

Прим. мр сц. мед. Весна Стевић-Гајић¹,
Проф. др сц. мед. Милорад Борзановић²,
Прим. др мед. Зоран Гајић¹,
Др мед. Катарина Марковић¹

Тромбогени фактори атеросклерозе код жена са исхемијском болешћу срца

¹ Здравствени центар Крушевац

² Институт за кардиоваскуларне болести Дедиње, Београд,

Кључне речи:

исхемијска болест срца,
жене,
тромбогени фактори атеросклерозе

Увод. Тромбогена теорија аутора Карла фон Рокитанског (*Karl von Rokitansky*), указује на велики значај тромбозе артеријских крвних судова у патогенези атеросклерозе. У функционисању комплексног прокоагулантно-фибринолитичког система учествују и липопротеини богати триглицеридима. Тромбогене ефекте остварују активацијом унутрашњег пута коагулације и инхибицијом ендogene фибринолизе повећаном синтезом плазминоген активатор инхибитором-1 (*PAI-1*).

Циљ рада. Утврдити утицај прокоагулантних фактора атеросклерозе: триглицериди, *VLDL* (*very low density lipoprotein*) холестерол, фибриноген, *PAI -1*, на појаву исхемијске болести срца - ИБС и њихову међузависност са нивоом естрогена, пушењем, физичком активношћу и *BMI* (*Body Mass Index*).

Метод. Анализом је обухваћено 50 жена са неким од облика ИБС (стабилном ангином пекторис – САП и акутним коронарним синдромом - АКС). Утврђена је заступљеност прокоагулантних фактора (триглицериди, *VLDL* холестерол, фибриноген, *PAI-1*) код особа са ИБС. Процењиване су разлике у нивоима анализираних параметара у односу на врсту ИБС и корелација са нивоом естрогена, пушењем, физичком активношћу и гојазношћу.

Резултати: Повишене вредности фибриногена (изнад 4,00 g/l) установљене су код 14%, *PAI-1* (изнад 3,50 g/l) код 56%, триглицериди (изнад 1,80 mmol/l) и *VLDL* (изнад 0,82 mmol/l) код 48% испитаница и то код особа са АКС несигнификантно више. Доказана је статистички значајна корелација између *PAI-1* и естрогена ($T=0,29$; $p<0,05$), *PAI -1* и *BMI* ($T= -0,37$; $p<0,001$). Физичка активност је показала негативну, а пушење позитивну корелацију са испитиваним параметрима, али без статистичке значајности, док је *BMI* показао сигнификантност са свим факторима (триглицериди и *VLDL*; $T=0,29$; $p<0,05$; *PAI -1*: $T=0,37$; $p<0,001$ и фибриногеном ($T=0,45$; $p<0,001$).

Закључак. Прокоагулантни фактори имају значајно место у настанку АКС. Њихов ефекат значајно повећавају повишен ниво естрогена, гојазност, нешто мање пушење и физичка неактивност, па је и наш задатак борба против ових јасно дефинисаних фактора.

Увод

Кардиоваскуларне болести, а пре свих исхемијска болест срца (ИБС), сматрају се најзначајнијим здравственим проблемом савременог света. Овај статус су добиле не само због високе учесталости и утицаја на животну и радну способност оболелих, већ и због све чешће појаве у млађој популацији¹.

Далеко најчешћи узрок нетрауматских оклузивних болести артерија је атеросклероза, чија се етиопатогенеза објашњава са више аспеката. Једна од базичних теорија аутора Карла фон Рокитанског (*Karl von Rokitansky*) је тромбогена² и указује на велики значај тромбозе артеријских крвних судова у патогенези атеросклерозе. Тромбогенеза може бити иницијатор процеса атеросклерозе, али и последица дестабилизације атеросклеротског плака, када постаје узрок акутног исхемијског догађаја. Комплексни прокоагулантно-фибринолитички систем заснива се на интеракцији фибриногена и плазминогена, односно његових активатора и инхибитора^{3,4,5}. Новија истраживања су показала да у функционисању овог система значајно учествују и липопротеини богати триглицеридима, а нарочито липопротеини веома ниске густине (*VLDL*) који се конвенционално нису сматрали атерогеним^{6,7}; своје тромбогене ефекте остварују активацијом унутрашњег пута коагулације, дејством на Хагеманов (*Hageman*) фактор, и инхибицијом ендogene фибринолизе стимулацијом ендотелних ћелија на повећану синтезу инхибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*). Вредности *PAI-1* показују дневне варијације, које су у вези са епизодама тромбозе коронарних артерија (највише су у раним јутарњим часовима).

На активност овог система значајан утицај остварују пушење цигарета, гојазност, физичка активност и ниво естрогена. Пушење цигарета значајно утиче на развој атеросклерозе, акутног инфаркта миокарда и напрасне срчане смрти повећањем нивоа фибриногена и агрегацијом тромбоцита¹⁵. Гојазност није само повезана с повећаним нивоом липопротеина у серуму, већ је изучавањем на адипоцитима на Универзитету у Вашингтону, доказано да доводи до повећања *PAI-1* (инхибише фибринолизу)^{10,11}. Доказано је да физичка активност утиче на смањење триглицерида и *VLDL* холестерола у серуму. Познато је да естроген остварује повољан утицај на липидни профил код жена, али постоје контроверзни налази о утицају супституционе терапије на морбидитет и морталитет жена са ИБС, што може бити последица његовог протромбогеног дејства^{12,13,14}.

Бројне конвенционалне студије су се, пре свега због доминације у инциденцији бавиле проблемом исхемијске болести срца мушкараца, док је значај ове болести код жена сагледан тек у последњој деценији прошлог века, када улази у фокус медицинских истраживања^{8,9}.

Циљ рада

Имајући у виду епидемиолошки значај проблема и савремене медицинске трендове, у овом раду смо анализирали нивое најзначајнијих биохемијских тромбогених фактора атеросклерозе (фибриноген, *PAI-1*, *VLDL*, триглицериди) и естрогена код особа женског пола са ИБС, и дејство физичке активности, употребе никотина и гојазности као најраспрострањенијих штетних фактора из домена стила живота на концентрацију тромбогених фактора, односно на исхемијску болест срца.

Метод

Анализом је обухваћено 50 жена (по 25 пре- и постменопаузних) са неким од облика ИБС - 23 са стабилном ангином пекторис (САП) и 27 са акутним коронарним синдромом (АКС), које су се сукцесивно јавиле Кардиолошком одсеку Интерног одељења Здравственог центра Крушевац од тренутка отпочињања студије. Испитивана је просечна концентрација и учесталост патолошких вредности фибриногена, *PAI-1*, триглицерида и *VLDL* као најзначајнијих тромбогених предиктора атеросклерозе, њихова повезаност са естрогеном и утицај физичке активности, пушења и гојазности на њихову концентрацију.

Резултати су груписани и статистички обрађени. Процена значајности разлике нивоа анализираних параметара у односу на врсту ИБС и менопаузни статус испитаница, вршена је применом Студентовог *t*-теста, док је њихова повезаност процењивана на основу теста корелације.

Резултати

Анализом су обухваћене особе старости између 40 и 72 године. Већином (72%) су пременопаузне испитанице биле у петој, а постменопаузне у шестој и седмој (56-36%) деценији, тако да је просечна старост пременопаузних болесница 48, а постменопаузних 58 година (табела 1).

Табела 1. Старост и менопаузни статус испитаница

Менопауза старост (година)	пре		пост		Укупно	
	број	%	број	%	број	%
40 – 49	18	72	2	8	20	40
50 – 59	7	28	14	56	21	42
60 и више	0		9	36	9	18
интервал	40 – 55		47 – 72		40 – 72	
аритметичка средина	48		58		51	
СД	3,43		6,32		4,87	
укупно	25	100	25	100	50	100

У испитиваној групи идентификовано је у просеку присуство 1,76 ризичних вредности анализираних биохемијских параметара, најчешће (56%) *PAI-1* (табела 2). Само код четвртине испитаница се све испитиване вредности налазе у референтним границама. Снижене вредности естрогена су установљене код готово половине испитаница (табела 4), без већих разлика у односу на њихов менопаузни статус ($T=2,60$; $D=0,080$; $p>0,05$). Просечне вредности код млађих испитаница ($39,42 \text{ pg/ml}$) налазе се близу доње границе референтних вредности.

Повишене вредности фибриногена, изнад $4,00 \text{ g/l}$, установљене су код 10 (20%), несигнификантно чешће код млађих и испитаница са АКС. Повишене концентрације *PAI-1* изнад $3,5 \text{ g/l}$ нађене су у серуму код 28 (56%) испитаница, нешто чешће код старијих (60%:52%) и оболелих од АКС (59%:52%). Концентрације триглицерида изнад $1,8 \text{ mmol/l}$ и *VLDL* холестерола изнад $0,815 \text{ mmol/l}$ установљене су код 25 (50%) испитаница, без већих разлика између анализираних категорија, док су њихове просечне концентрације незнатно више код старијих и испитаница са АКС (табела 3).

Табела 2. Број патолошких биохемијских вредности у односу на менопаузни статус и врсту испитаница са ИБС

Менопауза	Врста ИБС	Укупно		0		1 - 2		3 - 4		Просечно
		број	%	број	%	број	%	број	%	
пре	САП	10	100	4	40	1	10	5	50	2,00
	АКС	15	100	4	27	6	40	5	33	1,67
	укупно	25	100	8	32	7	28	10	20	1,80
пост	САП	13	100	4	31	4	31	5	38	1,54
	АКС	12	100	2	17	6	50	4	33	1,92
	укупно	25	100	6	24	10	40	9	36	1,72
укупно	САП	23	100	8	35	5	22	10	43	1,74
	АКС	27	100	6	22	12	44	9	33	1,78
	укупно	50	100	14	28	17	34	19	36	1,76

Табела 3. Нивои биохемијских параметара код испитаница са ИБС

	Менопаузни статус				Врста коронарне болести				Укупно	
	пременоп.		постменоп.		САП		АКС			
	број	%	број	%	број	%	број	%	број	%
Фибриноген (mmol/l)										
< 4,00	19	76	21	84	19	83	21	78	40	80
> 4,00	6	24	4	16	4	17	6	22	10	20
<i>min</i>	2,1		2,2		2,2		2,1		2,1	
<i>max</i>	5,1		4,6		5,0		5,1		5,1	
X bar	3,32		3,34		3,25		3,39		3,33	
<i>T</i>	0,10				0,648					
<i>p</i>	> 0,05				> 0,05					
<i>PAI 1</i> (g/l)										
< 3,500	12	48	11	44	11	48	11	41	22	44
> 3,500	13	52	15	60	12	52	16	59	28	56
<i>min</i>	0,84		1,66		0,84		1,36		0,84	
<i>max</i>	6,81		6,73		6,80		6,82		6,81	
X bar	3,71		3,82		3,86		3,68		3,77	
<i>T</i>	0,22				0,439					
<i>p</i>	> 0,05				> 0,05					
Trigliceridi (mmol/l)										
< 1,800	12	48	13	52	11	48	14	52	25	50
> 1,800	13	52	12	48	12	52	13	48	25	50
<i>min</i>	0,68		0,43		0,68		0,43		0,43	
<i>max</i>	6,07		10,04		6,07		10,04		10,04	
X bar	1,95		2,51		2,09		2,34		2,23	
<i>T</i>	1,17				1,04					
<i>p</i>	> 0,05				> 0,05					
<i>VLDL</i> cholesterol (mmol/l)										
< 0,815	12	48	13	52	11	48	14	52	25	50
> 0,815	13	52	12	48	12	52	13	48	25	50
<i>min</i>	0,31		0,19		0,43		0,19		0,19	
<i>max</i>	2,76		3,04		2,76		3,05		3,05	
X bar	0,89		1,08		0,96		1,01		0,99	
<i>T</i>	1,08				0,17					
<i>p</i>	> 0,05				> 0,05					
укупно	25	100	25	100	23	100	27	100	50	100

Табела 4. Нивои серумског естрогена испитаница

Естроген (pg/ml)	пременопаузне		постменопаузне		Укупно	
	број	%	број	%	број	%
до 15	6	24	12	48	18	36
15,01 – 30,00	4	16	6	24	10	20
30,01 – 60,00	10	40	6	24	16	32
60,01 - 120	5	20	1	4	6	12
120,01 и више	0		0		0	0
интервал	2,5 – 80,9		1,14 – 67		1,14 – 80,9	
аритм. средина	39,42		23,5		31,46	
СД	25,21		17,23		21,22	
укупно	25	100	25	100	50	100

Пушење је показало (табела 5) несигнификантну позитивну корелацију са свим анализираним параметрима, највише с триглицеридима ($T=0,27$; $p>0,05$), док физичка активност највише снижава ниво фибриногена, али без статистичке значајности. Гојазност је процењена кроз индекс телесне масе (BMI) у kg/m^2 и показала

је значајну ($T=0,29$; $p<0,05$) корелацију са нивоом триглицерида и $VLDL$ холестерола, а високозначајну са концентрацијом фибриногена ($T=0,45$; $p<0,001$) и $PAI-1$ ($T=0,37$; $p<0,001$). Код свих испитаника присутна је сигнификантна корелација између нивоа естрогена и $PAI-1$ ($T=0,29$; $p<0,05$).

Табела 5. Корелација између пушења, физичке активности, степена ухрањености и естрогена и биохемијских фактора атеротромбозе

	Пушење		Физичка активност		BMI		Естроген	
	T	p	T	p	T	p	T	p
Триглицериди	0,27	>0,05	-0,02	>0,05	0,29	<0,05	0,03	>0,05
$VLDL$ -хол.	0,27	>0,05	-0,02	>0,05	0,29	<0,05	0,03	>0,05
фибриноген	0,11	>0,05	-0,13	>0,05	0,45	<0,001	0,13	>0,05
$PAI-1$	0,14	>0,05	0,02	>0,05	0,37	<0,001	0,29	<0,05

Дискусија

У серуму свега четвртине испитаница нађене су нормалне концентрације сва четири анализирана параметра, што указује на њихову значајну улогу у етиопатогенези исхемијске болести срца. У овој групи доминирају млађе (32:24%) и особе са стабилном ангином (35:22%), што се може објаснити кумулативним ефектима већег броја фактора ризика на развој неповољнијих форми ИБС, као и њиховом адицијом са старењем.

Иако је учесталост патолошких концентрација триглицерида и $VLDL$ нешто нижа код постменопаузних и испитаница са акутним коронарним синдромом, просечне вредности концентрације триглицерида (2,23 $mmol/l$) су знатно изнад референтних вредности у целој групи. Ови подаци могу да објасне чешћу појаву

АКС код ових особа активацијом унутрашњег пута коагулације. Повишене вредности фибриногена и $PAI-1$ су такође више заступљене у овој групи болесница, што потврђује утицај смањене фибринолизе на појаву овог акутног стања. Мада је највећа учесталост патолошких вредности (56%) установљена за $PAI-1$, очигледно му се не придаје одговарајући значај у рутинском клиничком и биохемијском приступу оболелима од ИБС.

Пушење цигарета је снажан фактор за појаву ИБС, који свој ефекат остварује путем више механизма, а један од њих је и повећање коагулабилности крви. У истраживању је доказана повезаност пушења са нивоима триглицерида, $VLDL$ холестерола, фибриногена и $PAI-1$ у серуму, док за физичку активност није доказана значајна повезаност са овим факторима. Поредпознате повезаности

гојазности и нивоа липида у серуму, што је и у овом истраживању потврђено сигнификантном корелацијом са нивоом триглицерида и *VLDL* холестерола, установљена је и тесна повезаност са нивоом фибриногена и *PAI-1*.

О утицају естрогена на липидни профил и ИБС код жена постоје контроверзни подаци. У *HERS* студији (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) је доказано побољшање ендотелне дисфункције и позитивно дејство супституционе терапије на липидни профил код жена, али то није довело до смањења морбидитета и морталитета код ових особа након дужег периода праћења, чак је забележен већи број тромбоемболијских компликација¹⁶.

У овом истраживању доказана је значајна повезаност нивоа естрогена и *PAI-1*, што може да пружи објашњење о појави АКС код млађих жена.

Закључак

- Тромбогени фактори атеросклерозе, односно фибриноген, триглицериди, *VLDL* и нарочито *PAI-1*, имају веома значајну улогу у патогенези ИБС, нарочито АКС.
- Познати фактори из домена стила живота корелирају са овим биохемијским факторима. Стога је прави приступ корекција фактора из домена стила живота који доводе до редукције тромбогених фактора и превенције ИБС.

Prim. mr sc. med. Vesna. Stević Gajic¹,
Prof. dr sc. med. Milorad Borzanovic²,
Prim. dr med. Zoran Gajic¹,
Dr med. Katarina Markovic¹

¹Health Center Krusevac,

²Institute for cardiovascular diseases Dedinje, Belgrade

Thrombogenic factors of atherosclerosis at the females with the ischemic heart disease

Abstract

Key words:

coronary artery disease,
females,
thrombogenic factors of
atherosclerosis

Introduction: Thrombogenic theory of Rokitansky indicates that thrombosis of the arterial vessels has the important role in the development of the atherosclerosis. Triglyceride rich lipoproteins participate in the complex procoagulant and fibrinolytic system. They exhibit their thrombogenic effects through the activation of the intrinsic coagulation pathway and inhibition of endogenic fibrinolysis (increased synthesis of plasminogen activator inhibitor 1 [PAI 1]).

Aim: To estimate the influence of the procoagulant factors of atherosclerosis (triglycerides, VLDL, fibrinogen, PAI-1) on development of the coronary artery disease (CAD) at females, and its correlation with estrogen levels, smoking, physical activity and BMI.

Method: Analysis comprised 50 females with CAD (particularly stable angina pectoris and acute coronary syndrome [ACS]). Incidence of procoagulant factors (triglycerides, VLDL, fibrinogen, PAI 1) was established and correlated with type of CAD, estrogen level, smoking, physical activity and obesity.

Results: Level of fibrinogen was increased (>4) in 14%; PAI 1 (>3.5) in 56%; triglycerides (>1.8) and VLDL (>0.82) in 48% of patients. Results were insignificantly higher in patients with ACS. Significant correlations were found between levels of PAI-1 and estrogen (T=0.29, p<0.05) and between BMI and all the analysed factors (TG and VLDL - T=0.29, p<0.05; PAI-1 - T=0.37, p<0.001; fibrinogen - T=0.45, p<0.001). Nonsignificant correlations were found between all the analysed factors and physical inactivity and smoking status.

Conclusion: Procoagulant factors play important role in the development of the ACS. Effect is increased if decreased levels of estrogen, tobacco abuse, obesity or physical inactivity are present.

Литература

1. Кањух В, Остојић М., Бојић М. и сар. *Атеросклероза на прагу трећег миленијума*. У: Кардиологија. Недељковић С. (Ед) ДИП Београд, Београд, 2000; стр. 2393-423.
2. Шћекић В. *Коронарна болест*, Цветник, Нови Сад, 1997; стр.187-212.
3. Lijnen HR. *Elements of the fibrinolytic system*. Ann N Y Acad Sci. 2001;936:226-36.
4. Ioannidou-Parayannaki E., Lefkos N, Vou-donas G et al. *Alterations in the fibrinolytic system components during acute myocardial infarction*. Acta Cardiol. 2000;55(4):247-53.
5. Harbeck N, Kruger A, Sinz S et al. *Clinical relevance of the PAI-1 – a multifaceted proteolytic factor*. Onkologie. 2001;24(3):238-44.
6. Савић Т. *Евалуација и третман дислипидемија*. У: Евалуација, дијагностика и терапија дислипидемија. Савић Т. (Ед) 7-57, ПУНТА Ниш, Ниш 2003.
7. Ferrières J, Elbaz M, Piot C et al. *Plasma lipoproteins and severity of coronary atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients*. Eur Heart J. 2003;24:122.
8. Kannel WB, Wilson PW. *Risk Factors That Attenuate the Female Coronary Disease Advantage*. Arch Intern Med, 1995;155:57-61.
9. Јончић Б, Нешић Д. *Акутни коронарни синдром код жена*. Балнеоклиматологија, 2003;27(1):173-84.
10. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ et al. *Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study*. Circulation. 2009;119(1):37-43.
11. Mehta, Shapiro AD. *Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency*. Haemophilia. 2008;14(6):1255-60.
12. Zaman At, French CJ, Schneider DJ, Sobel BE. *A profibrotic effect of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) in the heart*. Exp Biol Med (Maywood) 2009;14.
13. Vučković B, Derić M, Zarkov M. *Influence of fibrinolytic potential reduction in ischemic brain disease development*. Med Pregl. 2008;61(5-6):247-51.
14. Стевић-Гајић В. *Улога и значај дислипопротеинемија као фактора ризика исхемијске болести код жена*. Општа медицина 2008;14(3-4):85-100.
15. Бојић М. *Нестабилна ангина пекторис*. У: Болести коронарних артерија. Визартис Београд, Београд 1998;175-96.
16. Binder EF, Williams DB, Schetman KB et al. *Effects of humane replacement therapy on serum lipids in the elderly women. A randomized placebo controlled trail*. Ann Intern Med 2001;134:754.