

## DISLIPIDEMIJA I OKSIDATIVNI STRES U DIJABETESU – KUMULATIVNI UTICAJ NA POJAVU KORONARNE BOLESTI SRCA

Biljana Jovović\*, Nevena Lečić\*, Goran Ilić\*\*, Marija Jelić\*, Goran Damnjanović\*, Ružica Janković\*\*\*,  
Siniša Milenković#, Dragan Zdravković## i Boris Đinđić###

Lipidni poremećaji su redovan nalaz u dijabetes melitusu (DM) tip 2 i imaju značajnu ulogu u etiopatogenezi ateroskleroze i nastanku koronarne bolesti (KBS). Centralno mesto u nastanku ateromatозne promene zida krvnog suda pripada oksidativno-modifikovanoj LDL čestici.

Cilj rada bio je određivanje karakteristika lipidnih poremećaja u dijabetesu tip 2 i stepena oksidativnog stresa, ispitivanje njihove povezanosti i kumulativnog značaja u patogenezi KBS.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika obolelih od DM tip 2, podeljenih prema prisustvu ili odsustvu KBS, u dve grupe. Pored uzimanja anamnestičkih podataka i kliničkog pregleda, određivani su lipidi u krvi i biohemijski pokazatelji oksidativnog stresa.

Nađena je značajno veća gojaznost kod bolesnika sa KBS u odnosu na dijabetičare bez  $29.67 \pm 3.31$  vs.  $27.87 \pm 3.17$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Vrednosti lipidnih parametara i lipidnih nivoa rizika nisu pokazali razliku u distribuciji između grupa dijabetičara sa KBS i bez KBS, dok je od aterogenih indeksa jedino odnos LDL-C/HDL-C bio značajno veći kod bolesnika sa KBS  $4.47 \pm 1.62$  vs.  $3.85 \pm 1.39$ . Uočljiva je prevalenca terapijski hiperholesterolemičnih bolesnika 58% a nešto manje mešovite dislipidemije 34% i hipertrigliceridemije 8% dijabetičara. U serumu dijabetičara bez KBS protektivna aktivnost katalaze je značajno veća  $11.07 \pm 2.11$  vs.  $9.563 \pm 2.291$  a stepen lipidne peroksidacije značajno manji  $3.41 \pm 2.16$  vs.  $5.19 \pm 3.44$  u odnosu na bolesnika sa KBS ( $p < 0.05$ ). Štaviše, u grupi bolesnika sa KBS postoji značajna negativna povezanost aktivnosti katalaze sa vrednostima LDL-holesterola ( $-0.86$ ,  $p < 0.05$ ).

Dobijeni rezultati potvrđuju kumulativni značaj udružene pojave lipidnih poremećaja i hiperoksidativnog stresa u nastanku KBS, kao i važnost terapije lipidnih poremećaja. *Acta Medica Medianae 2005;44(4): 35 – 42.*

**Ključne reči:** dijabetes, oksidativni stres, dislipidemija, koronarna bolest srca

Kliničko-biohemijska laboratorija Vojne bolnice u Nišu\*  
Institut za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Nišu\*\*  
Klinika za kardiologiju Kliničkog centra u Nišu\*\*\*  
Hemofarm, Poslovnica u Nišu#  
Novo-Nordisk, Poslovnica u Beogradu##  
Institut za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu###

Kontakt: Biljana Jovović  
Kliničko-biohemijska laboratorija Vojne bolnice  
Bulevar Dr Zorana Đinđića bb  
18000 Niš, Srbija i Crna Gora

### Uvod

Lipidni poremećaji su redovan nalaz u tipu 1 i tipu 2 diabetes mellitus-a (DM). Poremećaji lipoproteina izraženiji su u DM tip 2, pri čemu su često udruženi sa drugim metaboličkim poremećajima. Dislipidemija ima značajnu ulogu u etiopatogenezi ubrzane i difuzne ateroskleroze što se ogleda u povećanju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Brojne studije primarne i sekundarne prevencije koronarne bolesti (KBS) pokazale su da regulacija lipidnih poremećaja primenom antilipemičke terapije dovodi do smanjene inci-

dence koronarnih događaja (1). Naknadne analize ovih ispitivanja sa podgrupama dijabetičara pokazale su još povoljniji efekat ovih procedura. Rezultati ukazuju da korekcija glikoregulacije, hipertenzije i dislipidemije ima višestruko pozitivan efekat u smanjivanju rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija (2). Danas je poznato da lipidni poremećaji imaju ogroman aterogeni potencijal i da njihova korekcija predstavlja prvi korak u borbi za redukciju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Promene koje se registruju u ovom tipu dijabetesa skoro redovno pogađaju kompoziciju lipoproteinskih (LP) čestica a u 2/3 bolesnika i njihovu koncentraciju. Zbog toga se hiperlipoproteinemija i dislipoproteinemija u ovih bolesnika nazivaju dijabetesna dislipidemija. Dijabetesna dislipidemija je predstavljena hipertrigliceridemijom i hiperholesterolemijom sa niskom koncentracijom HDL holesterola. Dislipidemija u DM tip 2 karakteriše se i promenama u sastavu svih lipoproteina. Prisutno je povećanje sadržaja holesterol estra u VLDL česticama i povećanje triglicerida u LDL i HDL česticama. Promene kompozicije LP čestica obuhvataju: povećanje remnant hilomikrona, preovladavanje

malih i gustih LDL čestica (LDL B fenotip) i prisustvo malih i gustih HDL čestica (HDL3). Čest poremećaj u kompoziciji lipida predstavlja povećanje koncentracije non-HDL holesterola u plazmi, koji se nalazi u LDL i VLDL česticama (1,3).

Poremećena koncentracija i kompozicija lipida vode inicijaciji i promociji rasta lipidnog jezgra ateromatoznog plaka. Povećanje sadržaja triglicerida posledica je njihove povećane koncentracije u VLDL partikulama. U insulinskoj rezistenciji povećano je oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva i njihovo prenošenje do jetre, što stimuliše sintezu triglicerida i dovodi do povećanog stvaranja trigliceridima bogatih VLDL čestica (3).

Čest poremećaj je i povećanje koncentracije LDL holesterola u plazmi koji se nalazi u LDL, VLDL česticama. Poseban problem u DM tip 2 je pojava aterogenog LDL fenotipa, tj. pojava malih i gustih LDL čestica bogatih holesterolom, a siromašnih trigliceridima koje vrlo lako podležu procesima oksidativne modifikacije i glikozilacije (4). U poslednje vreme se veliki značaj pridaje pojavi malih i gustih HDL čestica siromašnih trigliceridima koje se označavaju kao HDL-3 ili HDL tip B. Smanjenje koncentracije HDL holesterola ima ogromnu ulogu u brzjoj progresiji ateroskleroze (4,5).

Centralno mesto u nastanku ateromatozne promene zida krvnog suda pripada oksidativno modifikovanoj LDL čestici (oxLDL). Mala gusta LDL čestica koja je karakteristika dijabetesne dislipidemije jako je osetljiva na oksidativnu modifikaciju, posebno kada je glikozilirana/glikosilisana u prisustvu patološke hiperglikemije i hiperoksidativnog stresa u DM tip 2. Prvi korak oksidativne modifikacije LDL čestice je peroksidacija nezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima, kao i esterifikovanih sa glicerolom i holesterolom (6). Oksidacijom lecitina u LDL čestici nastaje lizolecitin koji ispoljava hemotaksično svojstvo za cirkulišuće monocite i T limfocite. U toku ovog procesa dolazi do promene lizinskih ostataka na apoB, koji su ključni za prepoznavanje LDL od strane specifičnih receptora. Modifikacija 5–10% lizinskih ostataka na apoB dovodi do smanjenog afiniteta ka LDL receptorima pa se modifikovane (glikozilirane i AGE čestice) i oxLDL iz cirkulacije uklanjaju alternativnim putem posredstvom "scavenger" receptora i specifičnih receptora na monocitima, makrofagima, Kupferovim i endotelnim ćelijama.

Nakon prihvatanja modifikovanih LDL od strane makrofaga i endotelnih ćelija one remete vazodilatatorni odgovor krvnog suda na "shear stres" i fiziološke stimuluse jer povećavaju koncentraciju endotelina I i smanjuju aktivnost NO sintetaze. Smatra se da je endotelna disfunkcija u dijabetesnoj dislipidemiji primarno posledica efekta AGE-LDL i oxLDL partikula na smanjeno stvaranje i oslobađanje NO iz endotelnih ćelija. Ujedno, u uslovima pojačanog oksidativnog stresa u dijabetesu, stvoreni NO pod dejstvom superoksidnih radikala prelazi u peroksinitrit, tako da je količina raspoloživog NO u endotelnim ćelijama vrlo mala (7).

Hemotaksično svojstvo oxLDL čestice za monocite i limfocite dovodi do njihovog nagomilavanja u zidu krvnog suda. Citotoksički efekat na ove i su-

sedne ćelije dovodi do povećane sinteze inflamatornih citokina i povećane produkcije slobodnih radikala, koji intenziviraju procese oksidativne modifikacije nativnih LDL partikula u zidu krvnog suda.

Nekontrolisano preuzimanje oxLDL putem "scavenger" receptora dovodi do povećanja količine lipida u citoplazmi makrofaga, koji postaju penušave ćelije. Prepunjenost penušavih ćelija lipidima dovodi do njihovog propadanja i formiranja lipidnog jezgra ateromatoznog plaka (8).

## Cilj

Cilj rada bio je da se odrede karakteristike lipidnih poremećaja u dijabetesu tip 2 i stepen oksidativnog stresa i ispita njihova eventualna povezanost i kumulativni značaj u patogenezi koronarne bolesti srca kod bolesnika obolelih od dijabetes melitusa tip 2.

## Bolesnici i metodologija

Ispitivanjem je obuhvaćeno 60 bolesnika obolelih od DM tip 2, lečenih u jednodnevnoj bolnici Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra – Niš, i u Institutu za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesnika "Niška Banja" – Niška Banja. Prema prisustvu KBS, svi bolesnici su podeljeni u dve grupe:

Grupa I obuhvata 30 insulin nezavisnih dijabetičara sa hiperlipoproteinemijom i dijagnozom koronarne bolesti srca. Period od postavljanja dijagnoze koronarne bolesti do momenta uključivanja u istraživanje nije bio kraći od 6 meseci.

Grupa II obuhvata 30 insulin nezavisnih dijabetičara sa hiperlipoproteinemijom, bez prisustva koronarne bolesti srca.

Pored uzimanja detaljnih anamnestičkih podataka (direktno od bolesnika ili iz njihovih istorija bolesti), izvršen je i obavezan klinički pregled koji se sastojao iz: određivanja indeksa mase tela (BMI), odnosa struk/kuk (WHR) i merenja arterijske tenzije.

Metode određivanja lipida i lipoproteina u krvi obuhvatale su određivanje ukupnog holesterola, HDL holesterola i triglicerida iz jutarnjeg uzorka venske krvi, natašte. LDL holesterol je određen računskim putem formulom po Fridwaldu, dok je VLDL holesterol određen po formuli:  $VLDL = TG/2,2$  (mmol/l).

Terapijska klasifikacija dislipidemija izvršena je prema preporukama International Task Force for Prevention Coronary Heart Disease (9). Stratifikacija stepena rizika za nastanak koronarne bolesti srca vršena je prema kriterijumima EAS pri čemu je, na osnovu tablica, određen apsolutni desetogodišnji rizik (10).

Nivo malonildialdehida (MDA) u plazmi je uziman kao marker oksidativnog stresa i pokazatelj stepena lipidne peroksidacije. Nasuprot tome, aktivnost eritrocitne superoksid dizmutaze (SOD), glutation peroksidaze (GSH-Px), i katalaze (CAT) uzimane su kao markeri antioksidativne zaštite. Aktivnost SOD, GSH-Px i CAT merene su u eritrocitnom hemolizatu.

Analiza je izvršena korišćenjem deskriptivnih i analitičkih statističkih metoda, pri čemu su primenjeni

odgovarajući parametrijski i neparametrijski testovi. Rezultati su obrađeni korišćenjem Excel 7.0 programa u Windows 98 okruženju.

## Rezultati

Karakteristike ispitivanih grupa bolesnika prikazane su u Tabeli 1. Prosečna starost ispitivanih dijabetičara iznosila je 58.1±7.1 godina, pri čemu nije bilo značajnije razlike između grupa sa KBS i onih bez KBS. Dužina dijabetičkog staža iznosila je 7.03±5.84 godina, a trajanje dislipidemije 5.7±4.72, pri čemu nije bilo značajnijih razlika između ispitivanih grupa. Vrednosti BMI bile su statistički značajno veće kod bolesnika sa KBS u odnosu na dijabetičare bez KBS 29.67±3.31 vs. 27.87±3.17 kg/m<sup>2</sup> (p < 0.05).

Karakteristike dijabetesne dislipidemije kod ispitivanih grupa bolesnika prikazane su u Tabeli 2.

Vrednosti lipidnih parametara kod dislipidemičnih bolesnika sa KBS upoređivani su sa vrednostima dislipidemičnih bolesnika bez KBS, u pokušaju da se odredi dominantan kvantitativni lipidni poremećaj koji bi bio povezan sa javljanjem KBS. Statistička obrada dobijenih podataka Studentovim t testom, nije pokazala značajnije razlike u vrednostima lipidnih parametara u ove dve grupe bolesnika.

Težina poremećaja lipidnog statusa obuhvatala je određivanje lipidnih nivoa rizika prema EAS preporukama (Tabela 3) i ispitivanje aterogenih indeksa (Tabela 4).

Lipidne nivoe rizika, označene kao visoko rizične za holesterol, imalo je 40 (66.7%) bolesnika.

Tabela 1. Karakteristike ispitivanih dislipidemičnih bolesnika

	broj	(%)	starost (god.)	dijabetički staž (god.)	trajanje dislipidemije (god.)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
bez KBS	30	50.0	57.18±7.09	6.47±5.84	5.54±4.52	27.87±3.17
sa KBS	30	50.0	59.1±7.1	7.6±5.84	5.86±4.97	29.67±3.31*
ukupno	60	100.0	58.1±7.1	7.03±5.84	5.7±4.72	28.77±3.23

\* p < 0.05

Tabela 2. Distribucija lipidnih parametara u dislipidemičnih bolesnika sa i bez KBS

	dislipidemija sa KBS	dislipidemija bez KBS	p
Holesterol	6.85±1.93	7.23±1.77	NS
Trigliceridi	3.78±3.84	4.49±4.7	NS
HDL	0.9±0.18	0.94±0.26	NS
LDL	4.59±1.9	4.56±1.75	NS

Tabela 3. Lipidni nivori rizika kod ispitivanih dijabetičara

		poželjne		granične		visoko rizične	
		(%)	n	(%)	n	(%)	n
bez KBS	HOL	23.3	7	16.6	5	60.0	18
	TG	43.5	13	39.9	12	16.6	5
	HDL	3.3	1	46.6	14	49.9	15
	LDL	13.3	4	36.6	11	49.9	15
sa KBS	HOL	10.0	3	16.6	5	73.4	22
	TG	30.0	9	43.7	13	26.6	8
	HDL	3.4	1	50.0	15	46.6	14
	LDL	16.6	5	20.0	6	63.4	19
ukupno	HOL	16.6	10	16.6	10	66.7	40
	TG	36.6	22	41.6	25	21.7	13
	HDL	3.3	2	48.3	29	48.4	29
	LDL	15	9	28.3	17	56.7	34

Veliki procenat bolesnika imao je visoko rizične nivoe za HDL i LDL holesterol; 29 (48.4%) i 34 (56.7%) prospektivno. Zabrinjavajući je podatak da svega 2 (3.3%) bolesnika ima poželjne vrednosti protektivnog HDL holesterola. Razlika u distribuciji lipidnih nivou rizika između grupa dijabetičara sa KBS i bez KBS ispitivana je Fisherovim testom egzaktne verovatnoće i  $X^2$  testom. Navedeni testovi nisu pokazali značajniju razliku u distribuciji, bez obzira na kompoziciju grupa (poželjne vs. granične+visoko rizične ili poželjne+granične vs. visoko rizične).

Za razliku od lipidnih parametara koji nisu pokazali vidljivu razliku, aterogeni indeks LDL/HDL bio je značajno povoljniji kod bolesnika bez KBS u odnosu na bolesnike sa KBS  $3.85 \pm 1.39$  vs.  $4.47 \pm 1.62$  ( $p < 0.05$ ). Ostali markeri nisu pokazali statistički bitnu razliku.

Terapijska klasifikacija dislipidemija izvršena je prema preporukama International Tasc Force for Prevention of Coronary Heart Disease (Tabela 5). Uočljiva je prevalenca terapijski hiperholesterolemičnih bolesnika 58%, dok je potreba terapijskog reagovanja u sniženju hipertrigliceridemije bila kod 8% dijabetičara.

Velika je proporcija kombinovane dislipidemije u NIDDM bolesnika sa KBS 37%, što je na pragu statističke značajnosti u odnosu na zastupljenost u grupi bolesnika bez KBS 30% ( $p = 0.05$ ). Ovo ukazuje na potrebu kombinovane antilipemične terapije kod ovih bolesnika.

Parametri antioksidativne zaštite analizirani su u Tabeli 6.

Urađena analiza pokazuje da GSH-PX i SOD ne pokazuju značajnije razlike u aktivnosti u serumu dijabetičara sa i bez KBS ali je protektivna aktivnost CAT značajno veća kod bolesnika bez KBS.

Stepen lipiden peroksidacije ispitivan je određivanjem koncentracije MDA u plazmi bolesnika sa i bez KBS (Tabela 7).

Stepen lipidne peroksidacije je znatno veći kod bolesnika koji su preležali KBS u odnosu na dijabetičare bez KBS ( $p < 0.05$ ).

Povezanost lipidnih poremećaja sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika sa KBS ispitivana je korišćenjem Pearsonovog testa korelacije (Tabela 8).

Tabela 4. Distribucija aterogenih markera u dislipidemičnih bolesnika sa i bez KBS

	dislipidemija sa KBS	dislipidemija bez KBS	p
LDL/HDL	$4.47 \pm 1.62$	$3.85 \pm 1.39$	$< 0.05$
HOL/HDL	$6.52 \pm 2.24$	$6.35 \pm 2.04$	NS
HDL-R	$1.21 \pm 0.06$	$1.21 \pm 0.08$	NS

Tabela 5. Terapijska klasifikacija dislipidemija

	sa KBS		bez KBS		ukupno	
	n	%	n	%	n	%
Hiperholesterolemija	17	57	18	60	35	58
Mešovita dislipidemija	11	37	9	30	20	34
Hipertrigliceridemija	2	6	3	10	5	8

Tabela 6. Aktivnost pokazatelja antioksidativne zaštite

	dislipidemija sa KBS	dislipidemija bez KBS	p
GSH-PX	$17.905 \pm 5.2$	$17.706 \pm 3.102$	NS
SOD	$1506.112 \pm 233.854$	$1442.26 \pm 148.98$	NS
CAT	$9.563 \pm 2.291$	$11.07 \pm 2.11$	$p < 0.5$

Tabela 7. Aktivnost pokazatelja pro-oksidativnog stresa

	dislipidemija sa KBS	dislipidemija bez KBS	p
Lipidna peroksidacija	$5.19 \pm 3.44$	$3.41 \pm 2.16$	$p < 0.05$

Urađeni statistički testovi pokazuju značajnu negativnu povezanost aktivnosti katalaze i vrednosti LDL-holesterola ( $-0.86$ ,  $p < 0.05$ ).

Povezanost lipidnih poremećaja sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika sa KBS ispitivana je korišćenjem Pearsonovog testa korelacije (Tabela 9).

Kod bolesnika sa KBS jaka pozitivna korelacija pokazana je za vrednosti GSH-Px prema svim lipidnim pokazateljima (osim LDL-holesterolu), kao i jaka negativna povezanost svih lipidnih parametara sa markerom lipidne peroksidacije (MDA).

Povezanost aterogenih indeksa sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika sa KBS ispitivana je korišćenjem Pearsonovog testa korelacije (Tabela 10).

Značajna inverzna korelacija pokazana je između vrednosti aterogenog odnosa LDL/HDL i aktivnosti GSH-PX u krvi bolesnika sa KBS (Tabela 10).

Povezanost aterogenih indeksa sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika bez KBS ispitivana je korišćenjem Pearsonovog testa korelacije (Tabela 10).

Značajna pozitivna korelacija je nađena između vrednosti GSH-PX i SOD sa vrednostima pojedinih aterogenih indeksa, dok je negativna korelacija uočljiva između vrednosti HOL-R i aktivnosti GSH-PX (Tabela 11).

Tabela 8. Povezanost lipidnih poremećaja sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika sa KBS

	holesterol	trigliceridi	HDL-hol.	LDL-hol.
GSH-PX	0.27	-0.08	0.42	-0.35
SOD	0.52	0.59	0.18	0.15
CAT	-0.44	0.28	-0.20	-0.86*
Lipidna peroksidacija	-0.32	0.11	-0.19	-0.07

\* $p < 0.05$

Tabela 9. Povezanost lipidnih poremećaja sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika bez KBS

	holesterol	trigliceridi	HDL-hol.	LDL-hol.
GSH-PX	0.90**	0.82*	0.80*	0.64
SOD	0.04	-0.34	0.28	0.75
CAT	0.39	0.45	-0.13	0.17
Lipidna peroksidacija	-0.86**	-0.76*	-0.99**	-0.85**

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$

Tabela 10. Povezanost aterogenih indeksa sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika sa KBS

	LDL/HDL	HOL/HDL	HOL-R
GSH-PX	-0.60*	-0.54	0.47
SOD	-0.06	0.07	-0.05
CAT	-0.06	0.20	-0.07
Lipidna peroksidacija	0.27	0.23	-0.10

\* $p < 0.05$

Tabela 11. Povezanost aterogenih indeksa sa parametrima oksidativnog stresa kod bolesnika bez KBS

	LDL/HDL	HOL/HDL	HOL-R
GSH-PX	0.06	0.76	-0.69
SOD	0.87*	-0.08	-0.06
CAT	0.41	0.55	-0.53
Lipidna peroksidacija	-0.26	-0.38	0.34

\* $p < 0.05$



## Diskusija

Gojaznost i centralni tip gojaznosti obično prate insulinsku rezistenciju, i smatraju se odgovornim za hiperprodukciju aterogenih lipoproteina (5,11). Gojaznost izražena kroz srednju vrednost BMI bila je značajno više izražena kod ispitivanih bolesnika obolelih od KBS, što ukazuje na značaj dislipidemije u nastanku KBS.

Lipidni parametri i aterogeni odnosi kod dislipidemičnih bolesnika sa KBS i dislipidemičnih bolesnika bez KBS, komparirani su u cilju pronalaženja najčešćih lipidnih poremećaja. Dobijeni rezultati nisu potvrdili značajniju povezanost određenih lipidnih poremećaja sa postojanjem KBS, što ukazuje da su za nastanak KBS daleko značajnije promene u kompoziciji lipidnih čestica. Najverovatnije je da neki zajednički defekt u metabolizmu lipida, stoji u osnovi ovih poremećaja, koji se retko mogu naći samostalno kod insulin nezavisnih dijabetičara (11).

Težina poremećaja lipidnog statusa obuhvatala je određivanje lipidnih nivoa rizika prema EAS preporukama. Veliki procenat bolesnika imao je visoko rizične lipidne nivoe rizika za ukupni holesterol (66.7%), za HDL-holesterol (48.4%) i LDL holesterol (56.7%) prospektivno. Zabrinjavajući je podatak da svega 3.3% bolesnika ima poželjne vrednosti protektivnog HDL holesterola. Značajna razlika u zastupljenosti lipidnih nivoa rizika u ispitivanim grupama bolesnika vidljiva je za holesterolske i LDL-C lipidne nivoe rizika, što jasno ukazuje na značaj lipidnih nivoa rizika u pojavi koronarne bolesti kod NIDDM bolesnika. Incidenca KBS u PROCAM studiji u odnosu na lipidne nivoe rizika udvostručava se pri prelasku iz niže u višu kategoriju rizika za holesterol, dok je za HDL-C pet puta veća kod visokorizičnih u odnosu na poželjne nivoe. Stopa incidence za porast LDL-C je slična kao i za ukupni holesterol, tj. udvostručava se u svakoj višoj kategoriji (12).

Aterogeni markeri su se pokazali nešto značajnijim kao pokazatelji rizika za nastanak KBS. Odnos LDL/HDL se pokazao kao najbolji prediktor za nastanak KBS u dislipidemičnih dijabetičara. Njegove vrednosti kod bolesnika sa KBS  $4.47 \pm 1.62$  mmol/l, značajno su veće u odnosu na ispitanike bez KBS  $3.85 \pm 1.39$  ( $p < 0.05$ ). Ostali indeksi imali su pozitivne trendove ali bez statističke značajnosti. Kao samostalni pokazatelj, odnos ukupnog holestrola i HDL holesterola (HOL/HDL) ima najveću prognostičku vrednost za razvoj KBS, ali i za uspešnost antilipemičke terapije u opštoj populaciji (9). Međutim u grupi ispitivanih dijabetičara njegova značajnost bila je manja od odnosa LDL/HDL, što je možda posledica različite kompozicije lipoproteina u dijabetesu.

U NIDDM bolesnika sa KBS prisutna je velika proporcija kombinovane dislipidemije 37%, što je na pragu statističke značajnosti u odnosu na zastupljenost u grupi bolesnika bez KBS 30% ( $p = 0.05$ ). Ovo ukazuje na potrebu kombinovane antilipemične terapije u ovih bolesnika, za razliku od sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesnika u opštoj populaciji. Razlog verovatno leži u činjenici da u NIDDM i sindromu insulinske rezistencije postoji skup metaboličkih poremećaja

koji pogađaju koncentraciju i kompoziciju svih lipoproteina u plazmi (11).

Kod ispitivanih bolesnika sa KBS nađena je znatno manja aktivnost CAT  $9.56 \pm 2.29$  u odnosu na bolesnike bez KBS što ukazuje na značaj smanjenog antioksidativnog kapaciteta u nastanku KBS. Istovremeno, stepen lipidne peroksidacije meren kroz koncentraciju MDA ukazuje na hiperoksidativni stres kod dijabetičara sa KBS. Poznata je činjenica da bolesnici sa DM tip 2 imaju povećan oksidativni stres i poremećenu antioksidativnu zaštitu, što predstavlja dodatni faktor za inicijaciju i progresiju aterosklerotskih komplikacija u dijabetesu (13).

U skladu sa ovim činjenicama od značaja je nalaz jake inverzne korelacije aktivnosti CAT sa vrednostima LDL holesterola kod bolesnika sa KBS ( $C = -0.86$ ), što nije opaženo kod bolesnika bez KBS. Imajući u vidu značajno manju aktivnost CAT kod bolesnika sa KBS, kao i njenu jaku povezanost sa vrednostima LDL holesterola u ovoj grupi bolesnika može se naglasiti njen prognostički i patogenetski značaj za nastanak KBS kod dislipidemičnih bolesnika sa DM tip 2. Centralno mesto u nastanku ateromatozne promene zida krvnog suda pripada oksidativno modifikovanoj LDL čestici. Mala gusta LDL čestica koja je karakteristika dijabetičarske dislipidemije je jako osetljiva na oksidativnu modifikaciju, posebno kada je glikozilirana/glikosilovana u prisustvu patološke hiperglikemije i hiperoksidativnog stresa u DM tip 2. Prvi korak oksidativne modifikacije LDL čestice je peroksidacija nezasićenih masnih kiselina u fosfolipidima, kao i esterifikovanih sa glicerolom i holesterolom (13,14).

Korelacijom parametara antioksidativne zaštite sa vrednostima aterogenih indeksa u grupi dijabetičara sa KBS još jednom je potvrđen značaj odnosa LDL/HDL kao prediktora za nastanak KBS jer je jedino on ispoljio značajnu negativnu povezanost sa parametrima antioksidativne zaštite, posebno GSH-PX. Ovakva povezanost u grupi bolesnika bez KBS pokazana je jedino za vrednosti CAT i odnosa HOL/HDL što ističe već pomenuti značaj ovog indeksa kao prediktora za nastanak KBS u opštoj populaciji i kod dijabetičara bez KBS. Smanjenje antioksidativnog kapaciteta plazme vezano je za lošu glikoregulaciju i pojavu produkata intermedijarnog metabolizma. Smanjenje koncentracije glikoziliranog hemoglobina za 20% praćeno je smanjenjem LDL-C i VLDL-C za 30%, a povećanjem HDL-C za 10% kod dijabetičara. Ovo ukazuje na intenzivnu povezanost glikoregulacije, lipidnih poremećaja i formiranje produkata lipidne peroksidacije što sve zajedno ima značajan uticaj na oštećenje endotela i ubrzane procese ateroskleroze u dijabetičara (15).

## Zaključci

1. Lipidni poremećaji u NIDDM imaju veliki značaj u patogenezi KBS, zbog kvantitativnih i kvalitativnih promena lipidnih frakcija i povezanosti sa antioksidativnim kapacitetom plazme.

2. Aterogeni markeri su se pokazali nešto značajnijim kao pokazatelji rizika za nastanak KBS, pri čemu se odnos LDL/HDL pokazao kao najbolji prediktor za nastanak KBS u dislipidemičnih dijabetičara.

3. Aktivnost katalaze u serumu je najbolji pokazatelj smanjenog antioksidativnog kapaciteta plazme kod bolesnika sa dijabetes melitusom tip 2 i povećanog rizika za nastanak koronarne bolesti srca.

4. Češća udruženost hipertenzije, loše glikoregulacije, centralne gojaznosti, dislipidemije i hipero-

ksidativnog stresa kod insulin nezavisnih dijabetičara ukazuje najverovatnije na zajedničku etiopatogenezu ovih poremećaja i njihov značaj u nastanku koronarne bolesti srca.

### Literatura

- Manninen Y, Elo O, Frick H, Haapa K. Lipid Alterations and Decline in the Incidence of Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1998; 260:641-51.
- Djindjic B. Ispitivanje znacaja dislipidemije u patogenezi koronarne bolesti srca kod insulin nezavisnih dijabetičara. Magistarska teza. Nis: Medicinski fakultet; 2000.
- Keisberg AR. Diabetic Dyslipidemia. *The American Journal of Cardiology* 1998; 82(Suppl12A):67U-73U.
- Watts FG, Playford AD. Dyslipoproteinemia and Hyperoxidative Stress in the Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus- An Hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141(1):17-30.
- Haffner MS. Diabetes, Hyperlipidemia and Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83(9B):17-21.
- Kocic G, Pavlovic D, Jeftovic T, Sokolovic D, Djindjic B. Oxydative Modification of Rat Liver 5'-Nucleotidase: The Mechanisms for Protection and Re-Activation. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2001; 109(4):323-30.
- Teslime A, Kenan K, Aslihan A, Sim K, Nuran T, Murat V, et al. Oxidative stress and antioxidant status in diabetes mellitus and glucose intolerance patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2004; 39:269-75.
- Hafner MS. Diabetes, hyperlipidemia and coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 1999; 83(9B):17-21.
- Prevention of Coronary Heart Disease Scientific Background New Clinical Guidelines. Recommendations of the European Atherosclerosis Society Proposed by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutrition and Metabolism in Cardiovascular Disease* 1992; 2:113-56.
- Pyorala K, DeBacker G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of the Task Force of the European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *European Heart Journal* 1994; 15:1300-31.
- Howard VB. Insulin Resistance and Lipid Metabolism, *The American Journal of Cardiology* 1999; 84,1(Suppl1):28-32.
- Assman G, Shulte H, VonEckardstein A, Huang Y. High-density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Coronary Heart Disease Risks. The PROCAM experience and Pathophysiological Implications for Reverse Cholesterol Transport. *Atherosclerosis*, 1996; 124(Suppl1):S11-S20.
- Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W. The role of oxydative stress in the onset and progression of diabetes and its complication: a summary of a Congress Series UNESCO-MCBN, the ADA and German Diabetes Society. *Diab Metab Res Rev* 2001; 3:189-212.
- Durrington PN. Diabetic dyslipidemia. *Baillere Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;13:265-78.
- Sohal RS. Role of oxydative stress and protein oxidation in the aging process. *Free radic Biol Med* 2002; 33:37-44.

## DIABETIC DYSLIPIDEMIA AND OXIDATIVE STRESS – THEIR CUMULATIVE EFFECTS ON DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

*Biljana Jovovic, Nevena Lecic, Goran Ilic, Marija Jelic, Goran Damnjanovic, Ruzica Jankovic, Sinisa Milenkovic,  
Dragan Zdravkovic and Boris Djindjic*

Lipid disorders are most common findings in diabetes mellitus type 2 with significant role in etiopathogenesis of coronary heart disease (CHD). The main role in this process belongs to the oxidatively modified LDL particle.

The aim of the work was to determine characteristic lipid profile and intensity of oxidative stress as well as their cumulative effect in pathogenesis of CHD.

We examined 60 type 2 diabetics divided into two groups: with CHD and without CHD. Besides taking the anamnesis and performing the physical examination, we determined parameters of oxidative stress in blood.

We found higher degree of obesity in group with CHD  $29.67 \pm 3.31$  vs.  $27.87 \pm 3.17$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Lipid parameters and lipid risk levels did not vary statistically between these two groups. Atherogenic index LDL-C/HDL-C is higher in patients with CHD  $4.47 \pm 1.62$  vs.  $3.85 \pm 1.39$ . There is a marked prevalence of hypercholesterolemic patients (58%), while combined dyslipidemia (34%) and hypertriglyceridemia (8%) of diabetics was present to a lesser degree. In the serum of diabetics without CHD, protective activity of catalase is significantly higher  $11.07 \pm 2.11$  vs.  $9.563 \pm 2.291$ , while lipid peroxydation degree is significantly lower  $3.41 \pm 2.16$  vs.  $5.19 \pm 3.44$  compared to patients with CHD ( $p < 0.05$ ). Moreover, in the group with CHD there is a significant negative correlation between catalase activity and level of LDL-cholesterol ( $-0.86$ ,  $p < 0.05$ ).

The obtained results confirm this cumulative effect of lipid disturbances and oxidative stress in pathogenesis of CHD, as well as importance of antilipemic therapy. *Acta Medica Medianae* 2005;44(4): 35 – 42.

**Key words:** diabetes, oxidative stress, dyslipidemia, coronary heart disease