

## RAZLIKE U NIVOIMA LIPIDNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA ISHEMIJSKIM BOLESTIMA SRCA I MALIGNIH OBOLJENJA

Beretka Atila<sup>1</sup>, Branislava Brkić<sup>2</sup>, Miodrag Đorđević<sup>2</sup> i Dragan Zečević<sup>2</sup>

U osnovi kardiovaskularnih oboljenja stoji arterioskleroza. Faktori rizika za nastanak malignih oboljenja i kardiovaskularnih oboljenja su brojni. Tu spadaju: povišene vrednosti arterijskog krvnog pritiska, povišen holesterol i trigliceridi u plazmi, nizak nivo HDL-holesterola, pušenje, šećerna bolest, način ishrane, fizička neaktivnost, nasleđe, stres, pol. Cilj rada bio je upoređivanje lipidnih faktora rizika kod kardiovaskularnih i malignih bolesnika.

Korišćena je baza podataka biohemijske laboratorije i onkološkog savetovališta bolnice "Ostrog". Metodom slučajnog uzorka izabrani su bolesnici (n=29) oba pola, starosne dobi 40-47 godina, sa kardiovaskularnim oboljenjima (KVB) - koji su imali značajnu koronarnu okluzivnu bolest, koja je zahtevala interventnu kardiološku ili kardiohiruršku revaskularizacionu proceduru. Ovi bolesnici su podeljeni u dve grupe: G1 (n=14) na terapiji statinima i G2 (n=15) bez terapije statinima. Obe grupe su statistički poređene sa grupom bolesnica (n=30) koje su imale karcinom dojke, starosne dobi 37-69 godina. Kontrolu je činilo 25 zdravih ispitanika. Za obradu parametara lipidnog statusa korišćene su standardne statističke metode: aritmetička sredina, standardna devijacija SDn i SDn-1, koeficijent korelacije R, post hoc test i jedenofaktorska analiza varijanse.

Analizom dobijenih rezultata zapaža se izražena hiperlipoproteinemija (HLP) tip IV u grupi kardiovaskularnih bolesnika (KVB) koji nisu koristili statine (G2). U ovoj grupi nađene su povećane vrednosti holesterola, LDL-holesterola i triglicerida u plazmi, dok je vrednost HDL-holesterola bila u opsegu referentnih raspona. U G1 grupi evidentno je suprimirajuće dejstvo statina na koncentraciju holesterola i LDL-holesterola. Grupa G3 imala je, u odnosu na kontrolu i kardiovaskularne bolesnike, izrazito snižene vrednosti holesterola i triglicerida u plazmi, kao i smanjene vrednosti indeksa arterioskleroze.

Povećani nivoi holesterola, LDL-holesterola, kao i povišen odnos LDL/HDL, značajni su faktori rizika za nastanak ateroskleroze, kao i za procenu aterogenog rizika lipidnog porekla. Na ove faktore se može uspešno uticati primenom statina, posebno u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih oboljenja. Niže vrednosti lipidnih pokazatelja kod bolesnika sa karcinomom u odnosu na kardiovaskularne bolesnike može ukazivati na nešto manji rizik za pojavu malignih oboljenja kod u ovih bolesnika. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):20-23.

**Ključne reči:** lipidni status, kardiovaskularna oboljenja, faktori rizika, maligna oboljenja

Medicinski fakultet u Beogradu<sup>1</sup>  
Specijalna bolnica za srce i krvne sudove "Ostrog" Beograd<sup>2</sup>

Kontakt: Beretka Atila  
Niška 35  
11000 Beograd,  
E-mail: atila@sbb.co.yu

### Uvod

U osnovi kardiovaskularnih oboljenja stoji arterioskleroza. Faktori rizika za nastanak malignih i kardiovaskularnih oboljenja su brojni. Na osnovu anamnestičkih studija kod nas (1) i u svetu (2,3,4) tu se ubrajaju sledeći faktori rizika:

- Arterijski krvni pritisak – povećanje vrednosti arterijskog pritiska vezano je sa progresivnim povećanjem rizika za nastanak koronarne bolesti. Snižavanje dijastolnog krvnog pritiska samo za 7.5 mmHg umanjuje rizik od koronarne bolesti za 28%, a za 44% se umanjuje rizik od cerebrovaskularne bolesti.

- Holesterol – veza između koronarne bolesti i nivoa plazma holesterola je neprekidna, gradi-rana. Rizik je najveći u srednjem životnom dobu a relativno se smanjuje sa starošću muškarca a povećava se sa starenjem žena.
- Trigliceridi – povišena vrednost triglicerida u plazmi, pogotovo ako je povezana sa nižim vrednostima HDL visok je faktor rizika koronarne bolesti.
- HDL je nasledan nezavisan i snažan faktor rizika koronarne bolesti, niski nivoi HDL su povezani sa visokim rizikom.
- Pušenje – u direktnoj vezi sa rizikom za nastanak koronarne bolesti.
- Šećerna bolest – povezana je sa ekcesivnim rizikom za nastanak koronarne bolesti.
- Način ishrane – ishrana bogata zasićenim mastima i holesterolom je visok faktor rizika – gojaznost je nezavisan faktor rizika.
- Fizička neaktivnost – veza je obrnuto proporcionalna sa pojavom koronarne bolesti.

- Nasleđe – porodična sklonost.
- Stres
- Pol – žene manje oboljevalju i umiru u premenopauznom dobu, što se tumači zaštitnom ulogom estrogena. Na osnovu casse-control studija u inostranstvu i u našoj zemlji, kao i gore navedenih podataka, došlo se do sledećih zajedničkih faktora rizika za maligna oboljenja i kardiovaskularna oboljenja (5) (Tabela 1).

Tabela 1. Prisustvo faktora rizika za maligne neoplazme i kardiovaskularna oboljenja (5)

Zajednički faktori rizika	Relativni rizik		Interval poverenja	
	MN	KVO	MN	KVO
Uzrast	porast sa godinama života		5.0-0.8	4.9-8.1
Pušenje	10.1	9.8	7.3-11.	8.0-10.7
Alkohol	2.9	9.8	1.9-5.0	-
Ishrana (mast)	6.2	7.1	4.0-7.0	5.8-9.8
Hormoni	5.3	-	3.07.0	5.8-9.6
Infekcija	3.1	-	-	-
Imunologija	2.9	-	0.8-4.2	-
Lekovi	3.1	-	2.0-9.0	-
Nasleđe	3.6	3.7	1.9-6.0	2.9-5.6
Stres	1.9	2.3	0.8-6.0	1.2-5.9
Stepen uhranjenosti	2.8	3.1	1.4-5.2	1.9-4.7
Stepen fizičke aktivnosti	3.1	3.8	1.6-4.8	1.3-5.9
Zračenje	5.6	-	4.0-11.0	-

### Cilj rada

Cilj rada bio je da se analizira lipidni status kod bolesnika sa kardiovaskularnim i malignim oboljenjima.

### Bolesnici i metode

Korišćena je baza podataka biohemijske laboratorije i onkološkog savetovališta bolnice "Ostrog". Metodom slučajnog uzorka uzeti su bolesnici (n=29) oba pola, starosne dobi 40-47 godine sa kardiovaskularnim oboljenjima (KVB) – koji su imali značajnu koronarnu okluzivnu bolest, koja je zahtevala interventnu kardiološku ili kardiohiruršku revaskularizacionu proceduru. Ovi bolesnici su podeljeni u dve grupe: G1 (n=14) na terapiji statinima i G2 (n=15) bez terapije statinima. Obe grupe su statistički poređene sa grupom bolesnica (n=30) koje su imale karcinom

dojke, starosne dobi 37-69 godina. Kontrolnu grupu činilo je 25 zdravih ispitanika.

Parametri lipidnog statusa određivani su na biohemijskom analizatoru "Hitachi 902" sledećim metodama: Holesterol (6), HDL-holesterol (direktni) (7), LDL-holesterol (direktni) CHOD-PAP metoda reagens "Bioanalytica", trigliceridi GPO-PAP reagens "Bioanalytica", ukupni lipidi metoda sa sulfovanilinskom kiselinom (8), faktor rizika i index ateroskleroze izvode se formulama: Index ateroskleroze=LDL-C/HDL-C; Faktor rizika=ukupni holesterol/HDL-C.

Za obradu parametara lipidnog statusa korišćene su standardne statističke metode: aritmetička sredina, standardna devijacija SDn i SDn-1, koeficijent korelacije R, post hock test i jednofaktorska analiza varijanse.

### Rezultati

Opšte karakteristike ispitivanih grupa bolesnika date su u Tabeli 2.

Tabela 2. Opšte karakteristike ispitivanih grupa bolesnika

	žene n(%)	muškarci n(%)	godine starosti (x±SD)
kontrola	20	5	52±4
Grupa 1	8	6	57±6
Grupa 2	10	5	59±7
Grupa 3	30*	0	50±4

\*p<0.05 naspram ostale grupe

Urađena analiza pokazuje da su žene daleko češće zastupljene u grupi sa malignim oboljenjima dojke u odnosu na grupe sa kardiovaskularnim oboljenjima (p<0.05). Nije postojala statistički značajnija razlika u prosečnoj starosti ispitivanih grupa bolesnika.

U radu su poređeni parametri lipidnog statusa grupe bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima (G1 na terapiji statinima i G2 bez terapije statina) u odnosu na grupu bolesnika sa karcinomom dojke (G3), (Tabela 3).

U G2, u odnosu na kontrolu, dobijeni su povećani nivoi holesterola (p<0.01), LDL-holesterola (p<0.05) i triglicerida u plazmi (p<0.01), dok je vrednost HDL-holesterola bila u opsegu referentnih raspona. Grupa G3 imala je u odnosu na kontrolu izrazito snižene vrednosti holesterola (p<0.01) i triglicerida (p<0.01) u plazmi. Ukupni lipidi su bili izrazito povećani kod bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima (p<0.01).

Tabela 3. Parametri lipidnog statusa

	Holesterol (mmol/l)	HDL-Holesterol (mmol/l)	LDL-Holesterol (mmol/l)	Ukupni lipidi (g/l)	Trigliceridi (mmol/l)
kontrola	4.7±0.6	1.3±0.14	2.5±0.8	5.6±1.2	1.2±1
Grupa 1	4.41±0.66&&	1.20±0.17	2.45±0.40&&	7.21±1.37**&	1.79±1.02&&
Grupa 2	5.99±1.21**	1.46±0.14	3.29±0.92*	10.14±2.08**	3.19±1.52*
Grupa 3	3.47±0.59**	1.08±0.20	3.03±0.57	5.64±0.97	0.96±0.36**

\*p<0.05; \*\*p<0.01 naspram kontrola; &p<0.05, &&p<0.01 naspram G2

Jednofaktorska analiza varijanse pokazala je da tip bolesti značajno utiče na razliku u lipidnom statusu između grupe G2 i G3. Primena statina u grupi kardiovaskularnih bolesnika dovodi do značajne redukcije ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida ( $p < 0.01$ ) i ukupnih lipida ( $p < 0.05$ ) (Tabela 3).

Vrednosti aterosklerotskih idenkisa prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Vrednosti lipidnih indeksa

	Index ateroskleroze	Faktor rizika
kontrola	2.1±0.3	2.53±0.6
Grupa 1	2.08±0.40	3.92±0.62**&&
Grupa 2	2.16±0.51	4.09±0.69**&&
Grupa 3	1.77±0.29*	1.90±0.83*

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  naspram kontrole; && $p < 0.01$  naspram G3

Grupa G3 je u odnosu na kontrolu i kardiovaskularne bolesnike imala znatno smanjeni index ateroskleroze i faktor rizika za nastanak ateroskleroze ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  prospektivno). Faktor rizika bio je znatno veći u G1 i G2 grupi u odnosu na kontrolu ( $p < 0.01$ ) (Tabela 4).

Analizom dobijenih rezultata zapaža se izražena hiperlipoproteinemija (HLP) tip IV u grupi kardiovaskularnih bolesnika (KVB) koji nisu koristili statine (G2).

## Diskusija

Poznato je da je hiperlipoproteinemija (HLP) jedan od uzroka za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (9,10,11). Ova činjenica potvrđena je rezultatima dobijenim u ovom radu. HLP IV je zastupjena u grupi bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima koji nisu bili na statinima. Isti tip HLP imali su bolesnici G1 pre započinjanja terapije statinima.

Korelacijom bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima u odnosu na bolesnike sa karcinomom

dojke izražen je confounding factor mešanja vrednosti drugih elemenata (12).

Prema nekim autorima (1,13,14,), lipidni status je zaštitni faktor za pojavu malignih oboljenja, sa čim su i dobijeni rezultati u ovom radu u korelaciji. Ovi rezultati bi mogli da se uklope u hipotezu da hronični kardiovaskularni bolesnici manje boluju od karcinoma u odnosu na ostalu populaciju bolesnika. Na ove činjenice ukazuju i brojni autori (15,16). U nekim radovima (17,18) navodi se da je jedan od značajnih zajedničkih faktora rizika kardiovaskularnih oboljenja i životno doba (na svakih 10 godina starosti dolazi do aritmetičke progresije tumora). Naša grupa bolesnika sa kardiovaskularnim oboljenjima starosne dobi 40-70 godina bila je mala, da bi se podelila u desetogodišnje razdoblje i da bi se usaglasili sa navodima drugih autora (17,18).

Na osnovu dobijenih rezultata i epidemioloških istraživanja onkološkog savetovališta bolnice "Ostrog" može se zaključiti da hronični kardiovaskularni bolesnici 10-15 puta manje oboljevaju od malignih oboljenja. Razlog je možda, pored ostalog, u angiostatinu i endostatinu iz endotela krvnih sudova kardiovaskularnih bolesnika koji sprečavaju primarnu vaskularizaciju inicijalne grupe stvorenih malignih ćelija (17,18). Onemogućavanje vaskularizacije tumora je veoma značajno u sprečavanju daljeg rasta i evolucije inicijalnog tumora.

## Zaključak

Rezultati pokazuju da se na lipidne faktore rizika za aterosklerozu može značajno uticati primenom statinske terapije, posebno u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih oboljenja.

Povećani nivoi holesterola, LDL-holesterola, kao i povišen odnos LDL/HDL, značajni su faktori rizika za nastanak ateroskleroze, kao i za procenu ateroskleroze rizika lipidnog porekla.

Bolesnice sa karcinomom dojke imaju značajno niže vrednosti lipidnih pokazatelja u odnosu na kardiovaskularne bolesnike, što može ukazivati na nešto manji rizik za pojavu malignih oboljenja kod ovih bolesnika.

## Literatura

- Bojić M, Bojić D, Djordjević M. Primarna i sekundarna prevencija kardiovaskularnih i malignih oboljenja. U: Kardiovaskularna i maligna oboljenja u Srbiji na početku XXI. veka. Ed. Zarić S. Beograd: Zexpo, Beograd, 2006.
- Dembowski E, Davidson MH. A review of lipid management in primary and secondary prevention. J Cardiopulm Rehabil Prev 2009;29(1):2-12.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113(19):2363-72.
- Bojić M, Bojić D, Djordjević M. Učestalost rasprostranjenost kardiovaskularnih oboljenja na području Srbije. U: Kardiovaskularna i maligna oboljenja u Srbiji na početku XXI. veka. Ed. Zarić S. Beograd: Zexpo Beograd, 2006.
- Tietz N.W. Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1986.
- Young D.S. Effects of drugs on clinical Lab. Tests., 4th ed. London: AACC Press, 1995.
- Fredrickson D.S, Levly R.I. Familial hyperlipoproteinemia, Metabolic Basis of Inherited Disease, 4 izd., Stanbury J.B, Wyngaarden J.B, Fredrickson D.S, Eds. New York: McGraw-Hill Book Co., 1978, pp. 531.
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial, LANCET 2002, 360:7-22.
- Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. Atherosclerosis 2007; 194(1):1-45.

11. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Istraživanje zdravlja stanovnika Republike Srbije 2006. godina: osnovni rezultati. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2007.
12. Rolf H.H. Groenwold, Anna M.M. Van Deursen, Arno W. Hoes, Eelko Hak. Poor Quality of Reporting Confounding Bias in Observational Intervention Studies: A Systematic Review. *Annals of Epidemiology* 2008; 18(10):746-51.
13. Kanjuh V, Knežević M, Eri Ž, Ostojić M, Beleslin B. Conception about cancer genetics and immortality of cancer cell in 2000. *Arc Oncol (Sremska Kamenica)* 2000;8 (suppl 1):20-30.
14. Gadomska H, Grzechocińska B, Janecki J, Nowicka G, Powolny M, Marianowski L. Serum lipids concentration in women with benign and malignant ovarian tumours. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 120(1):87-90.
15. Djordjević M, Babić M. Metabolizam hrane kao faktor rizika. U, *Srbija protiv raka*, Ed. Zarić S, Beograd: Zexpo Beograd, 2004.
16. Djordjević M, Babić M. Deskriptivni, analitički klinički podaci o 24 lokalizacije malignih oboljenja u periodu 1985-1999. U, *Epidemiološki atlas malignih oboljenja u Srbiji krajem XX. Veka*, Ed. Zarić S. Beograd: Zexpo Beograd, 2001.
17. Kozarević Dj, Vojvodić N, Djordjević M, Lazić D. Savremeni pristup epidemiologiji kardiovaskularnih oboljenja. U, *Kardiologija* 2. tom, Ed. Vojvodić N. Beograd: Medicinski fakultet Beograd, 2000.
18. Babić M, Djordjević M, Drecun V, Kanjuh V, Petrović N, Tatović-Babić D, Babić D. The present situation and the projection of malignant diseases distribution in Yugoslavia with a special regard to Belgrade up to the year 2020. *Arch Oncol (Sremska Kamenica)* 2000;8 (suppl 1):15-8.

## DIFFERENCES IN THE LEVELS OF LIPID STATUS IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE AND MALIGNANT DISEASE

*Beretka Atila, Branislava Brkic, Miodrag Djordjevic and Dragan Zecevic*

Arteriosclerosis is the basis of all cardiovascular diseases. Numerous risk factors lead to the rise of malignant and cardiovascular diseases. Those are: elevated artery blood pressure, raised plasma cholesterol and triglycerides, low level of HDL-cholesterol, smoking, diabetes mellitus, diet, lack of physical exercises, heredity, stress, gender.

The aim of the study was to compare the lipid status of patients with cardiovascular disease or malignancy.

The database of the biochemical laboratory and oncology counselling unit of the "Ostrog Clinic" was used. The method of random sample was used and patients (n=29) of both genders were selected, aged 40 to 47 years, with cardiovascular diseases, and had significant occlusive coronary disease, which required operation or surgical revascularization procedure. The patients were classified in two groups: G1 (n=14) with statin therapy and G2 (n=15) without statin therapy. Both groups were statistically compared with a group of female patients (n=30) with breast cancer, who were between 37 and 69 years of age. Control group comprised 25 healthy subjects. Standard statistical methods were used for processing the lipid status parameters: the arithmetic mean, standard deviation SDn and SDn-1, correlation coefficient, post hoc test and a single factor analysis of variance.

The results obtained pointed to the existence of a marked hyperlipoproteinemia type 4 in the group of cardiovascular patients who did not use statin (G2). In G2, higher levels of cholesterol, LDL-cholesterol and plasma triglycerides in comparison with the control and G1, while the value of HDL-cholesterol was within the range of referent values. The obvious suppressing effect of statin on cholesterol and LDL-cholesterol was observed in G1. Group G3 had, in comparison with the control and cardiovascular patients, significantly lower levels of cholesterol and triglycerides in plasma, as well as lower index of atherosclerosis and lower risk factors for the development of atherosclerosis.

Elevated levels of cholesterol, LDL-C and LDL/HDL-C are the important risk factors for atherosclerosis development. These lipids' risk factors could be modified, especially in the primary prevention of cardiovascular diseases. Lower values of lipid parameters in patients with malignancy compared to patients with cardiovascular diseases indicated possible lower risk for malignancy in these patients. *Acta Medica Medianae* 2008;47(4):20-23.

**Key words:** *lipid status, cardiovascular disease, risk factors, malignant disease*