

Dissertação de Mestrado

Associação entre resistência à insulina e doença arterial
coronariana em pacientes não diabéticos.

Márcio Mossmann

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Programa de pós Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**Associação entre resistência à insulina e doença arterial coronariana em
pacientes não diabéticos.**

Autor: Márcio Mossmann

Orientador: Prof.Dr. Marco Vugman Wainstein

Co-orientador: Prof.Dr. Marcello Casaccia Bertoluci

*Dissertação submetida como requisito para
obtenção do grau de Mestre ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de
Concentração: Cardiologia e Ciências
Cardiovasculares, da Universidade Federal do
Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre, 2015.

Mossmann, Márcio

Associação entre resistência à insulina e doença arterial coronariana em pacientes normoglicêmicos / Márcio Mossmann. -- 2015.

46 f.

Orientador: Marco Vugman Wainstein.

Coorientador: Marcello Casaccia Bertoluci.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Resistencia insulínica. 2. HOMA-IR. 3. Doença Arterial Coronariana. 4. Normoglicemia. I. Vugman Wainstein, Marco, orient. II. Casaccia Bertoluci, Marcello, coorient. III. Título.

À Thaís Hofmann Cachafeiro que, nestes últimos anos, esteve comigo,
a meu lado, o tempo todo, me estimulando, apoiando e amando.

Ao Professor Dr. Marcello Casaccia Bertoluci, que com suas idéias deu origem a este trabalho.

Às amigas enfermeiras Roselene Matte, Rejane Reich e Fernanda Guimarães Costa que, com a competência de sempre, fizeram importante contribuição do início ao fim.

Às amigas e colegas Gabriela Leal Gravina, Francine Veadrigo e Marlei Sangalli, por nunca desistirem e por estarem sempre presentes.

Ao amigo Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, pela paciência com os números estatísticos.

Ao Professor e amigo Marco Vugman Wainstein, pelos aprendizados, orientação e companheirismo em todas as horas.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	8
RESUMO	9
1. REVISÃO DA LITERATURA	10
1.1 Introdução	10
1.2 Aterogênese	11
1.3 Diabetes melito e resistência à insulina	14
2. JUSTIFICATIVA	19
3. OBJETIVOS	19
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	20
5. ARTIGO	24
6. CONCLUSÕES	40
7. ANEXOS	41

Lista de Abreviaturas:

DAC – Doença Arterial Coronariana

DCV- Doença Cardiovascular

DM – Diabetes Melito

DM2 – Diabetes Melito tipo 2

et al. – e colaboradores

HDL – High Density Lipoprotein

HOMA-IR - Homeostasis model assessment grading of Insulin Resistance

JACC – Journal of the American College of Cardiology

MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

OCT – Tomografia de Coerência Óptica

OR – Odds Ratio

RI – Resistência Insulínica

TCE – Tronco da Coronária Esquerda

TNF – Fator de Necrose Tumoral

TOTG – Teste Oral de Tolerância a Glicose

VS – Versus

> - Maior

< - Menor

% - Porcentagem

RESUMO

A resistência insulínica (RI) é um importante componente da síndrome metabólica e do diabetes melito (DM). Apesar de importante nos pacientes diabéticos, a sua relevância como preditor de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes normoglicêmicos ainda não é conhecida. Neste estudo avaliamos a resistência insulínica pelo teste de HOMA-IR e por testes baseados no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) como preditores de doença coronariana significativa em pacientes não obesos, sem diabetes melito e com glicemia perto do normal encaminhados para coronariografia. Com essa finalidade, realizamos um estudo de casos e controles com 55 pacientes não diabéticos, normoglicêmicos encaminhados para coronariografia por suspeita clínica de doença arterial coronariana. DAC foi classificada pela presença ou não de estenose de 50% ou mais em algum vaso epicárdico. O TOTG foi realizado com dosagem de glicemia e insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos após 75g de glicose com intuito de calcular os testes de resistência insulínica (HOMA-IR e os índices de Stumvoll-ISI, Matsuda e OGIS) **Resultados:** pacientes com DAC tiveram uma prevalência significativamente maior de HOMA-IR acima do percentil 75 (valor>4.21) quando comparados aos pacientes sem DAC (PR:1.78; 95%CI:1.079-2.95; p=0.024). Os índices de sensibilidade insulínica não obtiveram relação significativa com a presença da DAC. Em conclusão, a resistência insulínica avaliada pelo HOMA-IR é um preditor significativo de DAC e deveria ser avaliada em estudos longitudinais como potencial estratificador de risco coronariano.

1. Revisão da Literatura

1.1 Introdução:

A doença cardiovascular (DCV) lidera entre as causas de morte em todo o mundo devido ao rápido aumento de sua prevalência nos países em desenvolvimento e no leste europeu e da crescente incidência de diabetes e de obesidade no mundo

ocidental.¹ Dados epidemiológicos estimam que entre os anos de 1990 e 2001 as mortes por DCV aumentaram de 26 para 28% nos países de baixa e média renda. Ainda em 2001, 29% das mortes no mundo foram por DCV e se estima que em 2020 corresponderão a 32% e, em 2030, 33%.² No Brasil não é diferente, sendo a principal causa de morte em todo território nacional, correspondendo a 30% das mortes segundo dados em 2011.³

A identificação da doença aterosclerótica coronariana, sua extensão e severidade são as principais indicações de cateterismo cardíaco nos pacientes adultos. Estudos recentes demonstraram que lesões coronarianas ditas não significativas (com estenose menor de 70% do lúmen do vaso) podem ser preditores de mortalidade cardiovascular a longo prazo quando comparadas a ausência total de lesões. Maddox analisou retrospectivamente 37.674 coronariografias de 2007 a 2012 e as dividiu em grupos conforme o grau de estenose das lesões (sem DAC: sem lesões >20%; DAC não obstrutiva: estenose entre 20-69%; DAC obstrutiva: lesões com estenose >70% ou lesão de TCE>50% do lúmen do vaso) e a distribuição das lesões (lesões em 1,2 ou 3 vasos acometidos). Após análises verificou que os pacientes com DAC não obstrutiva tinham um significativo aumento de risco de infarto e morte comparados aos pacientes sem DAC.⁴

Outro importante estudo avaliou a progressão de doença em pacientes sem evidência de doença coronariana (n=227) com pacientes com irregularidades parietais ou lesões menores que 30% de estenose (n=251). Após um período de 75±46 meses, os pacientes com alguma lesão inicial apresentaram maior progressão da doença (78% vs 26%; OR = 10.2; P<.001), maiores prevalências de doença obstrutiva significativa

(31% vs 4.8%; OR = 8.9; $P < .001$), revascularização (24% vs 3.5%; OR = 8.4; $P < .001$) e de infarto agudo do miocárdio (12% vs 4.8%; OR = 2.7; $P = .01$), demonstrando que há uma importância no conhecimento da patologia.⁵

Mancini e colaboradores fizeram um subestudo do estudo “COURAGE” e graduaram lesões coronarianas de mais de 50% de estenose de acordo com suas localizações anatômicas para formar o escore anatômico de doença e, junto com a quantidade de isquemia demonstrada na cintilografia miocárdica, correlacionar com eventos cardiovasculares. Depois de um período de 4.69 ± 1.68 anos, quanto maior era a graduação anatômica da doença coronariana menor era a chance de ficar livre de evento (morte ou infarto, $p = 0.001$). Não houve relação significativa entre a quantidade de isquemia e a sobrevivência dos pacientes.⁶

1.2. Aterogênese

O conceito clássico de aterosclerose indica um efeito inflamatório crônico na parede da artéria, que se desenvolve durante décadas, como responsável tanto pelo surgimento quanto pela progressão da doença, estando diretamente ligado com mecanismos imunes que interagem com fatores de risco metabólicos do indivíduo. A aterogênese inicia quando as células endoteliais são sujeitas a processos oxidativos, hemodinâmicos ou biológicos (oriundos do fumo, hipertensão e dislipidemia, entre outros), além de fatores inflamatórios que mudam a permeabilidade da membrana vascular promovendo a entrada e retenção de monócitos (que sofrem maturação e se tornam macrófagos) e partículas de colesterol, criando as células espumosas (“foam cells”). Junto com isso as lesões vão progredindo com a migração de células musculares lisas da camada média para a camada íntima do vaso, com uma maior

proliferação dessas células endoteliais e musculares lisas e maior produção de macromoléculas da matriz extracelular, formando uma capa fibrosa na placa de ateroma. Lipídeos, cristais de colesterol e microvasos se acumulam no centro da placa formando o núcleo necrótico.⁷

Em pacientes com síndrome metabólica e obesidade o tecido adiposo produz citocinas inflamatórias (TNF e interleucina-6) que ajudam no depósito de tecido lipídico na artéria e no processo de aterogênese.¹ Moléculas inflamatórias ativam as células T, os macrófagos e os mastócitos ocasionando a secreção de citocinas inflamatórias (interferon γ e fator de necrose tumoral -TNF) que agem diminuindo a síntese e aumentando a quebra do colágeno da matriz extracelular, deixando a capa fibrosa da placa mais friável e suscetível a ruptura e trombose. Quando a placa vulnerável se rompe, fatores teciduais produzidos pelos macrófagos no núcleo da placa ativam a geração de trombina e a ativação e agregação plaquetárias, iniciando assim a formação do trombo coronariano responsável pelo consequente infarto agudo do miocárdio⁸ (figura 1). Portanto, é evidente que as lesões causadoras de infarto não são aquelas que progressivamente causam estenose coronariana (e progressiva limitação do fluxo coronariano, como na angina estável)⁹⁻¹⁰, mas sim a ativação de uma placa que se rompe.^{1,11}

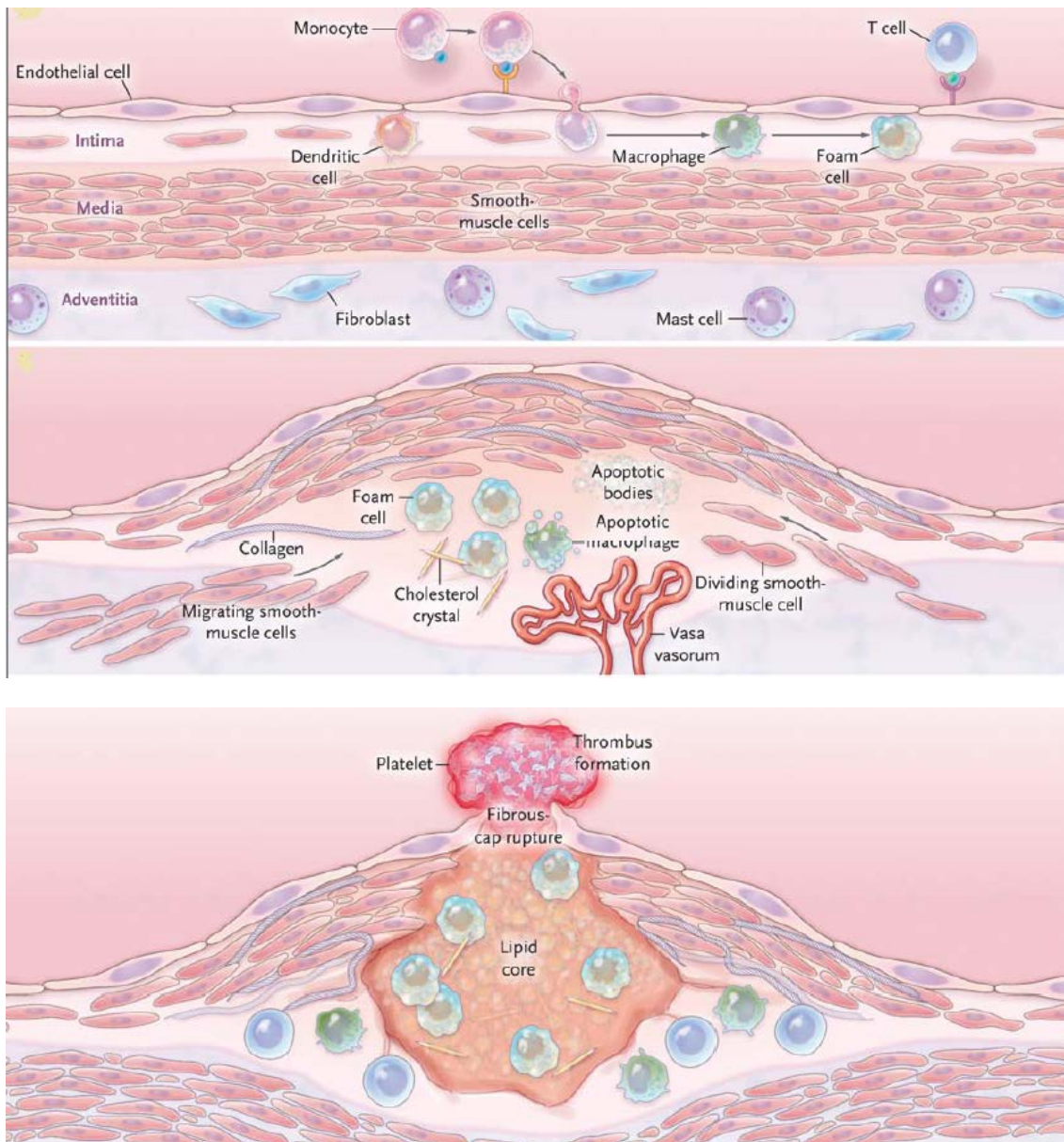


Figura 1. Adaptado de “Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature 2011; 473:317-25”

1.3 Diabetes melito e resistência à insulina

Dentre os inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular o diabetes melito (DM) é um dos mais estudados e com maior relevância clínica, tanto que há estimativas que o DM aumente em duas vezes o risco de evento cardiovascular comparado à ausência de diabetes e que o diabetes individualmente seja responsável por 10% das mortes cardiovasculares em países desenvolvidos.¹²

A resistência insulínica (RI) induzida pelo acúmulo de lipídeos provocando intolerância a glicose e hiperglicemia de jejum é evento precoce na patogênese do DM. Disfunção de células alfa e beta do pâncreas (esta última responsável pela progressão da normoglicemia para a hiperglicemia), juntamente com um processo de inflamação ocasionado por infiltrado de macrófagos no pâncreas, ocasionam uma maior gliconeogênese hepática e inibição da ação da insulina em tecidos sensíveis a ela por liberação de citocinas e adipocitocinas.

Outra teoria sugere que o infiltrado de macrófagos no tecido adiposo resultaria em uma maior lipólise por liberação de interleucina-6 e outras citocinas derivadas de macrófagos. Aumento da lipólise gera um aumento de gliconeogênese hepática tanto pela maior disponibilidade de ácidos graxos quanto pela maior conversão de glicerol em glicose no fígado. Esta parece ser ultimamente o evento principal na transição da resistência insulínica para a intolerância a glicose e o diabetes tipo 2.¹³

Em pessoas jovens saudáveis, o aumento da gordura muscular e a resistência insulínica na musculatura esquelética são defeitos observados precocemente na patogênese do DM2. A resistência insulínica muscular ocasiona uma dislipidemia aterogênica por alterar a via de ingestão do carboidrato, de uma menor síntese de

glicogênio muscular para uma maior lipogênese hepática, em combinação com uma hiperinsulinemia compensatória, resultando no aumento da concentração plasmática de triglicerídeos e diminuição de HDL (figura 2).¹³

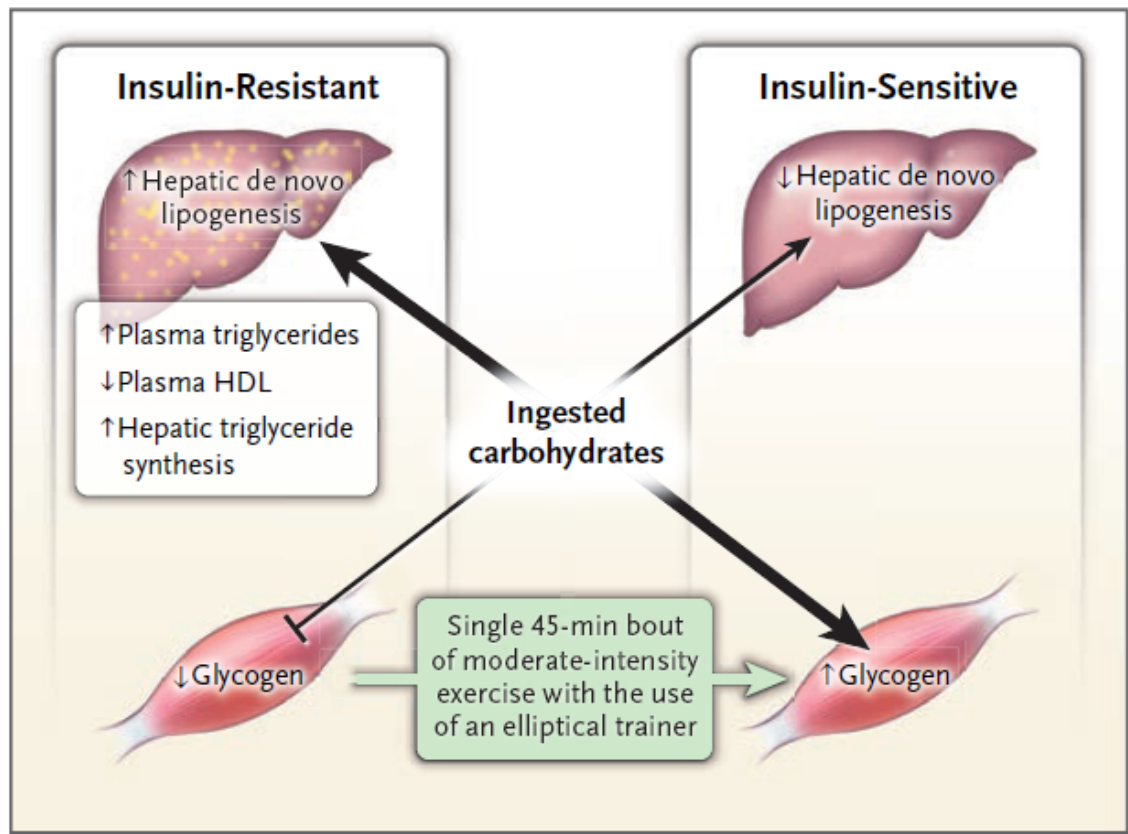


Figura 2. Adaptado de "Shulman, G, Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. NEJM 2014"

Para estimar a resistência insulínica, inúmeros índices incorporam tanto a glicose quanto a insulina plasmáticas, dosados durante o Teste Oral de Tolerância a Glicose (TOTG), em equações matemáticas; podendo ou não utilizar outros parâmetros (por exemplo, peso e índice de massa corporal). Todos esses índices foram validados contra o "clamp" hiperinsulinêmico-euglicêmico de glicose, considerado o padrão ouro

para estimativa de RI. Alguns destes índices serão discutimos na secção “métodos” mais em frente.

Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação entre resistência insulínica e eventos cardiovasculares em populações de pacientes não diabéticos, sugerindo um efeito pró-aterogênico da RI (pela hiperinsulinemia, intolerância a glicose e dislipidemia ocasionados)¹⁴ e um menor efeito antiinflamatório e antiaterogênico pela diminuição da produção endotelial do óxido nítrico (o que resulta em disfunção endotelial)¹⁵.

Mais ainda, há evidências de que a RI está relacionada a eventos cardiovasculares independente de outros fatores de risco tradicionais para a doença.¹⁶ Estudo realizado por Karrowni et al demonstrou associação independente entre RI, analisada por HOMA-IR (Homeostasis model assessment grading of Insulin Resistance), e doença coronariana de múltiplos vasos em 1073 pacientes não diabéticos pós infarto agudo do miocárdio.¹⁷

Jeppesen et al avaliaram em 2.493 pacientes sem diabetes e doença cardiovascular prévia a relação entre RI e síndrome metabólica com morte cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais. Após uma média de 9,4 anos de acompanhamento dos pacientes houve uma significativa ($p < 0,001$) relação entre RI e eventos cardiovasculares: tanto maior o aumento da chance de eventos quanto maior o aumento dos valores quando o HOMA-IR fora analisado de forma contínua.¹⁸

No estudo MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 5.810 adultos entre 45 e 84 anos e sem evidência de doença aterosclerótica prévia e sem diabetes foram

analisados quanto a presença de doença aterosclerótica subclínica (escore de cálcio coronariano e espessura das camadas média e íntima da artéria carótida) e resistência insulínica avaliada por HOMA-IR. Resultados demonstraram que para os maiores valores de HOMA-IR houve uma maior prevalência de doença coronariana pelo escore de cálcio.¹⁹

Tenembaum et al avaliaram em 2.938 pacientes com doença coronariana prévia a relação entre RI avaliada por HOMA-IR com desfechos cardiovasculares graves (infartos fatal e não fatal e morte súbita) e diabetes. Após uma média de 6,2 anos de acompanhamento houve uma progressiva e significativa prevalência de desfechos cardiovasculares com o avanço nos tercís do HOMA-IR (11,1% x 14,7% x 17,2%, $p=0.0002$), assim como maior risco de desenvolver diabetes com o aumento dos tercís.²⁰

Outro estudo, de Iguchi et al, os autores avaliaram a composição da placa aterosclerótica coronariana, antes da realização da intervenção coronária, com o uso Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e correlacionaram com a RI avaliada também por HOMA-IR (dividida em tercís). No total foram analisados 155 pacientes/placas e os pacientes no tercil superior do HOMA-IR tinham: maior prevalência de placa rica em lipídeo (83%x62%x57%, $p=0,01$), de microvasos (54%x39%28%, $p=0,02$) e capa fibrosa significativamente mais fina (vs tercil 1 do HOMA-IR $p=0,009$; vs tercil intermediário do HOMA-IR $p= 0,008$).²¹

Amano et al publicaram em 2008 no JACC artigo com 165 pacientes (83 diabéticos, 38 com glicemia normal e 44 com intolerância a glicose) demonstrando relação entre intolerância a glicose e diabetes com maior taxa de volume de lipídeos e

menor taxa de volume de fibrose na placa ateromatosa desses pacientes, sendo intolerância a glicose e DM preditores independentes de uma placa rica em lipídeo. Ainda, pacientes no tercil superior do HOMA-IR tiveram maior probabilidade de apresentar placa rica em lipídeo comparado com os tercís inferior e intermediário ($p=0,002$ e $p<0,05$, respectivamente).²²

No estudo de Bertoluci et al, a associação entre RI e doença coronariana foi avaliada através de HOMA-IR e estenose de 30% nas artérias coronárias em angiografias de pacientes diabéticos entre 30 e 80 anos com indicação de coronariografia por suspeita de DAC. Entre os 131 pacientes avaliados, aqueles com DAC ($n=74$) tinham maiores valores absolutos de HOMA-IR comparados aos sem DAC ($n=57$) ($3,19 \times 2,33$; $p=0,015$).²³

Em resumo, a doença arterial coronariana é atualmente a principal causa de morte no mundo ocidental e a identificação de lesões coronarianas ditas não significativas (com estenose menor de 70% do lúmen do vaso) é um preditor de mortalidade cardiovascular em longo prazo, quando comparado à ausência total de lesões. A resistência insulínica parece exercer um papel central pró-aterogênico em pacientes diabéticos, entretanto, a sua detecção através dos marcadores conhecidos de RI, ainda não está bem estabelecido como preditor de doença coronariana em pacientes normoglicêmicos.

2. Justificativa

Em virtude do diabetes melito ser um dos principais fatores de risco para doença arterial coronariana e a resistência insulínica estar implicada no mecanismo precoce da aterogênese destes pacientes; se faz necessário estudo que demonstre a relação da resistência insulínica com a doença coronariana em pacientes não diabéticos e compare a capacidade dos diversos testes de resistência e sensibilidade à insulina na capacidade de predizer a presença de aterosclerose coronariana.

3. Objetivos

Os objetivos do nosso estudo são:

1. avaliar o impacto da resistência insulínica pelo índice de HOMA-IR como preditor da presença de doença coronariana em pacientes não diabéticos;
2. avaliar os índices de sensibilidade insulínica derivados do TOTG (Matsuda, OGIS e Stumvoll) como preditores de doença arterial coronariana;

4. Referências Bibliográficas:

[1] Göran K. Hansson, M.D., Ph.D. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95.

[2] Mackay JMG: Atlas of Heart disease and Stroke. Geneva, world Health Organization, 2004.

[3] Ministério da Saúde/SVS- Sistema de Informações sobre Mortalidade-SIM.
[HTTP://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c04.def)

[4] Thomas M. Maddox et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction. JAMA. 2014; 312(17):1754-1763.

[5] Rao Golla, et al. Risk of Developing Coronary Artery Disease Following a Normal Coronary Angiogram in Middle-Aged Adults. The Journal of Invasive Cardiology Vol. 26, No. 12, December 2014

[6] Mancini et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) - Coronary Anatomy Versus Ischemia. JACC: Cardiovascular Interventions. 2014; 7(2): 195-201.

[7] Elizabeth G. Nabel, M.D., and Eugene Braunwald, M.D. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. N Engl J Med 2012;366:54-63.

[8] Peter Libby, M.D. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. *N Engl J Med* 2013;368:2004-13. DOI: 10.1056/NEJMra1216063

[9] Hackett D, Davies G, Maseri A. Preexisting coronary stenosis in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988;9:1317-23.

[10] Jonathan Abrams, M.D. Chronic Stable Angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524-33.

[11] Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.

[12] Sarwar N, Gao P, Seshasai SR Emerging Risk Factors Collaboration, Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010 Jun 26;375(9733):2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

[13] Gerald I. Shulman, M.D., Ph.D. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med* 2014;371:1131-41.

DOI: 10.1056/NEJMra1011035

[14] Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an updated review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:633–647.

[15] Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, Quon MJ. Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation*. 2000; 101:1539–1545.

[16] Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep*. 2003;5:364–371.

[17] Karrowni et al. Insulin Resistance Is Associated With Significant Clinical Atherosclerosis in Nondiabetic Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301585

[18] Jeppesen et al. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease: A Population-Based Study. *JACC*; Vol. 49, No. 21, 2007:2112–9

[19] Bertoni et al. Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 30:2951–2956, 2007

[20] Tenenbaum et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. (*Am Heart J* 2007;153:559-265

[21] Iguchi T et al. Insulin resistance is associated with coronary plaque vulnerability: insight from optical coherence tomography analysis. *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging* 2014 Mar;15(3):284-91. DOI: 10.1093/ehjci/jet158. Epub 2013 Sep 9.

[22] Amano et al. Abnormal Glucose Regulation Is Associated With Lipid-Rich Coronary Plaque. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol.1, N.1, January 2008: 39–45.

[23] Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD: Insulin resistance and triglyceride/hdlc index are strongly associated with coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2010 Feb 3; 2:11. doi:10.1186/1758-5996-2-11.

5. Artigo original

HOMA-IR is associated with significant angiographic coronary artery disease in non-diabetic, non-obese individuals: a cross-sectional study

Márcio Mossmann, MD; Marco V. Wainstein, MD DSc; Sandro C. Gonçalves, MD DSc; Rodrigo V. Wainstein, MD DSc; Gabriela L. Gravina; Marlei Sangalli; Francine Veadrigo; Roselene Matte; Rejane Reich; Fernanda G. Costa; Marcello C. Bertoluci, MD, DSc.

Abstract

Insulin resistance is a major component of metabolic syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and coronary artery disease (CAD). Although important in T2DM, its role as a predictor of CAD in non-diabetic patients is less studied. In the present study, we aimed to evaluate the association of HOMA-IR with significant CAD, determined by coronary angiography in non-obese, non-T2DM patients. We also evaluate the association between 3 oral glucose tolerance test (OGTT) based insulin sensitivity indexes (Matsuda, STUMVOLL-ISI and OGIS) and CAD. We conducted a cross-sectional study with 55 non-obese, non-diabetic individuals referred for coronary angiography due to suspected CAD. CAD was classified as the “anatomic burden score” corresponding to any stenosis equal or larger than 50% in diameter on the coronary distribution. Patients without lesions were included in No-CAD group. Patients with at least 1 lesion were included in the CAD group. A 75g oral glucose tolerance test (OGTT) with measurements of plasma glucose and serum insulin at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes was obtained to calculate insulin resistance parameters. HOMA-IR results were ranked and patients were also categorized into Insulin Resistant (IR) or Non-Insulin Resistant (NIR) if they were respectively above or below the 75th percentile (HOMA-IR >4.16). The insulin sensitivity tests results were also divided into IR and NIR, respectively below and above each 25th percentile. Chi square was used to study association. Poisson Regression Model was used to compare prevalence ratios between categorized CAD and IR groups. **Results:** Fifty four patients were included in the study. There were 26 patients (48%) with significant CAD. The presence of clinically significant CAD was significant associated with HOMA-IR above p75 (Chi square 4.103,

p=0.0428) and 71% of patients with HOMA-IR above p75 had significant CAD. Subjects with CAD had increased prevalence ratio of HOMA-IR above p75 compared to subjects without CAD (PR:1.78; 95%CI:1.079-2.95; p=0.024). Matsuda index, Stumvoll-ISI and OGIS index were not associated with significant CAD. In conclusion, HOMA-IR above p75 is associated with significant coronary lesions seen at angiography in patients without diabetes and may become an useful tool to predict significant coronary disease in risk stratification of non-diabetic patients.

Background:

Insulin resistance is a major component of several significant clinical conditions including metabolic syndrome, type 2 diabetes (T2DM) and cardiovascular disease.^{1,2} In T2DM patients, insulin resistance (IR) is associated with endothelial dysfunction, pro-inflammatory state and cardiovascular disease, being a central mechanism promoting atherosclerosis.³ The impact of IR in atherogenesis, however, is classically attributed to the effects of hyperinsulinemia and hyperglycemia, both factors being difficult to be understood separately as predictors of coronary atherosclerosis. The importance of insulin resistance in the progression of coronary artery disease has been described in studies that examined the progression of coronary artery calcification in asymptomatic patients and has emerged as an important predictor of coronary artery calcification progression, independently of traditional risk factors, including diabetes.⁴

There is great need for identification for practical surrogate markers of insulin resistance (IR) which could be useful for coronary risk stratification in patients at risk for coronary artery disease (CAD). IR has significant biological plausibility and some markers have been evaluated with variable results. In a previous study from our group, we observed that HOMA-IR is an interesting candidate for a coronary disease marker in a mixed population of T2DM and non-diabetic patients submitted to coronary angiography. In that study, we observed an association between HOMA-IR and the presence of sub-clinical coronary atherosclerosis, although the results may have been impacted by the presence of a high number of T2DM patients and anti-hyperglycemic treatment.⁵

In the present study our primary aim was to evaluate the association of HOMA-IR, a fasting IR marker, with significant coronary artery disease, defined by a coronary

burden score obtained from coronary angiography in a non-obese, non-T2DM population, without anti-hyperglycemic treatment. We also intended to evaluate the same association with the insulin sensitivity indexes (Matsuda, Stumvoll-ISI and OGIS) which are based on glycemic and insulin determinations after an oral glucose load.

Methods:

Study Design and Patients

We conducted a cross-sectional study with patients referred for coronary angiography at a reference center of cardiology at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. Between October 2012 and March 2014, a total of 2290 patients referred to coronary angiography for chest pain or myocardial ischemia in non-invasive tests were screened. Fifty-four patients, who fulfilled inclusion and exclusion criteria and accepted to participate in the study were included (figure 1). All patients signed the written informed consent, and the Hospital Ethics Committee approved the study protocol.

Inclusion criteria were: age between 30 to 75 years and suspected coronary artery disease. Exclusion criteria were: a known history of diabetes; presence of class IV NYHA congestive heart failure; acute coronary syndrome in the last 30 days; glomerular filtration rate below $45\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$; chronic obstructive pulmonary disease; body mass index above $30\text{Kg}/\text{m}^2$; previous organ transplantation, current evaluation for transplantation; presence of rheumatic, endocrine or infectious chronic diseases such as arthritis, hypothyroidism, HIV infection, hepatitis, tuberculosis. . We also excluded patients using any medication that could modify glucose-insulin metabolism such as: Insulin, metformin, sulfonylureas and any other oral drug for diabetes. We also excluded corticosteroids, HIV anti-retrovirals, carbamazepine, phenytoin, drugs for cancer, immunosuppressor drugs, nitrofurantoin, anti-malarics, lithium and anti-psicotic drugs.

Biochemical investigation:

In a maximum of 14 days (average 6 days) after the coronary angiography, patients were scheduled to return in 12-hour fasting for a 75g of Oral Glucose Tolerant Test (OGTT) with the determination of plasma glucose and serum human insulin at

baseline and then at 30, 60, 90 and 120 minutes after the glucose load. Serum ultra sensitive C-reactive protein (CRP-US), creatinine, lipid profile, and glycated hemoglobin (HbA1c) were also measured. Physical examination including anthropometric measurements including height, weight, body mass index and abdominal circumference, was performed at the same time.

Coronary angiography analysis:

Coronary angiographies were performed using the Axiom Artis Siemens equipment (Germany) in all patients. All angiographic measurements were made by two experienced interventional cardiologists who were blinded to insulin resistance status and other clinical variables. Angiographic analyses were made by visual (non-quantitative) estimates of luminal narrowing in at least 2 different orthogonal projections. Coronary artery disease burden was classified as the “anatomic burden score” created for the analysis of the “coronary anatomy versus ischemia” in the COURAGE trial.⁶ Briefly, it consists in a grading scale of 17 progressive degrees of severity starting from zero, which is the complete absence of coronary disease, to 17 which corresponds to trivascular disease including lesions at proximal left anterior descending artery, plus left circumflex artery and right coronary involvement. To meet criteria, each lesion must represent at least 50% diameter stenosis on the coronary distribution. We defined patients into 2 groups: Those who failed to meet the 50% diameter stenosis threshold were defined as “NO CAD” (anatomic burden score=0) and those with anatomic burden score equal or above 1, as CAD.

Insulin resistance analysis:

We used HOMA-IR⁸ as a fasting insulin-resistant test and 3 insulin sensitivity surrogate markers based on OGTT which were validated against the hyperinsulinemic-euglycemic clamp: OGIS, Stumvoll-ISI, and Matsuda index. Each test was calculated as follows:

HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT (HOMA-IR):

HOMA-IR is a model of relationship of glucose and insulin that predicts fasting steady-state glucose and insulin concentrations. The product of fasting glucose and fasting insulin is an index of hepatic insulin resistance, calculated as follows:⁸

$$\text{HOMA-IR} = [\text{FPI} \times \text{FPG}] / 22.5$$

Where: FPI = Fasting plasma insulin (mU/L); FPG = Fasting plasma Glucose (mmol/L)

MATSUDA INDEX :

This composite whole-body insulin sensitivity index (ISI) is based on post oral glucose load (OGTT) insulin and glucose values in relation to its corresponding fasting values. It is dependent of both hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin and is calculated as follows:⁹

$$\text{ISI}_{\text{MATSUDA}} = 100.000 / \text{SQRT} [\text{FPG} \times \text{FPI}] \times [\text{MG} \times \text{MI}]$$

Where: SQRT = Square Root; FPG = Fasting Plasma Glucose (mg/dl); FPI = Fasting Plasma Insulin (mU/ml); MG = mean glucose (mg/dl); MI = Mean Insulin

STUMVOLL INDEX (ISI):

The Stumvoll index is also derived from OGTT including variables such as insulin at 120 minutes, glucose at 90 minutes and Body Mass Index. ISI Stumvoll is highly correlated to hyperinsulinemic-euglycemic clamp in respect to insulin resistance.¹⁰

$$\text{ISI}_{\text{STUMVOLL}} = [0.2262] - [0.0032 \times \text{BMI}] - [0.0000645 \times \text{INS}_{120}] - [0.00375 \times \text{GLUC}_{90}]$$

Where:

BMI = Body Mass Index (kg/m²); INS₁₂₀ = Plasma insulin at 120 min after OGTT (pmol/L); GLUC₉₀ = plasma glucose at 90 minutes after OGTT (mg/dl).

ORAL GLUCOSE INSULIN SENSITIVITY INDEX (OGIS):

OGIS is an index of insulin sensitivity calculated using a model derived principle from the OGTT glucose and insulin concentration, being equivalent to glucose clearance calculated and validated in the hyperinsulinemic-euglycemic clamp in patients with T2DM¹¹. It requires fasting, 90 min and 120 min of both glucose and insulin concentrations during the OGTT. The calculation of OGIS is published elsewhere¹¹ and can be calculated at: <http://webmet.pd.cnr.it/ogis/index.php>.

Results for each insulin resistance marker were ranked and divided into percentiles. As HOMA-IR correlates directly with insulin resistance, we selected p75 as the best cut-off value (HOMA-IR value 4.71). Patients were categorized into insulin resistant (IR) group or Non-Insulin Resistant (NIR) group if they were respectively above and below p75. As Matsuda, Stumvoll ISI and OGIS indexes are indicators of insulin sensitivity, we used the p25 cut-off and defined IR and NIR respectively below

and above the cut-off value. The results were compared in respect of the presence or absence of coronary artery disease burden score.

Statistical analysis:

Continuous variables with parametric distribution were expressed as mean \pm standard deviation, whereas non-parametric variables levels were expressed as median (95% confidence interval) and analyzed using Mann-Whitney's test. Categorical data were expressed as frequencies and their differences were analyzed using the chi-square test in the general characteristic table 1. The association between CAD and HOMA-IR, Matsuda index, Stumvoll index and OGIS index with the presence of CAD was assessed by Chi Square and through prevalence ratio obtained from Poisson regression model, which was calculated considering CAD as the independent variable and the insulin resistant markers as the predictors (Table 2). Statistical analyses were performed using SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Results:

The flowchart of the sampling process is depicted in figure 1. Clinical and biochemical characteristics of included patients are shown in table 1 and 2. Fifty-four patients were analyzed and 26 (48%) had significant CAD.

When groups were divided above and below the 75th percentile of HOMA-IR (table 1) they were similar in age, gender, systolic and diastolic blood pressure, HbA1c, serum creatinine, urinary albumin/creatinine ratio, lipid profile, presence of hypertension and smokers. They were also similar in respect of the use of statins, aspirin, betablockers and anti-hypertensive drugs. The group HOMA above p75, as expected, had increased BMI, abdominal circumference, fasting and 2h post-OGTT insulin levels as well as fasting glucose levels, although in the normal range. The presence of CAD was significantly associated with HOMA-IR above p75 (Chi square 4.103, $p=0.0428$). In patients with HOMA-IR above the 75th percentile 71.4% had significant CAD (Predictive Positive Value) ($p=0.048$) while in the group with HOMA-IR below p75, 40% had CAD (Figure 2).

When groups were divided by the presence or not of significant CAD (table 2), they were similar in respect of age, BMI, abdominal circumference, systolic and

diastolic blood pressure, smokers, fasting plasma glucose and 2h post-OGTT plasma glucose, glycated hemoglobin and serum insulin. There was a non-significant trend for increased number of men in the CAD group and serum creatinine was increased in the CAD group ($p=0.036$), although values were within the normal range. As expected, the number of statin, beta-blocker and aspirin users were higher in CAD group. Subjects with CAD had increased prevalence ratio of HOMA-IR above p75 compared to subjects without CAD (PR:1.78; 95%CI:1.079-2.95; $p=0.024$) (table 3).

The insulin sensitivity indexes Matsuda, Stumvoll-ISI and OGIS were not associated with significant CAD (Chi square: $p=0.29$, 0.48 and 0.87 , respectively). There was no significance in prevalence ratio for CAD when Matsuda, Stunvoll-ISI and OGIS were considered above and below each p25, respectively: PR 1.37, $p=ns$), PR 0.76, $p=ns$) and PR 0.94, $p=ns$).

Discussion:

In this study, we found a significant association between insulin resistance represented by HOMA-IR above p75 and the presence of significant coronary artery disease in non-diabetic, non-obese patients referred for coronary angiography. A measurement of HOMA-IR above 4.21 had a positive predictive value of 71,4% for the presence of a 50% or greater stenosis in at least one artery. The same association was not found when using the insulin sensitivity tests derived from the oral glucose tolerance tests such as Matsuda, Stumvoll ISI and OGIS below the respective p25 cut-off.

These findings are in accordance with our previous study⁵ in which a mixed population of T2DM and non-DM patients was studied. In that study, HOMA-IR above percentile 80 (HOMA IR>6.0) was predictive for significant CAD (Positive Predictive Value: 82.3%). In that study, if a cut-off value at p75 would be considered, the PPV would decrease to 69.4%. Thus, considering a population without diabetes in the present study, HOMA-IR tended to be more predictive for significant CAD. We presume that, in the present study, the higher PPV is due to the more homogeneous population studied. The main point is that the present results reinforces the impact of HOMA-IR as an important cardiovascular risk predictor.

Few studies have previously evaluated HOMA-IR as a cardiovascular risk factor. Srinivasan et al studied 61 type 2 diabetes who were submitted to coronary arteriography in a cross-sectional study. The log-HOMA-IR was positively associated with the severity of coronary risk¹⁷. Similar results were obtained in the San Antonio Heart Study which found a significant association between HOMA-IR and risk of CVD after adjustment for multiple covariates.¹³ In a large observational study, Hedblad B et al¹² studied normoglycemic individuals without previous cardiovascular events who were divided in according to the presence or not of insulin-resistance divided on the basis of the 75th percentile of HOMA-IR and followed for 6 years. They found that individuals with HOMA-IR above the p75 had a twice increase in relative risk for cardiovascular events and death. Other indirect evidences also have linked insulin resistance to cardiovascular disease in normal individuals. HOMA-IR has been associated to increased heart rate in healthy sedentary male¹⁹ and glycemia measured by A1C in the non-diabetic range has been shown to correlate with HOMA-IR being independently related to sub-clinical coronary artery disease¹⁸.

It is intriguing that, in the present study, Matsuda, Stumvoll ISI and OGIS indexes, which are insulin-sensitivity tests based in glycemia and insulinemia after an OGTT, were not associated with CAD. Recently, in a study by Fize'ova¹⁵, Matsuda index was identified as an important marker that could predict the incidence of type 2 diabetes and CVD events in non-diabetic and newly diagnosed diabetic patients (HR 1.14, p 0.021)¹⁵. We could partially explain the lack of effect of these insulin sensitivity tests in our study because T2DM were intentionally excluded and this substantially decreased the range of 2h glucose after OGTT results to values below 200mg/dl. Thus, the smaller range of 2h glucose values may have decreased the power to detect differences.

An important strength of this study was the use of the "anatomic burden score" of CAD, described by Mancini et al⁶, which is an independent predictor of death, myocardial infarction or non-ST elevation acute coronary syndrome. There are evidences from recent studies demonstrating that minor degrees of coronary stenosis such as 20% may be predictive of long-term mortality, when compared to the absence of any epicardial coronary stenosis. Maddox et al, analyzed 37,674 coronary

angiographies with different levels of coronary artery disease and identified a significantly higher risk of myocardial infarction in patients with coronary stenosis of just above 20%.¹⁶. The coronary artery disease Burden score (CAD Burden), by this way, is of increased clinical relevance⁶ because it considers patients with more than 50% stenosis in which at least 1 coronary stenosis is necessary to define CAD. Although we have not studied the occurrence of clinical cardiovascular outcomes, the anatomic burden score is considered a strong surrogate for CAD events and, therefore, useful as a reference. Another important strength of this study was the highly homogeneous sample of individuals. This allowed conclusions to the impact of insulin resistance in a non-obese population with near-normal fasting plasma glucose.

The limitations of the present study were that, as a cross-sectional study, no cause-and-effect can be concluded as it may suffer impact of covariates that were not measured in the study. However, the aim of our study was mainly to describe the association between insulin resistance and CAD, which is well known to be associated with adverse cardiac outcomes.

We can conclude that HOMA-IR above the 75th percentile is associated with significant coronary disease while Matsuda, Stunvoll-ISI or OGIS indexes were not associated with coronary disease in the present study. HOMA-IR may be useful for identifying coronary artery disease in non-diabetic overweight patients when a coronary angiography is indicated. Therefore, these findings support the need for further research using HOMA-IR as a predictor of cardiovascular disease.

Reference:

- [1] Bloomgarden Z: Insulin resistance concepts. *Diabetes Care* 2007; 30:1320–6.
- [2] Wallace TM, Matthews DR: The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19:527–34.
- [3] Ikmal SIQS, Huri HZ, Vethakkan SR, Ahmad WAW: Potential Biomarkers of Insulin Resistance and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013:698567. doi: 10.1155/2013/698567. Epub 2013 Oct 24.

- [4] Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, Iribarren C, Rubin GD, Varady A et al: Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification. *American Heart Journal* May 2009; 157:939-45.
- [5] Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD: Insulin resistance and triglyceride/hdlc index are strongly associated with coronary artery disease. [Diabetol Metab Syndr](#). 2010 Feb 3; 2:11. doi:10.1186/1758-5996-2-11.
- [6] Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER et al. Predicting Outcome in the COURAGE Trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) - Coronary Anatomy Versus Ischemia. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014; 7(2): 195-201.
- [7] Puente BA, Disse E, Rabasa-Lhoret R, Laville M, Capeau J, Bastard JP et al. How can we measure insulin sensitivity/resistance? *Diabetes & Metabolism* 2011; 37:179-188.
- [8] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419
- [9] Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indexes obtained from oral glucose tolerance testing, comparison with the euglycaemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462–70.
- [10] Stumvoll M, [Mitrakou A](#), [Pimenta W](#), [Jenssen T](#), [Yki-Järvinen H](#), [Van Haeften T](#) et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23:295–301.
- [11] Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24:539–48.
- [12] B. Hedblad, P. Nilsson, G. Engström, G. Berglund and L. Janzon. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death. [Diabet Med](#). 2002 Jun;19(6):470-5.
- [13] [Hanley AJ](#), [Williams K](#), [Stern MP](#), [Haffner SM](#). Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance in Relation to the Incidence of Cardiovascular Disease. The San Antonio Heart Study. [Diabetes Care](#) 2002 Jul;25(7):1177-84.

[14] B. Balkau. The DECODE Study: Diabetes epidemiology – collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26:282-86.

[15] [Fízel'ová M](#), [Cederberg H](#), [Stančáková A](#), [Jauhiainen R](#), [Vangipurapu J](#), [Kuusisto J](#), [Laakso M](#). Markers of Tissue-Specific Insulin Resistance Predict the Worsening of Hyperglycemia, Incident Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *PLoS ONE* 9(10): e109772. doi:10.1371/journal.pone.0109772

[16] [Maddox TM](#), [Stanislowski MA](#), [Grunwald GK](#), [Bradley SM](#), [Ho PM](#), [Rumsfeld JS](#) et al. Nonobstructive Coronary Artery Disease and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2014 Nov 5;312(17):1754-63. doi: 10.1001/jama.2014.14681.

[17] Srinivasan MP, Kamath PK, Manjrekar PA, Unnikrishnan B, Ullal A, Kotekar MF, Mahabala C: Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. *North American Journal of Medicine and Sciences*. 2013 Oct 5(10):611-614.

[18] Chang Y, Yun, KE, Jung HS, Kim CW, Kwon MJ, Sung E and Ryu S. A1c and coronary artery calcification in nondiabetic men and women: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013, 33 (8), pp. 2026-2031.

[19] Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S, Nersesyan A, Pichler C, Serhienko V, Knasmuller S, Zarkovic N and Eckl P. The correlations of glycosylated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biol.* 2015 Jun 3;5:301-307. doi:10.1016/j.redox.2015.05.007.

Figure 1. Inclusion of patients-Flowchart

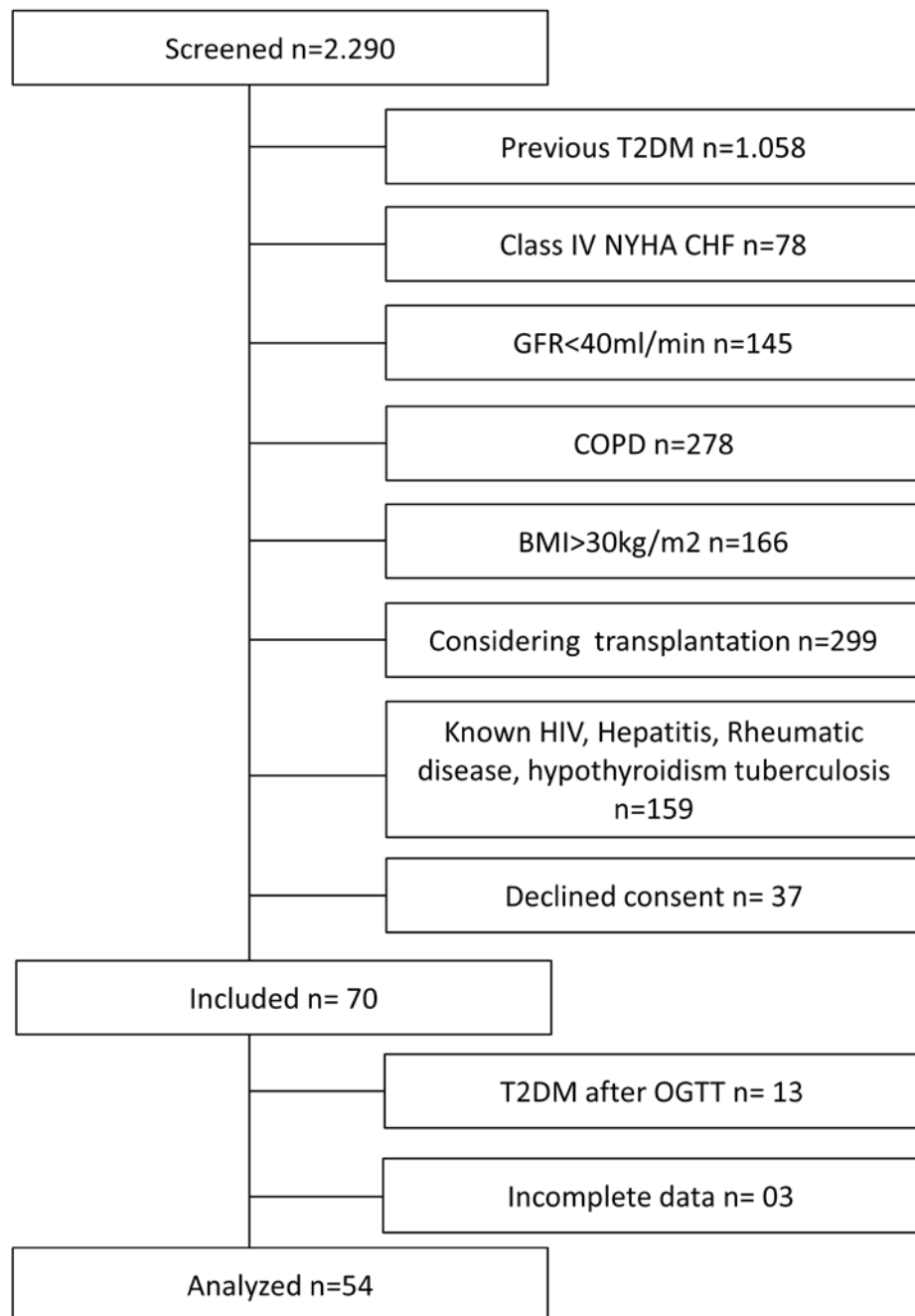


Table 1.

Characteristics of patients based on HOMA-IR above or below the 75th percentile.

	HOMA >p75	HOMA < p75	<i>p</i>
N	14	40	
Age (y)	57.78±5.16	58.37±7.29	0.78
Men (%)	50	40	0.51
BMI (kg/m ²)	29.59±5.23	25.94±4.05	0.0096
AC (cm)	101.69±10.47	90.67±10.36	0.0016
Systolic BP (mmHg)	134.57±22.49	136.25±20.17	0.79
Diastolic BP (mmHg)	78.00±10.65	78.77±13.77	0.96
Serum creatinine (mg/dL)	0.76±0.26	0.75±0.18	0.90
Fasting Glucose (mg/dl)	97.35±5.10	91.35±9.22	0.02
2h OGTT glucose (mg/dl)	127.50±36.54	126.30±26.59	0.89
Fasting Insulin	21.07±2.65	8.71±3.37	0.001
2h OGTT Insulin (mUI/L)	180.13±102.06	87.59±58.52	0.002
HOMA-IR	5.06±0.71	1.97±0.81	0.0001
HbA1c (%)	5.67±0.25	5.65±0.35	0.84
Total Cholesterol (mg/dL)	190.21±48.01	177.98±48.55	0.42
HDLc (mg/dL)	42.36±11.26	45.82±10.89	0.31
Triglycerides (mg/dl)	168.14±111.35	122.32±76.55	0.094
US CRP (mg/dl)	3.60±3.56	5.36±6.21	0.52
Urinary Albumin/Creatinine(mg/g)	28.392±41.58	25.93±40.61	0.63
Hypertension (%)	78.5	82.0	0.77
Previous MI(%)	21.4	13.1	0.46
Smokers (%)	21.4	33.3	0.51
Statin use (%)	84.6	63.1	0.15
ACEI (%)	38.4	23.7	0.30
β-blocker (%)	69.2	57.8	0.46
ASA (%)	69.2	60.0	0.57
Nitrates (%)	23.0	15.8	0.56

AC= Abdominal circumference;

BMI=Body mass index

OGTT=Oral Glucose Tolerance test

ASA=Acetyl Salicylic Acid

US-CRP=Ultra sensitive C-Reactive protein

ACEI=Angiotensin Conversion Enzyme Inhibitor

Table 2 Characteristics of patients divided by the presence of coronary artery disease.

	NO CAD	CAD	p
N	29	26	
Age (y)	59.8±5.86	56.5±7.28	0.069
Men (%)	31.0 (9/29)	53.8 (14/26)	0.086
BMI (kg/m ²)	26.6±4.56	27.2±4.7	0.64
AC (cm)	92.46±11.4	94.3±11.2	0.53
Systolic BP (mmHg)	134.5±19.8	134.1±18.2	0.92
Diastolic BP (mmHg)	76.5±13.5	79.2±9.16	0.39
Serum creatinine (mg/dL)	0.70±0.17	0.81±0.21	0.036
Fasting Glucose (mg/dl)	93.1±9.1	92.1±8.5	0.672
2h OGTT(mg/dl)	130.2±26.2	121.3±31.9	0.265
Fasting Insulin	10.6±5.0	13.3±7.3	0.28
2h OGTT Insulin (mUI/L)	108.5±92.4	110.5±67.4	0.930
HbA1c (%)	5.69±0.35	5.58±0.29	0.239
Total Cholesterol (mg/dL)	180.7±52.1	183.3±44.4	0.844
HDLc (mg/dL)	46.9±11.4	43.5±10.9	0.266
Triglycerides (mg/dl)	128.8±88.3	141.9±88.0	0.58
US CRP (mg/dl)	4.71±5.53	5.03±5.8	0.83
Urinary Albumin/Creatinine(mg/g)	23.4±40.5	17.8±30.8	0.78
Hypertension (%)	74.2	88.0	0.312
Previous MI(%)	6,8	23.1	0.06
Smokers (%)	35.5	20.0	0.245
Statin use (%)	48.4	91.3	0.001
ACEI (%)	19.4	39.1	0.133
β-blocker (%)	45.2	78.3	0.024
ASA (%)	39.4	87.0	0.002
Nitrates (%)	12.9	21.7	0.472

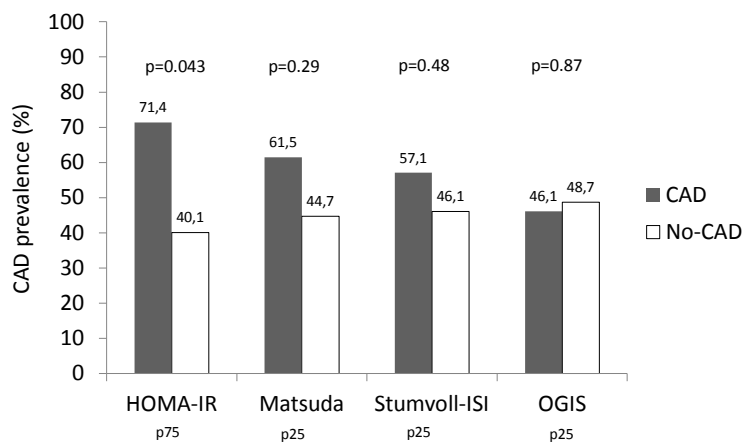
BMI = Body Mass Index; Abd Circ = Abdominal Circunference; HbA1c = Glycosilated Haemoglobin; LDLc = Low Density Lipoprotein cholesterol; HDLc = High Density Lipoprotein cholesterol; US CRP = ultra sensitive C reactive protein; ACEI = Angiotensin Conversing Enzyme Inhibitor; ASA = Acetylsalicylic Acid; Urinary albumin/creatinine, Insulin and HOMA-IR were compared through Mann-Whitney Rank test. All other continuous variables were tested through Student T test. Categorical variables were tested through qui squared.

Table 3. Prevalence ratio for HOMA-IR, Matsuda Index, Stumvoll-ISI and OGIS index in patients with and without Coronary Artery Disease (CAD).

	Cut off	Percentile	PR	95% CI	PPV-CAD(%)	p
HOMA-IR	4.21	75	1.78	(1.079-2.955)	71.4	0.024
Matsuda	77.06	25	1.37	(0.789-2.399)	61.5	ns
OGIS	304.5	25	0.94	(0.485-1.851)	46.1	ns
Stumvoll ISI	4.39	25	0.76	(0.362-1.635)	38.4	ns

PR = prevalence ratio, CI = confidence interval, PPV = positive predictive value for CAD, HOMA-IR = homeostases model assessment-insulin resistance, ISI = insulin sensitive index, ns = non significant

Figure 2. Prevalence of coronary artery disease in relation to Insulin Resistance Parameters .



List of Abbreviations:

BMI – Body Mass Index

CAD – coronary artery disease

CI – confidence interval

CRP – C reactive protein

CVD – Cardiovascular disease

HbA1c – Glycosilated Hemoglobin

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment – insulin resistance

HR – Hazard Ratio

IR – Insulin Resistance

ISI – Insulin sensitive index

MetS – Metabolic syndrome

Min - minutes

NYHA – New York Heart Association

OGTT – Oral Glucose Tolerant Test

OR – Odds Ratio

P25 – percentile 25

P75 – percentile 75

PPV – positive predictive value

sCreatinine – serum creatinine

T2DM – type 2 diabetes mellitus

6. Conclusão

No presente estudo, demonstramos existir uma associação entre resistência insulínica, identificada pelo método de HOMA-IR, com doença arterial coronariana, independentemente da idade, sexo, glicemia de jejum e do índice de massa corporal em pacientes não diabéticos e com sobrepeso. Outros índices, mas de sensibilidade a insulina (Matsuda, Stumvoll e OGIS) derivados do TOTG não foram associados significativamente com aterosclerose coronariana, podendo haver limitação desta associação pela baixa amostragem do estudo ou indicando que o HOMA-IR possa ser uma ferramenta mais útil que as demais nesse tipo de pacientes.

ANEXOS

ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Ao assinar este documento, estou consentindo formalmente em participar da pesquisa do Dr. Márcio Mossmann, orientado pelo Prof. Dr. Marcello Casaccia Bertoluci, do Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas - UFRGS. O estudo do pesquisador Márcio Mossmann tem o objetivo de verificar o efeito da **RESISTÊNCIA À INSULINA E DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL CORONARIANA EM INDIVÍDUOS SUBMETIDOS A CATETERISMO CARDÍACO**. As informações coletadas neste estudo serão utilizadas para colaborar em estratégias médicas de prevenção da doença coronariana e diabetes.

Recebi do pesquisador as seguintes orientações:

1. A minha participação na pesquisa iniciará após a leitura, o esclarecimento de possíveis dúvidas e do meu consentimento livre e esclarecido por escrito. A assinatura do Termo de Consentimento Informado será em duas vias, permanecendo uma delas comigo.
2. Serei esclarecido sobre todos os procedimentos metodológicos.
3. Terei garantido a confidencialidade e o sigilo referente à minha pessoa, vinculados às informações do estudo.
4. Durante a minha participação na pesquisa, receberei acompanhamento e assistência do médico Márcio Mossmann e do Médico Cardiologista responsável pelo meu cateterismo.
5. O cateterismo será realizado no serviço de Hemodinâmica do HCPA, conforme marcação prévia. Em outro momento a ser agendado, irei me submeter a uma coleta de sangue em jejum de 12 horas realizada através de punção da veia do braço, o que pode causar um pequeno desconforto pela picada da agulha. Também irei realizar um teste de tolerância à glicose (para verificar resistência insulínica ou diabetes), fazendo ingestão de 75g de glicose, e após serão feitas quatro coletas de sangue ao longo das 02 (duas) horas do teste. Neste mesmo dia, ou em outro a ser agendado, será realizada ecografia arterial com medida

da dilatação mediada por fluxo (FMD) através da compressão da artéria braquial por manguito de pressão, a ser realizada por membro da equipe.

O material utilizado é descartável, portanto, não há nenhum risco de transmissão de doenças. Estes exames já foram feitos muitas vezes em no laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo extremamente seguros

Minha participação na pesquisa será voluntária. Concordando ou recusando em participar, não obterei vantagens ou serei prejudicado. A minha participação em todos os procedimentos da pesquisa, não implicará no pagamento ou recebimento de qualquer taxa.

Data:

Nome do Participante:

Assinatura do Participante:

Márcio Mossmann

Pesquisador responsável

Prof. Marcello Casaccia Bertoluci

Orientador

ANEXO B

ESTUDO RESISTÊNCIA INSULINA e DAC – FIPE 11-0378

PROTOCOLO

<p>DATA ___/___/201__</p> <p>NOME: _____</p> <p>DN: ___/___/___ IDADE: _____</p> <p>SEXO: () Feminino () Masculino</p> <p>Numero PRONTUÁRIO HCPA: _____</p> <p>ENDEREÇO: _____</p> <p>CIDADE _____</p> <p>TELEFONES: () _____ celular () _____</p> <p>Email: _____</p>	<p>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:</p> <p>Idade acima de 75 anos ou menor que 30? () Sim () Não</p> <p>Diabetes conhecido? Usa/usou insulina?Metformina /sulfoniluréias(glibenclamida)? () Sim () Não</p> <p>Dor precordial compatível com ANGINA INSTAVEL nas ultimas 2 semanas? ICC desc.NYHA IV ou FEVE<50%, Internação por ICC? IAM recente (menos de 1 mês)? () Sim () Não</p> <p>I.Renal Crônica grave (TFG<40)?Creatinina>1,8 (mencionada ou em exame trazido pelo paciente)?Ou Hemodiálise prévia? () Sim () Não</p> <p>Doença crônica conhecida? Câncer ? HIV?,Hepatite (C ou B)? Tuberculose ? /Artrite Reumatide/Lúpus/Hipotireoidismo? () Sim () Não</p> <p>Obesidade IMC >30 [peso(kg)]x[altura2(cm)] () Sim () Não</p> <p>Transplantado ou pré-transplante () Sim () Não</p> <p>História de internação ou tratamento prévio para alcoolismo, problemas conhecidos devido ao alcool? () Sim () Não</p> <p>Medicações proibidas: Corticóide oral, antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina), antiretrovirais, imunossupressoras () Sim () Não</p> <p>Internação hospitalar recente? () Sim () Não</p> <p>Exclusão para teste FMD: nitratos, aminofilina () Sim () Não</p> <p>QUALIFICADO PARA FMD? () Sim () Não</p> <p>QUALIFICADO PARA O ESTUDO GERAL? () Sim () Não</p> <p>Assinou termo de consentimento? () Sim () Não</p>
<p>REVISÃO do PRONTUÁRIO</p> <p>IAM prévio confirmado? Sim () Não ()</p> <p>Hipertensão em tratamento? Sim () Não ()</p> <p>Histórico de AVC ? Sim () Não ()</p> <p>CRM ou stent prévio? Sim () Não ()</p> <p>Glicemia de jejum: _____ data: ___/___/201__</p> <p>HbA1c: _____ data: ___/___/201__</p> <p>Creatinina : _____ data: ___/___/201__</p> <p>Colesterol: _____ data: ___/___/201__</p> <p>LDL _____ data: ___/___/201__</p> <p>HDL _____ data: ___/___/201__</p> <p>Triglicerídios _____ data: ___/___/201__</p> <p>TSH _____ data: ___/___/201__</p> <p>Teste ergométrico: data ___/___/201__</p> <p>Fc max METS: _____</p> <p>Cintilografia miocárdica data ___/___/201__</p> <p>Esforço () Dipiridamol ()</p> <p>Isquemia? Sim () Não ()</p> <p>Áreas envolvidas: () anterior () lateral () inferior</p> <p>Grau de isquemia: _____</p> <p>Grau de necrose: _____</p> <p>Ecocardiograma: data / /</p> <p>AE VE / FEVE %</p>	<p>Entrevista: Data : ___/___/201__</p> <p>Sintomas hoje:</p> <p>Algum sintoma de infecção respiratória? () Sim () Não</p> <p>Dor precordial nas últimas 24h? Sim () Não ()</p> <p>Vem tendo Angina estável (explicar)?</p> <p>Avaliar Classe funcional IC : I () II () III () IV ()</p> <p>Último cigarro fumado?(se pertinente): () <12hs () >12hs</p> <p>Medicações usadas nas ultimas 24h (conferir com lista ao lado)</p> <p>() Estatina () IECA () B Calcio () B bloqueador</p> <p>() Diurético () AAS () Nitrato () Broncodilatador</p> <p>() Antibióticos () Metformina () Glibenclamida</p> <p>Última refeição: __hs Última bebida: __hs</p> <p>Locomoção: () ônibus () Taxi () Carro () Caminhando</p> <p>Em repouso há quanto tempo: _____</p>
<p>Medicações prescritas pelo médico assistente:</p>	<p>Exame Físico:</p> <p>Peso: _____ Kgs Altura: _____ cms</p> <p>IMC : _____ Kg/m² CA: _____ cms</p> <p>PA1: ___/___ mmHg PA2 ___/___ mmHg</p> <p>FC: ___bpm ACV: _____</p> <ul style="list-style-type: none">• Encaminhar para coleta• Agendar FMD <p>Nome/assinatura do entrevistador:</p>

ESTUDO RESISTÊNCIA INSULINA e DAC – FIPE 11-0378

Material de Apoio 1

Diretrizes de Doença Coronariana Crônica - Angina Estável

Tabela III - Graduação da angina de peito, segundo a Sociedade de Cardiologia Canadense
<p>Classe I - Atividade física habitual, como caminhar, subir escadas, não provoca angina. Angina ocorre com esforços físicos prolongados e intensos.</p> <p>Classe II - Discreta limitação para atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar ou subir escadas rapidamente, caminhar em aclives, caminhar ou subir escadas após refeições, ou no frio, ou ao vento, ou sob estresse emocional, ou apenas durante poucas horas após o despertar. A angina ocorre após caminhar dois quarteirões planos ou subir mais de um lance de escada em condições normais.</p> <p>Classe III - Limitação com atividades habituais. A angina ocorre ao caminhar um quarteirão plano ou subir um lance de escada.</p> <p>Classe IV - Incapacidade de realizar qualquer atividade habitual sem desconforto - os sintomas anginosos podem estar presentes no repouso.</p>
Conforme- Campeau L. Grading of angina pectoris [letter] ¹² .

Classificação funcional depende geralmente da New York Heart Association Classificação Funcional. As classes (I-IV) são:

Classe I: sem limitação em qualquer atividade, não há sintomas de atividades correntes.

Classe II: limitação leve, o paciente se sente confortável em repouso ou com esforço leve.

Classe III: limitação acentuada de qualquer atividade, o paciente se sente confortável apenas em repouso.

Classe IV: qualquer atividade física traz desconforto e sintomas ocorrem em repouso.

CAGE - alcoolismo

1. Você já tentou diminuir ou cortar ("Cut down") a bebida?
2. Você já ficou incomodado ou irritado ("Annoyed") com outros porque criticaram seu jeito de beber?
3. Você já se sentiu culpado ("Guilty") por causa do seu jeito de beber?
4. Você já teve que beber para aliviar os nervos ou reduzir os efeitos de uma ressaca ("Eye-opener")?

Corticóide: Prednisona, Prednisolona, Hidrocortisona

Xantinas: Aminofilina, Bamifiina, Teofilina

Nitratos: Isossorbida, Isordil, Sustrate, Nitroglicerina

Estatinas: Sinvastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Atorvastatina

Bloq Cálcio: Anlodipina, Nifedipino, Verapamil, diltiazem

IECA: captopril, enalapril, Benazepril, Lisinopril, Ramipril

Antagonistas receptor Angiotensina AT-II: Losartana, Irbesartana, Telmisartana, Candesartana

Diurético: hidroclorotiazida, espironolactona, clortalidona, furosemida

Antiretrovirais: Abacavir, Amprenavir, Atazanavir, Delavirdina, Didanosina, Efavirenz, Enfuvirtida, Estavudina, Indinavir, Lamivudina, Lopinavir, Nelfinavir, Nevirapina, Ritonavir, Saquinavir, Tenofovir, Zalcitabina, Zidovudina



ESTUDO RESISTÊNCIA INSULINA e DAC – FIPE 11-0378

Protocolo Coleta

Nome _____

Data ___/___/201__

Hora da Chegada:

Coleta	Horário					
TUBOS	Cinza (Glicose)	Amarelo (Insulina)	Amarelo gel (bioq + PCR-US)	Roxo (HbA1c)	Centro de Pesquisa	Urina
Urina	XXX	XXX	XXX	XXX		
1 (Basal)						XXX
GLICOSE 75g - Paciente deve ficar sempre sentado, sem comer nada						
2			XXXX	XXX	XXXX	XXXX
3			XXXX	XXX	XXXX	XXXX
4			XXXX	XXX	XXXX	XXXX
5			XXXX	XXX	XXXX	XXXX

Observações:

Paciente

- () TOLEROU BEM
- () VOMITOU
- () DESISTIU

Punção:

- () sem problemas
- () acidente de punção
- () material com defeito
- () faltou material

Parte técnica:

- () sem problemas
- () tubo quebrado
- () centrífuga com problemas

Transporte:

Hora:

Assinatura: