Screening for abnormal glucose metabolism in patients with cardiovascular disease and proper multifactorial management of these individuals has a great clinical importance.

**Key words:** prediabetes, cardiovascular risk, coronary heart disease.

## Prediabetul și boala coronariană

Prevalența diabetului zaharat (DZ) înregistrează o creștere dramatică la nivel mondial. Modificările în stilul de viață, obezitatea, urbanizarea și schimbările demografice în populație au contribuit în comun la o dinamică ascendentă semnificativă și îngrijorătoare a morbidității prin DZ. Conform statisticilor oficiale din anul 2013, numărul persoanelor cu DZ pe glob a atins 382 mln (8,3%) și este prognozat să se ridice la cifra de 592 mln (10,0%) către anul 2035. Mai mult decât atât, în raportul recent al Federației Internaționale de Diabet este menționat că numărul persoanelor afectate de prediabet a înregistrat pe plan mondial 316 mln (6,9%) și se estimează să ajungă la 471 mln (8,0%) în 2035 [1].

Perturbările metabolismului glucozei, glicemia bazală modificată (GBM) și scăderea toleranței la glucoză (TSG), se integrează în noțiunea de prediabet, au caracteristici fiziopatologice diferite și reflectă istoria naturală a progresiei de la normoglicemie la DZ tip 2. Evaluarea pacientului doar în baza aprecierii glucozei *à jeun* poate subdiagnostica prevalența metabolismului anormal al glucozei. Evoluția naturală a GBM și TSG este variabilă și depinde de durata de timp, la care este raportată. Astfel, în câteva studii a fost atestată progresia spre DZ în 25% cazuri, persistența statutului anormal de glicoreglare în 50% și revenirea la toleranță normală la glucoză în alte 25% pe o perioadă de urmărire de 3-5 ani [2, 3]. Persoanele mai în vârstă, supraponderale, care comportă și alți factori de risc pentru diabet au o probabilitate mai mare de a dezvolta DZ. Mai mult, defectele de secreție ale insulinei și rezistența severă la insulină indentifică indivizii cu un risc sporit de progresie spre diabet [4]. Odată cu creșterea duratei de urmărire, majoritatea subiecților cu GBM și TSG dezvoltă DZ. În plus, indivizii care au ambele tipuri de tulburări ale metabolismului glucozei dezvoltă diabet de două ori mai fre-

vent, comparativ cu prezența doar a uneia dintre aceste stări dismetabolice. Un șir de studii mari observaționale au estimat riscul de progresie către DZ tip 2 la subiecții cu toleranță anormală la glucoză. Analiza comună a 6 studii prospective în diferite populații a constatat o rată medie de dezvoltare a DZ la persoanele cu TSG de 57,2 la 1000 pacienți-ani. Totodată, a fost evidențiată existența unor particularități etnice la acest capitol [5]. Toleranța anormală la glucoză a fost corelată nu doar cu progresia spre DZ, dar și cu alte evenimente clinice deosebit de importante, inclusiv cu risc sporit pentru complicații cardiovasculare.

TSG poate fi recunoscută în rezultatul unui test oral de toleranță la glucoză (TOTG), glicemia plasmatică la 2 ore post-încărcare cu 75 gr. de glucoză, încadrându-se în intervalul de valori  $\geq 7,8$  și  $< 11,1$  mmol/l. GBM este definită (OMS 2006) prin nivelul glicemiei *à jeun* în limitele 6,1 și 6,9 mmol/l [6, 7]. Rezistența la insulină, pe lângă afectarea secreției insulinei, însumează mecanisme fiziopatologice care stau în spatele hiperglicemiei bazale și postprandiale la indivizii cu prediabet. Hiperinsulinemia care se înregistrează frecvent la aceste persoane reprezintă reacția de compensare a pancreasului pentru rezistența la insulină în țesuturile sensibile la acest hormon. Persoanele cu TSG prezintă glicemie bazală normală, iar după ingestia glucozei în TOTG standardizat concentrația plasmatică a glucozei se atestă excesiv crescută la toate intervalele de timp ale testului și rămâne elevată (conform definiției  $\geq 7,8$  și  $< 11,1$  mmol/l) după 120 minute. În cazul GBM, glicemia bazală este sporită (după definiție 6,1-6,9 mmol/l) față de toleranța normală la glucoză, iar valoarea glicemiei la 30-60 minute în TOTG este mai înaltă, comparativ cu TNG, totodată ulterior, la intervalul de 120 minute, aceasta coboară către nivelul inițial. Discrepanța celor două curbe ale TOTG

reflectă diferite tulburări fiziopatologice în homeostaza glucozei, care stau la baza GBM și TSG. Deși ambele tulburări de glicoreglare, GBM și TSG, reprezintă stări de rezistență la insulină, localizarea acestora diferă [8-10]. Persoanele cu GBM izolată au predominant rezistență la insulină la nivel de ficat și prezintă sensibilitate normală față de insulină la nivel de mușchi, spre deosebire de indivizii cu TSG, care au sensibilitate la insulină normală sau ușor redusă în ficat și rezistență la insulină moderată sau severă în mușchi. Subiecții cu ambele perturbări ale metabolismului glucozei prezintă rezistență la insulină în mai multe țesuturi. Patternul de secreție a insulinei este de asemenea diferit în GBM și TSG. Indivizii cu GBM izolată manifestă diminuarea primei faze (0-10 min) de secreție a insulinei în răspuns la administrarea glucozei intravenos și reducerea fazei timpurii (primele 30 min) a insulinei după ingestia glucozei. În același timp, insulina plasmatică din faza tardivă de răspuns (60-120 min) în TOTG este normală. TSG înregistrează un defect în faza timpurie și un deficit sever de secreție a insulinei în faza târzie de răspuns la glucoză. Îmbinarea rezistenței la insulină la nivel hepatic cu tulburări în secreția insulinei rezultă în producerea hepatică bazală excesivă a glucozei, care este responsabilă de hiperglicemia *à jeun* în GBM izolată. Alterarea răspunsului insulenic timpuriu în combinație cu rezistența la insulină în ficat duce la elevația marcată a glucozei plasmatice în prima oră a TOTG. Totodată, prezervarea secreției insulinei în faza a doua, alături de sensibilitate normală la insulină în mușchi determină revenirea glucozei plasmatice la nivelul de pre-test în cazul GBM. În contrast, în TSG secreția defectuoasă de fază târzie a insulinei în ansamblu cu rezistență la insulină în mușchi și ficat are ca și urmare o hiperglicemie prelungită după încărcarea cu glucoză [3, 8-10].

### Prediabetul și riscul cardiovascular

Mai multe studii longitudinale au raportat asocierea CBM și TSG cu un risc sporit pentru boală cardiovasculară (CV), TSG înregistrând o interdependență mai puternică în acest sens [11-21]. O bună parte din riscul respectiv pare a fi datorat avansării spre statutul diabetic, crescând probabilitatea dezvoltării afecțiunilor CV de 2-4 ori. Mulți dintre factorii de risc CV (HDL-colesterol redus, trigliceride elevate, hipertensiune arterială) sunt frecvent asociați cu GBM și TSG. Totodată, nu s-a stabilit dacă există predominarea interrelației cu una din aceste stări de disglucemie [22]. Conform datelor din literatura de specialitate, atât GBM cât și TSG se anunță ca și factori prognostici independenți pentru evenimente CV, inclusiv după ajustarea pentru factorii de risc CV recunoscuți, deși au fost raportate și rezultate mai puțin convingătoare [11-21].

Analiza supraviețuirii în Funagata Study a arătat că toleranța anormală la glucoză și nu GBM este un factor de risc pentru boală CV [13]. Chicago Heart Study, cuprinzând aproximativ 12 000 bărbați fără antecedente de diabet, a raportat că subiecții cu hiperglicemie asimptomatică (glucoza postîncărcare  $\geq 11,1$  mmol/l) au avut un risc mai crescut de mortalitate prin boală CV în comparație cu bărbații cu glicemie postîncărcare  $< 8,9$  mmol/l [14].

Rezultatele studiilor prospective Whitehall, Paris Prospective și Helsinki Policemen cu o durată de urmărire de aproximativ 20 ani au demonstrat un risc dublu de deces, inclusiv de 1,8 ori mai mare, de etiologie CV, la subiecții non-diabetici din cuartila superioară a valorilor glicemiei la 2 ore postîncărcare în TOTG. Boala coronariană a fost cea mai frecventă cauză de deces. Mortalitatea a crescut progresiv în paralel cu nivelul glicemiei la 2 ore în TOTG. A fost observată și relația cu glicemia bazală, dar aceasta a atins o semnificație statistică doar la nivelul valorilor din percentila superioară. Astfel, chiar la subiecții fără DZ nivelul crescut al glicemiei postîncărcare determină un risc CV sporit [15]. În mai multe studii a fost arătat că TSG este un predictor mai puternic pentru complicațiile cardiovasculare comparativ cu GBM [21, 23, 24].

Studiul DECODE [16, 17, 21] a însumat datele din mai multe cohorte Europene prospective (peste 22 000 subiecți), care au realizat TOTG la începutul perioadei de urmărire și a concluzionat că bolnavii cu DZ și TSG, identificați prin nivelul glicemiei la 2 ore postîncărcare cu glucoză, au un risc semnificativ mai crescut pentru boala coronariană, accident vascular cerebral și mortalitate. Mai mult, autorii analizei au arătat că relația dintre glucoză și riscul CV se instalează de la nivelurile glicemice normale și manifestă o interdependență liniară în lipsa unui efect de prag definit [16, 21]. Glucoza plasmatică crescută la 2 ore postîncărcare, spre deosebire de GBM, s-a anunțat ca un predictor independent pentru mortalitatea de etiologie CV, inclusiv după ajustare pentru alți factori de risc major în analiza multilaterală. Autorii studiului au remarcat că asocierea glicemiei bazale la cea postîncărcare nu a crescut valoarea prognostică a ultimei în estimarea riscului CV. Cel mai ridicat nivel de mortalitate CV a fost observat la persoanele cu TSG, în special la cele cu glicemie bazală normală. Legătura dintre glucoza plasmatică postîncărcare și mortalitate a fost una liniară, totodată relația respectivă cu glicemia bazală nu a fost urmărită. Este important de remarcat, că printre subiecții cu GB  $< 6,1$  mmol/l, 8,9% din bărbați și 11,9% dintre femei au înregistrat o glicemie postîncărcare  $> 7,8$  mmol/l, iar riscul de mortalitate în acest grup s-a dovedit nesimilare și a notat o rată a șanselor (HR) = 1,59 (95% CI:1,38-1,82) pentru nivelul glicemiei la 2 ore, încadrat în intervalul  $> 7,8$  mmol/l și  $< 11,0$  mmol/l, avansând la un raport de HR = 2,0 (95% CI:1,46-2,75) la subiecții cu concentrația glucozei plasmatice la 2 ore  $> 11,0$  mmol/l [16, 21]. Framingham Offspring Study și Hoorn Study au relatat rezultate corespondente [15, 25]. Studiul populațional prospectiv din Japonia de asemenea a comunicat mortalitate CV mai crescută la persoanele cu TSG, comparativ cu indivizii cu GBM [13]. Date asemănătoare au raportat investigatorii din DECODA Study Group în populația din Asia [20].

În meta-analiza a 20 studii, care a inclus 95 783 subiecți nondiabetici, Coutinho și co. au înregistrat 3707 evenimente CV pe o perioadă de 12,4 ani. Autorii au constatat o corelație exponențială dintre evenimentele CV și nivelul glicemiei bazale și celei postîncărcare, relația afirmându-se la valori glicemice care nu au atins pragul diagnostic pentru DZ [26]. Asocierea riscului CV elevat cu concentrațiile glucozei plas-

matice sub pragul diagnostic pentru diabet se explică ușor prin faptul că nivelul glicemiei, care definește diagnosticul de DZ, a fost selectat în raport cu apariția complicațiilor microvasculare (retinopatie, nefropatie) și nu reflectă complicațiile macrovasculare, cele CV care apar mult mai devreme, și anticipează instalarea DZ clinic manifest. Totodată, datele din studiul DPP (*Diabetes Prevention Program*) au indicat dezvoltarea retinopatiei la subiecții cu TSG în 12,6% cazuri în grupul, la care s-a instalat DZ și în 7,9% cazuri în lipsa progresării disglucemiei, ceea ce consemnează apariția complicațiilor diabetice, de astă dată microvasculare, în stadiul de prediabet [27]

### Prediabetul și boala coronariană

În ultimii ani, câteva studii au pus în evidență date alarmante referitoare la proporția impresionantă a subiecților cu tulburări ale metabolismului glucozei, anterior necunoscute, în rândul bolnavilor coronarieni [28-32]. *Islington Diabetes Survey*, care a înrolat 223 subiecți cu vârsta de peste 40 ani, fără istoric de diabet, a constatat o dependență liniară între creșterea prevalenței bolii coronariene și nivelul glicemiei la 2 ore și a HbA1c, totodată, prima a demonstrat o acuratețe predictivă mai înaltă [33]. Sourij H. și coaut. [28] au relatat că 62,2% dintre subiecții examinați prin coronarografie au avut perturbări glicemice, inclusiv în 27% – TSG, au prezentat predominant afectare coronariană severă și au înregistrat rate statistice mai crescute de evenimente CV fiind sub urmărire timp de 3,8 ani (23,6% vs 29,5% vs 18,5% pentru DZ, TSG, TNG;  $p < 0,01$ ). Autorii studiului german DIASPORA au relatat că o treime dintre pacienții coronarieni prezintă tulburări metabolice prediabetice, un profil mai sever al biomarkerilor de risc și afectare coronariană avansată [29].

Relația dintre perturbările glicemice (TSG și DZ) și sindromul coronarian acut a constituit un subiect de interes timp de mulți ani. Studiile timpurii au avut mai multe limitări (criteriile testului de toleranță la glucoză nu erau încă clar definite, se aplica în special testul intravenos, populațiile examinate fiind numeric mici). Studiul GAMI (*Glucose and Myocardial Infarction*) a dat startul unei noi etape în cercetarea problemei respective și și-a propus să exploreze prevalența perturbărilor glicemice prediabetice pe un lot de 181 pacienți cu infarct miocardic acut (IMA) fără DZ cunoscut anterior [30], care au fost evaluați prin TOTG în medie la ziua 5 de la debutul bolii. Rezultatul testării a demonstrat că doar 33% dintre pacienți erau cu toleranță normală la glucoză, 35% au înregistrat TSG și alți 31% diabet asimptomatic nou diagnosticat. O prevalență similară a disglucemiilor a fost înregistrată în lotul respectiv și după trei luni de la debutul IMA, fapt care a atestat efectul neglijabil al tonusului simpatic crescut din faza subacută a evenimentului coronarian în geneza tulburărilor metabolice și a confirmat că rezultatul TOTG la externare din spital reflectă statutul glicometabolic propriu pacientului respectiv [34].

Aceste date surprinzătoare au fost ulterior verificate, dar și contestate în două studii mari cu diferite populații etnice, *Euro Heart Survey* și *China Heart Survey* [31, 32], care au recrutat pacienți cu boală coronară stabilă, dar și cu

evenimente coronariene acute. Ambele studii au confirmat că o mare parte a pacienților fără DZ, înrolați în cercetare, s-au dovedit a avea perturbări de glicoreglare, anterior necunoscute, reprezentate prin TSG și diabet nou depistat în proporții comparabile cu cele documentate în studiul GAMI. *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart* a recrutat 4961 pacienți cu boală coronară în 110 centre din 25 țări europene, printre care 31% erau cu DZ cunoscut, iar alți 12% s-au dovedit a avea diabet nou diagnosticat, 25% – TSG, 3% – GBM și doar 29% au înregistrat o reglare normală a glucozei [31]. Evaluarea conform sexelor din *Euro Heart Survey* a constatat o prevalență a tulburărilor de glicoreglare la femei, astfel că doar 19% dintre femei, comparativ cu 27% bărbați au prezentat reglare normală a glucozei [35]. *China Heart Survey* a contestat studiul analog european și a evaluat 3 513 pacienți cu boală coronariană, 35,1% cu evenimente acute și 64,9% cu boală coronariană stabilă. Din 2 263 subiecți fără DZ 26,9% au fost identificați cu diabet nou decelat, 37,3% cu TSG și 35,8% au demonstrat TNG [32]. Bartnic M. și coaut. au confruntat distribuția statutului glicemic în cohorta pacienților cu IMA și un grup comparabil după vârstă și sex din populația generală, demonstrând că 65% din primul lot au înregistrat toleranță anormală la glucoză vizavi de doar 35% din lotul martor [34]. Aceste date au pus în lumină faptul că DZ și prediabetul se întâlnesc mai frecvent și cu o pondere destul de înaltă la pacienții cu boală coronariană și au reliefat existența unei relații importante între aceste entități clinice. Rezultatele studiilor, la care ne-am referit, au scos în evidență foarte clar proporția substanțială a subiecților cu diabet asimptomatic și TSG, care ar fi rămas nediagnosticsați în lipsa utilizării TOTG. Importanța identificării persoanelor cu tulburări ale metabolismului glucozei printre bolnavii cu boală coronariană se afișează și mai expresiv în lumina rezultatelor studiilor, care au demonstrat un prognostic mult mai sumbru la acești subiecți, comparativ cu indivizii cu reglare normală a glucozei. Un studiu din Austria recent publicat, care a analizat datele a 1040 pacienți evaluați prin angiocoronarografie și urmăriți timp de 3,8 ani, a relatat că durata de supraviețuire fără evenimente CV a fost similară la indivizii cu TSG și cei cu DZ nou diagnosticat și statistic semnificativ mai redusă față de pacienții cu TNG. Autorii au subliniat impactul defavorizant al hiperglicemiei post încărcare asupra prognosticului CV [28]. Studiul multicentric *Euro Heart Survey* a demonstrat avansarea severității prognosticului CV la pacienții cu boală coronariană paralel cu progresia perturbărilor glicemice de la TNG la TSG și DZ tip 2. Pe parcursul unui an de supraveghere, mortalitatea generală a constituit 2,2% în grupul cu TNG, 2,7-3,7% în lotul cu GBM/TSG, 5,5% la pacienții cu DZ nou depistat și 7,7% la bolnavii cu DZ cunoscut [36]. În câteva publicații recente, s-a menționat că bolnavii cu IMA și tulburări de glicoreglare au un prognostic postinfarct relevant mai prost, comparativ cu pacienții cu TNG [37-39]. Studii cu urmărire pe termen lung a acestor pacienți sunt puține, iar durata de supraveghere se limitează mai des la 1-3ani. Totodată, datele existente denotă o supraviețuire postinfarct mai scăzută la subiecții cu toleranță anormală la glucoză față de cei TNG, complicată mult mai frecvent cu evenimente

CV majore, inclusiv fatale și un prognostic pe termen lung comparabil cu cel al bolnavilor cu DZ.

Autorii studiului GAMI au urmărit lotul de pacienți în medie timp de 34 luni după IMA și au confruntat punctele finale (deces, infarct repetat, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă severă) cu statutul glicometabolic apreciat la externare. Complicațiile CV au fost înregistrate cu o frecvență mai înaltă la subiecții cu toleranță anormală la glucoză, aceștia fiind responsabili și de toate cazurile de deces. Evenimentele CV atestate au survenit devreme după externare și probabilitatea de a rămâne fără complicații a fost semnificativ statistic mai mare la indivizii cu toleranță normală la glucoză ( $p < 0,002$ ) [37].

Un grup de investigatori din Japonia, de asemenea, a comunicat o proporție relevant mai înaltă de evenimente CV majore la supraveghere de durată după IMA și o rată de supraviețuire mai redusă ( $p = 0,0085$ ) la indivizii cu toleranță anormală la glucoză [38]. Analiza datelor din Registrul Polonez al pacienților cu IMA a arătat că prognosticul pe termen lung (3 ani) la subiecții cu TSG este asemănător cu cel al bolnavilor cu DZ și mai prost față de persoanele cu TNG [39]. În toate comunicările, autorii au concluzionat că toleranța anormală la glucoză la pacienții cu IMA este un factor de risc major pentru evenimente CV la distanță, crește mortalitatea la un an și pe termen lung, iar depistarea acestor tulburări metabolice poate pune în evidență persoanele cu risc. Ghidul de diabet, prediabet și boli CV elaborat recent (2013) de către Societatea Europeană de Cardiologie în comun cu Asociația Europeană de Studiu al Diabetului, consemnează importanța cercetării pacienților cu boală coronariană în vederea identificării tulburărilor metabolismului glucozei (clasa de recomandări I nivel de evidențe A) [7].

Cauzele care stau la baza discrepanței în prognostic și determină evoluția nefavorabilă, inclusiv fatală postinfarct la subiecții cu tulburări de glicoreglare nu sunt pe deplin cunoscute. Sunt discutate câteva mecanisme potențiale, care ar putea fi responsabile de prevalența sporită a evenimentelor CV la subiecții cu TSG, comparativ cu cei cu GBM și TNG. Hiperglicemia postprandială (mărturisită de hiperglicemia post încărcare în TOTG) contribuie la o expunere mai mare la glucoză pe durata zilei la indivizii cu TSG, comparativ cu cei cu GBM și TNG și se asociază cu efecte negative CV mai importante [8, 22, 40]. În același timp, subiecții cu TSG au o prevalență sporită de sindrom metabolic, care întrunește concomitent mai mulți factori, cum ar fi obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială și disglucemia, fiecare în parte aducându-și aportul la creșterea riscului pentru complicații cardiovasculare aterosclerotice [22, 40]. Hiperinsulinemia compensatorie este frecventă la indivizii cu prediabet, deoarece pancreasul compensează rezistența la insulină în țesuturile periferice sensibile la insulină. În câteva studii prospective populaționale a fost demonstrat că concentrațiile sporite de insulină se asociază cu risc crescut pentru boala CV la subiecții non-diabetici. Laasco și coaut. au sugerat că evenimentele primare din peretele vascular, responsabile de aterotromboză, ar putea avea legătură cu rezistența la insulină *per se* [41]. Concentrațiile glicemice postprandiale

mărturisesc cele mai sporite niveluri ale glicemiei diurne și reflectă fluctuațiile glucozei plasmatice, care în lumina datelor recente se corelează cu efecte vasculare nocive, inclusiv stresul oxidativ, activarea inflamației, statut procoagulant, afectarea vasodilatației [33, 40].

#### Efectele adverse cardiovasculare ale hiperglicemiei

O atenție deosebită, în ultimul timp, este atribuită hiperglicemiei postprandiale, reflectată elocvent de glicemia postîncărcare în TOTG, care determină elevații importante și oscilații marcate ale nivelului glucozei plasmatice, insuficient reprezentate de valorile glucozei bazale și a hemoglobinei glicozilate și, de fapt, subestimate în discuția riscului CV la bolnavii cu DZ și la cei cu TSG [33, 40]. Studii experimentale și clinice sugerează o varietate largă de mecanisme la nivel celular, tisular și biochimic, care determină asocierea hiperglicemiei post-prandiale cu un risc cardiovascular crescut. Efectele biochimice ale hiperglicemiei sunt complexe și multe la număr. Numeroase date confirmă interacțiunea hiperglicemiei cu markerii inflamației, moleculele de adeziune intercelulară, produsele finale ale glicării avansate. Astfel, Esposito K. și coaut. au raportat că menținerea glicemiei la nivel de 15,0 mmol/l pentru 5 ore s-a asociat cu elevația marcată a citokinelor inflamatorii (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-18), care a fost relevant mai accentuată la subiecții cu TSG și s-a menținut pe o durată mai mare, comparativ cu grupul de control. Modificările au putut fi abolite prin administrarea glutathionului, antioxidant potent, susținând ipoteza interacțiunii hiperglicemiei cu inflamația prin intermediul stresului oxidativ care, de asemenea, este generat de concentrații sporite ale glucozei [42].

În prezența hiperglicemiei, proteinele și lipidele sunt antrenate în procesul de glicare prin mecanisme neenzimatică și aceste produse finale ale glicării avansate se acumulează în celulele și spațiul extracelular al peretelui vascular, promovând și perpetuând procesul aterosclerotic, la nivel de miocard sporind rigiditatea ventriculară. Activarea receptorilor AGEs de pe suprafața celulelor se soldează cu o multitudine de efecte, inclusiv sporirea proliferării celulelor musculare netede, migrarea și activarea fagocitelor mononucleare, inducerea TNF- $\alpha$ , iar la nivel de celule endoteliale crește permeabilitatea vasculară, stresul oxidativ, expresia moleculelor de adeziune și vasoconstricția [43]. Stresul oxidativ este desemnat drept elementul fiziopatologic de bază și mecanismul unificator, care consolidează relația dintre hiperglicemie și complicațiile micro- și macrovasculare, date fiind concentrațiile sporite ale glucozei, promovând formarea în exces a speciilor reactive de oxigen în lanțul mitocondrial de transport al electronilor care, la rândul său, activează consecutiv cele patru căi biochimice (poliol, proteinkinaza C, hexozamina și formarea produselor glicozilării avansate), prin care se realizează efectele nocive ale hiperglicemiei [33, 41].

Hiperglicemia acută și oscilațiile acesteia se asociază cu o stare protrombotică determinată de perturbări ale factorilor de coagulare și ale plachetelor. Prin urmare, a fost demonstrat că hiperglicemia duce la glicarea non-enzimatică a proteinelor din membrana plachetelor, ceea ce poate modifica structura

și conformarea proteinelor, precum și altera funcția trombocitelor; induce sinteza tromboxanului, care mimează starea de activare a plachetelor; mediază glicarea non-enzimatică a fibrinogenului, urmând formarea unei rețele rigide și dense, care crește riscul pentru infarct miocardic; crește nivelul fibrinopeptidei A, factorului VII, reduce timpul de înjumătățire a fibrinogenului [33, 40].

Hiperglicemia acută are efecte hemodinamice importante, inclusiv la subiecții non-diabetici. Menținerea glicemiei la nivel de 15 mmol/l pentru 2 ore a crescut semnificativ frecvența cardiacă (cu 9 b/min,  $p < 0,01$ ), tensiunea arterială sistolică (cu 20 mmHg,  $p < 0,01$ ), cea diastolică (cu 14 mmHg,  $p < 0,01$ ) și nivelul catecolaminelor în sânge la indivizii sănătoși. Manifestările clinice respective au fost abolite prin infuzie de glutatation, presupunând implicarea stresului oxidativ în realizarea efectelor respective ale hiperglicemiei [33]. Există evidențe privind impactul nivelului glicemiei asupra funcției endoteliale. Kawano și coaut. au raportat o reducere semnificativă a vasodilatației endoteliiu-dependente, mediată de flux la 1 și 2 ore în TOTG la subiecții cu toleranță anormală la glucoză și diabet, dar nu și la indivizii cu toleranță normală la glucoză. Nivelul glicemiei s-a corelat negativ cu vasodilatația endoteliiu-dependență. Funcția endotelială s-a normalizat după două ore în grupul martor și a rămas afectată la persoanele cu toleranță anormală la glucoză [44].

A fost consemnată relația dintre hiperglicemie și grosimea *intima-media* la nivel de artere carotide. Pe un lot de 403 subiecți non-diabetici, examinați prin TOTG, a fost atestată o corelație pozitivă între nivelul glicemiei la 2 ore post-încărcare din cvintila superioară și grosimea *intima-media* a carotidei comune. Analiza multivariațională a evidențiat nivelul glicemiei la 2 ore în TOTG ca și factor de risc pentru o grosime *intima-media* sporită, independent de colesterolul total și HDL-colesterol. Un alt studiu cu 582 subiecți între 40 și 70 ani cu risc pentru a dezvolta diabet a stabilit că nivelul glucozei la 2 ore post-încărcare, spre deosebire de glicemia bazală și HbA1c, a fost un factor de risc puternic și independent pentru o grosime *intima-media* majorată (OR 1,88; 95% CI 1,34-2,63) [45, 46].

Continuumul perturbărilor glicometabolice se asociază pe tot parcursul cu un risc sporit de morbiditate și mortalitate CV, ceea ce face deosebit de importantă identificarea tulburărilor de glicoreglare cât se poate de devreme. Un procent considerabil de indivizi cu disglucemii dezvoltă leziuni vasculare în stadiile de prediabet, iar perturbările glicemice deseori rămân în umbră și nedetectate. Astfel, la momentul declanșării evenimentelor cardiovasculare și identificării perturbărilor metabolismului glucozei pacientul deja comportă povara anumitor afecțiuni macrovasculare, promovate de hiperglicemia postprandială asimptomatică existentă de mai mult timp și care vor contribui la evoluția complicată a bolii, un prognostic nefavorabil și mortalitate sporită.

#### Aspecte de management al subiecților cu prediabet și boală coronariană

În câteva studii a fost demonstrat convingător că strategiile de management orientate la modificarea stilului de viață și care urmăresc scăderea ponderală ușoară și creșterea

activității fizice de 3 ore/săptămână pot preveni sau întârzia eficient progresia de la tulburările de glicoreglare prediabetice spre DZ clinic manifest [47-49]. Astfel, persoanele cu risc crescut de DZ tip 2 și cele cu TSG ar trebui consiliate asupra stilului de viață.

Studiul *US Diabetes Prevention Program* [48] a comparat strategiile de modificare a stilului de viață cu administrarea metforminei, pacienții fiind randomizați în cadrul programului axat pe corecția stilului de viață, care a avut ca și obiectiv scăderea ponderală cu aproximativ 7% și exercițiul fizic  $\geq 150$  minute pe săptămână. Intervențiile asupra stilului de viață s-au anunțat a fi considerabil mai eficiente, comparativ cu utilizarea metforminei. Astfel, s-a dovedit că pentru prevenirea unui caz de DZ tip 2 a fost necesară participarea a 7 subiecți timp de 3 ani în cadrul programului de activitate fizică, comparativ cu tratamentul a 14 pacienți cu metformină pentru același rezultat. Una din lacunele studiilor anterioare a fost faptul că nu a fost urmărit efectul pe evenimentele CV. Primul din studiile care au analizat și acest aspect a fost *Malmo Feasibility Study*, care a raportat că mortalitatea de orice cauză la bărbații din grupul cu intervenție a fost mai scăzută, comparativ cu cei care nu au participat în programul de modificare a stilului de viață (6,5 vs 14,0/1000 persoane-ani;  $p = 0,009$ ). Acest fapt a fost explicat prin reducerea incidenței de apariție a DZ [50]. Într-o meta-analiză recentă a 23 studii, programele de exerciții fizice au determinat o scădere de 0,7% a HbA1c, comparativ cu lotul control [7]. Datorită faptului că o coborâre a HbA1c este asociată cu o reducere pe termen lung a evenimentelor CV și complicațiilor microvasculare, practicarea pe termen lung a programelor de exerciții, care duc la îmbunătățirea controlului glicemic, pot ameliora apariția complicațiilor vasculare [7].

Pacienții cu perturbări ale metabolismului glucozei necesită o evaluare precoce în vederea identificării comorbidităților și factorilor care cresc riscul CV (fumatul, hipertensiunea arterială, dislipidemia). Riscul total de complicații CV este, în mare parte, legat de interacțiunile sinergice între rezistența la insulină, disfuncția celulelor *beta* pancreatice și hiperglicemia rezultantă, dar și de acumularea factorilor de risc CV. Succesul profilaxiei depinde de o detectare cuprinzătoare și de managementul tuturor factorilor de risc modificabili, precum poate fi vizualizat prin folosirea instrumentelor de calcul al riscului (exemplu UKPDS). Ghidul recent, elaborat de Societatea Europeană de Cardiologie în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului [7] prezintă sumarul recomandărilor actuale la acest subiect oferite de datele medicinei bazate pe dovezi (tab. 1).

Nu sunt adoptate recomandări concrete privitor la aplicarea tratamentului hipoglicemiant la subiecții cu tulburări prediabetice ale metabolismului glucozei [7]. În studiul STOP-NIDDM, acarboza a redus cu 36% progresia tulburărilor glicemice spre DZ timp de 3 ani și s-a asociat cu o diminuare cu 49% a riscului de evenimente CV, inclusiv mortalitate cardiovasculară la subiecții cu TSG, dar a înregistrat în același timp nimerose efecte gastrointestinale adverse, care au limitat complianța la tratament. Analiza datelor din studiul US DPP a arătat că metformina a micșorat rata de conversie a TSG la DZ

Tabelul 1

Sumarul obiectivelor de tratament pentru pacienții cu diabet zaharat sau toleranță alterată la glucoză și boală coronariană	
Tensiune arterială	< 140/85 mmHg
Nefropatie	Sistolică < 130 mmHg
Control glicemic	General < 7,0 (53 mmol/mol)
HbA1c (%)	Individualizat < 6,5-6,9% (48-52 mmol/mol)
Profil lipidic mmol/l (mg/dl) LDL-Colesterol	Pacienți cu risc foarte înalt: < 1,8 mmol/L sau o reducere de cel puțin 50% Pacienți cu risc înalt: < 2,5 mmol/L
Stabilizare plachetară	Pacienți cu DZ sau TSG și BCV: aspirină 75-160mg/zi
Fumător	Abandon obligatoriu
Activitate fizică	Moderată spre intensă ≥ 150 min/săpt.
Greutate	Țintiți stabilizarea greutății pacienților diabetici supraponderali sau obezi în funcție de bilanțul caloric, și reducerea greutății la pacienții cu IGT pentru a preveni dezvoltarea DZT2
Obiceiuri alimentare Consum de grăsimi (% din energia dietetică) Total Acizi grași saturați Acizi grași mononesaturați Fibre alimentare	< 35% < 10% > 10% > 40 g/zi (sau 20 g/1000 Kcal/zi)
BCV = boală cardiovasculară; DZ = diabet zaharat; IGT = toleranță alterată la glucoză; LDL = lipoproteine cu densitate mică.	

tip 2 cu 32%, dar această diminuare a reprezentat doar 50% din efectul urmărit cu modificarea stilului de viață sau utilizarea tirozolidindionelor. Autorii studiului ACT NOW au raportat reducerea cu 72% a progresiei TSG spre DZ sub tratament cu pioglitazonă, totodată acest beneficiu a fost umbrit de o proporție considerabilă de reacții adverse manifestate prin creștere ponderală și edeme [48, 51, 52].

### Concluzii

Deoarece prevalența DZ și a tulburărilor metabolismului glucozei are o creștere ascendentă proporția afecțiunilor cardiovasculare asociate cu perturbările glicemice manifestă o progresie îngrijorătoare, iar coexistența acestor două patologii semnifică un prognostic nefavorabil și mortalitate sporită, crește considerabil povara cheltuielilor în sistemele de ocrotire a sănătății pentru asistența medicală necesară acestor bolnavi. Screening-ul persoanelor cu tulburări ale metabolismului glucozei și managementul corect și multifactorial se impune imperios și are o valoare clinică importantă.

### References

1. IDG Diabetes atlas VI-th edition. www.idf.org/atlas
2. Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: what best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes Care*. 1999;22:399-402.
3. Nathan D, Davidson M, DeFronzo R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Implications for care. *Diabetes care*. 2007;30(3):753-59.
4. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46:3-19.
5. Edelstein S, Knowler W, Bain R, et al. Predictors of progression from impaired fasting glucose to NIDDM: an analysis of six prospectiv studies. *Diabetes*. 1997;46:701-710.
6. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006. <http://www.who.int/diabetes>
7. Ryden L, Grant P, Anker S, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardio-vascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2013;34:3035-3087.
8. Abdul-Ghani MA, Jenkinson C, Richardson D, et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes*. 2006;55:1430-1435.
9. Hanefeld M, Koehler C, Fuechker K, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2003;26:868-874.
10. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo R. Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*. 2006;29:1130-1139.
11. Fuller JH, Shipley MJ, Rose J, et al. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373-1376.
12. Rodriguez BL, Lau N, Bruchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. 1999;22:1262-5.
13. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:920-924.
14. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care*. 1997;20:163-169.
15. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 1998;21:360-7.

15. Meigs J, Nathan DM, D'Agostino R, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1845-1850.
16. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617-621.
17. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia*. 2003;46: 608-617.
18. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007;116:151-157.
19. Barr EL, Boyko EJ, Zimmet PZ, et al. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia*. 2009;52:415-424.
20. DECODA Study Group. Cardiovascular risk profile assessment in glucose-intolerant Asian individuals – an evaluation of the World Health Organisation two-step strategy: the DECODA Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Asia). *Diabet Med*. 2002;19:549-557.
21. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med*. 2001;161:397-405.
22. DeFronzo R, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108:3B-24B.
23. Qiao Q, Pyorala K, Pyorala M, et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J*. 2002;23:1267-1275.
24. Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al. Cardiovascular disease mortality in europeans in relation to fasting and 2h plasma glucose levels within a normoglycemic range. *Diabetes Care*. 2010;33:2211-2216.
25. de Vegt F, Dekker J, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285:2109-2113.
26. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
27. Diabetes Prevention Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med*. 2007;24:137-144.
28. Sourij H, Saely CH, Schmid F, et al. Post-challenge hyperglycaemia is strongly associated with future macrovascular events and total mortality in angiographed coronary patients. *Eur Heart J*. 2010;31:1583-1590.
29. Schöndorf T, Lübber G, Karagiannis E, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2010;7(2):145-150.
30. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus. A prospective study. *Lancet*. 2002;359:2140-2144.
31. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-1890.
32. Hu DY, Pan CY, Yu JM. China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27:2573-2579.
33. Ceriello A. Postprandial hyperglycaemia: a new risk factor for cardiovascular disease. *Diabetes Metabolism and the Heart*. 2009;1:15-25.
34. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, et al. Abnormal glucose tolerance – a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*. 2004;256:288-297.
35. Dotevall A, Rosengren A, Bartnik M, et al. European Heart Survey Investigators. Sex-related aspects on abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2007;28:310-315.
36. Lenzen M, Rydén L, Ohrvik J, et al. Euro Heart Survey Investigators. Diabetes known or newly detected, but no impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969-2974.
37. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:1990-1997.
38. Tamita K, Katayama M, Takagi T, et al. Impact of newly diagnosed abnormal glucose tolerance on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2007;71:834-841.
39. Mazurek M, Kowalczyk J, Lenarczyk R, et al. The prognostic value of different glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction treated invasively. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11:78-86.
40. Ceriello A. Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycaemia. *Am Heart J*. 2004;147:203-207.
41. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms. *Diabetes Care*. 2010;33:442-49.
42. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*. 2002;106:2067-72.
43. Basta G, Schmidt A, DeCaterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res*. 2004;63:582-92.
44. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:146-54.
45. Hunt KJ, Williams K, Rivera D, et al. Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1845-1850.
46. Mohan V, Gokulakrishnan K, Sandeep S, et al. Intimal media thickness, glucose intolerance and metabolic syndrome in Asian Indians—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Diabet Med*. 2006;23:845-50.
47. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-1350.
48. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393-403.
49. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-1679.
50. Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia*. 1998;41:1010-1016.
51. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA*. 2003;290:486-494.
52. DeFronzo R, Tripathy D, Schwenke D, et al. Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.