

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА СТАРОСТИ И НАСТАНКА МЕНОПАУЗЕ НА ЛИПИДНИ СТАТУС, ОКСИДАЦИЈУ *LDL* ЧЕСТИЦА И С-РЕАКТИВНИ ПРОТЕИН КОД ЗДРАВИХ ЖЕНА

Зорица ЧАПАРЕВИЋ, Нада КОСТИЋ

Ендокринолошко одељење, Клиника за интерну медицину, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић” – Дедиње, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Атерогени профил липида је значајан фактор ризика за развој атеросклерозе код жена у менопаузи. Повишени нивои малих, густих *LDL* честица које су подложне оксидацији, као и повишени нивои показатеља запаљења такође су удружени с повећаним ризиком за развој атеросклерозе.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај старости и настанка менопаузе на липидни статус, оксидацију *LDL* честица и С-реактивни протеин (*CRP*) код здравих жена.

Метод рада Испитано је 97 здравих жена, сврстаних у три групе према старости (група 1: 15 жена млађих од 45 година; група 2: 62 жене старе 46-55 година; група 3: 20 жена старих 56-65 година) и према периоду менопаузе (73 жене у менопаузи и 24 жене у пременопаузи). Критеријуми за искључење из студије били су: дијабетес, гојазност, артеријска хипертензија, исхемијска болест срца, цереброваскуларна обољења. Ниједна испитаница није никада узимала естропрогестагене. Одређиване су вредности конвенционалних липида, оксидисаног *LDL* (*Ox-LDL*) холестерола и *CRP*.

Резултати Код испитаница групе 3 забележене су статистички значајно веће вредности укупног и *LDL* холестерола ($p < 0,01$) него код испитаница групе 1. Статистички значајно повећање нивоа *Ox-LDL* холестерола ($p < 0,05$) и *CRP* ($p < 0,01$) уочено је код испитаница групе 3. Вредности триглицерида и *HDL* холестерола биле су приближно исте у све три групе, али је код 51% жена вредност *HDL* холестерола била мања од $1,3 \text{ mmol/l}$. Код жена у менопаузи статистички значајно веће вредности ($p < 0,05$) добијене су за укупни и *LDL* холестерол и за *CRP*, док се вредности *Ox-LDL* холестерола нису значајно разликовале. Студија је показала позитивну корелацију између старости и повишених вредности *Ox-LDL* холестерола ($p < 0,01$) и *CRP* ($p < 0,01$). Утврђена је статистички значајна позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($p < 0,01$). Код жена у менопаузи такође је забележена позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($r = 0,6296$; $p < 0,01$), док код жена у пременопаузи није било значајне корелације.

Закључак Код здравих жена старих 56-65 година значајно су повишене вредности укупног, *LDL* и *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Код жена у менопаузи вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* значајно су повишене у односу на жене у пременопаузи. Наведени резултати сугеришу неопходност примарне превенције жена ради смањења ризика од кардиоваскуларних обољења.

Кључне речи: липиди; оксидисани *LDL* (*Ox-LDL*) холестерол; *CRP*; старост; менопауза; здраве жене

УВОД

Атеросклероза и болести које су њена последица су водећи узрок смртности одраслих људи у скоро свим земљама света, а нарочито у земљама у развоју и транзицији [1]. Када се разматрају фактори ризика за развој атеросклерозе, неизоставно се разматра улога старости и пола. Многе епидемиолошке студије су показале да код младих и „здравих” људи увелико постоје атеросклерозни плакови у коронарним артеријама. Поремећај у метаболизму липида и атеросклерозу свакако повезује и повећање преваленције са старашћу [2]. Током репродуктивног периода кардиоваскуларни систем жене је под заштитом полних стероида – естропрогестагена [3, 4]. Још је студија *PROCAM* [5], која је обухватила око 6.000 жена просечне старости од 30 до 48 година, показала да је инциденција кардиоваскуларних болести мања код жена у пременопаузи него код мушкараца. Изузетак су жене које су биле на контрацептивној терапији и младе жене пушачи. Са менопаузом се повећава ризик за развој кардиоваскуларних болести, и то прилично нагло [6, 7]. У том животном периоду код жена се чешће јављају неки „класични” фактори ризика, као што су гојазност и хипертензија, али се мења и метаболизам ли-

пида [8]. У менопаузи долази до снижења нивоа полних хормона, што уз друге чиниоце код жена старијих од 50 година повећава могућност настанка кардиоваскуларних болести за 50%, а до смртог исхода доводи код 30% њих [9].

Утицај естрогена на метаболизам липида је несумњив, како у физиолошком стању зависном од животног доба, тако и у патолошким стањима. Естрогени стимулишу синтезу триглицерида у јетри и смањују активност хепатичне триглицеридне липазе (*HTGL*), као и активност липопротеинске липазе (*LPL*). Због оваквог дејства, естрогени доводе до повећаног ендогеног стварања триглицерида и *VLDL*, а смањеног уклањања ових честица из циркулације. Естрогени повећавају ниво *HDL* холестерола, и то претежно протективне *HDL-2* субпопулације, јер је катаболизам *HDL* успорен услед смањене активности већ поменуте *HTGL*. Наиме, она стимулише прелазак *HDL-2* у *HDL-3* [10]. Естрогени такође повећавају синтезу протеина у јетри, као и апопротеина А, који улази у састав *HDL*. Они имају повољан ефекат и на ниво атерогених *LDL* честица [11]. Наиме, показано је да естрогени повећавају стварање специфичних *LDL* рецептора на ћелијама, а тиме и уклањање ових честица из крви. Они истовремено смањују и актив-

ност *LPL*, па долази до мањег преласка *VLDL* преко *IDL* у *LDL*. Резултат је смањење нивоа *LDL* у циркулацији под дејством естрогена. Ови стероиди смањују оксидацију *LDL* честица највероватније тако што делују на хелије ендотела и повећавају ослобађање антиоксидантних супстанци [12, 13].

Смањење нивоа естрогена у менопаузи доводи до разних поремећаја у метаболизму липида који се нарочито огледају у снижењу нивоа *HDL-2* честица, повећању нивоа триглицерида и *LDL* холестерола [14]. Урађена су и истраживања која показују да је у менопаузи профил липида атероген превасходно због хипоестрогенемije, независно од старости и индекса телесне масе (*BMI*) [7]. Тако се делимично може објаснити и мањи ризик за настанак кардиоваскуларних болести у репродуктивном периоду у односу на менопаузу.

ЦИЉ РАДА

Циљ студије је био да се испитају липидни статус, оксидација *LDL* честица и *C*-реактивног протеина (*CRP*) код здравих жена у различитом животном добу, с акцентом на период менопаузе.

МЕТОД РАДА

Студијом је обухваћено 97 здравих жена испитаних у ендокринолошкој амбулантни Клинике за интерну медицину Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић” у Београду. Све испитанице су сврстане у три групе према старости (група 1: 15 жена млађих од 45 година; група 2: 62 жене старе 46-55 година; група 3: 20 жена старих 56-65 година) и две групе према постојању или изостанку менопаузе (пременопаузна група: 24 жене старе 37-51 годину; менопаузна група: 73 жене старе 47-64 године). Критеријуми за искључење из испитивања били су: дијабетес, гојазност (*BMI* већи од 30 kg/m^2), артеријска хипертензија, исхемијска болест срца, поремећаји ритма рада срца, цереброваскуларна обољења, хипотиреоза, хипертиреоза, тешка инсуфицијенција јетре и бубрега. Ниједна испитаница никада није узимала естропрогестагене. Протокол испитивања је одобрио Етички комитет КБЦ „Др Драгиша Мишовић”.

Крв за одређивање гликемије, укупног, *HDL*, *LDL* и оксидисаног *LDL* (*Ox-LDL*) холестерола, триглицерида и *CRP* узимана је у осам часова ујутро. Ове анализе су обављене у Биохемијској лабораторији КБЦ „Др Драгиша Мишовић”. Укупни холестерол и триглицериди су мерени ензимским методом на апарату *Abbott spectrum*. За рад је коришћен комерцијални реагенс *Serbolab*. Ниво *LDL* холестерола је одређен према Фридвалдовој (*Friedwald*) формули, а ниво *HDL* холестерола после преципитације хиломикрона, *LDL* и *VLDL* са додатком фосфоволфрамске киселине и јона магнезијума. Ниво *Ox-LDL* холестерола је мерен тестом *ELISA* (директна сендвич-техника са два моноклонска антитета против двојених антигенских детерминанти на молекулу оксидисаног молекула аполипопротеина). За рад је коришћен комерцијални тест *ELISA* (*Mercodia AB, Uppsala, Sweden*). Референтне вредности за *Ox-LDL* холестерол су 26-117 *IU/l*. Гликемија је одређивана глукозооксидазним методом, кинетичким ензимским методом, на апарату *Abbott spectrum*. За рад је коришћен комерцијални реагенс *Serbolab*. Вредности *CRP* су одређиване хемилуминисцентним методом на апарату *Immulate-DPC*.

Статистичка обрада података вршена је помоћу програмског пакета *SPSS 10.0*. Коришћени су Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) *U*-тест. Корелације су одређиване мултиплом регресивном анализом.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани резултати испитиваних параметара код жена сврстаних у три групе према старости. Вредности *BMI* и гликемије нису се значајно разликовале у испитиваним групама. Вредности укупног и *LDL* холестерола биле су статистички значајно веће у групи 3 него у групи 1 ($p < 0,01$). Такође је забележена статистички значајна разлика у вредностима укупног и *LDL* холестерола између група 1 и 2 ($p < 0,05$), док се у групама 2 и 3 вредности укупног и *LDL* холестерола нису значајно разликовале. Није утврђена статистички значајна разлика за *HDL* холестерол и триглицериде нити у једној испитиваној групи. Вредности *Ox-LDL* холестерола биле су највеће код испитаница групе 3 са статистички значајном

ТАБЕЛА 1. Клинички и биохемијски параметри испитаница према старости.
TABLE 1. Clinical and biochemical parameters in women dependent on age.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1 (n=15)	Група 2 Group 2 (n=62)	Група 3 Group 3 (n=20)
Старост (године) / Age (years)	40.46±3.92	50.98±2.26	59.20±2.76
<i>BMI</i>	24.81±1.49 kg/m^2	25.46±1.86 kg/m^2	25.18±1.79 kg/m^2
Гликемија / Blood glucose	4.84±0.45 mmol/l	5.04±0.36 mmol/l	5.10±0.38 mmol/l
Укупни холестерол / Total cholesterol	5.38±1.34 mmol/l	6.03±1.09 mmol/l^*	6.09±0.96 mmol/l^{**}
<i>HDL</i> холестерол / HDL cholesterol	1.19±0.14 mmol/l	1.28±0.35 mmol/l	1.26±0.19 mmol/l
<i>LDL</i> холестерол / LDL cholesterol	3.34±1.20 mmol/l	4.13±0.97 mmol/l^{**}	4.08±0.81 mmol/l^{**}
Триглицериди / Triglycerides	1.62±0.94 mmol/l	1.63±1.03 mmol/l	1.68±0.84 mmol/l
<i>Ox-LDL</i> холестерол / Ox-LDL cholesterol	77.66±21.21 IU/l	95.64±44.64 IU/l	107.85±49.43 $\text{IU/l}^{\#}$
<i>CRP</i>	0.51±0.33 mg/ml	1.41±1.28 mg/ml	2.02±1.82 $\text{mg/ml}^{\#}$

Све вредности су статистички значајно различите у односу на групу 1: $*p < 0,05$; $**p < 0,01$; $^{\#}p < 0,05$; $^{\#\#}p < 0,01$
All values are statistically significantly different compared with Group 1: $*p < 0.05$; $**p < 0.01$; $^{\#}p < 0.05$; $^{\#\#}p < 0.01$

разликом у односу на групу 1 ($p < 0,5$). Вредности *CRP* биле су највеће у групи 3 са статистички значајном разликом у односу на групу 1 ($p < 0,01$).

У табели 2 су приказани резултати испитиваних параметара код жена сврстаних у две групе према постојању менопаузе. Вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* су биле статистички значајно веће код жена у менопаузи ($p < 0,05$), док су вредности *Ox-LDL* холестерола такође биле веће код ових испитаница, али без статистички значајне разлике.

Анализирана је корелација између свих испитиваних параметара и утврђено је да је постојала позитивна корелација старости са *Ox-LDL* холестеролом ($r=0,3135$; $p < 0,01$) и *CRP* ($r=0,3817$; $p < 0,01$). Такође је забележена статистички значајна позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP* ($r=0,680$; $p < 0,01$). Вредности *Ox-LDL* холестерола су биле у позитивној корелацији са *CRP* у групи 2 ($r=0,380$; $p < 0,01$), као и у групи 3 ($r=0,002$; $p < 0,01$). Код жена у менопаузи такође је забележена позитивна корелација ова два параметра ($r=0,296$; $p < 0,01$), док код жена у пременопаузи значајне корелације није било.

ДИСКУСИЈА

У номенклатури липида холестерол је привукао највећу пажњу због јасне везе с напредном атеросклерозом и кардиоваскуларним болестима. Постигнут је консензус око тога да се холестерол означи водећим чиниоцем ризика за настанак болести коронарних артерија [15-17]. Пионирска истраживања Брауна (*Brown*) и Голдстајна (*Goldstein*) [18], добитника Нобелове награде за физиологију и медицину 1985. године, довела су до открића *LDL* рецептора и препознавања липопротеина мале густине (*low density lipoprotein* – *LDL*) као липидне честице која у највећој мери доприноси развоју атеросклерозе.

ТАБЕЛА 2. Клинички и биохемијски параметри испитаница према постојању менопаузе.

TABLE 2. Clinical and biochemical parameters in women dependent on menopause.

Параметар Parameter	Пременопаузна група Premenopausal group (n=24)	Менопаузна група Menopausal group (n=73)
Старост (године) Age (years)	43.83±4.45	53.54±4.17
<i>BMI</i>	24.86±1.37 kg/m ²	25.48±1.90 kg/m ²
Гликемија Blood glucose	4.55±0.35 mmol/l	5.20±0.25 mmol/l
Укупни холестерол Total cholesterol	5.62±1.39 mmol/l	6.05±1.00 mmol/l*
<i>HDL</i> холестерол HDL cholesterol	1.23±0.22 mmol/l	1.27±0.32 mmol/l
<i>LDL</i> холестерол LDL cholesterol	3.66±1.20 mmol/l	4.11±0.91 mmol/l*
Триглицериди Triglycerides	1.52±0.82 mmol/l	1.68±1.02 mmol/l
<i>Ox-LDL</i> холестерол Ox-LDL cholesterol	76.54±23.90 IU/l	101.36±46.64 IU/l
<i>CRP</i>	0.71±0.73 mg/ml	1.72±1.51 mg/ml*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Циљ наше студије је био да откријемо да ли постоје поремећаји липидног статуса и у којем старосном добу жене су најизраженији, с акцентом на период менопаузе, као и да ли постоји корелација са параметрима оксидантног стреса (*Ox-LDL*) и запаљења (*CRP*). Посматрањем липидног статуса код жена, резултати испитивања су показали да после 45. године вредности укупног и *LDL* холестерола почињу да се повећавају, али да је то повећање значајно нарочито после 56. године. Анализом липидног статуса жена у менопаузи показано је да су вредности укупног и *LDL* холестерола биле значајно веће у том периоду, што је у сагласности и са подацима из литературе [19-22].

Студија здравих жена (*The Healthy Women Study*) [23] је показала позитивну корелацију између атеросклерозних плакова и повећаних вредности *LDL* холестерола, триглицерида, инсулина, *BMI* и висине систолног притиска, док је забележена обрнута корелација између *HDL* холестерола и кардиоваскуларних болести. Резултати наше студије нису показали значајност разлика у вредностима триглицерида и *HDL* холестерола код свих испитаница. Триглицериди су иначе код жена осетљивији предиктор будућег развоја коронарне болести [24] него код мушкараца. Наиме, хипертриглицеридемија је удружена са сниженим нивоом *HDL* холестерола и повишеним нивоом малих густих и врло атерогених *LDL* честица [25]. Хелсиншка студија (*Helsinki Heart Study*) [26] и студија *PROCAM* [5, 27] су показале да је хипертриглицеридемија не само у узрочној вези с исхемијском болести срца, већ и независан чинилац ризика овог обољења. Студија *PROCAM* је показала да, осим укупног и *LDL* холестерола, повишен ниво триглицерида повећава инциденцију инфаркта миокарда чак и када је ниво *LDL* холестерола нормалан. Према подацима Фрамингамске студије [28], код жена са сниженим нивоом *HDL* холестерола (<1,30 mmol/l) значајно и вишеструко повећање инциденције коронарне болести је веће када је ниво триглицерида нормалан, а нарочито ако је повишен. Лонгитудинална анализа студије *PROCAM* [5] указује на то да *HDL* холестерол има највећу предиктивну вредност. Обрнута корелација између *HDL* холестерола и кардиоваскуларних болести забележена је не само код мушкараца, већ и код жена. Према резултатима ове студије, код 19,8% жена је утврђен ниво *HDL* холестерола нижи од 1,3 mmol/l, док је хипертриглицеридемија забележена код 4,2% жена. Наше испитивање је показало да, и поред тога што се испитанице нису разликовале према вредностима *HDL* холестерола, вредности ниже од 1,3 mmol/l утврђене су код 51% њих, што јасно указује на то да је код половине испитаних жена био повећан ризик за настанак кардиоваскуларних обољења. Кампањоли (*Campagnoli*) и сарадници [29] сматрају да је смањена вредност *HDL* холестерола најбољи предиктор ризика за кардиоваскуларна обољења код жена које не примају естропрогестагене.

Од интереса је било бележење вредности *Ox-LDL* холестерола и *CRP* код жена, јер главно место у иницијацији дисфункције ендотела представља модификација *LDL* честице у облику оксидантно модификоване *LDL* честице (*Ox-LDL*) [30]. Оксидантна модификација *LDL* честице углавном се одвија у зиду крв-

ног суда, где се налази већа количина редокс-активних метала ослобођених из циркулишућих антиоксиданса у условима оксидантног стреса [31]. *Ox-LDL* холестерол може бити кључни антиген који доводи до запаљења артеријске интимае, што је једна је од главних одлика атеросклерозе. Сматра се да акумулација, агрегација и оксидантна модификација *LDL* честице играју важну улогу у активирању запаљенских процеса који подстичу стварање атеросклерозних лезија. Повећани нивои *Ox-LDL* холестерола указују на то да је процес развоја атеросклерозе убрзан и да одређивање вредности овог холестерола може бити од великог значаја за рано откривање овог обољења [32-35]. У нашој студији највише вредности *Ox-LDL* холестерола забележене су код жена старијих од 56 година (група 3). Када је реч о вредности *Ox-LDL* холестерола жена у периоду менопаузе, иако је ниво *Ox-LDL* холестерол био виши у том периоду, није било значајне разлике у односу на жене у пременопаузи.

Многе студије су показале да су и повишени нивои *CRP* у серуму удружени с повећаним ризиком за напредовање атеросклерозног процеса и за исхемијску болест срца [36-39]. Ридкер (*Ridker*) и сарадници [40] су уочили да се код здравих жена с повишеним вредностима *CRP* исхемијска болест срца јавља дватри пута чешће, чак и онда када су им вредности холестерола нормалне. Раније поменута Студија здравих жена (*The Healthy Women Study*) [23] показала је да је повишен ниво *CRP* у вези са другим факторима који повећавају ризик за настанак исхемијске болести срца код жена, као што су старост, пушење цигарета, низак ниво *HDL* холестерола, вредности *BMI* и повишен крвни притисак. Повећање вредности *CRP* код испитаница у нашем истраживању бележи се после 45. године, да би највеће вредности достигле после 56. године. С обзиром на то да системски одговор на запаљење доводи до повећане оксидантне модификације *LDL* холестерола [41, 42], то и објашњава да је у групама жена код којих је ниво *CRP* био повишен и вредност *Ox-LDL* холестерола највећа. Наша студија је показала позитивну корелацију између старости и повишених вредности *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Такође је утврђена позитивна корелација *Ox-LDL* холестерола са *CRP*, нарочито код жена старијих од 56 година.

Резултати нашег испитивања су јасно показали да се са старашћу, а нарочито у периоду менопаузе, мења липидни статус у правцу атерогеног липидног профила, што повећава ризик за развој кардиоваскуларних болести. Такође, вредности показатеља оксидантног стреса (*Ox-LDL* холестерол) и запаљења (*CRP*) се повећавају са старашћу и нарочито са настанком менопаузе. Због тога је неопходно правовремено откривање поремећаја липидног статуса, показатеља оксидантног стреса и запаљења, као најефикаснија и најјефтинија мера превенције исхемијске болести срца, чије је лечење веома скупо а исход неизвесан [43].

Примена хормонске супституционе терапије (ХСТ), тј. примена естрогена или комбинације естрогена и прогестагена, могла би имати протективни ефекат за кардиоваскуларне болести код жена [44]. Естрогенска супституција може да смањи развој кардиоваскуларних обољења и за 50%, али је потребно да се смањи ни-

во *LDL* холестерола за 35% или више. Естрогени ипак не смањују тако интезивно ниво *LDL* холестерола, па је њихов заштитни ефекат вероватно последица и неких других деловања, можда директно на коронарне крвне судове, миокард или аорту. Дугорочна плацебо контролисана студија *HERS* [45] није доказала смањење кардиоваскуларног морталитета код жена на ХСТ, чак је и тромбоемболијских компликација било више. У студији *WHI (Women's Health Initiative)* [46] се испољио неповољан ефекат ХСТ на исхемијску болест срца. Данас се ХСТ, и поред позитивног ефекта на липидни статус, не препоручује у превенцији исхемијске болести срца жена у менопаузи [47]. Ипак, дефинитивни ставови се тек очекују за неколико година, док се не заврши неколико великих студија.

Примена статина у лечењу поремећаја липида у менопаузи је такође значајна, нарочито ако су повећане вредности *LDL* и *Ox-LDL* холестерола [48]. Разлози за примарну превенцију заснивају се на многим подацима о повезаности повишених вредности *LDL* холестерола и повећаног ризика за исхемијску болест срца и импресивном броју клиничких и експерименталних података који показују да смањење нивоа *LDL* холестерола успорава напредовање атеросклерозе и може да доведе од регресије атеросклерозне лезије. Статини, осим тога што смањују атерогене липидне потфракције, доводе до побољшања и рестаурације функције ендотела, повећавају стабилност атеросклерозног плака, показују антиоксидантно дејство (смањење осетљивости *LDL* честица према слободним радикалима) и антиинфламаторно деловање изражено у смањењу нивоа *CRP*. Од многих студија које су укључиле велики број испитаница на терапији статинима најзначајније су *4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)* [49] и *CARE (Cholesterol and Recurrent Events)* [50], које су показале смањење кардиоваскуларног морталитета жена. Тренутно су у току још неке студије о примени статина које ће дати још боље одговоре на питање да ли су статини лек избора како у секундарној, тако и у примарној превенцији кардиоваскуларних болести и код жена у менопаузи.

ЗАКЉУЧАК

Код здравих жена старих 56-65 година значајно су повишене вредности укупног, *LDL* и *Ox-LDL* холестерола и *CRP*. Код жена у менопаузи вредности укупног и *LDL* холестерола, као и *CRP* значајно су веће него код жена у пременопаузи. Наведени резултати сугеришу неопходност примарне превенције жена ради смањења ризика за настанак кардиоваскуларних обољења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113:e85- e151.
2. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-8.
3. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95:252-64.

4. Kyker KA, Limacher MC. Gender differences in the presentation and symptoms of coronary artery disease. *Curr Womens Health Rep* 2002; 2:115-9.
5. Assman G, Schulte H. PROCAM Study. Zurich: Panscientia Verlag; 1986. p.87-121.
6. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-10.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women-principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-3.
8. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF. Effects of age and menopause on lipid metabolism in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98:83-90.
9. Do KA, Green A, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Denerstein LC. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 151:584-93.
10. Gardner CD, Tribble DL, Young DR, Ahn D, Fortmann SP. Population frequency distributions of HDL, HDL(2), and HDL(3) cholesterol and apolipoproteins A-I and B in healthy men and women and associations with age, gender, hormonal status, and sex hormone use the Stanford Five City Project. *Prev Med* 2000; 31:335-45.
11. Jayachandran M, Miller VM. Mechanisms of estrogenic vascular protection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290(2):H507-H508.
12. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343:269-70.
13. Clemente C, Caruso MG, Berloco P, et al. Antioxidant effect of short-term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1999; 31:137-42.
14. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
15. Castelli WP, Anderson K, Wilson PWF, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:23-8.
16. Verschuren WNM, Jacobs RD, Bloemberg BMP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries. *JAMA* 1995; 274:131-6.
17. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248:1465-77.
18. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am* 1984; 251:58-67.
19. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002; 106:1930-7.
20. Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med* 2000; 48:245-50.
21. Meagher E. Addressing cardiovascular disease in women: focus on dyslipidemia. *J Am Board Fam Med* 2004; 17(6):424-37.
22. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(9):1628-35.
23. Mackey RH, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Holubkov R, Matthews KA. Hormone therapy, lipoprotein subclasses, and coronary calcification: The Healthy Women Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:510-5.
24. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000; 160:1937.
25. Djerić M. Trigliceridi i ateroskleroza. *Med Pregl* 2002; LV(3-4):85-8.
26. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-4.
27. Assmann G. Lipid metabolism: disorders and coronary heart disease. Assmann G, editor. Munich: MMV Medizin Verlag; 1993. p.141-86.
28. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70:3H-9H.
29. Campagnoli C, Colombo P, De Aloysio D. Positive effects on cardiovascular and breast metabolic markers of oral estradiol and dydrogesterone in comparison with transdermal estradiol and norethisterone acetate. *Maturitas* 2002; 41:299-311.
30. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344:793-5.
31. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002; 105:2107-11.
32. Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, et al. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:844-8.
33. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2243-7.
34. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004; 174:343-7.
35. Zamaklar M, Lalic K, Rajkovic N, Trifunovic D, Dragasevic M, Popovic L, Draskovic D, Lalic N, Jotic A, Vasovic O, Lukic L, Milicic T, Potpara T. Oxidized LDL and lipids as risk factors for ischemic heart disease in type 2 diabetes. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(7-8): 529-36.
36. Bermudez EA, Rifai N, Buring J, Manson JE, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1668-73.
37. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophage: implication for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103:1194-7.
38. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110(5):579-87.
39. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165-8.
40. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43.
41. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-43.
42. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
43. Mosca L. C-reactive protein – to screen or not to screen? *N Engl J Med* 2002; 347:1615-7.
44. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Med Assoc* 2004; 170(9):388-9.
45. Shlipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, Lin F, Bittner V, Knopp RH, Hulley SB, and Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Investigators. Lipid changes on hormone therapy and coronary heart disease events in the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am Heart J* 2003; 146:870-5.
46. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
47. Miller VM, Clarkson TB, Harman SM, et al. Women, hormones, and clinical trials: a beginning, not an end. *J Appl Physiol* 2005; 99(2):381-3.
48. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. AHA scientific statement. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109:672-93.
49. Baseline serum cholesterol and treatment effect in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-5.
50. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.

THE INFLUENCE OF AGE AND THE BEGINNING OF MENOPAUSE ON THE LIPID STATUS, LDL OXIDATION, AND CRP IN HEALTHY WOMEN

Zorica ČAPAREVIĆ, Nada KOSTIĆ

Department of Endocrinology, Clinical Centre "Dr Dragiša Mišović" – Dedinje, Belgrade

Introduction Atherogenic lipid profile is an important risk factor in development of atherosclerosis in menopausal women. High level of small dense LDL, that is more susceptible to oxidation, and high levels of inflammatory markers are also associated with an increased risk for development of atherosclerosis.

Objective The aim of this study was to investigate the relationship between lipid profile, oxidized LDL (Ox-LDL) and C-reactive protein (CRP) as inflammatory reaction in healthy women dependent on age and menopause.

Method The study included a group of clinically healthy women (total of 97 women). Group 1: 15 women younger than 45 years; group 2: 62 women between 46 and 55 years, group 3: 20 women between 56 and 65 years, group of menopausal women (73) and group of premenopausal women (24). None of the women had history of obesity, diabetes mellitus, cerebrovascular, ischaemic heart disease, and hypertension. Lipid profiles were measured by enzymatic methods. Ox-LDL was measured by using a specific monoclonal antibody, mAb4E6. CRP was measured using hemiluminiscent methods (Immulite-DPC).

Results Results showed significantly higher levels of total cholesterol ($p < 0.01$) and LDL cholesterol ($p < 0.01$) in women over 56 years compared with women younger than 45 years. We also found similar results in menopausal women. Levels of Ox-LDL ($p < 0.05$) and CRP ($p < 0.01$) showed significantly higher levels in women over 56 years. In menopausal women, we found signif-

icantly higher levels of CRP ($p < 0.05$). There was no significant difference in the levels of oxLDL between the menopausal and premenopausal women. Levels of triglycerides and HDL cholesterol were not different among groups. We found that 51% women had levels of HDL cholesterol lower than 1.3 mmol/L. In all groups of women, we found positive correlation among age, Ox-LDL ($p < 0.01$) and CRP ($p < 0.01$). Ox-LDL also positively correlated with CRP ($p < 0.01$).

Conclusion In healthy women older than 56 as in menopausal women, we found significantly higher levels of LDL cholesterol and inflammatory markers. These results suggest that strategies of primary prevention in women are needed to reduce the risk of developing cardiovascular disease.

Key words: lipids; oxidized LDL (Ox-LDL); C-reactive protein (CRP); age; menopause; healthy women.

Zorica ČAPAREVIĆ
Endokrinološko odeljenje
Klinika za internu medicinu
Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“ – Dedinje
Heroja Milana Tepića, 11000 Beograd
Tel.: 011 2667 122
Faks: 011 367 2025
E-mail: capar@eunet.yu