

# Lipidni profil u postmenopauzalnih žena

---

**Ormanac, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:847382>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Klara Ormanac**

**LIPIDNI PROFIL U  
POSTMENOPAUZALNIH ŽENA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Klara Ormanac**

**LIPIDNI PROFIL U  
POSTMENOPAUZALNIH ŽENA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u sklopu Doma zdravlja Osječko-baranjske županije.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.

specijalist interne medicine – endokrinolog i dijabetolog, Zavod za  
endokrinologiju, Klinički bolnički centar Osijek

izv. prof. dr. sc. na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest  
medicine, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 32 lista i 15 tablica.

*Veliku zahvalnost dugujem svojoj mentorici prof. Tatjani Bačun na velikodušnoj pomoći, strpljenju, uloženom vremenu i stručnom vodstvu prilikom pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem se od srca i dr.med. Dunji Šojat na nesebičnom trudu i strpljenju prilikom prikupljanja podataka i pisanja ovog rada.*

*Zahvaljujem se i prof. Kristini Kralik na ukazanoj pomoći pri statističkoj obradi podataka.*

*Posebno hvala mojoj obitelji, dečku i svim dragim prijateljima koji su mi pružili beskrajnu ljubav i podršku tijekom svih godina studiranja.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Patofiziologija .....	1
1.2. Prevalencija i rizični čimbenici .....	3
1.3. Dijagnoza i preporučene vrijednosti lipidograma .....	3
1.4. Liječenje .....	4
1.4.1. Terapija statinima.....	5
1.4.2. Hormonsko nadomjesno liječenje.....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	8
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	9
3.1. Ustroj studije .....	9
3.2. Ispitanici .....	9
3.3. Metode.....	9
3.4. Statističke metode .....	10
<b>4. REZULTATI</b> .....	11
<b>5. RASPRAVA</b> .....	19
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	25
<b>7. SAŽETAK</b> .....	26
<b>8. SUMMARY</b> .....	27
<b>9. LITERATURA</b> .....	28
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	32

## **POPIS KRATICA**

CEE – konjugirani konjski estrogen (engl. *conjugated equine estrogen*)

CK – kreatin kinaza (engl. *creatine kinase*)

COX-1 – ciklooksigenaza 1 (engl. *cyclooxygenase 1*)

HDL – lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

KVB – kardiovaskularne bolesti

LDL – lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

MPA – medroksiprogesteron acetat (engl. *medroxyprogesterone acetate*)

## 1. UVOD

Menopauza označava zadnju menstruaciju u reproduktivnoj dobi žene, a javlja se kao posljedica postepenog gubitka funkcije jajnika, što ujedno označava i pad razine spolnih hormona – estrogena i progesterona. O menopauzi se govori kada žena nije imala menstruaciju barem proteklih dvanaest mjeseci, a dijagnosticira se retrogradno. Prosječna dob žena u Republici Hrvatskoj jest 77 godina, a prosječna dob žena u kojoj nastupa menopauza jest 50 godina, što znači da žene danas gotovo trećinu svog životnog vijeka žive u postmenopauzi (1).

Postmenopauza označava razdoblje koje nastupa nakon posljednje menstruacije, a sastoji se od rane postmenopauze i kasne postmenopauze koje nastupa nakon 70.godine. Razdoblje postmenopauze obilježeno je brojnim hormonskim promjenama koje uključuju sniženje razine estradiola, progesterona, androgena i hormona rasta. Osim navedenoga, promijenjena je razina receptora, te autokrina i parakrina funkcija. Zbog prvenstveno sniženja razine estradiola, a onda i ostalih opisanih promjena nastaju klinički simptomi postmenopauze koje s obzirom na vrijeme javljanja dijelimo na rane, srednjoročne i kasne simptome. U rane simptome ubrajaju se valovi vrućine, noćno znojenje, poteškoće spavanja, smanjena koncentracija i pad seksualnih funkcija. U srednjoročne posljedice ubrajamo atrofiju urogenitalnog sustava, a s time se javlja i dispareunija te atrofiju kože. Kasne posljedice predstavljaju najozbiljniju skupinu simptoma, a u njih ubrajamo kardiovaskularne promjene, osteoporozu i demenciju (1).

### 1.1. Patofiziologija

Promjene u lipidnom profilu koje se javljaju nakon menopauze također su povezane sa sniženom razinom estradiola. U postmenopauzalnih žena, zbog estrogenske deficijencije, ali i zbog gubitka funkcije jajnika, dolazi do značajnih promjena u lipidnom profilu koji pogoduju povećanoj aterogenezi, a to su povišenje razine ukupnog kolesterola, lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*, LDL) i sniženje razine lipoproteina visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*, HDL) (1, 2). Također, s nastupom menopauze raste i omjer ukupnog i HDL kolesterola, te se isti smatra boljim indikatorom kardiovaskularnih bolesti od samog ukupnog kolesterola (2). Zbog svega navedenog, iznimno je važno pravovremeno prepoznati i liječiti



dislipidemiju kod postmenopauzalnih žena s koronarnom bolesti ili povećanim kardiovaskularnim rizikom (3).

Kardiovaskularne bolesti (KVB) vodeći su uzrok smrtnosti u postmenopauzalnom razdoblju, a glavni je razlog sniženje razine estrogena. KVB relativno su rijetke u žena u premenopauzi, 6 – 7 puta rjeđe nego u muškog spola iste dobi, dok su nakon 65. godine života KVB i njihove komplikacije (npr. cerebrovaskularni inzult) češći u žena nego u muškaraca (1). Dokazan je učinak estrogena i u regulaciji vaskularnog otpora i regulaciji trombogeneze – putem estrogenskih  $\alpha$  receptora stimulira sintezu ciklooksigenaze 1 (COX-1) i prostaciklin sintaze te inhibira produkciju prostaglandina  $H_2$  i tromboksana  $A_2$ , što rezultira vazodilatacijskim i antiagregacijskim djelovanjem (4). U nedostatku estrogena, rastu vrijednosti faktora VII, fibrinogena i inhibitora aktivacije plazminogena, što sve povećava rizik od nastanka KVB-i (1). Rizik se naravno značajno povećava ukoliko je žena pretila (poseban rizik predstavlja pretilost centralnog tipa), boluje od šećerne bolesti, hipertenzije ili sindroma policističnih jajnika (1). Povezanost šećerne bolesti tip II i hipoestrogenizma koji je prisutan u postmenopauzi, višestruka je. Sama postmenopauza, zbog estrogenske deficijencije podložna je poremećajima u homeostazi glikemije (5). Prema Nogueiri i suradnicima, uočeno je povišenje glikoziliranog hemoglobina u promatranoj skupini postmenopauzalnih žena, no treba uzeti u obzir da se i samo starenje, zajedno s pretilosti i pušenjem povezuje s povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa II (6). Kod žena sa već postojećom šećernom bolesti tipa II, globalno metaboličko, oksidativno i upalno oštećenje udruženo s niskim razinama estrogena povećava podložnost razvoju postmenopauzalnih komplikacija kao što su KVB, osteoporoza i metabolički sindrom (7).

Osim hipoestrogenizma, utjecaj na lipidni profil postmenopauzalnih žena imaju i promjene metabolizma te raspored masnog tkiva i razine cirkulirajućih hormona. Kako se estradiol sintetizira iz testosterona, a testosteron iz LDL kolesterola, sniženje sinteze estradiola dovest će do povećanja cirkulirajućeg LDL-a, koji se sada u punoj mjeri koristi za sintezu endogenih spolnih hormona. Promjena distribucije masnog tkiva također je posljedica promjene razine spolnih hormona. Postmenopauzalne žene pokazuju sklonost razvoju centralnog tipa adipoziteta, veću količinu tjelesne masti i postotka masti, što se djelomično pripisuje povećanju omjera testosterona i estradiola (7).

## 1.2. Prevalencija i rizični čimbenici

Rezultati studije prema Carru pokazali su da je prevalencija dislipidemije prije menopauze bila 35,0 %, dok je u postmenopauzalnih žena iznosila 65,2 %. Dislipidemija u visokoj je korelaciji s razvojem hipertenzije i dijabetesa te je stoga izravan razlog za pojavu kardiovaskularnih bolesti (8).

Kardiovaskularne bolesti uzrok su smrti u 33 do 50 % žena u postmenopauzalnom razdoblju. U žene u dobi od 50 godina, vjerojatnost da tokom životnog vijeka razvije koronarnu bolest iznosi 46 %, a vjerojatnost za smrtni ishod od iste iznosi 31 %. Vjerojatnost za razvoj cerebrovaskularnog inzulta u postmenopauzalnom dobu iznosi 20 %, a vjerojatnost smrtnog ishoda od istog 8 % (1).

## 1.3. Dijagnoza i preporučene vrijednosti lipidograma

Glavna metoda dijagnoze hiperlipidemije podrazumijeva laboratorijsko mjerenje lipida u krvi, najčešće klasični lipidogram koji podrazumijeva mjerenje ukupnog kolesterola, LDL i HDL kolesterola te triglicerida (9). Ukupni trigliceridi, HDL kolesterol i ukupni kolesterol mogu se izmjeriti direktno, a vrijednosti LDL kolesterola zatim se najčešće izračunavaju posredno iz navedenih vrijednosti pomoću Friedewaldove formule. LDL kolesterol u plazmi može se izmjeriti i direktno pomoću enzimskih metoda ili metodom ultracentrifugiranja (10).

Dosadašnje preporuke bile su da se uzorkovanje krvi za analizu lipida provodi nakon 12 – 14-satnog gladovanja. Nedavne studije pokazale su malu razliku između uzoraka koji su uzeti nakon gladovanja i onih koji nisu. Uzorci koji nisu uzeti nakon gladovanja pokazali su neznatno povećanje vrijednosti triglicerida, koje nije bio od kliničkog značaja. S obzirom na postojanje varijacija u vrijednostima lipidnog profila pojedinca, preporuka je da se uzorkovanje ponovi nakon dva tjedna (9, 10).

Preporučene vrijednosti lipidograma navedene su u tablici 1 (9).

Tablica 1. Preporučene vrijednosti lipidograma; M – muškarci, Ž - žene

Ukupni kolesterol	< 5 mmol/L
HDL kolesterol	>1,0 mmol/L (M); >1,5 mmol/L (Ž)
LDL kolesterol	< 3 mmol/L
Ukupni trigliceridi	< 1,7 mmol/L

Glavni terapijski pristup u pacijenata s dislipidemijom jest snižavanje razine LDL kolesterola, sve kako bi se umanjio rizik od razvoja ili napredovanja KVB-i. Zbog toga su postavljene posebne ciljne vrijednosti procijenjene na temelju pridruženog kardiovaskularnog rizika (10). Ciljne vrijednosti navedene su u tablici 2.

Tablica 2. Ciljne vrijednosti i terapijski ciljevi za prevenciju KBV-i

Kardiovaskularni rizik	Ciljna vrijednost i terapijski ciljevi
Niski	LDL < 3,0 mmol/L
Umjereni	LDL < 2,6 mmol/L
Visoki	LDL kolesterol < 1,8 mmol/L i/ili sniženje početnih vrijednosti LDL-a za $\geq 50\%$
Vrlo visoki	LDL kolesterol < 1,4 mmol/L i/ili sniženje početnih vrijednosti LDL-a za $\geq 50\%$

Hiperlipidemija nema vidljivih simptoma, te su sadašnje preporuke provoditi probir na istu prilikom sistematskih pregleda kod svih osoba s povećanim rizikom za razvoj hiperlipidemija, svi muškarci iznad 40. godine života, te sve žene iznad 50.godine života, bez obzira na prisutnost mogućih komorbiditeta (9).

#### 1.4. Liječenje

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) pokazalo je višestruke blagotvorne učinke na brojne simptome menopauze, uključujući one vazomotorne i kognitivne, djeluje neuroprotektivno te

pomaže kod atrofije kože i sluznica (1). Estrogenska nadomjesna terapija pokazala je i pozitivan učinak na lipidni profil, no učinak na kardiovaskularni rizik ovisi o stupnju ateroskleroze na samom početku liječenja (11).

Statinska terapija preporučuje se kao terapija izbora za sniženje LDL kolesterola, a samim time i prevenciju kardiovaskularnih bolesti (3, 11). Sniženje LDL-a pomoću statina za 1 mmol/mL snižava incidenciju kardiovaskularnih incidenata za 22 % (3).

#### 1.4.1. Terapija statinima

Kompetitivni inhibitori 3 HMG-CoA reduktaze (statini) najznačajini učinak ostvaruju snižavanjem LDL-a, a pridruženo blagotvorno djelovanje koje im daje prednost u liječenju dislipidemija jesu snižavanje razine proupalnih faktora, te stabiliziranje aterosklerotskog plaka i remodeliranje endotelne disfunkcije (11, 12).

Kao strukturni analozi reduciranog posrednog oblika HMG-CoA, dovode do povećanja broja LDL receptora visokog afiniteta, a navedeni učinak dovodi do ubrzanog katabolizma LDL-a, kao i do povećane jetrene eliminacije prekursora LDL-a. Dokazana smanjena učestalost koronarnih i cerebrovaskularnih incidenata koja se zapaža brže nego samo smanjenje aterosklerotskih lezija, ukazuje i na druge pridružene mehanizme djelovanja inhibitora reduktaze, a jedan od njih je smanjenje dostupnosti izoprenilne skupine u metabolizmu HMG-CoA. Ovo je važno, jer prenilirani Rho protein aktivira pridruženu kinazu, koja ima utjecaj na brojne mehanizme u krvnim žilama (11).

Terapija statinima može biti niskog, umjerenog i jakog intenziteta. Terapija niskog intenziteta snižava LDL za 30 % od početnih vrijednosti, a podrazumijeva primjenu simvastatina u dozi od 10 mg, pravastatina u dozi 10 – 20 mg, lovastatina u dozi 20 mg i fluvastatina u dozi 20 – 40 mg. Terapija umjerenog intenziteta snižava LDL za 30 – 49 % od početnih vrijednosti i u nju se ubrajaju lovastatin u dozi 40 – 80 mg, pravastatin u dozi 40 – 80 mg, simvastatin u dozi 20 – 40 mg, atorvastatin u dozi 10 – 20 mg i rosuvastatin u dozi 5 – 10 mg. Terapija visokog intenziteta snižava LDL za 50 % i više od početnih vrijednosti i podrazumijeva primjenu atorvastatina u dozi 40 – 80 mg ili rosuvastatina u dozi 20 - 40 mg (13, 14).

Terapija statinima je u većini slučajeva dobro podnošljiva i sigurna za primjenu u većine pacijenata (12). U nekih se pacijenata može opaziti porast serumskih transaminaza. Ukoliko su te vrijednosti stabilne i nema popratnih kliničkih simptoma, ovo nije indikacija za prekid terapije, već je takve pacijente potrebno redovito pratiti te eventualnom prilagodbom doze ili primjenom alternativnog statina dovesti vrijednosti transaminaza u granice normale (11, 13). Ukoliko pacijent ima postojeću jetrenu bolest ili prekomjerno konzumira alkohol, moguć je porast transaminaza trostruko i više od granice normale, te se u takvim slučajevima liječenje statinima prekida jer su navedeni nalazi znak težeg jetrenog oštećenja (11). Važno je napomenuti da sama dobro kontrolirana jetrena bolest u pacijenata s povećanim rizikom za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti nije kontraindikacija za primjenu statina. Subjektivna mialgija povezana s primjenom statina javlja se u 5 – 20 % pacijenata, i može biti razlog za slabiju adherenciju prema terapiji, što može utjecati na progresiju kardiovaskularnih bolesti (13). Teži mišićni simptomi, uključujući miozitis uz povećanje vrijednosti kreatin kinaze (engl. *creatine kinase*, CK), rabdomioliza i autoimuna miopatija povezana s primjenom statina rijetke su, ali indiciraju prekid terapije (11, 13).

#### 1.4.2. Hormonsko nadomjesno liječenje

Učinak HNL-a na kardiovaskularne bolesti dugo je predmet rasprave i ostaje određena nesigurnost oko utjecaja iste na žensko zdravlje (15). Estrogenska nadomjesna terapija ima blagotvoran učinak na lipidni profil i razinu cirkulirajućih lipoproteina, te se prije smatralo da snižava incidenciju infarkta miokarda za 50 % i moždanog udara za 40 %. Ove su tvrdnje dovedene u pitanje nakon što su objavljeni rezultati velike studije provedene od strane *Womens Health initiative* (WHI) projekta, koji nisu pokazali protektivne učinke kombinirane estrogenske i progestinske terapije (11). Isti rezultati pokazali su određeni porast u incidenciji kardiovaskularnih događaja, kod žena liječenih kombinacijom konjugiranih konjskih estrogena (engl. *conjugated equine estrogen*, CEE) i medroksiprogesteron acetata (engl. *medroxyprogesterone acetate*, MPA) ili samih CEE (16). Stratifikacija rezultata WHI projekta s obzirom na dob žena, podržala je tzv. „*timing* hipotezu“ (engl. *timing hypothesis*) koja govori da ukoliko je hormonska nadomjesna terapija primijenjena ubrzo nakon ili pri samom nastupu menopauze, dovodi do smanjenja koronarne srčane bolesti i mortaliteta općenito, dok ukoliko je primijenjena u seniju ili razdoblju dužem od 10 godina nakon početka menopauze, gubi protektivan učinak ili čak povećava sveukupan mortalitet (15, 16).

Nakon WHI projekta, dvije su važne kliničke studije provedene na mlađim postmenopauzalnim ženama – KEEPS (engl. *Kronos Early Estrogen Prevention Study*) i ELITE (engl. *Early versus Late Intervention Trial with Estradiol*) (16). Rezultati KEEPS studije pokazali su da oralni estrogeni primijenjeni unutar tri godine od početka menopauze imaju pozitivan učinak na lipidni profil – sniženje LDL-a i povišenje HDL-a, ali i triglicerida. Rezultati ELITE studije pokazali su da oralno primjenjeni estradiol smanjuje napredovanje subkliničke ateroskleroze ukoliko je liječenje započeto unutar šest godina od početka menopauze, ali bez istog učinka ukoliko je primijenjen više od deset godina od početka menopauze (15, 16).

Trenutne kliničke smjernice ne preporučuju rutinsku primjenu HNL-a u postmenopauzalnih žena (11). Primjena HNL-a zahtijeva razmatranje i detaljnu procjenu koristi i rizika, pridruženih komorbiditeta, te razgovor i edukaciju pacijenta o ciljevima, dobrotima i ograničenjima terapije (11, 15).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. ispitati učestalost hiperlipoproteinemije kod postmenopausalnih žena
2. utvrditi razlike u lipidnom profilu u odnosu na dob, trajanje menopauze i indeks tjelesne mase

### 3. MATERIJALI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (17).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno u Domu zdravlja Osijek, u ambulantama primarne zdravstvene zaštite. Za istraživanje koristili su se podatci prikupljeni u ambulantama zdravstvene zaštite u Domu zdravlja Osijek u vremenskom periodu od studenog 2021. do ožujka 2022. Nije bilo isključnih faktora. Podatci su prikupljeni redovitim kontrolama.

#### 3.3. Metode

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku. Prikupljeni podatci su anonimni.

Podatci su prikupljeni iz baze podataka „Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske“ (CEZIH) u ambulantama primarne zdravstvene zaštite u Domu zdravlja Osijek, prikupljeni su demografski podatci, podatci o trajanju menopauze, tjelesnoj masi, tjelesnoj visini, indeksu tjelesne mase, vrijednostima lipoproteina i pridruženim komorbiditetima. Za preporučene vrijednosti lipidnog profila uzete su sljedeće vrijednosti: ukupni kolesterol < 5,0 mmol/L, HDL > 1,5 mmol/L, LDL < 3,0 mmol/L i ukupni trigliceridi < 1,7 mmol/L.



## 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitney U testom, a između tri i više skupina Kruskal Wallisovim testom (post hoc Conover). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 98 ispitanica medijana dobi od 68 godina u rasponu od najmanje 46 do najviše 87 godina. Dob ispitanica, trajanje menopauze i antropološke mjere prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Dob ispitanika, trajanje menopauze, visina, masa i indeks tjelesne mase

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Dob (godine)	68 (59 – 76)	46 – 87
Trajanje menopauze (godine)	17 (9 – 25)	1 – 40
Tjelesna visina (cm)	166 (160 – 171)	139 – 178
Tjelesna masa (kg)	73 (68 – 82)	57 – 110
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	27,67 (25,21 – 29,06)	19,84 – 42,06

U dobi do 64 godine su 42 (43 %) ispitanica, a prema trajanju menopauze, najviše ih je s trajanjem menopauze od 10 do 29 godina, 56 (57 %) ispitanica. Prema uhranjenosti 17 (17 %) ispitanica je pretilo, od kojih su dvije (2 %) pretile III stupnja (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema dobnim skupinama, skupinama po trajanju menopauze i po uhranjenosti

	Broj (%) ispitanica
Dobne skupine	
45 do 64 godine	42 (43)
65 – 79 godina	41 (42)
80 i više godina	15 (15)
Trajanje menopauze	
manje od 5 godina	14 (14)
5 – 9	13 (13)
10 – 19	27 (28)
20 - 29	28 (29)
30 i više godina	16 (16)
Uhranjenost	
Normalno uhranjeni	23 (24)
Prekomjerna tjelesna masa	58 (59)
Pretili I	11 (11)
Pretili II	4 (4)
Pretili III	2 (2)

Najučestaliji komorbiditet je arterijska hipertenzija kod 79 (80,6 %) ispitanica, a po 31 (31,6 %) ispitanica ima bolesti štitnjače ili šećernu bolest tip 2 (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanica prema komorbiditetima

	Broj (%) ispitanica
Bolesti štitnjače	31 (31,6)
Šećerna bolest tip 2	31 (31,6)
Arterijska hipertenzija	79 (80,6)
Fibrilacija atrijska	10 (10,2)
Kronična bubrežna bolest	8 (8,2)
Akutni infarkt miokarda/ cerebrovaskularni inzult	12 (12,2)

Vrijednosti lipidnog profila prikazane su u Tablici 6.

Tablica 6. Lipidni profil svih ispitanica

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najmanje do najveće vrijednosti
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,60 (4,50 – 6,80)	2,70 – 9,60
HDL (mmol/L)	1,50 (1,20 – 1,70)	0,70 – 3,40
LDL (mmol/L)	3,25 (2,48 – 4,33)	1,20 – 6,40
Trigliceridi (mmol/L)	1,50 (1,10 – 2,10)	0,60 – 6,10

S obzirom na vrijednosti lipidnog statusa uočavamo da više od 50 % ispitanica ima ukupni i LDL kolesterol iznad referentnih vrijednosti, dok su vrijednosti triglicerida iznad referentnih u 39 (39,8 %) ispitanica (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela ispitanica prema referentnim vrijednostima lipoproteina

	Broj (%) ispitanica	
	Unutar referentne vrijednosti	Iznad referentne vrijednosti
Ukupni kolesterol (mmol/L)	34 (34,7)	64 (65,3)
HDL (mmol/L)	38 (38,7)	60 (61,2)
LDL (mmol/L)	44 (44,9)	54 (55,1)
Trigliceridi (mmol/L)	59 (60,2)	39 (39,8)

Značajno su više vrijednosti ukupnog (Kruskal Wallis test,  $P = 0,001$ ) i LDL kolesterola (Kruskal Wallis test,  $P = 0,01$ ) u skupini ispitanica u dobi od 45 do 64 godine, u odnosu na starije ispitanice (Tablica 8).

Tablica 8. Lipidni profil u odnosu na dobne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) prema dobnim skupinama			P*
	45 – 64	65 - 79	80 i više	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	6,15 (5,4 – 7,1)	5,0 (4,4 – 6,6)	4,8 (4,2 – 5,5)	<b>0,001<sup>†</sup></b>
HDL (mmol/L)	1,6 (1,3 - 1,9)	1,4 (1,2 – 1,60)	1,4 (1,1 – 1,5)	0,06
LDL (mmol/L)	3,9 (2,9 – 4,7)	2,8 (2,2 – 4,2)	2,6 (2,2 – 3,4)	<b>0,01<sup>†</sup></b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,6 (1,1 – 2,2)	1,5 (1,1 – 1,8)	1,36 (0,9 – 2,1)	0,28

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

<sup>†</sup>na razini P<0,05 značajne su više vrijednosti u skupini od 45 – 64 godine

Nema značajnih razlika u lipidnom profilu u odnosu na trajanje menopauze i na uhranjenost (Tablica 9 i Tablica 10).

Tablica 9. Lipidni profil u odnosu na trajanje menopauze

	Medijan (interkvartilni raspon) prema trajanju menopauze (trajanje u godinama)					P*
	< 5	5 - 9	10 – 19	20 - 29	30 i više	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,9 (5,1 – 7,2)	6,7 (4,8 – 7,1)	6,1 (5,3 – 6,8)	5,0 (4,5 – 6,6)	4,9 (4,3 – 5,6)	0,08
HDL (mmol/L)	1,7 (1,5 – 1,9)	1,7 (1,2 – 1,9)	1,4 (1,2 – 1,8)	1,4 (1,3 – 1,6)	1,5 (1,2 – 1,6)	0,10
LDL (mmol/L)	3,7 (2,7 – 4,9)	3,5 (2,5 – 4,7)	3,9 (2,7 – 4,5)	2,8 (2,4 – 4,2)	2,8 (2,3 – 3,7)	0,25
Trigliceridi (mmol/L)	1,5 (1,1 – 2,2)	1,5 (1,2 – 3,0)	1,6 (1,1 – 2,02)	1,5 (1,2 – 1,8)	1,4 (1,1 – 2,4)	0,98

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

Tablica 10. Lipidni profil u odnosu na uhranjenost

	Medijan (interkvartilni raspon) prema dobnim skupinama			<i>P</i> *
	Normalna Uhranjenost	Prekomjerna tjelesna masa	Pretili (I, II, III)	
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,8 (4,7 – 6,9)	5,4 (4,5 – 6,6)	6,1 (4,8 – 7,4)	0,42
HDL (mmol/L)	1,5 (1,2 – 1,9)	1,4 (1,2 - 1,7)	1,5 (1,2 – 1,8)	0,73
LDL (mmol/L)	3,7 (2,4 – 4,4)	2,9 (2,5 – 4,2)	3,3 (2,7 – 4,5)	0,45
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 (1,1 – 1,6)	1,5 (1,1 – 2,1)	1,8 (1,2 – 3,6)	0,09

\*Kruskal Wallis test (post hoc Conover)

Statinsku terapiju ima 40 (40,8 %) ispitanica. S obzirom na vrstu i dozu, najučestalija terapija je atorvastatin u dozi od 20 mg, kod 13 (13,3 %) ispitanica (Tablica 11).

Tablica 11. Raspodjela ispitanica prema terapiji

Terapija – doza	Broj (%) ispitanica
atorvastatin – 10 mg	4 (4,1)
atorvastatin – 20 mg	13 (13,3)
atorvastatin – 40 mg	8 (8,2)
atorvastatin – 80 mg	1 (1)
rosuvastatin – 10 mg	4 (4,1)
rosuvastatin – 20 mg	8 (8,2)
rosuvastatin – 40 mg	2 (2)
ezetimib – 10 mg	3 (3,1)

Kardiovaskularni rizik je medijana 4 (interkvartilnog raspona od 3 do 4) u rasponu od 1 do 4, gdje 1 označava niski, 2 umjereni, 3 visoki i 4 vrlo visoki kardiovaskularni rizik. Ciljne vrijednosti LDL kolesterola prema pridruženom kardiovaskularnom riziku postiglo je samo 6 (6 %) ispitanica (Tablica 12.)

Tablica 12. Raspodjela ispitanica prema kardiovaskularnom riziku i pridruženim ciljnim vrijednostima LDL kolesterola

Kardiovaskularni rizik	Broj (%) ispitanica
1	1 (1)
2	10 (10)
3	23 (24)
4	64 (65)
Ciljne vrijednosti lipoproteina	
Nisu postignute	92 (94)
Postignute	6 (6)

Ispitano je postizanje ciljnih vrijednosti sva 4 parametra. Značajno su starije ispitanice koji nisu postigle ciljne vrijednosti, medijana 69 godina, u odnosu na medijan od 56 godina onih ispitanica koje su postigle ciljne vrijednosti lipidnog profila (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ). Također, ispitanice koje nisu postigle ciljne vrijednosti značajno su dulje u menopauzi, medijana 18 godina, u odnosu na 5 godina ispitanica koje su ostvarile ciljne vrijednosti (Mann Whitney U test,  $P = 0,009$ ). Nema povezanosti indeksa tjelesne mase s postizanjem ciljnih vrijednosti lipidnog profila (Tablica 13).

Tablica 13. Razlike u dobi, trajanju menopauze i indeksu tjelesne mase u odnosu na postizanje ciljnih vrijednosti svih sastavnica lipidnog profila

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95 % raspon pouzdanosti razlike		$P^*$
	Nisu postigli ciljne vrijednosti	Postigli su ciljne vrijednosti		od	do	
Dob ispitanica (godine)	69 (61 – 77)	56 (54 – 58)	-10	-19	-3	<b>0,01</b>
Trajanje menopauze (godine)	18 (10 – 27)	5 (3 – 6)	-10	-19	-3	<b>0,009</b>
Indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,74 (25,2 – 29,1)	26,65 (22,23 – 27,43)	-1,62	-5,46	0,99	0,21

\*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u postignutim ciljnim vrijednostima u odnosu na dobne skupine i u odnosu na uhranjenost.

S obzirom na trajanje menopauze, ciljne vrijednosti nisu postigle značajnije više ispitanice kojima je trajanje menopauze dulje od 10 godina (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ), u odnosu na ispitanice s kraćim trajanjem menopauze od 10 godina (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanica prema dobnim skupinama, trajanju menopauze i uhranjenosti u odnosu na postizanje ciljnih vrijednosti lipidnog profila

	Broj (%) ispitanica			<i>P</i> *
	Nisu postigli ciljne vrijednosti	Postigli su ciljne vrijednosti	Ukupno	
<b>Dobne skupine</b>				
45 do 64 godine	37 (40)	5 / 6	42 (43)	0,16
65 – 79 godina	40 (43)	1 / 6	41 (42)	
80 i više godina	15 (16)	0	15 (15)	
<b>Trajanje menopauze</b>				
manje od 5 godina	11 (12)	3 / 6	14 (14)	<b>0,02</b>
5 – 9	11 (12)	2 / 6	13 (13)	
10 – 19	27 (29)	0	27 (28)	
20 - 29	27 (29)	1 / 6	28 (29)	
30 i više godina	16 (17,4)	0	16 (16,3)	
<b>Uhranjenost</b>				
Normalno uhranjeni	21 (23)	2 / 6	23 (23)	0,72
Prekomjerna tjelesna masa	54 (59)	4 / 6	58 (59)	
Pretili (I, II, III)	17 (18)	0	17 (17)	

\*Fisherov egzaktni test



S obzirom na prisutne komorbiditete, ispitanice s arterijskom hipertenzijom, značajno su manje postigle ciljne vrijednosti lipidnog profila (Fisherov egzakti test,  $P = 0,01$ ), dok nema značajne razlike u postizanju ciljnih vrijednosti u odnosu na druge komorbiditete (Tablica 15).

Tablica 15. Raspodjela ispitanica prema komorbiditetima i postizanju ciljnih vrijednosti svih sastavnica lipidnog profila

	Broj (%) ispitanica			<i>P</i> *
	Nisu postigli ciljne vrijednosti	Postigli su ciljne vrijednosti	Ukupno	
Bolesti štitnjače	30 (32,6)	1 / 6	31 (31,6)	0,66
Šećerna bolest tip 2	30 (32,6)	1 / 6	31 (31,6)	0,66
Arterijska hipertenzija	77 (83,7)	2 / 6	79 (80,6)	<b>0,01</b>
Fibrilacija atrijska	9 (9,8)	1 / 6	10 (10,2)	0,49
Kronična bubrežna bolest	7 (7,6)	1 / 6	8 (8,2)	0,41
AIM / CVI	11 (12)	1 / 6	12 (12,2)	0,55

\*Fisherov egzakti test

## 5. RASPRAVA

Kardiovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrtnosti u žena i odgovorne su za 50 % slučajeva smrti, od čega se 20 % pripisuje ishemičnoj bolesti srca, a 15 % cerebrovaskularnom inzultu. Ovo je također slučaj i u žena mlađih od 65 godina, gdje se 26 % smrtnih slučajeva pripisuje kardiovaskularnim bolestima. Ishemična bolest srca pojavljuje se u prosjeku 7 – 10 godina kasnije u ženskoj populaciji u usporedbi s muškom populacijom, a navedeno se pripisuje protektivnom učinku estrogena na progresiju aterosklerotičnih procesa. Nakon prijelaza u postmenopauzu, dokazan je znatan porast rizika za razvoj ishemijske bolesti srca, što se poglavito vidi u žena u ranoj menopauzi i žena s primarnom ovarijskom insuficijencijom (18). *Global Burden of Disease* studija provedena 2017. izvijestila je da su visoke doze kolesterola uzrok za približno 4,4 milijuna smrtnih slučajeva. Nastavno tome, korejsko istraživanje pokazalo je značajan porast u prevalenciji dislipidemije u žena povezane sa starijom životnom dobi. U trećem desetljeću života prevalencija je iznosi 14,9 %, a do 60. godine života taj postotak raste i do 56,4 % (19).

U ovom istraživanju prikupljeni su podatci o 98 žena u postmenopauzalnom razdoblju. Prikupljeni su podatci o lipidnom profilu, trajanju menopauze, tjelesnoj masi i visini, indeksu tjelesne mase, pridruženim komorbiditetima ukoliko postoje, koji uključuju bolesti štitnjače, šećernu bolest tip 2, hipertenziju, fibrilaciju atrijske, kroničnu bubrežnu bolest te prethodno preboljenje akutnog infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog inzulta. Također su prikupljeni podatci o primjeni statinske terapije, ukoliko se ista primjenjuje.

Najmlađa ispitanica imala je 46 godina, a najstarija 87 godina, pa stoga medijan dobi iznosi 68 godina. Najkraće zabilježeno trajanje menopauze iznosilo je 1 godinu, a najduže razdoblje 40 godina. Najniži indeks tjelesne mase iznosio je 19,84, a najviši 42,06, s medijanom od 27,67 kg/m<sup>2</sup>.

Najčešće zabilježen pridruženi komorbiditet u ovom istraživanju bila je arterijska hipertenzija, koja je zabilježena 80,6 % ispitanica. Idući najčešći komorbiditeti su bolesti štitnjače od kojih boluje 31 ispitanica, te isto toliko od šećerne bolesti tip 2. Najrjeđi komorbiditet je kronična bubrežna bolest, zabilježena kod 8 ispitanica, što čini 8,2 % ukupnog broja.

Hipertenzija osim što je najčešće zabilježen pridruženi komorbiditet, u ovom istraživanju pokazalo se da su ispitanice s pridruženom arterijskom hipertenzijom značajno manje postigle ciljne vrijednosti lipidnog profila. Drugi zabilježeni komorbiditeti nisu imali isti utjecaj.

Nedvojbeno je dokazana povećana prevalencija hipertenzije u perimenopauzalnom i postmenopauzalnom razdoblju, no podvojena su mišljenja o ulozi same menopauze na razvoj hipertenzije (20, 21). Povećana prevalencija hipertenzije može biti i posljedica samog procesa starenja te pridružene smanjene vaskularne elastičnosti i aterogenetskih procesa (22). Studija prema Gyu Chul Oh i sur. sugerira da povećan indeks tjelesne mase i prisutnost metaboličkog sindroma pridonose povećanoj prevalenciji hipertenzije u perimenopauzalnih žena, više nego sama menopauza (21). Studija prema Liu i sur. pokazala je da je prevalencija hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti znatno niža u premenopauzalnih žena u usporedbi s muškom populacijom iste dobi, ali navedena prednost se gubi nakon 45. godine života (20, 22). Osim navedenoga, *Framingham* studija sugerirala je stope morbiditeta KVB-i rastu brže u ženskoj nego u muškoj populaciji nakon 45. godine života (23). Bolesti štitnjače javljaju se češće u ženskoj populaciji, njihova je incidencija 5 – 20 puta češća u žena nego u muškaraca. *Whickham* članak pokazao je da je incidencija povećanog TSH 7,6 % u generalnoj ženskoj populaciji, dok ista iznosi 17 % u žena starijih od 70 godina (24).

Menopauza je povezana s razvojem proaterogenog lipidnog profila, a studije su pokazale kako je LDL jedan od najosjetljivijih parametara u menopauzi. Sukladno tomu, studija prema Karppinenu i sur. pokazala je porast u vrijednostima apoB-lipoproteina i LDL-a, od čega je 7 – 11 % direktno povezano s menopauzalnim hormonskim promjenama. Navedeno se objašnjava dobro uspostavljenom modulacijom LDL receptora pomoću estrogena, koja se gubi u menopauzi (25). Preporučene vrijednosti lipidograma iznose: ukupni kolesterol < 5,0 mmol/L, HDL kolesterol > 1,5 mmol/L, LDL kolesterol < 3 mmol/L i trigliceridi < 1,7 mmol/L (9). Sukladno navedenim vrijednostima, s obzirom na vrijednosti lipidnog profila, u ovom istraživanju uočavamo da više od polovine ispitanica ima vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola iznad preporučenih, dok su vrijednosti triglicerida iznad referentne vrijednosti u 39 ispitanica (39,8 %).

Starija životna dob povezana je s lošijim vrijednostima lipidnog profila. U ovom istraživanju ispitanice starije životne dobi imaju značajno lošije vrijednosti lipidnog profila kada se gledaju sva četiri parametra zajedno. Značajno više vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola imaju ispitanice u

dobnoj skupini 45 – 64 godine. Duže trajanje menopauze u trajanju 10 i više godina, u skladu sa starijom životnom dobi, isto je tako povezano s lošijim vrijednostima lipidnog profila. Teško je i zahtjevno odrediti koliki utjecaj na proaterogeni lipidni profil, a samim time i povećan kardiovaskularni rizik, ima menopauza nasuprot bioloških procesa starenja, budući da su navedena dva procesa međusobno usko povezana i ovisna (26). U ovom istraživanju, indeks tjelesne mase nije pokazao utjecaja na postizanje ciljnih vrijednosti lipidnog profila.

Statinska terapija označila je revoluciju u liječenju kardiovaskularnih bolesti, zbog višestrukog djelovanja koje uključuje značajno smanjenje vrijednosti lipida u krvi te stabiliziranje aterosklerotskih plakova (27). U ovom istraživanju 40,8 % ispitanica ima statinsku terapiju, a najčešće propisivana terapija je atorvastatin u dozi od 20 mg. Navedena doza atorvastatina pripada kategoriji terapije umjerenog intenziteta, za koju se očekuje smanjenje vrijednosti LDL-a za 30 – 49 % (13). Redukcija vrijednosti LDL kolesterola proporcionalna je vrijednostima prije početka terapije, stoga se pri biranju intenziteta statinske terapije gleda postotak smanjenja vrijednosti serumskog LDL-a. U studiji prema Moonu i sur. provedenoj na 35 postmenopauzalnih ženama, nakon 8 tjedana terapije atorvastatinom u dozi od 20 mg, velika većina ispitanica postigla je ciljne vrijednosti LDL-a. Preostale ispitanice u narednih 8 tjedana primale su povećanu dozu atorvastatina od 40 mg, te su i one nakon ukupno 16 tjedana liječenja statinima postigle ciljne vrijednosti (27).

Hiperlipidemija prije svega predstavlja rizik za razvoj KVB-i, a glavni terapijski pristup kod takvih pacijenata je sniženje serumskog LDL kolesterola. Kardiovaskularni rizik označava procjenu vjerojatnosti pojave aterosklerotskog kardiovaskularnog incidenta kroz određeno vremensko razdoblje (28). Kako bi se procijenio kardiovaskularni rizik, koriste se SCORE tablice (engl. *Systemic Coronary Risk Estimation*) koje procjenjuju desetogodišnji rizik od razvoja prvog fatalnog aterosklerotskog događaja (9, 28). Najnovije smjernice objavljene 2021. od strane Europskog kardiološkog društva (engl. *European Society of Cardiology*) sadržavaju nove SCORE2 tablice, koje procjenjuju desetogodišnji rizik od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja. Razlikuju se četiri SCORE2 tablice, podijeljene prema regijama niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog rizika. Rizik je procijenjen na temelju smrtnosti uzrokovane kardiovaskularnim bolestima u pojedinoj državi. Republika Hrvatska pripada zemljama visokog rizika. Glavni, ali i promjenjivi uzroci aterosklerotske KVB-i su razine LDL kolesterola,

hipertenzija, pušenje, šećerna bolest tip 2 te pretilost. SCORE2 tablice primjenjuju se kod naizgled zdravih pojedinaca i ne koriste se kod pacijenata s već postojećom aterosklerotskom bolesti, obiteljskom hiperkolesterolemijom, kroničnom bubrežnom bolesti i trudnica. Za procjenu rizika potrebno je primijeniti SCORE2 tablicu s obzirom na odgovarajuću regiju rizika, spol, dob te je li osoba pušač ili nije. Nakon toga na tablici je potrebno potražiti odgovarajuću vrijednost krvnog tlaka pacijenta i vrijednosti ne-HDL kolesterola. Pacijenti s već postojećom aterosklerotskom bolesti imaju, u prosjeku, vrlo visoki rizik za obolijevanje od kardiovaskularnih incidenata. Pacijenti s šećernom bolesti tip 2 imaju visok ili vrlo visok rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata (29). S obzirom na procijenjen kardiovaskularni rizik, određene su ciljne vrijednosti LDL kolesterola za svaku skupinu. Za osobe vrlo visokog rizika preporučena je primjena statinske terapije ukoliko ista već ne postoji, povećanje doze terapije ukoliko postoji, i sniženje razine LDL kolesterola s ciljnim vrijednostima ispod 1,4 mmol/L. Za osobe visokog rizika preporučuje se smanjenje razine LDL-a za 50 % od početnih vrijednosti ukoliko osoba nije na terapiji za snižavanje lipida, te ciljna vrijednost LDL-a ispod 1,8 mmol/L. Za osobe umjerenog rizika ciljne vrijednosti LDL-a su ispod 2,6 mmol/L, a za osobe niskog rizika ispod 3,0 mmol/L (28). Redukcija LDL-a može se postići farmakološkim i nefarmakološkim metodama (9). Nefarmakološke metode podrazumijevaju prestanak pušenja, fizičku aktivnost, regulaciju tjelesne težine i prije svega promjene u prehrani. Prepoznata je uloga zdrave prehrane i smanjenje unosa rafiniranih ugljikohidrata, mesnih prerađevina i soli u smanjenju incidencije kardiovaskularnih bolesti (28).

U ovom istraživanju, za procjenu kardiovaskularnog rizika korištene su SCORE2 tablica za zemlje visokog rizika i navedene smjernice europskog kardiološkog društva, a procijenjeni rizik označen je brojevima 1 – 4, gdje 1 označava nizak rizik, 2 umjeren rizik, 3 visok rizik, a 4 vrlo visok rizik za razvoj kardiovaskularnih incidenata u idućih 10 godina. Od 98 ispitanica, njih 64 imalo je procijenjen vrlo visok rizik. Prema procijenjenom kardiovaskularnom riziku i pridruženim vrijednostima LDL kolesterola, utvrđeno je da je samo 6 ispitanica postiglo ciljne vrijednosti LDL-a. Moguće objašnjenje za navedene rezultate jest kratko vremensko razdoblje od objave najnovijih smjernica do njihove implementacije u kliničku praksu.

U studiji prema Quevedo-Abeledo i sur. uspoređene su procjene kardiovaskularnog rizika u pacijenata sa sistemnim eritematoznim lupusom dobivene pomoću SCORE2 tablica sa prethodno korištenom SCORE tablicom. Prema SCORE tablici 3 % ispitanika pripadalo je kategoriji visokog

rizika, a njih 8 % kategoriji vrlo visokog rizika. Kada je nova procjena napravljena prema SCORE2 tablici, 29 % ispitanika sada je pripadalo kategoriji visokog, a 1 % ispitanika kategoriji vrlo visokog rizika. Osim navedenih razlika, daljnjim istraživanjem uočeno je da čak 63 % ispitanika u visokoj i 74 % ispitanika u vrlo visokoj kategoriji prema SCORE2 tablici nije imalo statinsku terapiju niti aspirin. SCORE2 tablice mijenjaju ne samo procjenu kardiovaskularnog rizika, nego i ciljne vrijednosti LDL kolesterola koje je potrebno prilagoditi najnovijim smjernicama u skladu s procijenjenim kardiovaskularnim rizikom, te samim time i implikacije za primjenu farmakološke terapije (30). Studija prema Ferraz-Amaro i sur. slična je studija u kojoj je sudjelovalo 1168 pacijenata s reumatoidnim artritismom. Prema SCORE tablici, 12 % ispitanika pripadalo je kategoriji visokog, a 8 % ispitanika kategoriji vrlo visokog rizika. Prema ponovnoj procjeni prema SCORE2 tablici, 34 % ispitanika pripadalo je kategoriji visokog, a 8 % ispitanika kategoriji vrlo visokog rizika (31).

Kako su obje studije pokazale značajne razlike između postotka ispitanika u određenim kategorijama, ovo govori u prilog i rezultatima u ovom istraživanju, te potrebi prilagodbe najnovijim smjernicama i mijenjanja postojeće terapije u ispitanika u svrhu postizanja ciljnih vrijednosti LDL kolesterola.

Postmenopauzalne su žene zbog estrogenske deficijencije u povećanom riziku za razvoj KVB-i, na što ima utjecaj i povećan opseg struka, hipertenzija, hipertrigliceridemija, hiperglikemija i snižene vrijednosti HDL kolesterola s kojima se često prezentiraju (32). U studiji prema Grygiel-Górniaku provedenoj na 271 postmenopauzalnoj ženi, pokazano je kako opseg struka i omjer opsega struka i kukova prelazi preporučene vrijednosti u normolipemičnih i hiperlipemičnih žena. Ista studija dokazala je i povezanost genetskih polimorfizama s prehranbenim navikama postmenopauzalnih žena s dislipidemijom. U navedenoj studiji, dislipidemija je dokazana po prvi put u 80 % ispitanica (33). Studija prema Stamatelopoulosu pokazala je blagotvorne učinke umjerene tjelesne aktivnosti na smanjenje progresije ateroskleroze i krutosti krvnih žila. U zasebnoj manjoj studiji također provedenoj na postmenopauzalnim ženama, dokazano je da je 30 minuta treninga umjerenog intenziteta na pokretnoj traci za trčanje kroz 3 mjeseca povisilo vrijednosti HDL kolesterola za 30 %, a smanjilo vrijednosti LDL kolesterola za 30 % te vrijednosti triglicerida za 18 %. Osim navedenoga, tjelesna aktivnost u postmenopauzalnih žena može pomoći u razvoju mišićne mase, te time poboljšati simptome osteoporoze i sveopću kvalitetu života (34).

Iako žene generalno imaju niži kardiovaskularni rizik, zbog promjena u postmenopauzi, taj rizik raste i razine LDL kolesterola mogu biti i veće nego u muškaraca iste dobi. Zbog toga je od presudne važnosti kontrolirati postmenopauzalne žene i njihov lipidni profil, poglavito ukoliko pripadaju kategoriji visokog i vrlo visokog kardiovaskularnog rizika (27).

## 6. ZAKLJUČCI

Temeljem provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. U postmenopauzalnih žena visoka je incidencija hiperlipoproteinemija.
2. Značajno su više vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola u dobnoj skupini 45 – 64 godine, dok nema značajnijih razlika u vrijednostima HDL-a i triglicerida među dobnim skupinama.
3. U odnosu na medijan dobi, značajno su starije ispitanice koje nisu postigle ciljne vrijednosti svih sastavnica lipidnog profila.
4. U žena s trajanjem menopauze 10 i više godina bile su značajno više vrijednosti svih sastavnica lipidnog profila.
5. Nije bilo značajnih razlika u lipidnom profilu s obzirom na indeks tjelesne mase.
6. Ispitanice s pridruženom arterijskom hipertenzijom imaju značajno više vrijednosti lipidnog profila.



## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Osnovni ciljevi istraživanja bili su ispitati incidenciju hiperlipoproteinemije u postmenopauzalnih žena, te utvrditi razlike u lipidnom profilu s obzirom na dob, trajanje menopauze i indeks tjelesne mase.

**Nacrt studije:** Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Za istraživanje su se koristili podaci iz dokumentacije koji su prikupljeni u ambulantama primarne zdravstvene zaštite u Domu zdravlja u Osijeku od studenog 2021. do ožujka 2022. godine; nije bilo isključnih faktora. Podatci su prikupljeni redovitim kontrolama. Prikupljeni su demografski podaci, podaci o trajanju menopauze, tjelesnoj masi, tjelesnoj visini, indeksu tjelesne mase, vrijednostima lipoproteina i pridruženim komorbiditetima.

**Rezultati:** U ovom istraživanju prikupljeni su podaci o 98 postmenopauzalnih žena. Rezultati su pokazali da preko 50 % ispitanica ima povišene vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola, a 39,8 % ispitanica povišene vrijednosti triglicerida. Značajno više vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola imale su ispitanice u dobnoj skupini 45 – 64 godine. Lošije vrijednosti lipidnog profila imale su ispitanice s trajanjem menopauze 10 i više godina. Nema značajnih razlika u vrijednostima lipidnog profila s obzirom na indeks tjelesne mase. Čak 65 % ispitanica ima procijenjen vrlo visok kardiovaskularni rizik, a samo 6 % ispitanica postiglo je ciljne vrijednosti LDL kolesterola u skladu s vlastitim kardiovaskularnim rizikom.

**Zaključak:** Temeljem rezultata možemo zaključiti da je visoka incidencija hiperlipoproteinemije u postmenopauzalnih žena. Trajanje menopauze 10 i više godina ima utjecaja na lošije postizanje ciljnih vrijednosti lipidnog profila, no indeks tjelesne mase nema utjecaja na postizanje ciljnih vrijednosti.

**Ključne riječi:** hiperlipoproteinemije; menopauza; kardiovaskularni rizični čimbenici

## 8. SUMMARY

**Title:** Lipid profile in postmenopausal women

**Objectives:** Two main aims of this study were to examine the incidence of hyperlipoproteinemia in postmenopausal women, and to examine differences in lipid profiles of postmenopausal women considering their age, duration of menopause and body mass index.

**Study design:** This is a cross-sectional study.

**Material and methods:** For this research, data from documentation collected in primary health care clinics at the Health Centre in Osijek was used. There were no exclusive factors. Data were collected through regular controls. Demographic data, data on menopausal duration, body weight, body height, body mass index, lipoprotein values and associated comorbidities, if any, were collected.

**Results:** Data from 98 postmenopausal women were collected in this study. The results showed that over 50 % of the subjects had elevated values of total and LDL cholesterol, and 39,8 % of the subjects had elevated triglycerides. Subjects in the age group 45-64 had significantly higher values of total and LDL cholesterol. Subjects with a duration of menopause of 10 years or more had poorer lipid profile values. There are no significant differences in lipid profile values with respect to body mass index. 65 % of the respondents have an estimated very high cardiovascular risk, and only 6 % of the respondents achieved the target values of LDL cholesterol in accordance with their own cardiovascular risk.

**Conclusion:** Based on the results, we can conclude that there is a high incidence of hyperlipoproteinemia in postmenopausal women. The duration of menopause for 10 or more years has an impact on the poorer achievement of the target values of the lipid profile, but the body mass index has no effect on the achievement of the same target values.

**Keywords:** heart disease risk factors; hyperlipoproteinemias; menopause

**9. LITERATURA**

1. Šimunić V i sur. Ginekologija. Udžbenik. Zagreb: Naklada LJEVAK; 2001.
2. Ko S-H, Kim H-S. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020;12(1):202.
3. Moon J, Yoo S, Koh G, Min K-W, Shin HH. Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in Moderate-to-High Cardiovascular Risk Postmenopausal Korean Women with Dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(1):162.
4. Novella S, Pérez-Cremades D, Mompeón A, Hermenegildo C. Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *J Physiol*. 2019;597(19):4873–86.
5. Anklam CFV, Lissarassa YPS, Dos Santos AB, Costa-Beber LC, Sulzbacher LM, Goettens-Fiorin PB, i sur. Oxidative and Cellular Stress Markers in Postmenopause Women with Diabetes: The Impact of Years of Menopause. *J Diabetes Res*. 2021;2021:1–9.
6. Nogueira IAL, Da Cruz ÉJSN, Fontenele AMM, Figueiredo Neto JAD. Alterations in postmenopausal plasmatic lipidome. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0203027
7. Ko S-H, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2021;13(12):4556.
8. Jeong J, Kim M. Awareness and Related Factors of Dyslipidemia in Menopausal Women in Korea. *Healthcare*. 2022;10(1):112.
9. Mihić D, Mirat J, Včev A, i sur. *Interna medicina*. 1. izd. Udžbenik za studente medicine. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140–205.
11. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada: 2020.
12. Nakamura T, Uematsu M, Yoshizaki T, Kobayashi T, Watanabe Y, Kugiyama K. Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant

- lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiol.* 2020;75(3):270–4.
13. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, i sur. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139(25).
  14. Pignone M. Management of elevated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) in primary prevention of cardiovascular disease. In: *UpToDate*, Post TW(Ed), UpToDate, Waltham MA: UpToDate; 2022 (Datum pristupa: 03.05.2022.)
  15. Zhang G-Q, Chen J-L, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, i sur. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PloS Med.* 2021;18(8):e1003731.
  16. Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol.* 2018;41(2):247–52.
  17. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
  18. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, i sur. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(24):2411.
  19. Cho SMJ, Lee HJ, Shim JS, Song BM, Kim HC. Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1).
  20. Liu S, Ding T, Liu H, Jian L. GPER was associated with hypertension in post-menopausal women. *Open Med.* 2018;13(1):338–43.
  21. Oh GC, Kang KS, Park CS, Sung HK, Ha KH, Kim HC, i sur. Metabolic syndrome, not menopause, is a risk factor for hypertension in peri-menopausal women. *Clin Hypertens.* 2018;24(1).
  22. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect.* 2022;11(4).

23. Su D, Song A, Yan B, Guo Q, Gao Y, Zhou Y, i sur. Circadian Blood Pressure Variations in Postmenopausal Females with Hypertension. *Int Heart J.* 2018;59(2):361–6.
24. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Menopausal Review.* 2017;2:33–7.
25. Karppinen JE, Törmägankas T, Kujala UM, Sipilä S, Laukkanen J, Aukee P i sur. Menopause modulates the circulating metabolome: evidence from a prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 00:1-12.
26. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016;102(11):825–31.
27. Moon J, Yoo S, Koh G, Min K-W, Shin HH. Efficacy and Safety of High-Dose Atorvastatin in Moderate-to-High Cardiovascular Risk Postmenopausal Korean Women with Dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler.* 2020;9(1):162.
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–88.
29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, i sur. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227–337.
30. Quevedo-Abeledo JC, González-Gay MÁ, Ferraz-Amaro I. SCORE2 versus SCORE in patients with systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X2210923.
31. Ferraz-Amaro I, Corrales A, Atienza-Mateo B, Vegas-Revenga N, Prieto-Peña D, Sánchez-Martín J, i sur. SCORE2 Assessment in the Calculation of Cardiovascular Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Diagnostics.* 2021;11(12):2363.
32. Bobescu E, Bălan A, Moga MA, Teodorescu A, Mitrică M, Dima L. Are There Any Beneficial Effects of Spirulina Supplementation for Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women?. *Mar Drugs.* 2020;18(12):651.
33. Grygiel-Górniak B, Kaczmarek E, Mosor M, Przysławski J, Nowak J. The gene-diet associations in postmenopausal women with newly diagnosed dyslipidemia. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(9):1031–7.

34. Chrysant SG. The cardiometabolic benefits of exercise in postmenopausal women. *J Clin Hypertens.* 2020;22(9):1691–3.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Klara Ormanac

Datum i mjesto rođenja: 13.02.1998., Osijek, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Ulica Dobriše Cesarića 26, 31 000 Osijek, Republika Hrvatska

Telefon: +385 97 782 6225

e-adresa: klaraormanac9@gmail.com; kormanac@mefos.hr

### OBRAZOVANJE:

2004. – 2012. Osnovna škola Franje Krežme, Osijek

2012. – 2016. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2016. – 2022. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

### STRUČNE AKTIVNOSTI

Demonstrator na katedri za farmakologiju (2019. – 2022.)

Volontiranje u pozivnom centru za naručivanje na COVID testiranje (2020. – 2021.)

Aktivno sudjelovanje na kongresu studenata i mladih liječnika OSCON (2019.- 2022.)

Član organizacijskog odbora kongresa studenata i mladih liječnika OSCON (2021. – 2022.)