

Mr sc. dr Vesna Stević-Gajić¹,
prof. dr Milorad Borzanović²,
mr. sc. dr Radmila Obrenović³,
prof. dr Jelenka Nikolić⁴,
prim. dr Ljubica Đinđić¹,
dr Olgica Trenić¹

¹ Zdravstveni centar Kruševac

² Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd

³ Institut za neurologiju KCS, Beograd

⁴ Institut za biohemiju Medicinskog fakulteta Niš

Uticaj dijete i medikamentne terapije na lipidni profil žena sa ishemijskom bolešću srca

Ključne reči

ishemijska bolest srca,
dislipidemije,
tretman

Sažetak

Zbog svojih epidemioloških, medicinskih i socijalnih karakteristika, ishemijska bolest srca (IBS) spada u najznačajnije bolesti savremenog sveta. Dislipoproteinemije imaju ključnu ulogu u patogenezi ateroskleroze, neposredno i interakcijom sa prokoagulantno-fibrinolitičkim sistemom.

Cilj rada. Imajući u vidu aktuelna saznanja u vezi s porastom incidencije ove bolesti u ženskoj populaciji i mogućnosti preventivnog delovanja, analizirali smo uticaj vrste primenjene intervencije na lipidni profil žena sa IBS.

Metod. Kod 50 ispitanica sa bilo kojim oblikom IBS određene su serumske koncentracije ukupnog, HDL, LDL i VLDL holesterola, triglicerida, Lp(a) i apoproteina A i B na početku studije i nakon 6 meseci praćenja. Svima je savetovana primena higijensko-dijetetskih mera uz koje je kod 24 osobe sa visokorizičnim nivoima lipida propisivana medikamentna terapija statinima ili fibratima.

Rezultati. Povišene vrednosti bilo koje lipidne frakcije na početku istraživanja imale su 34 (68%) ispitanice. Najčešće (58-60%) se radilo o povišenim vrednostima ukupnog i LDL holesterola. Jedino primenom hipolipemika uz dijetetske mere ostvareno je signifikantno sniženje nivoa ukupnog (sa 7,58 na 6,27 mmol/l; T=6,42; p<0,001) i LDL holesterola (sa 5,43 na 4,10 mmol/l; T=6,84; p<0,001) i apoproteina B (sa 1,52 na 1,29 g/l; T=5,05; p<0,001), ali i do signifikantnog povećanja nivoa Lp(a) (sa 0,24 na 0,32 g/l; T=2,50; p<0,05).

Zaključak. Zbog dokazanog hipolipemičnog kao i drugih efekata, primena hipolipemika lekova treba da bude neizostavni segment lečenja osoba sa IBS.

Uvod

Ateroskleroza je najčešći uzrok okluzivnih bolesti arterija, među kojima se svojim epidemioškim i kliničkim osobinama posebno izdvaja ishemijska bolest srca (IBS). Pionirska istraživanja Virchowa i Rokitanskog postavila su lipide i proces trombogeneze u središte patogeneze ovog procesa¹. Brojne kasnije studije pokazale su da lipoproteini (LP) svoje aterogene efekte ostvaruju insudacijom u subendotel krvnih sudova. Intenzitet ovog procesa, odnosno aterogeni potencijal lipidnih čestica obrnuto je srazmeran njihovoj veličini². S druge strane, ukazano je na značajan uticaj LP bogatih trigliceridima na

aktivaciju unutrašnjeg puta koagulacije i inhibiciju endogene fibrinolize^{3,4}. Time su oni inkorporirani u funkcionisanje kompleksnog prokoagulantno-fibrinolitičkog sistema. Sva ova saznanja dovela su do prihvatanja široke lepeze dislipoproteinemija kao najznačajnijeg faktora rizika za pojavu ateroskleroze.

U cirkulaciji se lipidi nalaze upakovani u lipoproteinske molekule, koje se sastoje iz lipidnog jezgra u kome se nalaze trigliceridi i holesterolski estri i omotača sastavljenog od apoproteina, fosfolipida i male količine slobodnog holesterola. Metodom ultracentrifugiranja izdvojeni su hilomikroni (LP najvećeg dijametra, čija je uloga transport egzogenih triglice-

rida i holesterola enterohepatičnom cirkulacijom), VLDL (LP vrlo male gustine koji obezbeđuju transport endogenih triglicerida), IDL (intermedijarni LP kao tranzitorni oblik između VLDL i LDL LP), LDL (LP male gustine su glavni transporteri holesterola do ćelija i poseduju najveći aterogeni potencijal) i HDL (LP velike gustine čija je osnovna uloga inverzni transport holesterola iz perifernih tkiva u jetru i intravaskularna hidroliza hilomikrona i VLDL čestica)^{5,6}.

Lp(a) je LDL čestica za čiji apoprotein B-100 je disulfidnom vezom vezan specifični glikoprotein - apoprotein (a) koji predstavlja džinovsku izmenjenu molekulu plazminogena bez svojstva proteaze. Plazmatske vrednosti Lp(a) su genetski determinisane, relativno konstantne i refraktarne na dijetu i konvencionalne hipolipemike⁷. Lp(a) je najaterogeniji lipoprotein, koji predstavlja sponu između procesa aterogeneze i tromboogeneze^{8,9}. Rizik za pojavu IBS je dva puta veći kod povišenih vrednosti Lp(a), a petostruko pri istovremenom porastu LDL-holesterola¹⁰. Zato se nivo Lp(a) smatra nezavisnim faktorom rizika i najpouzdanijim diskriminatorom rizika za IBS.

Dislipoproteinemije (DLP) su česti metabolički poremećaji, bilo kao primarni ili sekundarni u okviru drugih oboljenja. Osnovni značaj DLP je njihova potencijalna preventabilnost¹¹. Latentni period od pojave biohemijskog poremećaja do kliničkih manifestacija je najčešće dug. Intervencijom u oblasti stila života (odgovarajući kalorijski unos i struktura namirnica, redukcija telesne mase i konzumiranja alkohola i cigareta, povećanje fizičke aktivnosti), uz lečenje bolesti koje dovode do sekundarnih hiperlipoproteinemija i primenu hipolipemičnih lekova, može se ostvariti regresija i stabilizacija ateroskleroznih plakova i sprečiti pojava ozbiljnih poremećaja zdravlja. Savremene analize pokazuju da snižavanje ukupnog holesterola za 1% smanjuje broj koronarnih događaja za 2-3%¹². Primarna prevencija se sastoji u detekciji asimptomatskih osoba sa povišenim vrednostima ukupnog i LDL holesterola, a sniženim vrednostima HDL holesterola i njihovim dovođenjem u rasponu poželjnih vrednosti. Sekundarna prevencija podrazumeva primenu higijensko-dijetetskih postupaka i lekova kod osoba sa dijagnostikovanim ishemijskom bolešću srca¹³.

Cilj rada

Savremena saznanja pokazuju da IBS, u čijoj etiopatogenezi ključno mesto zauzimaju poremećaji metabolizma lipida, sve više pogađa mlade i osobe ženskog pola. Normalizacija serumskih koncentracija lipoproteina se može postići primenom odgovarajućih higijensko-dijetetskih mera i medikamentata. Cilj ove studije je ispitivanje uticaja vrste medicinske intervencije na nivoe lipoproteinskih frakcija u serumu.

Metod

U periodu januar - decembar 2002. godine sprovedena je prospektivna studija koja je obuhvatala osobe ženskog pola sa bilo kojim oblikom IBS. Analizom je obuhvaćeno 50 bolesnica koje su se sukcesivno javile Kardiološkom odeljku Internog odeljenja bolnice Kruševac ili Zdravstvenoj stanici, Dijagnostički centar Doma zdravlja Kruševac od trenutka otpočinjanja studije.

Potrebna biohemijska ispitivanja obavljena su u laboratorijama Zdravstvenog centra Kruševac i Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Kod svih pacijentkinja određen je inicijalni lipidni profil koji je obuhvatao ukupni, HDL, LDL i VLDL holesterol, trigliceride, Lp(a) i apoprotein A i B iz uzoraka seruma uzetih u jutarnjim satima, najmanje 14 časova nakon poslednjeg obroka.

Svim ispitanicama savetovana je primena odgovarajućih higijensko-dijetetskih mera po preporukama *American Heart Association*. Korišćenje animalnih masti je ograničeno na manje od 30% ukupnih energetske potrebe, uz maksimalni dnevni unos do 300 mg holesterola. Savetovano je izdašno konzumiranje voća, povrća, namirnica bogatih nezasićenim masnim kiselinama (morska riba, maslinovo ulje) i antioksidansima (vitamin A, C, karotenoidi). Osobama sa dislipoproteinemijama iz kategorije visokog rizika pored savetovanih higijensko-dijetetskih mera propisivana je i medikamentna hipolipemična terapija (ciprofibrat, simvastatin 20 mg ili atorvastatin 10 mg dnevno) adekvatna vrsti metaboličkog poremećaja.

Bolesnice su lečene i praćene tokom narednih 6 meseci, nakon čega je obavljen kontrolni pregled koji je obuhvatao određivanje istih biohemijskih parametara. Svi parametri su pro-

Tabela 1. Karakteristike ispitivane grupe

parametar/parameter	n	%	parametar/parameter	n	%
starost (godina) / age (years)			školska sprema / qualifications		
40 - 49	20	40	osnovna/elementary	13	26
50 - 59	21	42	srednja/middle	24	48
60+	9	18	visoka/high	13	26
interval	40 - 72		vrsta IBS / type of IHD		
prosečno/medium	51		*SA	24	48
menopauzni status / menopausal status			** ACS	26	52
pre - mp	25	50	intervencije/ intervention		
post - mp	25	50	dijeta / diet	26	52
mesto boravka / habitant			hipolipemici / drugs	24	48
grad / town	45	90			
selo / willage	5	10	ukupno / total	50	100

*SA – stabilna angina pectoris – stable angina

**ACS – akutni koronarni sindrom – acute coronary syndrome

Table 1. Characteristics of observed group

cenjivani u odnosu na vrstu medicinske intervencije, u kategorijama ispitanica na dijeti ili hipolipemicima. Procena značajnosti razlike promena vrednosti analiziranih parametara vršena je primenom Studentovog T testa.

Rezultati

Analizom je obuhvaćeno po 25 žena u pre- i postmenopauzi između 40 i 72 godine, većinom (90%) sa gradskog područja. Polovina ispitanica ima završenu srednju školu, a približno po četvrtina su nižeg ili višeg obrazovnog nivoa. Najčešće se radilo o obolelima od stabilne angine pectoris (48%) ili infarkta miokarda (36%). Kod približno polovine (48%) ispitanica je, uz higijensko-dijetetske mere, primenjena i medikamentna hipolipemična terapija derivatima fibrične kiseline (9-18%) i statinima (15-30%). Karakteristike ispitivane grupe prikazane su na tabeli 1.

Povišene vrednosti bilo koje lipidne frakcije na početku istraživanja imale su 34 (68%) ispitanice. Najčešće se radilo o povišenim vrednostima ukupnog i LDL holesterola. Patološke koncentracije ostalih parametara ustanovljene su u serumu 20-30% ispitanica, tako da je postojanje dislipidemije utvrđeno kod 12 (46%) iz grupe na dijeti i 22 (92%) tretiranih medikamentima. Lipidni status ispitanica na početku istraživanja prikazan je na tabeli 2.

Upoređivanjem inicijalnih (I merenje) i kontrolnih (II merenje) prosečnih koncentracija analiziranih biohemijskih parametara, prikazanih na tabeli 3, zapažene su značajne razlike između grupe tretirane dijetom i hipolipemicima.

U grupi na hipolipemičnoj medikamentnoj terapiji došlo je do visokosignifikantnog ($p < 0,001$) sniženja koncentracije ukupnog (sa 7,58 na 6,27 mmol/l) i LDL holesterola (sa 5,43 na 4,10 mmol/l) i apoproteina B (sa 1,52 na 1,29 mmol/l), dok je kod grupe na dijeti uočeno signifikantno povećanje njihovih nivoa.

Primena hipolipemika dovela je do nesignifikantnog sniženja koncentracije triglicerida, što u grupi na dijeti nije zapaženo, dok je koncentracija HDL holesterola nesignifikantno snižena kod svih ispitanica. Nijedna od primenjenih terapijskih opcija nije ostvarila signifikantan uticaj na koncentraciju VLDL holesterola u serumu ispitanica (čije vrednosti su se čak i nešto povećale), kao ni na koncentracije apoproteina A.

Pod dejstvom hipolipemika došlo je do signifikantnog povećanja (sa 0,24 na 0,32 g/l) koncentracije Lp(a), što u grupi na dijeti nije zapaženo.

Diskusija

Imajući u vidu epidemiološki, medicinski i socijalni značaj ishemijske bolesti srca, značajnu ulogu dislipidemija u njenoj patogenezi, kao i aktuelna saznanja vezana za porast incidencije ove bolesti u ženskoj populaciji i mogućnosti preventivnog delovanja, analizirali smo uticaj vrste primenjene intervencije na lipidni profil žena sa IBS.

Postojanje nekog oblika dislipoproteinemija ustanovljeno je kod 68% ispitanica. Kod obe grupe najčešće se radilo o 2a tipu koji se odlikuje povišenim vrednostima ukupnog i

Tabela 2. Lipidni status ispitanica na početku istraživanja

parametar parameter	granična vrednost risical level	dijeta/diet		terapija/drugs		ukupno/total	
		n	%	n	%	n	%
holesterol	>6,5 mmol/l	9	35	20	83	29	58
trigliceridi	> 2,4 mmol/l	3	12	12	50	15	30
HDL	< 0,90 mmol/l	1	4	4	17	5	10
LDL	> 4,1 mmol/l	10	38	20	83	30	60
VLDL	> 1,1 mmol/l	3	12	13	54	16	32
Lp(a)	> 0,25 g/l	4	15	8	33	12	24
Apo A	< 1,5 g/l	3	13	8	33	11	22
Apo B	> 1,5 g/l	0	0	12	50	12	24
dislipidemija	prisutna / present	12	46	22	92	34	68
ukupno / total		26	100	24	100	50	100

Table 2. Initial lipide status of examined women

Tabela 3. Uticaj vrste intervencije na serumske nivoe lipidnih frakcija ispitanica
Table 3. The impact of a type of intervention on lipide fractions serum level

grupa / group	dijeta / diet				hipolipemici / drugs			
	I	II	T	p	I	II	T	p
parametar / parameter								
holesterol (mmol/l)	6,10	6,57	1,94	ns	7,58	6,27	6,42	<0,001
trigliceridi (mmol/l)	1,65	1,80	0,95	ns	2,86	2,35	1,52	ns
HDL (mmol/l)	1,27	1,23	0,69	ns	1,16	1,15	0,04	ns
LDL (mmol/l)	4,07	4,53	2,29	<0,05	5,43	4,10	6,84	<0,001
VLDL (mmol/l)	0,75	0,82	1,05	ns	1,24	1,07	1,48	ns
Lp(a) (g/l)	0,14	0,14	0,43	ns	0,24	0,32	2,50	<0,05
apoprotein A (g/l)	1,83	1,80	0,32	ns	1,68	1,71	0,33	ns
apoprotein B (g/l)	1,11	1,23	2,88	<0,01	1,52	1,29	5,05	<0,001

LDL holesterola, što je potvrda izraženog aterogenog potencijala ovih lipida.

Naročito su značajne dobijene razlike u koncentracijama LDL holesterola, lipoproteina najvećeg aterogenog potencijala, pošto je jedino u grupi ispitanica tretiranih lekovima (statinima ili fibratima) došlo je do signifikantnog sniženja njegovog nivoa. Korespondentne ovoj su i zapažene razlike u promenama koncentracija ukupnog holesterola i apoproteina B kao markera svih aterogenih lipidnih partikula. Ovaj podatak dodatno dobija na značaju kada se uzme u obzir i uticaj ovih lekova na stabilizaciju, inhibiciju progresije i regresiju ateromskih plakova i u potpunosti opravdava njihovu primenu.

Medikamentnim tretmanom je postignut i povoljniji uticaj na nivoe triglicerida, HDL i VLDL holesterola i apoproteina A, mada statistički značajna razlika, verovatno zbog limitiranog perioda opservacije i broja ispitanica, nije dostignuta. Sve ove promene su u skladu s rezultatima koje su primenom hipolipemika iz grupe statina, odnosno derivata fibrične kiseline postigli i drugi autori, što ove lekove postavlja u jasno superiorn položaj u odnosu na dijetu kao jedini tretman. Kako hepatični i drugi toksični efekti njihove primene nisu registro-

vani, smatramo da korist od njihove primene daleko nadilazi potencijalne nepovoljne efekte.

Uticaj primenjenih hipolipemika na nivo Lp(a) je dosta kontroverzan. Za razliku od većine relevantnih istraživanja, studije Bertolinija i drugih istraživača pokazuju nesignifikantno povećanje njegovog nivoa (do 24%) koji je i u ovoj analizi uočen^{14, 15, 16}. Kako je Lp(a) nezavisan i na konvencionalnu terapiju refraktan faktor rizika, neophodno je agresivno snižavanje nivoa LDL holesterola kao sinergističkog agensa, čime će se eliminisati njihov sinergistički efekat na proces koronarne ateroskleroze.

Zaključak

- dislipidemije su najznačajniji faktor rizika za pojavu ishemijske bolesti srca;
- primena lekova iz grupe statina i fibrata ostvaruje superiorne efekte u pogledu optimalizacije lipidnog statusa obolelih u odnosu na higijensko-dijetetske mere;
- razlike su naročito izražene u pogledu ukupnog i LDL holesterola kao lipidnih frakcija najvećeg aterogenog potencijala.

Mr sc. dr Vesna Stević-Gajić¹,
prof. dr Milorad Borzanović²,
mr. sc. dr Radmila Obrenović³,
prof. dr Jelenka Nikolić⁴,
prim. dr Ljubica Đindić¹,
dr Olgica Trenić¹

¹ Health Centre Kruševac

² Institute of Cardiovascular Disease „Dedinje”, Beograd

³ Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Beograd

⁴ Institute of biochemistry University Medical School Niš

Impact of the diet and the medical treatment on the lipide profile of women suffering from ischemical heart disease

Key words

Ischemical heart disease
Dislipoproteinemia
Treatment

Abstract

Aim. Taking into account epidemiological, medical and social importance of ischemical heart disease (IHD), a significant role of dislipoproteinemia in its pathogenesis, as well as current acknowledgements of the increased incidence of this disease among female population and prevention possibilities, we have analyzed the impact of the type of applied intervention on lipid profile of women with IHD.

Method. The prospective study has included 50 women suffering from any form of IHD. We measured their serum concentrations of total, HDL, LDL and VLDL cholesterol, triglycerids, Lp and apoproteins A and B at the beginning of the study and after six months of observation. All patients were advised to apply suitable hygienic and dietetic measurements. 26 persons with highly risky dislipoproteinemia were submitted to the treatment with medications for hypolipemic therapy by statins and fibrates.

Results. At the beginning of the study, 34 (68%) women had high values of any lipid fraction, the majority of whom were treated with hypolipemics. Most often it was a case of high values of total and LDL cholesterol, found in the serum of 20-40% of patients. It was only by application of hypolipemics along with dietetic measurements that a significant fall of total (from 7,58 to 6,27 mmol/l, T=6,42, p<0,001) and LDL cholesterol (from 5,43 to 4,10 mmol/l, T=6,84, p<0,001) and

