

### INFLUIENȚA $\beta$ - ADRENOBLOCANTULUI SELECTIV NEBIVOLOL ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDIC LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Valeriu Revenco, Viorica Ochișor

Catedra Cardiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Summary

#### *The influence of $\beta$ adrenobloker Nebivolol on lipid spectrum in patients with metabolic syndrome*

A study of a group of 63 patients with metabolic syndrome, with average age of  $49 \pm 0,6$  years, was carried out. The control group included 56 patients with the same age as the study group with arterial hypertension, without metabolic syndrome. The criterion of inclusion in the study group was arterial hypertension I-II degree associated with obesity.

The administration of the long term treatment with Nebivolol 5 mg in patients with arterial hypertension and obesity hasn't negatively influenced the lipid spectrum of these patients. But in patients with metabolic syndrome it improves the lipid spectrum state with significant reduction of triglyceride, total cholesterol and LDL-cholesterol values.

#### Rezumat

A fost efectuat studiul unui lot de 63 pacienți cu sindrom metabolic cu vârsta medie  $49 \pm 0,6$  ani, lotul de control fiind constituit din 56 pacienți de aceeași vîrstă cu hipertensiune arterială fără sindrom metabolic. Criteriu de includere în grupul de cercetare a fost hipertensiunea arterială de gradul I-II în asociere cu obezitatea.

Administrarea tratamentului de durată cu Nebivolol 5mg pacienților hipertensivi obezi nu a influențat negativ starea spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială și obezitate. Dar la pacienții cu sindrom metabolic ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea semnificativă a valorilor trigliceridelor, colesterolului total și LDL-colesterolului.

#### Actualitatea

O problemă actuală și importantă pentru sănătatea publică reprezintă hipertensiunea arterială (HTA), care conform studiilor epidemiologice este în continuă creștere în ultimele decenii[5].

HTA este una dintre cele mai frecvente manifestări ale sindromului metabolic (SM), care are o prevalență înaltă în toată lumea și un caracter epidemic. Între 50-70% din bolnavii cu HTA suferă de diverse manifestări ale sindromului sus-numit[3]. SM reprezintă o problemă de mare actualitate prin creșterea alarmantă a prevalenței acestuia, precum și datorită complexității mecanismelor fiziopatologice și a dificultății abordării terapeutice [7]. SM este o constelație de factori de risc de origine metabolică (HTA, dereglări ale metabolismului glucidic, dislipidemie cu niveluri sporite de TG, niveluri scăzute ale HDL-C și obezitate abdominală), ce promovează dezvoltarea afecțiunilor cerebrovasculare aterosclerotice, fiind și un factor etiologic pentru diabet zaharat tip 2. Prevalența SM crește o dată cu vârsta și creșterea masei corporale. Astfel, în țările economice dezvoltate incidența SM constituie circa 30% din populație [2,4].

Prezența SM la pacienții cu HTA poate conferi un nivel mai înalt al riscului cardiovascular global pentru pacient și poate justifica o abordare terapeutică mai agresivă, bazată nu numai pe modificările stilului de viață, dar și utilizarea tratamenului farmacologic, în scopul reducerii profilului de risc cardiovascular[3,8].

## Obiectivele

Influența tratamentului cu nebivolol asupra spectrului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic.

## Material și metode

A fost efectuat studiul unui lot de 63 pacienți cu sindrom metabolic cu vârsta medie  $49 \pm 0,6$  ani (grupul I), lotul de control fiind constituit din 56 pacienți de aceeași vârstă cu hipertensiune arterială fără sindrom metabolic (grupul II). Criteriu de includere în grupul de cercetare a fost hipertensiunea arterială de gradul I-II în asociere cu obezitatea.

Criteriile de excludere au fost hipertensiunea arterială severă, hipo- și normoponderalitatea, angina pectorală instabilă, infarctul miocardic acut insuficiența cardiacă cronică avansată (gr. III-IV NYHA) și aritmiile severe.

Studiul a fost inițiat prin anchetarea pacienților, efectuarea examenului clinic, determinarea gradului de obezitate prin calcularea indicelui masei corporale (IMC), drept indice de obezitate fiind considerat  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Obezitatea abdominală a fost considerată în cazul circumferinței taliei  $\geq 102$  cm la bărbați și de  $\geq 88$  cm la femei. Gradația hipertensiunii arteriale a fost evaluată conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie [1].

SM a fost stabilit conform criteriilor NCEP/ATP III la prezența a cel puțin 3 din următoarele 5 criterii diagnostice: HTA (TAS  $\geq 130$  mmHg și TAD  $\geq 85$  mmHg sau utilizarea medicamentelor antihipertensive); hiperglicemie (GB  $\geq 5,6$  mmol/l); HTG (TG  $\geq 1,7$  mmol/l sau utilizarea fibraților sau a acidului nicotinic); HDL-C redus ( $< 1,0$  mmol/l la bărbați și  $< 1,3$  mmol/l la femei sau utilizarea fibraților și acidului nicotinic); obezitate abdominală (CA  $\geq 102$  cm la bărbați și  $\geq 88$  cm la femei). Modificările spectrului glucidic s-au estimat în funcție de valorile glicemiei bazale, rezultatele testului oral de toleranță la glucoză (TTGO), valorile insulinei imunoreactive și ale peptidei-C serice bazale și după TTGO[2].

Determinarea spectrului lipidic a fost efectuată dimineața pe o probă de sânge obținută după 12 ore de post alimentar. Colesterolul și lipoproteinele de densitate înaltă (HDL-colesterolul) au fost determinate prin metoda enzimatică fotometrică. LDL-colesterolul a fost calculat după formula Friedewald:  $LDL-C = C-T - HDL-C - (TG/2,2)$ . Nivelul trigliceridelor, a fost determinat cu ajutorul metodei colorimetrice enzimatică prin aplicarea glicerol 3 – fosfataxazei. S-a calculat coeficientul aterogenității (CA) prin formula:  $CoAt = (C-T - HDL-C) / HDL-C$ . Valorile CoAt de 5 un.conv. denotă un risc aterogen sporit. Au fost determinate și raporturile C-T / HDL-C și LDL-C / HDL-C. Valorile raporturilor menționate de 4 și 5 un.conv. de asemenea indică un risc aterogen sporit.

Dislipidemia a fost considerată la valorile colesterolului total  $> 5,0$  mmol/l, LDL-colesterol  $> 2,5$  mmol/l, trigliceridelor  $> 1,7$  mmol/l și HDL-colesterolului  $< 1,0$  mmol/l pentru bărbați și  $1,3$  mmol/l pentru femei.

Evaluarea spectrului lipidic a fost efectuată în ambele loturi inițial și pe fondal de tratament cu Nebivolol.

După evaluarea pacienților din ambele grupuri a fost indicat tratament cu nebivolol (nebilet – Berlin-Chemie Menarini Group),  $\beta$ -adrenoblocant de generația a III-a, în doză unică de 5 mg/zi timp de 3 luni. Nebivolol a fost administrat zilnic dimineața la aceeași oră. Monitorizarea indicilor hemodinamici și a spectrului lipidic a fost efectuată inițial, fiind reluată în ziua administrării medicației, peste o lună și peste 3 luni din momentul inițierii tratamentului.

## Rezultate și discuții

Evaluarea spectrului lipidic la pacienții hipertensivi obezi a demonstrat, că valorile colesterolului total nu se deosebeau semnificativ la pacienții din ambele grupuri ( $5,6 \pm 0,1$  vs  $5,4 \pm 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). Estimarea nivelului colesterolului total în lotul studiat a relevat majorarea acestuia la 23 pacienți (19,3 %), dintre care 17 cazuri (27,0 %) au fost la pacienții din grupul I și 6 cazuri (10,7 %) - la pacienții din grupul II.

La pacienții din grupul I s-au notat valori mai mari ale nivelului de LDL-colesterol ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $3,99 \pm 0,1$ ;  $p < 0,05$ ) și trigliceride ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $1,8 \pm 0,1$ ;  $p < 0,001$ ).

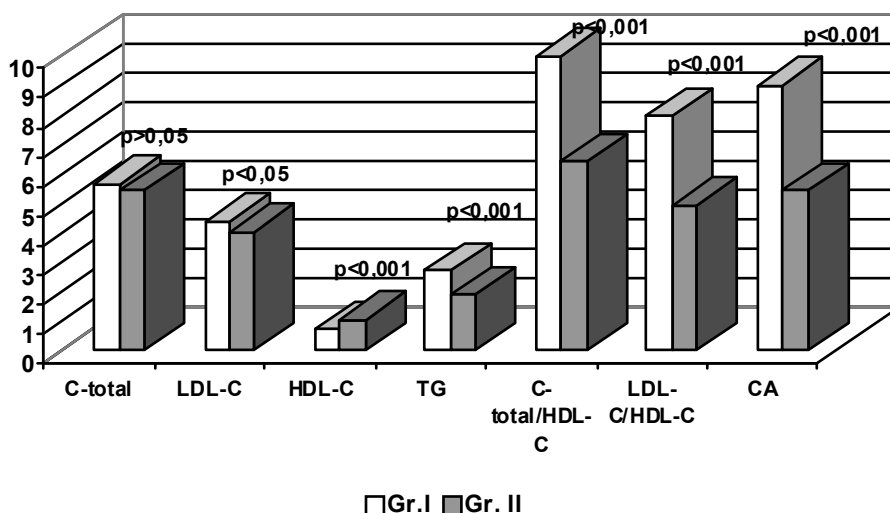
Determinarea coeficientului de aterogenitate de asemenea a demonstrat valori mai majorate la pacienții cu SM ( $8,96 \pm 0,6$  vs  $5,4 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ). În același timp valorile HDL – colesterolului au fost mai scăzute la pacienții din grupul I ( $0,7 \pm 0,05$  vs  $1,01 \pm 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

În rezultatul determinării LDL-colesterolului în lotul studiat s-a constatat mărirea nivelului în 56 cazuri (47,1 %), dintre care 33 cazuri (52,4 %) aparțineau grupului cu SM și 23 cazuri (41,1 %) – grupului fără SM. Analiza nivelului trigliceridelor a relevat valori avansate în 50 cazuri (42,0 %). În grupul I s-au determinat 39 cazuri (61,9 %) și în grupul II s-au relevat 11 cazuri (19,6 %).

Estimarea valorilor HDL-colesterolului la totalitatea pacienților studiați a demonstrat reducerea nivelului în 73 cazuri (61,3 %), dintre care 49 cazuri (77,8 %) au fost apreciate în grupul I și 24 cazuri (42,9 %) – în grupul II.

Determinarea raportului LDL-C/HDL-C, a demonstrat predominarea valorilor mai înalte la grupul I ( $7,9 \pm 0,5$  vs  $4,9 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), comparativ cu grupul II. Valoarea raportului  $> 5$  constituie un indice al aterogenității și deține un rol esențial în dezvoltarea cardiopatiei ischemice.

Rezultate similare au fost determinate și în rezultatul calculării raportului colesterol-total / HDL-C ( $9,96 \pm 0,6$  vs  $6,4 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) (fig. 1).



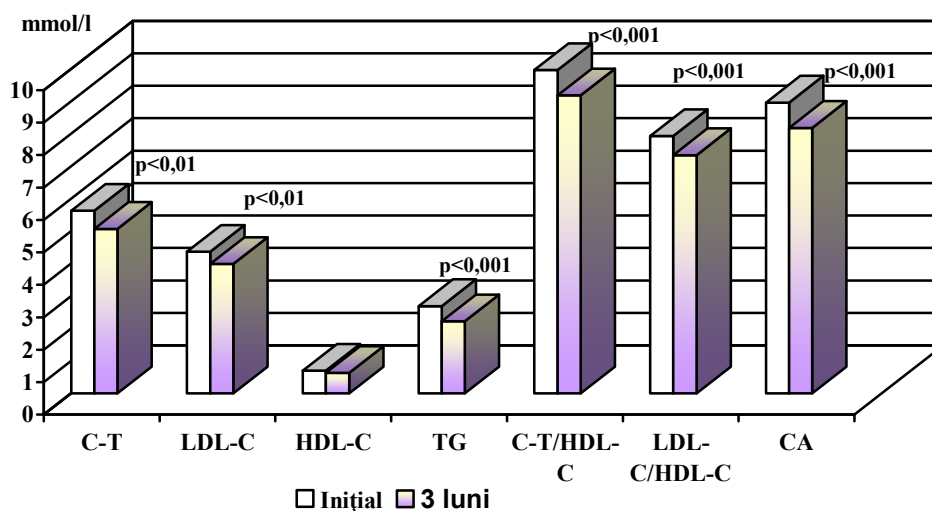
**Figura 1. Particularitățile spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială în asocieră cu obezitatea**

Dislipidemia caracteristică sindromului metabolic, ce presupune sporirea valorilor LDL-colesterolului în asocieră cu sporirea nivelului trigliceridelor și reducerea valorilor HDL-colesterolului, a fost determinată la 57 pacienți (50,4%). Marcăm deosebită evidentă dintre cazurile de dislipidemie asociată printre pacienții grupului I – 40 cazuri (66,7 %) în comparație cu pacienții grupului II – 17 cazuri (32,1 %), ( $p < 0,001$ ). În acest context am putea sublinia că, evaluarea spectrului lipidic la pacienții cu HTA în asocieră cu obezitatea a relatat valori avansate ale LDL-colesterolului, trigliceridelor și nivel scăzut al HDL-colesterolului, însoțite de valori sporite ale coeficientului de aterogenitate și a raporturilor C-T/HDL-C și LDL-C/HDL-C la pacienții cu insulinorezistență, ceea ce presupune un risc major pentru dezvoltarea patologiei coronare urmată de consecințele ei.

Tratamentul de durată cu Nebivolol administrat o dată în zi pacienților cu HTA în asocieră cu obezitatea a redus eficient valorile hemodinamice.

În rezultatul administrării Nebivololului timp de 3 luni s-au semnalat unele modificări ale spectrului lipidic. Modificările respective sunt prezentate în figura 2.

Astfel, în rezultatul monoterapiei cu Nebivolol 5 mg administrat în doză unică pe zi timp de 3 luni s-a semnalat reducerea semnificativă a valorilor colesterolului total la pacienții cu SM ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) și neînsemnată la pacienții din grupul fără SM ( $5,4 \pm 0,1$  vs  $4,9 \pm 0,2$ ;  $p > 0,05$ ). Analiza valorilor LDL – colesterolului a demonstrat o reducere esențială în comparație cu valorile inițiale în grupul I ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ), și reducerea neînsemnată a acestora în grupul II ( $4,0 \pm 0,1$  vs  $3,8 \pm 0,2$ ;  $p > 0,05$ ). Modificări similare s-au observat și în dinamica nivelului trigliceridelor, prin micșorarea lor ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ) la pacienții cu SM și reducerea mai puțin semnificativă la pacienții fără SM ( $1,8 \pm 0,10$  vs  $1,7 \pm 1,0$ ;  $p > 0,05$ ).



**Figura 2. Influența nebivololului în tratamentul de durată asupra spectrului lipidic la pacienții cu sindrom metabolic**

În timp ce nivelul HDL-colesterolului în grupul I pe fondal de tratament nu s-a modificat esențial de la  $0,70 \pm 0,05$  la  $0,6 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ), și în grupul II de la  $1,01 \pm 0,05$  la  $0,84 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ).

Coefficientul de aterogenitate s-a redus la pacienții cu SM ( $8,96 \pm 0,6$  vs  $8,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ), în timp ce în grupul fără modificări ale metabolismului glucidic s-a modificat neînsemnat ( $5,4 \pm 0,4$  vs  $6,0 \pm 0,9$ ;  $p > 0,05$ ).

Anumite modificări s-au observat în dinamică raporturilor colesterol-total/HDL-colesterol și LDL-colesterol/HDL-colesterol. Astfel în grupul cu SM s-a estimat reducerea valorii raportului colesterol-total/HDL-colesterol ( $9,96 \pm 0,6$  vs  $9,2 \pm 0,8$ ;  $p < 0,001$ ) și a raportului LDL-colesterol/HDL-colesterol ( $7,93 \pm 0,5$  vs  $7,34 \pm 0,7$ ;  $p < 0,001$ ).

Din cele relatate în studiul nostru s-au observat proprietățile antiaterogene ale Nebivololului, eficacitatea cărora se mărește o dată cu durata tratamentului.

Studiul efectuat a relatat prezența dislipidemiei în mare măsură la pacienții grupului cu SM. La acești pacienți s-au evidențiat valori sporite ale LDL-colesterolului, trigliceridelor, scăderea nivelului HDL-colesterolului, însoțite de majorarea coeficientului de aterogenitate și raporturilor C-total/HDL-colesterol și LDL-colesterol/HDL-colesterol, ceea ce presupune un indice sporit de aterogenitate.

În studiul EGIR s-a observat prevalența trigliceridemiei la pacienții cu insulinorezistență [6]. În studiul PROCAM a fost demonstrată ipoteza că, pacienții care au un profil lipoproteic favorabil aterogenezei au un risc crescut de boală cardiovasculară, riscul căreia sporește o dată cu creșterea nivelului trigliceridemiei. De asemenea s-a relatat, că în cazul bărbaților de vârstă mijlocie un raport LDL-C/HDL-C mai mare decât 5 indică apariția unui eveniment coronarian în 19,2% cazuri în următorii 8 ani. Asocierea concomitentă a hipertrigliceridemiei sporește apariția evenimentului coronarian la 29,6 % [9].

Este importantă acțiunea benefică a Nebivololului asupra spectrului lipidic. Administrarea de durată a Nebivololului în studiul actual a redus semnificativ nivelul trigliceridelor și LDL - colesterolului. Acest moment poate fi explicat prin proprietățile antiaterogene ale Nebivololului, eficacitatea cărora se mărește o dată cu durata tratamentului. Date similare au relatat și alți autori. Astfel Ciazov I. E. și colab., în studiul său cu durata de 6 luni au remarcat reducerea semnificativă a trigliceridelor la pacienții cu sindrom metabolic [10]. Unele studii relatează lipsa modificărilor spectrului lipidic în rezultatul tratamentului de durată, altele indică reducerea valorilor trigliceridelor [6].

### Concluzii

1. Rezultatele studiului au demonstrat că tratamentul de durată nu a influențat negativ starea spectrului lipidic la pacienții cu hipertensiune arterială și obezitate.
2. Tratamentul de durată cu Nebivolol 5mg administrat pacienților cu sindrom metabolic ameliorează starea spectrului lipidic prin reducerea semnificativă a valorilor trigliceridelor ( $2,7 \pm 0,1$  vs  $2,2 \pm 1,0$ ;  $p < 0,001$ ), colesterolului total ( $5,6 \pm 0,14$  vs  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ) și LDL-colesterolului ( $4,4 \pm 0,1$  vs  $4,0 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ).
3. Nebivololul fiind un  $\beta$ -adrenoblocant selectiv de generația a III ar putea fi un preparat de elecție în tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu sindrom metabolic și multipli factori de risc cardiovascular.

### Bibliografie

1. Alberti K.G. și al. Harmonizing the metabolic syndrome – a Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. În: *Circulation*, 2009, nr. 120, p. 1640-1645.
2. Alexander C., Landsman P., Teutsch S. et al.: NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
3. Wei Zheng, M.D., Ph.D., Dale F. McLerran, M.S., Betsy Rolland, M.L.I.S., Xianglan Zhang, M.D., M.P.H., Manami Inoue, et all. Association between Body-Mass Index and Risk of Death in More Than 1 Million Asians. *N Engl J Med* 2011; 364:719-729 February 24, 2011.
4. Baker A.R. și al. Multivariate association analysis of the components of metabolic syndrome from the Framingham Heart Study. În: *BMC Proc*, 2009, nr. 3 suppl 7, p. S42.
5. Bo S. și al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study. În: *J Hypertens*. 2009, vol. 27, p. 102-8.
6. Merchant<sup>1</sup> N, Rahman<sup>2</sup> S, Ferdinand<sup>1</sup> K, Haque<sup>1</sup> T, Umpierrez<sup>1</sup> G and Khan<sup>1</sup> B .Effects of nebivolol in obese African Americans with hypertension (NOAAH): markers of inflammation and obesity in response to exercise-induced stress. *Journal of Human Hypertension* (2011) 25, 196–202; doi:10.1038/jhh.2010.39.
7. Ärnlöv J., Ingelsson E., Sundström J., and Lind L. Impact of Body Mass Index and the Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease and Death in Middle-Aged Men. *Circulation*, Jan 2010; 121: 230 - 236.
8. Martha S, Ramreddy S, Pantam N. Study of impaired glucose tolerance, dyslipidemia, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in a south Indian population. *Journal of postgraduate medicine* 2011, vol:57 Issue:1, p.4-8.
9. Prakash D. Hypertension, Dyslipidemia, and Insulin Resistance in Patients with diabetes mellitus or the cardiometabolic syndrome: benefits of vasodilating  $\beta$ -Blockers. *The Journal of clinical hypertension* 2011, vol.13 Issue:1, p.52-59.
10. Чазова И., Ратова Л, и др. Бета адреноблокатор небиволол в новых российских рекомендациях по артериальной гипертонии. *Российский кардиологический журнал* 2008; № 4; стр. 56.