

Прим. мр сц. др Весна Стевић-Гајић

Дом здравља Крушевац

Улога и значај дислипотеинемиија као фактора ризика исхемијске болести срца код жена

Сажетак

Кључне речи:

исхемијска болест срца,
жене,
дислипотеинемиија

Увод. Због своје учесталости, атерогеног потенцијала и превентабилности, дислипотеинемиије имају веома значајно место у патогенези коронарне атеросклерозе и исхемијске болести срца (ИБС). Мада су стандардизоване стопе морталитета од кардиоваскуларних болести просечно два до три пута ниже код женске популације, ИБС представља значајан медицински проблем код жена како због своје учесталости, тако и због чешће појаве прогностички неповољнијих облика болести и компликација након акутног инфаркта миокарда и хируршке терапије. Мања учесталост ИБС код жена у репродуктивном периоду него код мушкараца исте старости приписује се протективном дејству естрогена.

Циљ рада. Одређивање липидног и хормонског статуса жена са ИБС, утврђивање типова дислипотеинемиија, сагледавање њиховог значаја у корелацији с другим факторима ризика, могућности превентивног деловања на дислипотеинемиије и ефекат примене медицинских интервенција на клиничке и биохемијске параметре.

Метод. Спроведена је проспективна студија која је обухватала 50 жена (по 25 пре- и постменопаузних) са било којим обликом ИБС (стабилна ангина пекторис, нестабилна ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, стање после прележаног инфаркта миокарда) лечене у Здравственом центру Крушевац. Анализиран је већи број анамнестичких, клиничких параметара: крвни притисак, ухрањеност, електрокардиографски и ехокардиографски преглед, тест оптерећења, и биохемијских: укупни, *LDL* и *HDL* холестерол, триглицериди, *Lp (a)*, *apo A*, *apo B*, гликемија, фибриноген, *PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)* и естроген, који су од значаја за појаву ИБС. Све испитанице су добиле савет о хигијенско-дијететским мерама којих треба да се придржавају, док су особама с вредностима липида из категорије високог ризика препоручени и одговарајући лекови. Контролни преглед који је обухватио исте параметре, обављен је после 6 месеци праћења. Резултати су обрађени применом Студентовог *t*-теста, теста *Kolmogorova i Smirnova*.

Резултати. Уочена је чешћа појава акутног коронарног синдрома (60:34%), присуства кардиоваскуларних болести код више чланова породице (40:20%), хипертрофије леве коморе (20:8%), гојазности (44:20%) код постменопаузних, а хипертензије (72:56%) и дијабетеса (40:28%) код постменопаузних испитаница. Неки од облика дислипотеинемиија нађен је код 70% испитаница, без значајнијих разлика у односу на њихов менопаузни статус. Од анализираних липидних фракција, најчешће је установљено постојање високоризичних вредности укупног и *LDL* холестерола (58–68%),

затим (24–32%) триглицерида, *VLDL* холестерола, *Lp(a)* и апопротеина В. Нивои *Lp(a)* су несигнификантно виши код особа са акутним коронарним синдромом (АКС). Повишени нивои *PAI 1* нађени су код 54%, а снижени естрогена код 44% испитаница, без већих разлика у односу на њихов менопаузни статус. На контролном прегледу једино код пацијенткиња третираних хиполипемцима уз хигијенско-дијететске мере, дошло је до сигнификантног снижења нивоа атерогених фракција липопротеина и клиничког побољшања ИБС, уз пораст концентрације атерогеног *Lp(a)* (0,24:0,32 g/l).

Закључак. Дислипотеинемичке представљају један од најзначајнијих фактора ризика за појаву ИБС, нарочито код жена са сниженим нивоом естрогена. Примену примарне превенције која се односи на детекцију фактора ризика, треба започети после двадесете године живота. Особе са високим ризиком или дијагностикованом ИБС и липидним поремећајем треба третирати и одговарајућим лековима.

.....

Увод

Атеросклероза је хронични, прогресивни, инфламаторни процес, инициран ендотелном дисфункцијом, који доводи до иницијалног депоновања липопротеина и пролиферације глатких мишићних ћелија, а касније и до фиброзе која доводи до задебљања интима артерија и инсуфицијентне перфузије¹. Процес најчешће погађа аорту, периферне и артерије срца, мозга, бубрега и интестиналног тракта, што доводи до појаве карактеристичних манифестација на органу који измењена артерија иригира². Термин *arteriosclerosis* први је употребио *Lobstein* 1833. а 1904. *Marchand* уводи назив *atherosclerosis*. Назив потиче од грчких речи *athera* - каша и *skleros* - ригидност, односно отврдуће.

Атеросклероза је процес који се одвија кроз три етапе³:

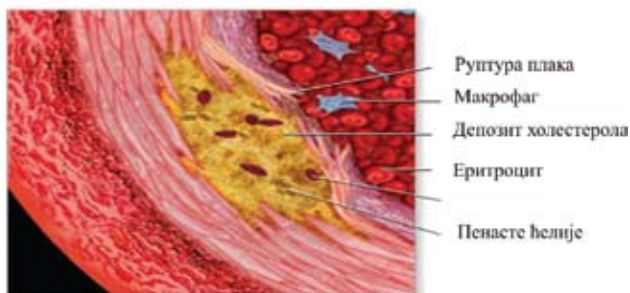
- *инкубациони* период који може да започне у феталном периоду живота и наставља се током детињства и младости;
- *латентни* период у коме постоје патолошке промене, али се симптоми не испољавају;
- *клинички* период који се карактерише израженим симптомима изазваним атеросклеротичним променама на коронарним и другим артеријама.

Узрок исхемијске болести срца (ИБС) код 90% оболелих је коронарна атеросклероза⁴. Промене најчешће захватају проксимални део леве предње силазне коронарне артерије, затим дисталне делове десне коронарне артерије, циркумфлексну грану леве коронарне артерије, а најређе главно стабло леве коронарне артерије, што је праћено најтежим клиничким манифестацијама⁵.

Редукција лумена коронарног крвног суда за мање од 75% није праћена субјективним тегобама, односно ради се о *асимптоматској* болести коронарних артерија, док израженије сужење доводи до *манифестног* облика исхемијске болести срца⁶.

Теорије настанка атеросклерозе

Раније схватана као дегенеративна болест, атеросклероза се данас у литератури описује све чешће као хронична, системска, инфламаторна болест у чијем развоју учествују хуморалне и целуларне имуне реакције. Поред више класичних хипотеза о њеном настанку, у последње време посебна пажња се поклања улози хомоцистеина, имунолошког и фибринолитичког система. *Атером* (слика 1) се карактерише појавом *атеромског језгра* богатог остацима макрофага и метаболисаним липопротеинима. Изнад језгра је *фиброзни прекривач* од раније задебљале интима, који садржи пенасте и глатке мишићне ћелије са/без липидних инклузија, лимфоците, плазма и маст-ћелије. На рубу липидног језгра налазе се бројни капилари, макрофази, лимфоцити и плазма ћелије. На том сегменту названом *раме*, најчешће долази до прскања атеросклеротичне плоче. Склоност ка руптури је израженија код атерома тање капсуле и оних са већим садржајем макрофага.



(Модификовано према¹¹ Libby P. Atherosclerosis is a Chronic Inflammatory Disease With LDL-C at a Core, J Inter Med. 2000; 247:349-58)

Слика 1. Попречни пресек зида артерије са атеромом

По *липидној теорији*, чији је творац *Rudolf Virchow*, основ стварања и развоја атеросклерозе представља повећанниволипида, нарочито *LDL (low density lipoprotein)* холестерола у плазми¹. Новија истраживања су показала да оксидативна модификација *LDL* холестерола (*oxLDL* холестерол) има већи атерогени потенцијал од нативног облика⁷. Поред липидних, и други физички, хемијски, токсични, инфламаторни и имунолошки чиниоци доводе до нарушавања интегритета ендотела и његове дисфункције, што се огледа у повећаној пропустљивости ендотела за *LDL* холестерол и циркулишуће макрофаге и моноците, повећаној адхезивности тромбоцита и пролиферацији ћелија ендотела⁸. Смањено је деловање ендотел-протективних чинилаца (*EDRF – endothelium derived relaxing factor* и простагландина *PGI₂*), а појачано вазоконстрикторних и пролиферативних фактора као што су ангиотензин 2, ендотелин 1, тромбоцитни фактор раста (*platelet derived growth factor – PDGF*), тромбоксан и други. Ћелије моноцитно-макрофагне лозе фагоцитују *LDL* холестерол у циркулацији или у самом зиду артеријског крвног суда и трансформишу се у пенасте ћелије које су основ стварања атерома.

Креатор *тромбогене* теорије, *Karl von Rokitansky*, први је указао да примарна промена настаје приликом контакта оштећеног колагена и тромбоцита стварајући подлогу за развој атеромске плоче⁹. Читав процес је назван *инкрустација*.

Реакција на оштећење истиче значај пролиферације глатке мускулатуре као одговора на тромбоцитне, ендотелне (*PDGF, EGF*) и друге факторе раста¹⁰. Овом хипотезом се објашњава *акцелерисани* тип атеросклерозе након дијагностичких и интервентних поступака на крвним судовима.

Савремени концепт развоја атеросклерозе указује на улогу *запаљења* као важног механизма у одржавању процеса оштећења и репарације, нарочито у настанку акутног коронарног догађаја¹¹. *С-реактивни* протеин (*CRP*) индукује атерогенезу тако што повећава

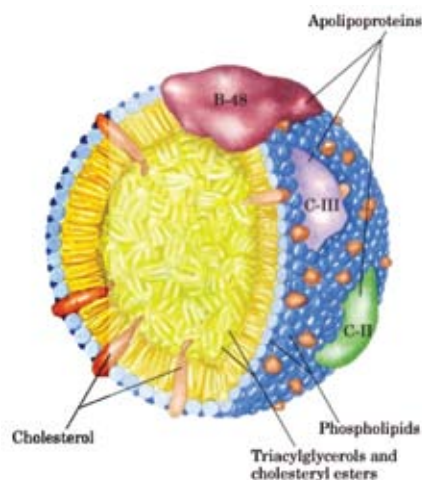
синтезу интерлеукина 6 и ендотелина 1 у моноцитима и ендотелним ћелијама, али и независно од тога, повећаном продукцијом *PAI 1*^{12,13,14}. Најчешћи покретачи имунолошких и инфламаторних процеса атеросклерозе су цитомегаловируси, *Herpes simplex virus, Helicobacter pylori* и *chlamidia pneumoniae*¹⁵. Постоји и мишљење да вирусне партикуле, својим мутагеним дејством, изазивају *моноклонску* пролиферацију глатких мишићних ћелија зида артерије¹⁶.

Док се класичне теорије атерогенезе заснивају на улози липопротеина и тромбоцита, новија истраживања указују на утицај *имунолошких* механизма и значај поремећаја метаболизма *хомоцистеина* и *фибринолитичког система* у развоју атеросклерозе.

Липопротеини

Липиди су важна енергетска и градивна једињења. Неки од њих, заједно са протеинима, чине најбитније структурне елементе ћелија и ћелијских органела, а други представљају прекурсоре за синтезу бројних активних једињења, као што су стероидни хормони и простагландини. Липиди се уносе храном, а поједини се могу и синтетисати у организму. Литар крви садржи 4-10g липида. Главне липидне фракције су *холестерол* (слободни и естерификовани), *триглицериди*, *фосфолипиди* и *масне киселине*. У циркулацији се липиди налазе упаковани у *липопротеинске* молекуле.

Липопротеини (слика 2) се састоје од централног липидног дела (*језгра*), у коме се налазе триглицериди и холестеролски естри, и *омотача* састављеног од одређених протеина (апопротеини), фосфолипиди и мале количине слободног холестерола¹⁷. Захваљујући том омотачу липиди се могу транспортовати путем крви. Атерогени потенцијал липопротеина обрнуто је сразмеран њиховој величини.



Слика 2. Липопротеинска честица

Апопротеини су полипептидни ланци са тројаком улогом у метаболизму липопотеина; обезбеђују транспорт (у води нерастворљивих) липида, кофактори су појединих ензима (*Apo A I* је активатор ензима лецитин-холестерол-ацил-трансфераза, *Apo C II* активира липопотеинску липазу) и имају способност везивања за специфичне рецепторе на ћелијским мембранама, што омогућава улазак липопотеинских честица у ћелије и њихов даљи катаболизам (ово се посебно односи на *Apo B 100*, *Apo E* и *Apo A I*). До данас је идентификовано 15 врста апопротеина груписаних у 8 класа: *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, *H* и *Apo(a)*. Концентрација апопротеина у одређеној липопотеинској честици је, за разлику од серумских липида који су знатно више под утицајем начина исхране и метаболичких фактора, под директном генском контролом. Локализација гена за већину апопротеина на хромозомима је одређена¹⁷. Концентрација апопротеина *B* је индикатор нивоа атерогених липопотеина: *VLDL*, *IDL*, *LDL Lp(a)* и код нормолипидемичних особа има предиктивни значај за атеросклерозу¹⁸.

У плазми је присутно више врста липопотеина. Њихова подела је начињена на основу покретљивости у електричном пољу, густине, односно специфичне тежине и састава протеинског дела.

На основу електрофорезне покретљивости¹⁹ липопотеини се деле на хиломикроне, пребета, бета и алфа липопотеине. Методом ултрацентрифугирања издвојени су:

- **хиломикрони**
- ***VLDL*** - липопотеини врло мале густине (*very low density lipoprotein*)
- ***IDL*** – интермеђијарни липопотеини (*intermedian density lipoprotein*)
- ***LDL*** – липопотеини мале густине (*low density lipoprotein*)
- ***HDL*** – липопотеини велике густине (*high density lipoprotein*)
- ***VHDL*** – липопотеини врло велике густине (*very high density lipoprotein*)

Највећи део липопотеина плазме чине *LDL* (50-60%), *HDL* (20-40%), а само 5-10% чине *VLDL* честице.

Хиломикрони су највеће липопотеинске честице дијаметра 1.000-4.000 Å. Синтешишу се у мукози танког црева и служе за транспорт егзогених триглицерида и холестерола, тако да се налазе само у ентерохепатичној циркулацији. Катаболишу се дејством ензима липопотеинска липаза.

VLDL липопотеини обезбеђују транспорт ендогених триглицерида синтетисаних у јетри. Величине су од 400 до 700 Å. Омотач се доминантно састоји од апопротеина *B*, уз мале количине апопротеина *E* и *C*. Због

релативно великих димензија ових честица сматра се да триглицериди своје атерогене ефекте остварују углавном активацијом Хагемановог фактора, односно унутрашњег пута коагулације.

IDL (LDL I) липопотеини представљају транзитorni облик између *VLDL* и *LDL* липопотеина. Због брзог трансформисања у *LDL* не могу се детектовати електрофорезом.

LDL (LDL II) липопотеини настају искључиво интраваскуларном разградњом *VLDL* липопотеина. Око 2/3 укупне количине холестерола налази се у саставу ове врсте липопотеина. Омотач садржи неестерификовани холестерол, фосфолипиде и *apo B 100*. Дијаметар ових партикула износи 225-275 Å. Идентификоване су четири субпопулације *LDL* честица. Фенотип *A* чине честице већих димензија (*LDL I* и *LDL II*), а фенотип *B* (*LDL III* и *LDL IV*) честице мањих димензија и снажнијег атерогеног потенцијала који се углавном повезује са оксидисаном формом *LDL*²⁰.

HDL честице су најмање (75-100 Å). Синтешишу се у јетри и танком цреву, а главни апопротеини су *apo A₁*, *A₂*, *C* и *E*. Антиатерогени ефекти ове хетерогене групе липопотеина заснивају се на одстрањивању холестерола из периферних ткива и његовом враћању у јетру, у чему се доминантно сматра *HDL₂* субфракција. Друга улога *HDL*-а састоји се у интраваскуларној хидролизацији хиломикрона и *VLDL* честица богатих триглицеридима. Сnižена вредност *HDL* холестерола и повишена триглицерида, заједно са инсулинском резистенцијом, интолеранцијом глукозе, хипертензијом и гојазношћу, повећавају ризик за појаву ИБС у оквиру метаболичког синдрома *X*^{21,22}.

LpX липопотеин се налази једино у серуму особа са холестазом.

Lp(a) је *LDL* честица за чији апопротеин *B-100* је дисулфидном везом везан специфични гликопротеин - апопротеин (*a*), који представља циновску измењену молекулу плазминогена без својства протеазе²³. Прве студије су показале да се, независно од других липопотеина, доминантно синтешише и секретује у јетри, мада се мањи део синтезе обавља и у тестисима и мозгу^{24,25,26}. Плазматске вредности *Lp(a)* релативно су константне због генетске детерминисаности и рефрактарне су на дијету и конвенционалне хиполипемике; *Lp(a)* се сматра за најатерогенији липопотеин који представља спону између процеса атерогенезе и тромбогенезе^{27,28}.

Хиперлипипотеинемиче

Хиперлипипотеинемиче (*HLP*) су чести метаболички поремећаји, било као примарни или секундарни, у оквиру других обољења²⁹. Сматра се да одрасла особа има липидни поремећај уколико 14 часова након последњег

оброка, при уобичајеној исхрани, има триглицериде изнад $2,2 \text{ mmol/l}$ или укупни холестерол изнад $6,2 \text{ mmol/l}$ ³⁰. Поред нивоа *LDL*-а на који су многа истраживања указала, новије студије у први план истичу значај и улогу *Lp(a)* и *apo B-100* као индикатора концентрације *LDL* холестерола^{31,32,33,34}.

Данас се у клиничкој пракси углавном користи модификована Фридриксонова (*Fredrickson*) класификација хиперлипопротеинемиија (табела 1).

Табела 1. Класификација хиперлипопротеинемиија по Фридриксону

Тип	%	Повишени <i>Lp</i>	Повишени липиди	Фридрикерски тест
1	< 1	Хиломикрони	триглицериди	чеп, бистар серум
2а	10 - 15	<i>LDL</i>	холестерол	без чепа, бистар
2б	15 - 20	<i>LDL, VLDL</i>	холестерол, триглицериди	замућен
3	2 - 4	<i>IDL</i> , остаци хиломикрона	триглицериди, холестерол	замућен
4	50 - 70	<i>VLDL</i>	триглицериди	млечан
5	<5	<i>VLDL</i> , хиломикрони	триглицериди, холестерол	чеп, млечан серум

Тип 1 - егзогена хипертриглицеридемија, породична хиперхиломикронемиија
 Тип 2а - есенцијална или породична хиперхолестеролемија
 Тип 3 - дисбета-липопротеинемиија,
 Тип 4 - породична хиперлипидемија, ендодена хипертриглицеридемија
 Тип 5 - хиломикронемиија, мешовита, егзогена или ендодена хипертриглицеридемија

Најчешћи узроци настанка секундарних хиперлипопротеинемиија су неправилна исхрана, трудноћа, гојазност, алкохолизам, шећерна болест, хипотиреоза, нефротски синдром, болести јетре, системски лупус, *anorexia nervosa* и различити лекови³⁰.

Нормолипидемијске дислипидотеинемиије су стања код којих је нарушен нормалан садржај и однос појединих липидних фракција у серуму. Могу бити генетски детерминисане или се јавити под дејством егзогенних фактора (пушење, физичка неактивност, гојазност, лекови). Имају изражено атерогено деловање. Биохемијским анализама се могу наћи снижен ниво холестерола у целокупном *HDL* или *HDL*₂ субфракцији, повишен ниво холестерола у *LDL* честицама, повишен ниво *Lp(a)* или измене у апопротеинима – снижен *Apo A I*, повишен *Apo B* или *LDL*, изоморфни *Apo E*.

Лечење хиперлипопротеинемиија

Хиперлипопротеинемиије су потенцијално превентивна стања. Интервенцијом у области стила живота кроз одговарајући калоријски унос и структуру намирница, редукацију телесне масе и конзумирања алкохола и цигарета, повећањем физичке активности,

уз лечење болести које доводе до секундарних хиперлипопротеинемиија и примену хиполипемичних лекова, може се остварити регресија атероматозних промена и спречити појава озбиљних поремећаја здравља. Сматра се да снижавање укупног холестерола за 1% смањује број коронарних догађаја за 2-3%.

Мере хигијенско-дијететског режима треба да се спроводе код свих особа са хиперлипопротеинемиијом. Подразумевају редукацију уноса анималних масти на мање од 30% укупних енергетских потреба, уз максимални дневни унос до 300 mg холестерола³⁶. Уколико се оваквим третманом не постигну задовољавајући резултати, у другој фази редукација сатурисаних масти износи до 7%, а холестерола до 200 mg ³⁷. Исхрана треба да буде богата воћем, поврћем, намирницама богатим незасићеним масним киселинама (морска риба, маслиново уље), флавоноидима (црно вино) и антиоксидансима (витамини *A, C*, каротеноиди). Препоручује се редукација телесне тежине до оптималног нивоа, програмиране контролисане вежбе код гојазних и регуларна физичка активност код нормално ухрањених особа. Уколико се свим овим мерама не остваре жељени резултати током три до шест месеци, примењују се и медикаменти - инхибитори *HMG-CoA* редуктазе - статини, јонски измењивачи, инхибитори апсорпције холестерола, деривати фибричне киселине - фибрати и никотинска киселина.

Исхемијска болест срца код жена

Кардиоваскуларне болести (КВБ) спадају у водеће узроке морбидитета, а тиме и инвалидности, радног апстиненцијализма, превременог и укупног морталитета у већини високо и средње развијених и у нашој земљи, тако да представљају значајан не само медицински, већ и социјално-економски проблем. Њихово учешће у укупном морталитету у развијеним европским земљама износи између 33 и 52%³⁸. Инциденција КВБ је знатно нижа у земљама нижег стандарда живота и оним у којима се традиционално исхрана заснива на риби, маслиновом уљу и поврћу. *Исхемијска болест срца* је водећи узрок смрти код мушкараца старијих од 35 и жена старијих од 45 година. Полови су у структури укупног кардиоваскуларног морталитета приближно подједнако заступљени, али је око 80% оболелих млађих од 55 година мушког пола. Готово $\frac{3}{4}$ оболелих живи у урбаним срединама³⁹. У последње три деценије инциденција ових болести у многим развијеним земљама бележи пад од 1-6%, а морталитет од 1,5% годишње захваљујући примени превентивних мера, док је у источноевропским и нашој земљи регистрован стални тренд пораста⁴⁰.

Жене и мушкарци деле сличне главне факторе ризика за развој исхемијске болести срца, иако досадашња истраживања показују да су жене на нешто

нижем апсолутном ризику^{41,42}. У *непромењиве*, односно непревентивне факторе ризика спадају старење, мушки пол и генетска предиспозиција. У *промењиве*, односно потенцијално-превентивне⁴³ факторе ризика спадају хипертензија, пушење цигарета, дислиппротеинемичке, дијабетес мелитус, гојазност, физичка неактивност и А-тип личности.

Мада су стандардизоване стопе морталитета од кардиоваскуларних болести просечно два до три пута ниже код припадница слабијег пола, ИБС представља значајан медицински проблем код жена како због своје учесталости, тако и због чешће појаве прогностички неповољнијих облика болести и компликација након акутног инфаркта миокарда и хируршке терапије⁴⁴. У добу до 60 година, мушкарци два пута чешће оболевају од коронарне болести, а у осмој деценији живота полови су подједнако угрожени. Укупно гледано, инциденција кардиоваскуларних болести је једнака код мушкараца одређене старости и 10 година старијих жена, што указује на одређену "поштеђеност" жена у погледу појаве ових болести, због чега истраживање заступљености одређених фактора ризика код женске популације може допринети расветљавању дилеме да ли су разлике између жена и мушкараца претежно засноване на несумњивим биолошким разликама или могу потицати и од деловања других морбогенних фактора⁴⁵.

Савремени подаци показују да хируршка или превремена менопауза може бити удружена с повећаним ризиком од КВБ^{43,46}. Мања учесталост ИБС код жена у репродуктивном периоду него код мушкараца исте старости, приписује се протективном дејству које естрогени остварују на више начина:

1. *ефекти на концентрацију липопротеина*⁴⁵:
 - повећавају *HDL* и *apo A*;
 - снижавају *LDL*, *apo B* и *Lp(a)*;
2. *васкуларни ефекти*:
 - повећавају протоком узроковану вазодилатацију, ослобађање азот-монооксида (*NO*) из ендотелних ћелија, продукцију простаглиндиана и унос калијума⁴⁶;
 - смањују ослобађање *EDCF* (*endothelium derived constrictid factor*) и вазоконстрикцију узроковану ангиотензином II;
3. *остали ефекти*:
 - повећавају сензитивност ћелија на инсулин и ниво *TPA*;
 - смањују вискозност плазме, ниво фибриногена, хомоцистеина и *PAI₁*, што су веома контроверзни ефекти⁴⁷;
 - инхибирају пролиферацију и миграцију васкуларних глатких мишићних ћелија, агрегацију тромбоцита и експресију адхезионих молекула за инфламаторне ћелије;

- антиоксидативно дејство;
- антагонистички ефекат на калцијумове канале⁴⁸;
- стимулишу ангиогенезу.

Резултати Фрамингамске (*Framingham*) студије из 1989. показали су да хормонска супституциона терапија естрогена (ХСТ) редукује појаву кардиоваскуларних болести код жена старости између 40 и 59 година. *Jenner* је, испитивањем 1.394 здравих жена и 1.284 здравих мушкараца, установио постојање обрнуте корелације између нивоа *Lp(a)* и триглицерида код оба пола, док је ниво *Lp(a)* био за 8% већи код постменопаузних жена у односу на млађе⁴⁹; *BMI*, конзумирање алкохола и цигарета, примена антидијабетика и антихипертензива нису имали утицај на ниво *Lp(a)*. *Espeland*⁵⁰ је показао да ХСТ снижава ниво *Lp(a)* за 25%, уз тесну позитивну везу са концентрацијом *LDL* и укупног холестерола и *apo-B*, а умерено негативну везу са *HDL₃* и *HDLc* и постојање позитивне несигнификантне везе са фибриногеном. Вредности *Lp(a)* су просечно за 34-36% више код женских особа са ИБС него код здравих жена млађих од 65 година.

Акутни коронарни синдром се чешће јавља код млађих жена код којих је исхемијска болест срца углавном последица мањих сужења и суперфицијалне ерозије плака, док код старијих жена доминира стабилна ангина пекторис узрокована опсежнијом редукцијом лумена⁵¹.

Интервентне студије примене хормонске супституционе терапије (ХСТ) код жена у постменопаузи показале су смањење ендотелне дисфункције као и позитиван утицај на липидни статус, док дугорочна плацебо контролисана *HERS* студија није доказала смањење кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код жена на ХСТ⁵². У току прве две године примене терапије регистровано је више тромбоемболијских компликација, док се касније показивао позитиван ефекат у превенцији коронарних догађаја. У *HERS II* студији у праћењу од 5,2 год. позитиван ефекат превенције се изгубио. Ефекти супституционе терапије на липидни статус, вредности крвног притиска и функцију леве коморе су бољи код жена непушача него пушача^{53,54}.

Циљ рада

Савремена сазнања показују да од исхемијске болести срца све више оболевају особе женског пола средњег и млађег доба. Због тога је од посебног значаја за испитивање категорија пременопаузних жена код којих детекција потенцијално променљивих фактора ризика може имати изузетан значај у превенцији, а тиме и редукцији морбидитета и морталитета од ове болести.

Како се поремећајима метаболизма и серумске концентрације липида придаје доминантан значај у етиопатогенези коронарне болести код оба пола, циљ ове студије је:

- испитивање липидног статуса код жена са ИБС;
- утврђивање типова дислипипропротеинемја код наведених испитаника;
- утврђивање значаја дислипипропротеинемја код жена са ИБС, са посебним освртом на њихов хормонски статус;
- сагледавање значаја дислипипропротеинемја у корелацији са осталим факторима ризика у појави и патогенези ИБС;
- сагледавање могућности превентивног деловања на дислипипропротеинемје и појаву ИБС код испитиване популације.
- испитивање ефекта примене медицинских интервенција на клиничке и биохемијске параметре.

Хипотеза

Очекивани најзначајнији предиктори развоја исхемијске болести срца код пременопаузних жена су *повишене* вредности укупног и *LDL* холестерола, *Lp(a)* и апопротеина *B*, као и *снижене* вредности апопротеина *A*, *HDL* холестерола и естрогена у серуму. Очекује се да се атерогени потенцијал ових агенаса повећава у присуству других фактора ризика за појаву болести, а нарочито у присуству повишеног крвног притиска, шећерне болести и пушења.

Метод

Спроведена је проспективна студија која је обухватала особе женског пола са било којим обликом исхемијске болести срца (стабилна ангина пекторис, нестабилна ангина пекторис, акутни инфаркт миокарда, стање после прележаног инфаркта миокарда). Анализом је обухваћено по 25 пре и постменопаузних болесница које су се сукцесивно јавиле Кардиолошком одсеку Интерног одељења и Здравственој станици Дијагностичког центра Здравственог центра Крушевац од тренутка опорчињања студије.

Испитанице су подвргнуте испитивањима према упитнику, посебно дизајнираном за ову прилику. Од анамнестичких података регистровани су старост, менопаузни статус и трајање менопаузе, место боравка, школска спрема и занимање, као и постојање коронарне болести код најближих рођака. Као пременопаузне су категорисане све болеснице код којих је од последње

менструације прошло мање од 6 месеци. Од података из личне анамнезе регистровани су врста коронарне болести, постојање, врста и трајање артеријске хипертензије и шећерне болести, као и пушење, тип личности и физичка активност. Ангинозне тегобе разврстане су у складу са *CCS* класификацијом (табела 2).

Табела 2. Функционална класификација ангине пекторис према *CCS*

CCS класификација ангине пекторис	
Класа 1	Обична физичка активност не изазива ангинозни бол који се јавља током напорног, брзог или продуженог физичког рада
Класа 2	Лако умањена физичка активност, тако да се бол јавља при брзом ходу, пењању уз степенице, после оброка или за време емоционалног стреса
Класа 3	Изражено умањена физичка активност - бол при шетњи по равном до 100 m или пењању нормалним начином до првог спрата
Класа 4	неспособност да се обави и најмања физичка активност без тегоба које се могу јавити и у мировању

У погледу конзумирања цигарета испитанице су подељене у непушаче, активне, пасивне и бивше пушаче, а оболеле од шећерне болести на латентне (лабораторијске), дијабетес тип 1 и тип 2. Категорије коришћене за процену типа личности и физичке активности приказане су на табели 3.

Табела 3. Психолошки тип личности и физичка активност испитаница

Психолошки тип личности по Фридману и Росенману	
A₁	хиперактиван, динамичан, агресиван, такмичар, у сталној оскудици времена
A₂	анксиозан, интровертан, незадовољан собом и околином, склон депресији
B	успешан у конфронтирању са стресом, избалансиран
Физичка активност	
1	седентарни тип, минимална физичка активност
2	редовне шетње, блага физичка активност
3	рекреативац, умерена физичка активност
4	активни спортиста, интензивна физичка активност

Све болеснице су подвргнуте стандардним клиничким прегледима, који су подразумевали мерење артеријског крвног притиска и одређивање телесне масе и висине. Од допунских дијагностичких процедура, код

свих испитаница примењен је електрокардиографски преглед, код велике већине ехокардиографски преглед и ергометријски тест, док је половина болесница подвргнута и коронарографији. Степен ухрањености испитаница је процењиван на основу *BMI* (*Body mass index*), који је одређиван на основу формуле: *телесна маса (изражена у килограмима)/телесна висина (изражена у метрима на квадрат)*. Категорије *BMI* приказане су на табели 4.

Табела 4. – Процена степена ухрањености испитаница

<i>BMI</i> (kg/m ²)	
< 20,00	потхрањеност
20,00 - 24,99	нормална ухрањеност
25,00 - 29,99	прекомерна тежина
30,00 и више	гојазност

Потребна биохемијска испитивања обављена су у лабораторијама Здравственог центра Крушевац и Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду.

Код свих пацијенткиња одређен је липидни профил (укупни, *HDL*, *LDL* и *VLDL* холестерол, триглицериди, *Lp(a)*, *apo A* и *apo B*), као и други биохемијски параметри од значаја за развој коронарне болести (гликемија, фибриноген, естроген и *PAI-1*). Липидни статус је одређиван из узорака узетих у јутарњим сатима, најмање 14 часова након последњег оброка. На основу добијених вредности израчунати су *Индекс атеросклерозе* (као количник *LDL* и *HDL* холестерола) и *Фактор коронарног ризика* (количник укупног и *HDL* холестерола). Код пременопаузних испитаница ниво естрогена је одређиван приближно на средини фоликуларне фазе циклуса.

Концентрације глукозе, укупног и *HDL* холестерола и триглицерида одређиване су ензим-колориметријским методом *GOD-PAP*. Концентрације липопотеина *Lp(a)*, апопротеина *A* и *B* и естрогена одређиване су имунохемијским методом, а фибриногена фотометријски. Активност *PAI-1* у плазми одређивана је *Berichrom PAI* хромогеним квантитативним тестом *Behring Diagnostice*. Референтне вредности свих анализираних биохемијских параметара (за липидне параметре по препоруци Националног водича за превенцију КВБ) приказане су на табели 5.

Табела 5. Референтне вредности анализираних биохемијских параметара

<i>Параметар</i>	Гликемија	Фибриноген	<i>Apo A</i>	<i>Apo B</i>	<i>Apo B/A</i>	<i>PAI</i>
јединица	mmol/l	g/l	g/l	g/l	g/l	g/l
низак	< 3,88	≤ 1,99	≤ 1,499	≤ 0,599	≤ 0,299	-
нормалан	3,89-5,83	2,0- 4,0	1,5-2,200	0,6-1,500	0,3-0,900	≤ 3,5
повишен	≥ 5,84	≥ 4,1	> 2,200	> 1,500	> 0,900	> 3,5
параметар	холестерол	триглицериди	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>VLDL</i>	<i>Lp(a)</i>
јединица	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	g/l
нормалан	< 5,20	≤ 1,70	> 1,50	≤ 3,50	≤ 0,814	≤ 0,250
умерен ризик	5,20-6,19	1,71-2,29	1,0-1,50	3,51-4,10	0,815-1,09	0,251-0,5
висок ризик	≥ 6,20	≥ 2,3	< 1,0	≥ 4,10	≥ 1,1	> 0,5
параметар	естроген (pg/ml)				индекс атеросклерозе	фактор коронарног ризика
	пременопаузне		постменопаузне			
низак	< 30,0		< 15,0			
нормалан	30,0-120,0		15,0-60,0		≤ 3,000	≤ 5,000
повишен	> 120,0		> 60,0		> 3,000	> 5,000

Свим испитаницама саветоване су дијететске мере. Код пацијенткиња са дислипотеинемичким категорије високог ризика, саветована је и хиполипемична терапија адекватна врсти метаболичког поремећаја. Контролни преглед, који је обухватао исте клиничке и биохемијске параметре, обављен је након 6 месеци праћења.

Сви параметри су процењивани у односу на врсту медицинске интервенције, прво у категоријама испитаница на дијети, односно на дијети и хиполипемичким, а затим су обе групе подељене у две подгрупе у односу на менопаузни статус испитаница.

Статистичка обрада

Добијени резултати су груписани и обрађени коришћењем савремене статистичке методологије. Процена значајности разлике непараметарских варијабли вршена је применом теста Колмогорова и Смирнова, а параметарских Студентовим *t*-тестом. Граничне вредности *t*-теста за степен слободе 48 и теста Колмогорова и Смирнова за 50 испитаника, приказане су на табели 6.

Табела 6. Граничне вредности примењених статистичких тестова

Назив теста	Карактеристика		Граничне вредности		
	ознака	број	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
Студентов	<i>t</i>	n = 50	2,013	2,688	3,515
Колмогорова и Смирнова	D	n = 50	0,38	0,46	0,55

Резултати

Резултати истраживања су груписани, статистички обрађени и приказани на табелама. Ради једноставнијег приказивања и интерпретације, груписани су у четири сегмента:

- Демографски подаци
- Клинички параметри испитаница на почетку студије
- Биохемијски параметри на почетку студије
- Утицај врсте интервенције на анализирани параметре

За све анализирани параметре испитана је дистрибуција у односу на менопаузни статус болесница. Такође је анализирана и њихова међусобна корелација. У раду су приказане само оне са достигнутом статистичком значајношћу.

Демографски подаци

Од демографских параметара анализирани су старост, занимање, школска спрема и место боравка испитаница. Ни за један од њих, са изузетком старости, није нађена статистички значајна разлика у односу на менопаузни статус испитаница. Структура демографских параметара приказана је на табели 7.

Табела 7. Демографски параметри

Менопауза параметар	пре		пост		укупно		Статистичка значајност	
	број	%	број	%	број	%	<i>T</i>	<i>p</i>
старост (година)								
40 – 49	18	72	2	8	20	40	6,92	<0,001
50 – 59	7	28	14	56	21	42		
60 и више	0		9	36	9	18		
интервал	40 – 55		47 – 72		40 – 72			
аритм. сред.	48		58		51			
CD	3,43		6,32		4,87			
занимање								
произв. радник	2	8	1	4	3	6	0,320	>0,05
админ. радник	15	60	8	32	23	46		
пензионер	5	20	9	36	14	28		
домаћица	3	12	7	28	10	20		
школска спрема								
непотпуна	1	4	2	8	3	6	0,200	>0,05
основна	3	12	7	28	10	20		
средња	14	56	10	40	24	48		
виша	3	12	1	4	4	8		
висока	4	16	5	20	9	18		
место боравка								
град	24	96	21	84	45	90	0,120	>0,05
село	1	4	4	16	5	10		
укупно	25	100	25	100	50	100		

Већина (72%) пременопаузних испитаница биле су житељи пете, а постменопаузних шесте и седме (56-36%) деценије, тако да је просечна старост пременопаузних болесница 48, а постменопаузних 58 година. Више од половине (60%) пременопаузних испитаница се бави непроизводном делатношћу, које су код постменопаузних заступљене приближно подједнако са домаћицама и пензионеркама. Приближно половина (48%) испитаница има средњу школу, а млађе су нешто вишег нивоа образовања. Велика већина (90%) испитаница из обе групе живи у граду.

Клинички параметри испитаница на почетку студије

Од клиничких параметара у првој фази истраживања одређени су клинички облик коронарне болести и *CCS* категорија, тип личности, степен ухрањености, ниво физичке активности, пушачки статус, постојање коронарне болести код најближих рођака, присуство хипертензије, дијабетеса и хипертрофије леве коморе. Ни за један од параметара из ове групе није установљена статистички значајна разлика у односу на менопаузни статус испитаница.

Табела 8. Одлике исхемијске болести срца испитаница

Менопауза параметар	пре		пост		укупно		Статистичка значајност	
	број	%	број	%	број	%	D	p
клинички облик ИБС								
стабилна АП	10	40	14	56	24	48	0,160	>0,05
нестабилна АП	4	16	3	12	7	14		
инфаркт	11	44	8	32	19	38		
ССС категорија								
0	2	8	4	16	6	12	0,120	>0,05
1	15	60	10	40	25	50		
2	4	16	8	32	12	24		
3	2	8	2	8	4	8		
4	2	8	1	4	3	6		
укупно	25	100	25	100	50	100		

Код готово половине испитаница, нешто чешће код постменопаузних (56% : 40%) радило се о стабилној ангини пекторис, а код трећине о стању после прележаног акутног инфаркта миокарда. Код половине испитаница болест је била праћена појавом болова у напору, без умањења нормалних активности, док се код сваке десете радило о асимптоматској болести.

Табела 9. Коморбидитет испитаница

Менопауза параметар	пре		пост		укупно		Статистичка значајност	
	број	%	број	%	број	%	D	p
артеријска хипертензија								
одсутна	11	44	7	28	18	36	0,160	>0,05
блага	9	36	12	48	21	42		
умерена	3	12	5	20	8	16		
тешка	2	8	1	4	3	6		
трајање (год.)	10,14		10,11		10,13			
дијабетес мелитус (ДМ)								
одсутан	18	72	15	60	33	66	0,129	>0,05
ДМ тип 2	3	12	6	24	9	18		
ДМ тип 1	2	8	2	8	4	8		
латентни	2	8	2	8	4	8		
трајање (год.)	9,5		5,8		7,2			
хипертрофија леве коморе								
присутна	5	20	2	8	7	14	0,019	>0,05
одсутна	20	80	23	92	43	86		
укупно	25	100	25	100	50	100		

Хипертензивна болест је присутна код око 2/3 испитаница, нешто чешће (72%:56%) код постменопаузних, док у погледу њеног трајања нема разлика. Поремећај метаболизма глукозе установљен је код сваке треће испитанице. Дијабетес тип 2 је двоструко чешћи код постменопаузних (24%:12%), а болест дуже траје код пременопаузних (9,5:5,8 година) испитаница. Хипертрофија леве коморе је дијагностикована код 14% испитаница, несигнификантно чешће (20% : 8%) код млађих.

Табела 10. Учесталост других клиничких фактори ризика код испитаница

Менопауза параметар	пре		пост		укупно		Статистичка значајност	
	број	%	број	%	број	%	D	p
присуство КВБ код рођака								
брат – сестра	1	4	4	16	5	10	0,160	>0,05
родитељ	9	36	11	44	20	40		
више њих	10	40	5	20	15	30		
нико	5	20	5	20	10	20		
психолошки тип личности								
A ₁	8	32	7	28	15	30	0,080	>0,05
A ₂	10	40	13	48	23	46		
B	7	28	5	20	12	24		
степен ухрањености (ВМИ кг/м ³)								
20 – 24,99	9	36	5	20	14	28	0,81	>0,05
25 – 29,99	5	20	15	60	20	40		
30 и више	11	44	5	20	16	32		
интервал	20,59 – 40,3		21,75 – 35,96		20,59 – 40,3			
аритм. средина	28,19		27,54		27,86			
CD	4,90		3,10		4,00			
пушење цигарета								
никада	10	40	7	28	17	34	0,120	>0,05
бивши пушач	6	24	10	40	16	32		
пасивни пушач	2	8	2	8	4	8		
активни пушач	7	28	6	24	13	26		
физичка активност								
седентарни стил	9	36	7	28	16	32	0,080	>0,05
шетње	10	40	13	42	23	46		
рекреативна	6	24	5	20	11	22		
спортисти	0	0	0	0	0	0		
укупно	25	100	25	100	50	100		

Кардиоваскуларне болести су одсутне у породици сваке пете испитанице, без разлика између испитиваних добних категорија. Већи број оболелих чланова породице двоструко чешће имају пременопаузне испитанице (40:20%). Око 3/4 испитаница припада А типу личности, без значајнијих разлика у односу на њихов менопаузни статус. Трећина испитаница спада у категорију гојазних, где је двоструко више пременопаузних (44:20%). Четвртина испитаница су активни пушачи, док по трећина спада у категорију бивших (где доминирају постменопаузне – 40:24%) и непушача, где већину (40:28%) чине пременопаузне особе. Око половине испитаница упражњава свакодневне шетње, трећина спада у седентарни тип, док активних спортиста у анкетираној групи није било.

Биохемијски параметри на почетку студије

Од биохемијских параметара одређени су нивои гликемије, укупног, LDL, VLDL и HDL холестерола, Lp(a), апопротеина А и В, фибриногена, PAI I и естрогена. Значај ових параметара процењиван је на основу апсолутних вредности и у корелацији са другим испитиваним факторима. Ни за један од параметара из ове групе није установљена статистички значајна разлика у односу на менопаузни статус испитаница.

Табела 11. Биохемијски параметри испитаница на почетку студије

Менопауза параметар	ниво	пре		пост		укупно		Статистичка значајност	
		број	%	број	%	број	%	T	p
гликемија (mmol/l)	> 5,83	10	40	9	36	19	38	1,51	>0,05
	просечно	6,15		6,5		6,32			
укупни холестерол (mmol/l)	> 5,20	13	42	16	64	29	58	1,51	>0,05
	просечно	6,53		7,13		6,79			
триглицериди (mmol/l)	> 1,70	7	28	8	32	15	30	1,17	>0,05
	просечно	1,96		2,26		2,11			
HDL холестерол (mmol/l)	< 1,00	4	16	1	4	5	10	1,57	>0,05
	просечно	1,14		1,28		1,21			
LDL холестерол (mmol/l)	> 3,50	15	60	19	76	34	68	1,12	>0,05
	просечно	4,52		4,91		4,72			
VLDL холестерол (mmol/l)	> 0,815	13	52	12	48	25	50	1,08	>0,05
	просечно	0,89		1,08		0,99			
апопротеин A (g/l)	≤ 1,500	5	20	6	24	11	22	0,47	>0,05
	просечно	1,725		1,595		1,216			
апопротеин B (g/l)	> 1,50	5	20	7	28	12	24	1,41	>0,05
	просечно	1,25		1,37		1,32			
Lp(a) (g/l)	> 0,250	5	20	7	28	12	24	1,44	>0,05
	просечно	0,141		0,227		0,184			
фибриноген (g/l)	> 4,00	4	16	3	12	7	14	0,10	>0,05
	просечно	3,32		3,34		3,34			
PAI 1 (g/l)	> 3,500	13	52	14	56	27	54	0,22	>0,05
	просечно	3,32		3,34		3,34			
естроген (pg/ml)	сnižен	10	40	12	48	22	44	2,60	>0,05
	просечно	39,42		23,5		31,46			
укупно		25	100	25	100	50	100		

Патолошке концентрације гликемије нађене су у серуму код 38%, укупног холестерола код 90%, триглицерида код 48%, HDL холестерола код 10%, LDL холестерола код 84%, VLDL холестерола код 50%, апопротеина A код 22%, апопротеина B и Lp(a) код 24%, фибриногена код 14%, PAI 1 код 54%, а естрогена (испод 30 pg/ml за пременопаузне, односно испод 15 pg/ml за постменопаузне) код 44% испитаница, с тим да се просечне вредности пременопаузних налазе близу доње границе референтних. Липидни профил постменопаузних испитаница је нешто неповољнији.

Табела 12. Заступљеност дислиппротеинија код испитаница

Тип DLP	пременопаузне		постменопаузне		укупно	
	број	%	број	%	број	%
одсутна	10	40	5	20	15	30
2a	3	12	4	16	7	14
2b	1	4	2	8	3	6
4	3	12	3	12	6	12
секундарне	8	32	9	36	17	34
укупно	25	100	25	100	50	100

Неки од облика дислиппротеинија установљен је код 70% испитаница. Мада је млађих особа са нормалним липидним статусом двоструко више, разлика није сигнификантна ($D=0,240$; $p>0,05$). Код обе групе најчешће се радило о секундарним или 2a типу примарне дислиппротеиније.

Табела 13. Врста терапијске интервенције

менопауза терапија	пре		пост		укупно	
	број	%	број	%	број	%
фибрати	4	16	4	16	8	16
статини	6	24	8	32	14	28
дијета	15	60	13	52	28	56
укупно	25	100	25	100	50	100

Специфични хиполипемични агенси су примењени код нешто мање од половине испитаница, приближно подједнако у обе групе ($D=0,240$; $p>0,05$). Од третираних, око 2/3 испитаница је користило статине, а остале фибрате.

Табела 14. Ефекти терапијске интервенције

Терапија мерење	Дијета				Хиполипемични			
	прво	друго	T	p	прво	друго	T	p
BMI (kg/m ²)	27,21	27,24	0,16	>0,05	28,87	28,62	0,99	>0,05
TAs (mmHg)	143,46	140,77	0,64	>0,05	131,04	127,08	1,13	>0,05
TAd (mmHg)	86,35	85,96	0,15	>0,05	81,88	79,79	0,81	>0,05
триглицериди (mmol/l)	1,65	1,80	0,95	>0,05	2,86	2,35	1,52	>0,05
холестерол (mmol/l)	6,10	6,57	1,94	>0,05	7,58	6,27	6,42	<0,001
HDL хол. (mmol/l)	1,27	1,23	0,69	>0,05	1,16	1,15	0,04	>0,05
LDL хол. (mmol/l)	4,07	4,53	2,29	<0,05	5,43	4,10	6,84	<0,001
VLDL хол. (mmol/l)	0,75	0,82	1,05	>0,05	1,24	1,07	1,48	>0,05
апопротеин A (g/l)	1,83	1,80	0,32	>0,05	1,68	1,71	0,33	>0,05
апопротеин B (g/l)	1,11	1,23	2,88	<0,01	1,52	1,29	5,05	<0,001
Lp(a) (g/l)	0,14	0,14	0,43	>0,05	0,24	0,32	2,50	<0,05
фибриноген (g/l)	3,23	3,85	3,27	<0,01	3,43	3,61	1,16	>0,05
PAI 1 (g/l)	3,44	3,36	0,24	>0,05	4,06	3,62	1,06	>0,05
Индекс атероскл.	3,38	3,81	1,98	>0,05	5,00	3,78	3,58	<0,01
Фактор коронарног ризика	5,02	5,51	1,81	>0,05	7,00	5,80	2,44	<0,05
Индекс apoB/apoA	0,62	0,68	2,28	<0,05	0,93	0,77	4,10	<0,001
ССS категорија			2,00	>0,05		3,00		>0,05

Ниједан од примењених облика лечења није остварио сигнификантан утицај на висину крвног притиска, степен ухрањености и нивое триглицерида, HDL и VLDL холестерола, апопротеина A и PAI-1 испитаница. Код испитаница на дијети дошло је до сигнификантног пораста концентрације LDL холестерола, апопротеина B и фибриногена. Примена хиполипемика довела је до сигнификантног снижења концентрација укупног и LDL холестерола и апопротеина B, што је довело и до смањења вредности статистичких индикатора коронарног ризика, али и до пораста нивоа Lp(a). Мада позитиван тренд постоји, ниједна од примењених терапијских опција није довела до значајне промене у категорији коронарне болести испитаница.

Дискусија

Кардиоваскуларне болести, међу којима због ризика које са собом носи посебно место заузима исхемијска болест срца, спадају у најзначајније болести код оба пола. Раније углавном везиване за мушкарце, у последњих педесетак година показују изразити тренд раста у женској популацији. Узроци ове појаве су бројни, а вероватно највећи значај има повећана експозиција жена факторима ризика за њену појаву, као последице промена које је савремени стил живота донео.

У овој студији испитана је заступљеност већег броја клиничких и биохемијских фактора ризика у групи од по 25 пре и постменопаузних жена са исхемијском болешћу срца, њихови међусобни односи и промене које су настале након медицинске интервенције.

Од *опитних параметара* анализирани су старост, занимање, школска спрема и место боравка испитаница. Са урбаног подручја потиче чак 90% испитаница, што је нешто већа учесталост од оне коју наводе Остојић³⁸ и други истраживачи. Ово је вероватно последица експозиције већем броју фактора ризика, пре свега из домена стила живота и штетних навика градског становништва.

Од *клиничких параметара* анализирани су врста исхемијске болести испитаница, постојање кардиоваскуларних болести код најближих рођака као индикатора генетске оптерећености, *ССS* категорија, присуство дијабетес мелитуса, хипертрофије леве коморе, артеријске хипертензије, степен ухрањености, заступљеност пушења цигарета, тип личности и физичка активност. Чешћа појава систолног артеријског притиска (*sAP*) код старијих испитаница (56:40%) може се објаснити већом учесталошћу атерогених форми хиперлипотеинемиија и дужом експозицијом атерогеним агенсима. Код особа млађег доба доминира акутни коронарни синдром за чији је настанак углавном одговорна дестабилизација најчешће малих плакова проузрокована инфламаторним агенсима, вазоспазмом, физичким или менталним стресом. Присуство кардиоваскуларних болести код више чланова породице је двоструко чешће (40:20%) запажено код пременопаузних испитаница, што истиче значај утицаја наслеђа на бржи развој атеросклерозе и рану појаву коронарне болести.

Код сваке десете испитанице радило се о асимптоматској болести, која је дијагностикована током рутинских медицинских прегледа или активним испитивањем особа под повишеним ризиком. Половина особа из ове групе болује од дијабетес мелитуса, када је одсуство симптома најчешће последица дијабетесне неуропатије. Иначе, од дијабетеса болује свака трећа (34%) испитаница.

Хипертрофија леве коморе је дијагностикована код свега 14% испитаница, али знатно чешће (20%:8%) у

млађој групи, где се може сматрати за значајан фактор ризика (уз дијабетес, дислипидемије и пушење), који елиминише протективно дејство естрогена, о чему реферише и Канел (*Kannel*)⁴¹. Артеријска хипертензија је присутна код 2/3 испитаница, нешто чешће (72:56%) код постменопаузних, тако да представља најчешћу од испитиваних болести из групе фактора ризика за појаву ИБС. По налазима *Студије преваленције фактора ризика и хроничних незаразних обољења*, коју су 1996. године спровели Д. Жигић и сарадници⁵⁵, учесталост хипертензије у општој популацији износи око 32%, односно двоструко мање него у испитиваној групи, што указује на велики утицај овог фактора ризика на развој исхемијске болести срца.

Око половине испитаница припада A_2 типу личности (анксиозан, интровертан, незадовољан собом, породицом и околином, склон депресији), а трећина A_1 типу (хиперактиван, динамичан, агресиван, такмичар, у оскудици времена), што се може схватити као потврда савремених сазнања о значајном утицају духовног здравља као општедруштвене вредности, односно депресије и акутног стреса на појаву ове болести. Око 25% испитаница су активни пушачи. Међутим, уколико се узму у обзир и бивши пушачи (а њих је двоструко више - 40%:24% - у старијој групи), ова навика се може сматрати значајним морбогеним фактором за настанак исхемијске болести.

Двоструко је више гојазних (44:20%) међу пременопаузним испитаницама, а просечна вредност *BMI* цела групе (28,87 kg/m^2) налази се у категорији прекомерне тежине, односно гојазности првог степена. Трећина испитаница припада седентарном типу, око половина се свакодневно шета, а остале се рекреативно баве спортом без значајнијих разлика у односу на њихову старост.

Од *биохемијских параметара* упоређивани су нивои гликемије, фибриногена, укупног, *HDL*, *LDL* и *VLDL* холестерола, триглицерида, апопротеина *A* и *B*, *Lp(a)*, *PAI* и естрогена. На основу добијених вредности одређиван је тип дислипотеинемиије, индекс атеросклерозе, фактор ризика и индекс *apoB/apoA*. Ни за један од анализираних параметара није установљена статистички значајна разлика у концентрацијама између пре- и постменопаузних испитаница.

Од анализираних липидних фракција, најчешће је установљено постојање високоризичних вредности укупног и *LDL* холестерола (58%-68%), затим (24%-32%) триглицерида, *VLDL* холестерола, апопротеина *B* и *Lp(a)*, док је 10%, односно 22% испитаница имало снижене концентрације *HDL* холестерола и апопротеина *A*. Како су разлике у заступљености појединих фактора ризика мерило њихове штетности, ове вредности се могу схватити као показатељи њиховог атерогеног потенцијала. Липидни

профил испитаница је знатно неповољнији него у општој популацији, што је несумњива потврда њихове значајне улоге у патогенези атеросклерозе и ИБС. Четвртина испитаница, без разлика у погледу менопаузног статуса, има повишене вредности $Lp(a)$. У овој студији уочене су несигнификантно више вредности као и повећана учесталост повишених вредности $Lp(a)$ код особа које су имале акутни коронарни синдром (АКС) у односу на особе које болују од *sAP*. На основу овог истраживања, тромбогени ефекат који се остварује путем $Apo(a)$ ставља се у супериорнији положај у односу на проатерогени потенцијал, који је резултат депонавања ове честице у субендотел крвног суда. Сличне резултате како у погледу нивоа анализираних липидних фракција, тако и њихових међусобних односа, приказали су и Broda²² (*MONICA* пројекат за Пољску), Bostom²⁴ (*Framingham* студија), Vallance⁵⁶, Foddy и бројни други аутори.

У серуму сваке пете болеснице, без значајнијих разлика у односу на њихов менопаузни статус, установљена је повишена концентрација фибриногена. Она је у корелацији са висином *PAI 1* пошто се ради о елементима јединственог фибринолитичког система који има значајно место у акутном коронарном догађају.

Снижене вредности естрогена су установљене код готово половине испитаница без већих разлика у односу на њихов менопаузни статус. Како се ниво естрогена прогресивно смањује са старењем, његове вредности код постменопаузних жена је тешко интерпретирати, али ниске концентрације код особа у репродуктивном периоду вероватно представљају значајан ризик за појаву исхемијске болести. Новије студије Losorda, Namhana i Chaudhuri^{46,59} указују и на потенцијално значајан утицај смањене експресије и модулације, односно измењене функције естрогенских рецептора на глатким мишићним ћелијама зидова коронарних артерија, нарочито код пременопаузних жена, на развој атеросклерозе, што у овом случају није истраживано.

Неки од облика дислипотеинемиија присутан је код 70% испитаница, без значајнијих разлика у односу на њихов менопаузни статус, мада је пременопаузних испитаница са нормалним липидним статусом двоструко више. Код обе групе најчешће се радило о типу 2а дислипотеинемиије, који се одликује повишеним вредностима укупног и *LDL* холестерола, што је потврда израженог атерогеног потенцијала ових липида. Све болеснице су добиле савет о хигијенско-дијететским мерама којих треба да се придржавају, док су особама са вредностима липида из категорије високог ризика препоручени и одговарајући лекови. Специфични хиполипемични агенси су примењени код нешто мање од половине испитаница, приближно подједнако (10:12) у обе групе. Од третираних, око 2/3 испитаница је користило статине, а остале фибрате. На тај начин

формиране су две терапијске групе - само на дијети и на медикаментној терапији и дијети које су праћене наредних 6 месеци. По истеку тог периода обављени су контролни прегледи идентични првобитним. У завршном делу студије испитане су промене до којих је у клиничком и биохемијском статусу болесница дошло у зависности од врсте примењеног лечења.

Ниједан од примењених облика лечења није остварио сигнификантан утицај на ниво ухрањености и висину систолног, односно дијастолног крвног притиска, што може отворити питање у којој мери су се све испитанице уопште придржавале саветованих дијететских мера.

У погледу промена у липидном статусу хиполипемии су се показали знатно ефикаснијим. Након њихове примене дошло је до сигнификантног снижења нивоа најзначајнијих маркера атеросклерозе - укупног и *LDL* холестерола и аполипопротеина *B*, док је у групи на дијети, са изузетком *Apo B*, запажен супротан ефекат. Такође, медикаментним третманом је постигнут и повољнији утицај на нивое триглицерида, *HDL* и *VLDL* холестерола и апопротеина *A*, мада статистички значајна разлика, вероватно због лимитираног периода опсервације, није достигнута. Све ове промене у складу су са резултатима које су применом хиполипемиика постигли Schwarmz i Bermolini^{57,58}, што ове лекове поставља у јасно супериоран положај у односу на дијететски третман. Једини податак, код наведених аутора такође описан, који делимично баца сенку на њихову ефикасност, јесте утицај на пораст концентрације атерогеног $Lp(a)$ који је и овде уочен, мада има и супротних података^{60,61}. Како хепатични и други токсични ефекти њихове примене нису регистровани, корист од њихове примене далеко надилази потенцијалне неповољне ефекте. Као последица ових биохемијских промена, једино у овој групи дошло је до сигнификантних позитивних промена у вредности "статистичких" фактора ризика - индекса атеросклерозе, фактора ризика и индекса ароВ/ароА, што представља индиректну потврду користи од њихове примене.

Код испитаница на дијети дошло је до сигнификантног пораста концентрације фибриногена, што у групи на хиполипемиицима није случај. Изостанак пораста нивоа фибриногена у другој групи би могао бити последица антиинфламаторног дејства примењених хиполипемиика. Примењено лечење довело је до несигнификантног снижења концентрације *PAI-1* у серуму код обе групе испитаница, нешто више код особа третираних хиполипемиицима, што је потврда мишљења да је *PAI* независни фактор ризика за појаву атеросклерозе и коронарне болести на чију вредност ниједан од примењених лекова не остварује значајнији утицај.

Мада позитиван тренд постоји, и то израженији у групи на медикаментној терапији, ниједна од примењених

терапијских опција није довела до сигнификантног клиничког побољшања исхемијске болести срца. Међутим, ради се о релативно малом броју испитаница које су праћене током 6 месеци. Дужим праћењем, што је наредни циљ ове студије, очекујемо и остваривање знатно бољих резултата у погледу овог, свакако најзначајнијег резултата лечења.

Закључак

На основу обављених испитивања и добијених резултата, дошло се до следећих закључака:

1. код 70 процената жена са исхемијском болешћу срца установљено је постојање неког од облика дислипопротеинемиија, најчешће тип 2а;
2. анализирајући липидне фракције, највећи значај у процесу атерогенезе имају укупни и *LDL* холестерол, аполипопротеин *B* и *Lp(a)*;
3. код млађих испитаница липидни профил је нешто повољнији;
4. код пременопаузних жена нађена је већа заступљеност гојазности, пушења и позитивне породичне анамнезе, а код постменопаузних дијабетеса и хипертензије;

5. 40% пременопаузних жена са ИБС има снижене концентрације естрогена;
6. једино примена хиполипемичних лекова уз хигијенско-дијететске мере код жена са ИБС, доводи до сигнификантног снижења атерогених фракција липопротеина и клиничког побољшања.

Предлог мера

На основу добијених резултата студије и изнетих закључака, сачињен је следећи предлог мера које треба спроводити у популацији пременопаузних и менопаузних жена:

- редовно праћење фактора ризика атеросклерозе и исхемијске болести срца код жена старијих од 20 година;
- у случају повећаног ризика за појаву исхемијске болести срца (односно регистроване дислипопротеинемиије), урадити детаљну анализу липидних фракција (посебно атерогених);
- спровести едукацију особа са повишеним ризиком уз примену дијететских мера код особа са дислипопротеинемиијом;
- код особа са дислипопротеинемиијом и исхемијском болешћу срца уз дијететске мере применити и хиполипемичну терапију.

Dr Slavica Loncar¹
Mr dr Dragan Loncar²

¹The Health Center of Kragujevac

²Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Center and Clinic, Kragujevac

Importance and Influence of Dyslipoproteinemias as a Risk Factors for the Ishaemic Heart Disease at Females

Abstract

Key words:

ischemic heart disease, females, dyslipoproteinemia

Introduction. Because of high frequency, atherogenic potential and preventability, dyslipoproteinemias take important place in the development of the coronary atherosclerosis and ischemic heart disease (IHD). Although IHD appears in both genders under the influence of same risk factors, incidence is two to three time lower among female population, which is mostly assigned to favorable impacts of oestrogen.

Aim. Since modern acknowledgements point to increased frequency of the disease at the female population, the aim of this study is to examine lipid and hormonal status of the females with the IHD, relations between these and other risk factors and possibility of prevention and therapy of the dyslipoproteinemias.

Method. We analysed the relations between numerous anamnestic, clinical: blood pressure, obesity, diabetes, left ventricular hipertrophy, and biochemical parametres: total cholesterol, HDL, LDL and VLDL cholesterol, triglycerids, Lp(a), apoprotein A and B, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1), oestrogen,

parameters at the 50 (25 pre- and postmenopausal) patients, treated due to IHD in Health Center in Krusevac. All of them received dietetic advices and to patients with dyslipidemia hypolipemic medicaments were prescribed. Checkup with the same parameters was obtained 6 months later. In statistic examination, Student's t- test and test of Colgomorov and Smirnov were used.

Results. Acute coronary syndromes (60:34%), family history of cardiovascular diseases (40:20%), left ventricular hipertrophy (20:8%) and obesity (44:20%) were more frequent at premenopausal, and hypertension (72:56%) and diabetes (40:28%) at postmenopausal women. Dyslipidemia, especially 2a type, was found at 70% of pts. Most common lipid disorders were increased levels of total and LDL cholesterol (58–68%), and (24–32%) triglycerids, VLDL cholesterol, Lp(a) and apoprotein B. Levels of Lp(a) were insignificantly higher at the patients with acute coronary syndrome. Increased levels of PAI 1 were found at the 54% and decreased levels of estrogen at 44% of pts. At the control, significant lowering of levels of atherogenic lipids fractions was found only at the group treated with hypolipemic drugs that also induced increase in level of Lp(a).

Conclusion. Dyslipoproteinemias are one of the most important risc factors for IHD, especially at females with low levels of estrogen. Detection of risc factors and primary prevention has to be started at the age of 20. Persons in high risk or confirmed disease and lipid disorder should be treated with hypolipemic drugs.

Литература

- Кањух В, Остојић М, Бојић М. и сар. *Атеросклероза на прагу трећег миленијума*. У: Кардиологија. Недељковић С. (Ед) ДИП Београд, 2000; 2393-423.
- Рейнер Ж. *Атеросклероза*. У: Клиничка кардиологија, Ћустовић Ф. (Ед) Медицинска наклада, Загреб, 1995; 471-84.
- Бојић М. (Ед.) *Болести коронарних артерија*. Визартис, Београд, 1998; 9-24.
- Миленковић С, Борзановић М, Јовановић Д. *Хиперлипидемија као фактор ризика исхемијске болести срца*. IX југословенско-руски дани. Зборник радова. Сарајево, 1988; 93.
- Богдановић Д. *Анатомија грудног коша (Тхорах)*. Савремена администрација Београд, 1988; 48-56.
- Шекић В. *Коронарна болест*. Цветник, Нови Сад, 1997; 187-212.
- Vobkova D, Poledne R. *Lipid metabolism in atherogenesis*. *Cesk Fysiol*, 2003; 52(1): 34-41.
- Hamdheydari L, Christov A, Ottman T, et al. *Oxidized LDLs affect nitric oxide and radical generacion in brain endothelial cells*. *Biochem Biophys. Res Commun*, 2003; 14; 311 (2): 486-90.
- Wayne TF. *Mehanizmi aterogeneze*. У: Патофизиологија. Frolich E.D. (Ед) Институт за стручно усавршавање и специјализацију здравствених радника, Београд, 1982; 101-13.
- Vuzevski V, Кањух В, Остојић М. *Vascular endothelium and smooth cells in pathologic processes*. У: Кардиологија. Недељковић С. (Ед) ДИП Београд. 2000; 2279 - 83.
- Мирић М, Васиљевић Ј, Мирић М. *Имунски и запаљенски механизми*. Кардиологија, 1998; 4: 14-7.
- Madjid M., Litovsky SH., Vela D. et al. *Systemic infection leads to infiltration of macrophages in adventitia of human atherosclerotic coronary arteries: clue to triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes*. *Eur Heart J*. 2003; 24: 417.
- Santos ES., Mangione JA., Scheinberg M. *Importance of plaque composition on the immune-inflammatory response related to coronary stent implantation in stable angina patients*. *Eur Heart J*. 2003; 24:152.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. et al. *C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis*. *Circulation*. 2003;107(3): 398-404.
- Fan J., Watanabe T. *Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis*. *J Atheroscler Thromb*, 2003;10 (2): 63-71.
- Буразор М., Буразор И. *Улога инфекције у атеросклерози*. У: Евалуација, дијагностика и терапија дислипидемија, Савић Т. (Ед) 137-46, ПУНТА Ниш, 2003.
- Лепшановић Ј. *Хиперлипидемије*. У: Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. Кажич Т, Здравковић М. (Едс) Интегра, Београд, 1997; 143-79.
- Vallance DT., Staunton HA. Winder AF. *Limited discriminant value of lipoprotein AI, lipoprotein Lp(a) and other lipoprotein particles in patients with and without early onset ischaemic heart disease*. *J Clin Pathol*, 1995; 48: 70-74.
- Рейнер Ж. *Хиперлипидемија*. У: Клиничка кардиологија. Ћустовић Ф. (Ед) 485-503. Медицинска наклада, Загреб, 1995.
- Johnston N., Lagerqvist B., Siegbahn A. *Oxidized low-density lipoprotein in patients with unstable coronary artery disease and a healthy control population*. *Eur Heart J*. 2002; 23: 227.
- Савић Т. *Евалуација и третман дислипидемија*. У: Евалуација, дијагностика и терапија дислипидемија, Савић Т. (Ед) 7-57, ПУНТА Ниш, 2003.
- Broda G., Davis C., Rajak A. et al. *A comparasion of HDL Cholesterol and its Subfractions in Populations Covered by United States Atherosclerosis Risc and Communities Study and the Pol-MONICA Project*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16: 339-49.
- Ito M.K. *The effects of converting from simvastatin to atorvastatin on plasminogen activator inhibitor type-1*. *J Clin Pharmacol*, 2001; 41(7): 779-82.
- Bostom AG, Gagnon DR, Cupples A. et al. *A Prospective Investigation of Elevated Lipoprotein (a) Detected by Electrophoresis and Cardiovascular Disease in Women*. *Circulation*, 1994; 90: 1688-95.
- Tsimikas S, Lau HK, Han KR. et al. *Mechanical Disruption of Atherosclerotic Plaques During Percutaneous Coronary Intervention Results in Acute Plasma Increases in Oxidized Low-Density Lipoprotein and Lp(a): Implications for Understanding Vulnerable Plaques*. *J Amer Coll Card*. 2003; 41(6): 1054-62.

26. Suk D, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. *Lipoprotein(a), Hormone Replacement Therapy, and Risk of Future Cardiovascular Events*. J Amer Coll Card. 2008;52(2): 124-31.
27. Bennet A, Angelantonio ED, Erqou S. et al. *Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease: Large-Scale Prospective*. Arch Intern Med. 2008;168(6):598- 608.
28. Angles-Cano E, de la Pena Diaz A, Loyau S. *Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a)*. Ann N Y Acad Sci, 2001;936:261-75.
29. Борзановић М, Миленковић С, Стојинић С. и сар. *Фамилијарна комбинована хиперлипидемија и ризик ране коронарне смрти*. Кардиологија, 1992;13 (Супл.1):57.
30. Читлучанин Г. *Хиперлипипротемиемије*. У: Фактори ризика и хронична незаразна обољења. Жигић Д. (Ед) Катедра опште медицине Медицинског факултета Универзитета у Београду и Секција опште медицине Српског лекарског друштва, Београд, 1998;77-99.
31. O'Brien T, Nguen TT. *Lipids and Lipoproteins in Women*. Mayo Clin Proc, 1997; 72: 235-44.
32. Orth-Gomer C, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K. et al. *Lipoprotein(a) as a Determinant of Coronary Heart Disease in Young Women*. Circulation, 1997; 95: 329-34.
33. Motta M, Giugno I, Bosco S. et al. *Serum lipoprotein(a) changes in acute myocardial infarction*. Panminerva Med, 2001; 43(2): 77-80.
34. Westerveld HT, van Lennep JE, van Lennep HW. et al. *Apolipoprotein B and Coronary Artery Disease in Women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998; 18: 1101-7.
35. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR. et al. *Hiperlipidemia in coronary heart disease*. J Clin Invest. 1973; 52: 1544-68.
36. Spellman CW. *Strategies for optimising lipid treatment outcomes*. J Am Osteopath Assoc. 2003; 103(1): s12-5.
37. Spellman CW. *Combination therapy for dyslipidemia*. J Am Osteopath Assoc, 2003; 103 (suppl 10): S9-11.
38. Гајић И. *Дислипидемије*. У: Превенција исхемијске болести срца. Национални водич клиничке праксе. Остојић М. (Ед) Графика Јовић, Београд, 2002;125-34.
39. Ђорђевић М, Кањућ В, Бабић М. и др. *Упоредивање епидемиолошких података о кардиоваскуларним обољењима и малигним неоплазмама у Србији, заједнички фактори ризика и пројекција до 2020. године*. У: Кардиологија. Недељковић С. (Ед) 2342-6, ДИП Београд, 2000.
40. Вукотић М, Недељковић С, Дуњић Д. и сар. *Морталитет од кардиоваскуларних обољења код нас и у свету*. У: Кардиологија. Недељковић С. (Ед) 1916-22. ДИП Београд, 1998.
41. Kannel WB, Wilson PW. *Risk Factors That Attenuate the Female Coronary Disease Advantage*. Arch Intern Med, 1995; 155: 57-61.
42. Васиљевић З. *Исхемијска болест срца и принципи терапије*. У: Клиничка кардиоваскуларна фармакологија. Кажич Т, Здравковић М. (Едс), 201-43; Интегра, Београд, 1997.
43. Elisaf M. *An overview of the risk factors for cardiovascular disease*. Curr Med Res Opin, 2001; 17(1): 18-26.
44. Thomas JL, Brays PA. *Coronary Artery Disease in Women*. Arch Intern Med, 1998; 158: 333-7.
45. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. *Relationship Between Serum Sex Hormones and Coronary Artery Disease in Postmenopausal Women*. Arterioscl Thromb and Vasc Biol, 1998; 17: 695-701.
46. Nathan L, Chaydhyri G. *Estrogens and Atherosclerosis*. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1997; 37: 477-515.
47. Mosca L. *Estrogen and Atherosclerosis*. J Invest Med. 1998; 46(8): 381-6.
48. Борзановић М. *Новине у дијагностици и терапији ангине некторис*. Кардиологија, 1998; 19(4): 26-31.
49. Jenner JL, Ordovas JM, Lamon-Fava S. et al. *Effects of age, sex and menopausal status on plasma Lp(a) levels*. The Framingham Offspring Study. Circulation, 1993; 87(4): 1135-41.
50. Espeland MA., Marcovina SM, Miller V. et al. *Effects of Postmenopausal Hormone Therapy on Lipoprotein(a) Concentration*. Circulation, 1998; 97: 979-86.
51. Јончић Б, Нешић Д. *Акутни коронарни синдром код жена*. Балнеоклимакологија, 2003; 27(1): 173-84.
52. Остојић М, Парапић Б. *Хормонска супституциона терапија код жена*. У: Превенција исхемијске болести срца, Национални водич клиничке праксе. Остојић М. (Ед) Графика Јовић, Београд, 2002; 169-71.
53. Godsland IF. *Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies from 1974-2000*. Fertil Steril, 2001;75 (5): 898-915.
54. Татовић-Бабић Д, Бељић Т, Дрезгић М. и сар. *Ефекат супституције постменопаузе хормонима на липидограм и фактора коагулације код жена пушача цигарета*. Српски архив, 2002; свеска 11-12: 371-75.
55. Акулов Д. *Коронарна болест*. У: Фактори ризика и хронична незаразна обољења. Жигић Д. (Ед) Катедра опште медицине Медицинског факултета Универзитета у Београду, Београд, 1998; 161-75.
56. Vallance DT, Staynton HA. Winder AF. *Limited discriminant value of lipoprotein AI, lipoprotein Lp(a) and other lipoprotein particles in patients with and without early onset ischaemic heart disease*. J Clin Pathol, 1995; 48: 70-74.
57. Schwartz DW, Olsson AG, Ezerkowitz MD. et al. *Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes*. JAMA. 2001; 13: 1711-18.
58. Bertolini S., Bon GB., Campbell LM. et al. *Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia*. Atherosclerosis. 1997; 130: 191-7.
59. Losordo DW, Kearney M, Kim EA. et al. *Variable Expression of the Estrogen Receptor in Normal and Atherosclerotic Coronary Arteries of Premenopausal Women*. Circulation, 1994; 89: 1501-10.
60. van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD. et al. *Long term statin treatment reduces lipoprotein(a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolemia*. Heart, 2003; 89 (8): 893-6.
61. Horimoto M, Hasegawa A, Takenaka T. et al. *Long-term administration of pravastatin reduces serum lipoprotein(a) levels*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003; 41(11): 524-30.