

Dom zdravlja "Dr Jovan Jovanović Zmaj", Stara Pazova¹
Klinički centar Srbije, Beograd
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616-008.9:613.25-055.2
DOI:10.2298/MPNS1002033S

UTICAJ TRAJANJA MENOPAUZE, ANTROPOMETRIJSKIH I HORMONSKIH PARAMETARA NA METABOLIČKI SINDROM

INFLUENCE OF DURATION OF MENOPAUSE, ANTHROPOMETRIC AND HORMONAL PARAMETERS ON METABOLIC SYNDROME

Aleksandra SIMONCIG-NETJASOV¹, Svetlana VUJOVIĆ², Miomira IVOVIĆ², Milina
TANČIĆ-GAJIĆ² i Milka DREZGIĆ²

Sažetak - Ispitivan je uticaj dužine menopauze, antropometrijskih i hormonskih parametara na metabolički sindrom kod 50 gojaznih žena, indeks telesne mase: $31,92 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$, sa dužinom menopauze $5,90 \pm 5,46$ godina. Kontrolnu grupu činilo je 37 normalno uhranjenih žena, indeks telesne mase $= 23,50 \pm 2,13 \text{ kg/m}^2$, $5,96 \pm 4,92$ godina nakon menopauze. Ispitanicama su merene antropometrijske karakteristike, krvni pritisak i određivani različiti biohemijski i hormonski parametri. Kod gojaznih žena nađene su značajne negativne korelacije između indeksa telesne mase i HDL-holesterola ($p < 0,05$), obima struka i HDL-holesterola ($p < 0,05$), seks-hormon vezujućeg globulina i glikemije našte ($p < 0,05$), a od pozitivnih, korelacija trajanja menopauze sa odnosom struk/kuk ($p < 0,05$). Kod normalno uhranjenih ispitanica nađena je značajna pozitivna korelacija odnosa struk/kuk sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom ($p < 0,05$), a negativna povezanost estrogena sa obimom struka ($p < 0,05$) i trajanja menopauze sa HDL-holesterolom ($p < 0,05$). Povećana telesna težina i endokrine promene nakon menopauze dovode do metaboličkih i hemodinamičkih poremećaja koji povećavaju rizik za nastajanje kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči: Menopauza; Antropometrija; Hormoni + krv; Metabolički sindrom; Gojaznost; Hipertenzija; Faktori rizika; Žena

Uvod

Hipoestrogenija kod žena u menopauzi predisponira centralnu (androidnu) raspodelu masnog tkiva koja je nezavisan faktor rizika za kardiovaskularne (KV) bolesti kod žena [1]. INTERHEART studija je pokazala da se infarkt miokarda javlja osam godina kasnije kod žena u odnosu na muškarce i da su hipertenzija i dijabetes značajniji faktori rizika kod žena. Menopauza i hypoestrogeni status smatraju se vodećim uzrokom razlika između polova u KV rizicima i komplikacijama [2]. Težina koronarne bolesti kod žena, procenjena koronarnom angiografijom, u vezi je sa trajanjem menopauze i životnim dobom u kojem je nastupila menopauza. Osim toga, ova obeležja menopauze povećavaju rizik od infarkta miokarda, nezavisno od godina starosti. To znači da postoji nezavisno zaštitno dejstvo endogenog estrogena, naročito od pojave infarkta miokarda kod žena u reproduktivnom periodu [3].

U menopauzi raste prevalencija metaboličkog sindroma (MS), što može biti ili direktan rezultat ovarijumske insuficijencije ili indirektna posledica centralne (abdominalne) gojaznosti nastale usled deficita estrogena [4]. Prema novoj definiciji *International Diabetes Federation* (IDF) iz 2005. godine, kriterijumi potrebni za definisanje MS su: centralna gojaznost (definisana kao obim struka $\geq 94 \text{ cm}$ za muškarce iz Evrope i $\geq 80 \text{ cm}$ za žene iz Evrope) plus bilo koja dva od sledeća četiri faktora: trigliceridi (TG) $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$, lipoproteini visoke gustine (HDL) $< 1,04 \text{ mmol/l}$ za muškarce i $< 1,29$

mmol/l za žene, sistolni krvni pritisak $\geq 130 \text{ mmHg}$ ili dijastolni $\geq 85 \text{ mmHg}$, i glikemija našte $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, ili prethodno dijagnostikovani dijabetes tipa 2 [5]. Svaka od komponenti MS faktor je rizika za KV bolesti, dok razvoj MS, na koji pre svega utiču intraabdominalno masno tkivo i starenje, duplira taj rizik [6].

Zbog deficita estrogena, žene u menopauzi imaju veće koncentracije ukupnog holesterola, lipoproteina niske gustine (LDL), triglicerida, apolipoproteina B (ApoB) i lipoproteina (a) (Lp(a)), a niže koncentracije HDL, (antiaterogenog) holesterola nego žene u reproduktivnom periodu [7,8]. Poremećaji metabolizma glukoze i insulina takođe su česti u menopauzi [9]. Iako se indeks telesne mase (ITM) smatra najznačajnijim faktorom u razvoju insulinske rezistencije u menopauzi (direktno ili preko uticaja na sekreciju adipocitokina) [10], rezultati druge studije pokazuju da postoji veza između slobodnog estradiola i insulinske rezistencije nezavisno od ITM i odnosa struk/kuk [11]. U studiji Weinberg M. i saradnika [12] prosečne vrednosti estradiola, testosterona i slobodnog testosterona bile su više, a seks-hormon-vezujućeg globulina (SHBG) niže kod žena u menopauzi sa MS. Niska koncentracija SHBG, koja se smatra markerom insulinske rezistencije, bila je naročito povezana sa svim komponentama MS, čak i posle korekcije uticaja ITM.

Cilj ovog rada bio je da se ispita uticaj antropometrijskih i hormonskih parametara na komponente MS u zavisnosti od dužine trajanja postmenopauznog perioda.

Skraćenice

KV	- kardiovaskularni
MS	- metabolički sindrom
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
TG	- trigliceridi
HDL	- lipoproteini visoke gustine
LDL	- lipoproteini niske gustine
Apo B	- apolipoprotein B
Lp(a)	- lipoprotein (a)
ITM	- indeks telesne mase
SHBG	- seks-hormon vezujući globulin
Apo A	- apolipoprotein A
FSH	- folikulostimulišući hormon
LH	- luteinizujući hormon
E ₂	- estradiol
ANOVA	- analiza varijanse
PCOS	- <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
IR	- insulinska rezistencija

Materijal i metode

U istraživanju je učestvovalo 87 žena u menopauzi, između 50 i 65 godina starosti sa različitim zdravstvenim problemima, kao što su: hipertenzija, neregulisan dijabetes, različit stepen povećane telesne težine. Osnovni kriterijum za podelu žena na dve grupe: osnovna - 50 gojaznih i kontrolna - 37 normalno uhranjenih, bio je $ITM \geq 26,7 \text{ kg/m}^2$ odnosno $ITM < 26,7 \text{ kg/m}^2$. Prema studiji Ridker P. i saradnici [13], ova vrednost ITM kritična je za pojavu metaboličkih poremećaja kod žena. Sve ispitanice su bile u menopauzi (najmanje dvanaest meseci od poslednje menstruacije). Dijagnoza metaboličkog sindroma postavljena je na osnovu definicije IDF [5].

Osnovna merenja su obuhvatila: telesnu masu, telesnu visinu, obim struka, obim kukova, sistolni i dijastolni krvni pritisak. Određivan je i odnos struk/kuk, čija vrednost $> 0,9$ cm predstavlja jedan od pokazatelja abdominalne gojaznosti za žene. Sistolni i dijastolni krvni pritisak mereni su u sedećem položaju na desnoj ruci, uzimajući srednju vrednost dva merenja u razmaku od tri minuta. Abdominalna gojaznost je definisana kao obim struka ≥ 80 cm (vrednost važeća za žene iz Evrope). Dijagnoza hipertenzije postavljena je na osnovu vrednosti sistolnog pritiska ≥ 130 mm Hg ili dijastolnog ≥ 85 mm Hg, ili su ispitanice već bile na antihipertenzivnoj terapiji. ITM, osnovni metod za procenu stanja telesne uhranjenosti koji smo koristili, računa se kao telesna težina/telesna visina² (kg/m^2). Dodatne informacije o ispitanicama dobijene su iz sledećih upitnika: Gojaznost i menopauza i Upitnik o seksualnim odnosima (*Mc. Coy Sexual Rating Scale*).

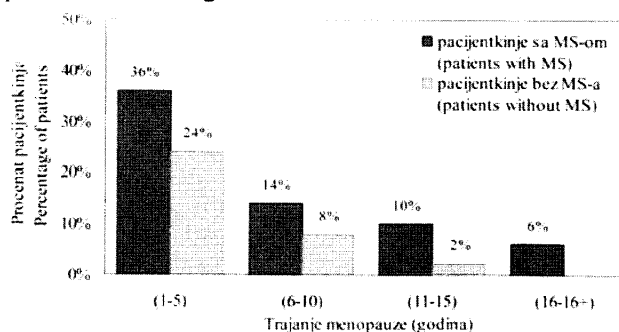
Za procenu metaboličkog profila određivani su: glikemija našte, ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi, apolipoprotein A (ApoA), ApoB, Lp(a) i fibrinogen. Glikemija našte merena je pomoću metode oksidacije glukoze (analizator glukoze *Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA*), a apolipoproteini A i B i Lp(a) pomoću metode

nefelometrije (nefelometar: *BN-100, Behring, Germany*). Ukupni holesterol, trigliceridi, HDL-holesterol i LDL-holesterol određivani su na osnovu metode hromatografije (pribor *Boeringher Mannheim*). Kriterijumi za povišene vrednosti triglicerida, povećanu glikemiju našte i snižen HDL jesu: trigliceridi $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$, glikemija $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ i HDL $< 1,29 \text{ mmol/l}$ [5]. Referentne vrednosti za ostale parametre date su odgovarajućom metodom. Hormonski status je definisan vrednostima folikulostimulišućeg hormona (FSH), luteinizujućeg hormona (LH), prolaktina, testosterona, estradiola (E₂), progesterona i SHBG. Za određivanje koncentracije hormona korišćena je RIA metoda (komplet *CIS biointernational - Filiale de/Subsidiary of Schering S.A., France*, za određivanje FSH, LH, prolaktina, estradiola, testosterona i SHBG; komplet INEP-Vinča, za određivanje progesterona). Referentne vrednosti date su odgovarajućom metodom.

Rezultati su izražavani kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija. Za korelaciju pojedinih parametara korišćen je Pearsonov test korelacije. Za utvrđivanje značajnosti razlike između vrednosti Pearsonovih koeficijenata linearne korelacije osnovne i kontrolne grupe korišćen je T-test (tj. z-transformacija Fišera). Da bi se ispitao uticaj ITM i dužine trajanja menopauze na komponente metaboličkog sindroma, primenjena je dvofaktorska analiza varijanse (ANOVA) - algoritam Plohinškog. Za statističku analizu podataka korišćen je programski paket SPSS.

Rezultati

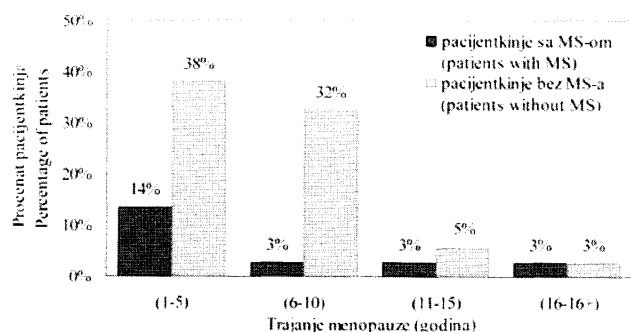
Ispitivanjem je obuhvaćeno 50 gojaznih žena prosečnog $ITM=31,92 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$, godina starosti $54,40 \pm 3,64$, u menopauzi $5,90 \pm 5,46$ godina, i 37 normalno uhranjenih žena prosečnog $ITM = 23,50 \pm 2,13 \text{ kg/m}^2$, godina starosti $53,92 \pm 3,95$, u menopauzi $5,96 \pm 4,92$ godina.



Grafikon 1. Odnos dužine trajanja menopauze sa pojavom metaboličkog sindroma (gojazne žene)

Graph 1. Relationship between time since menopause and metabolic syndrome (obese women)

Da bi se saznalo kakav odnos postoji između dužine trajanja menopauze i pojave MS, pacijentkinje osnovne i kontrolne grupe bile su podeljene na



Grafikon 2. Odnos dužine trajanja menopauze sa pojavom metaboličkog sindroma (normalno uhranjene žene)

Graph 2. Relationship between time since menopause and metabolic syndrome (normal weight women)

četiri podgrupe (od po pet godina) prema trajanju menopauze, a broj pacijentkinja sa i bez MS u tim podgrupama je izražen relativnim brojevima, kao što se vidi na grafikonima 1 i 2.

Iako je najveći broj gojaznih žena (60%) bio u prvih pet godina menopauze, zapaža se da sa trajanjem menopauze broj žena sa MS postaje veći u odnosu na broj onih bez MS. Kod normalno uhranjenih ispitanica broj onih bez MS znatno je veći u prvih petnaest godina menopauze, a zatim se izjednačava sa brojem žena koje imaju MS. Osim toga, učestalost MS kod tih žena stagnirala je posle prvih pet godina menopauze.

U radu je ispitana korelacija pokazatelja stanja uhranjenosti, dužine trajanja menopauze, FSH, LH, SHBG i E_2 sa komponentama metaboličkog sindroma, a vrednosti Pirsonovih koeficijenata linearne korelacije, smer i statistička značajnost korelacija hormona i trajanja menopauze prikazani su u Tabeli 1.

Kod gojaznih žena postojala je visokostatistički značajna pozitivna korelacija između ITM i obima struka ($r=0,867$; $p<0,01$), kao i statistički značajna negativna korelacija ITM sa vrednostima HDL-holesterola ($r=-0,317$; $p<0,05$). Nije nađena značajna veza ITM sa ostalim komponentama MS. Obim struka je bio u statistički značajnoj negativnoj kore-

laciji sa koncentracijom HDL-holesterola ($r=-0,368$; $p<0,05$), dok odnos struk/kuk nije bio u značajnoj korelaciji ni sa jednom komponentom metaboličkog sindroma.

Postojala je visokostatistički značajna negativna korelacija FSH sa sistolnim krvnim pritiskom ($r=-0,388$; $p<0,01$), dok je ova povezanost sa vrednostima glikemije našte bila statistički značajna ($r=-0,304$; $p<0,05$). Nije nađena statistički značajna korelacija FSH sa vrednostima obima struka, triglicerida, HDL holesterola i dijasolnog krvnog pritiska. Negativna korelacija LH sa obimom struka bila je statistički značajna ($r=-0,334$; $p<0,05$), kao i povezanost između SHBG i glikemije našte ($r=-0,538$; $p<0,05$), dok korelacije LH i SHBG sa drugim karakteristikama metaboličkog sindroma nisu dosegle statističku značajnost. Nije nađena statistički značajna povezanost E_2 i dužine trajanja menopauze sa komponentama metaboličkog sindroma.

Zabeležena je statistički značajna povezanost trajanja menopauze sa odnosom struk/kuk ($r=0,361$; $p<0,05$). Korelacija trajanja menopauze sa ITM i telesnom težinom nije bila u domenu statističke značajnosti, kao ni korelacije estrogena sa datim antropometrijskim karakteristikama.

Kod normalno uhranjenih žena postojala je visoko statistički značajna pozitivna korelacija ITM sa obimom struka ($r=0,500$; $p<0,01$). Korelacije ITM sa ostalim karakteristikama metaboličkog sindroma nisu bile statistički značajne. Obim struka nije značajno korelirao ni sa jednom komponentom metaboličkog sindroma, dok je pozitivna korelacija odnosa struk/kuk sa sistolnim i dijasolnim krvnim pritiskom bila statistički značajna ($r=0,416$; $p<0,05$; $r=0,375$; $p<0,05$). Zabeležene su i statistički značajne pozitivne korelacije LH sa HDL-holesterolom ($r=0,344$; $p<0,05$), E_2 i dijasolnog krvnog pritiska ($r=0,378$; $p<0,05$), kao i statistički značajna negativna korelacija E_2 sa obimom struka ($r=-0,471$; $p<0,05$). Povezanost E_2 sa vrednostima triglicerida, HDL-holesterola, sistolnim krvnim pritiskom i glikemijom našte nije bila statistički značajna. Postojala je statistički značajna negativna povezanost između trajanja menopauze i HDL-holesterola

Tabela 1. Vrednosti Pirsonovog koeficijenta linearne korelacije i smer korelacije za grupu gojaznih (G) i normalno uhranjenih (NU) žena

Table 1. Pirson coefficients of linear correlations and its directions for obese (O) and normal weight (NW) women

	Obim struka Waist circumference	Trigliceridi Triglycerides	HDL	Sistolni krvni pritisak Systolic blood pressure	Dijastolni krvni pritisak Diastolic blood pressure	Glikemija Blood glucose	
FSH	G/O	-0,0424	0,0624	0,0894	-0,3888*	-0,1992	-0,3043**
	NU/NW	0,3477	0,2551	-0,1726	-0,0045	-0,1783	0,1338
LH	G/O	-0,3348**	-0,0141	0,2184	0,1679	0,2884	-0,0943
	NU/NW	-0,0794	-0,1025	0,3448**	-0,1281	-0,1025	-0,0100
SHBG	G/O	-0,1122	-0,3095	-0,1400	-0,3511	-0,0224	-0,5385**
	NU/NW	-0,4600	-0,3445	0,4818	-0,2680	-0,1942	-0,4642
E2	G/O	0,0943	-0,0574	-0,0014	-0,2007	-0,2198	-0,0975
	NU/NW	-0,4714**	-0,0469	-0,0656	0,1640	0,3780**	-0,1470
Trajanje menopauze Time since menopause	G/O	0,2015	0,0566	-0,0001	0,2086	0,0883	0,2619
	NU/NW	0,0032	0,1432	-0,3490**	-0,1233	-0,0374	0,2078

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

($r=-0,349$; $p<0,05$), dok ostale korelacije trajanja menopauze nisu bile od statističkog značaja.

Jedan od ciljeva ovog rada bio je da se ispita uticaj dužine trajanja menopauze, ITM, međusobne interakcije trajanja menopauze i ITM i njihovog ukupnog dejstva na komponente metaboličkog sindroma. Rezultati su pokazali da je uticaj dužine trajanja menopauze na obim struka statistički značajan ($p<0,05$), kao i uticaj interakcije menopauze i ITM na koncentraciju HDL-holesterola ($p<0,05$). Takođe, ITM je imao statistički značajno dejstvo na sistolni ($p<0,05$) i dijastolni krvni pritisak ($p<0,01$), dok uticaj dužine trajanja menopauze, ITM i njihovog zajedničkog dejstva na ostale komponente MS nije imao statistički značaj.

Diskusija

Deficit estrogena u menopauzi smatra se faktorom rizika za koronarnu bolest, a posredstvom uticaja koji ima na razvoj hipertenzije i MS. Mehanizmi odgovorni za metaboličke promene i pojavu faktora rizika u menopauzi nedovoljno su poznati. Pretpostavlja se da postoji zajednički mehanizam koji indukuje promene u telesnoj težini, osetljivosti na so, toleranciji insulina, lipidnom profilu, tonusu simpatikusa i vaskularnoj funkciji, čijom se međusobnom interakcijom potencira efekat deficita ovarijumskih hormona i starenja [14].

U našem radu je ispitivan odnos između dužine trajanja menopauze i pojave MS. Iako je najveći broj gojaznih žena (60%) bio u prvih pet godina menopauze, zapaža se da sa trajanjem menopauze broj žena sa MS postaje veći u odnosu na broj onih bez MS. Kod normalno uhranjenih ispitanica broj onih bez MS znatno je veći u prvih petnaest godina menopauze, a zatim se izjednačava sa brojem žena koje imaju MS. Osim toga, učestalost MS kod tih žena stagnirala je posle prvih pet godina menopauze. Na osnovu ovih rezultata može se pretpostaviti da povećan ITM i abdominalna gojaznost, imaju presudan uticaj na pojavu MS [15], naročito u periodu rane menopauze, a da trajanje gojaznosti i menopauze pojačavaju taj efekat. Genazzani i saradnici [1] u svom radu su pokazali da je period rane menopauze u vezi sa povećanjem telesne težine, količine masnog tkiva i abdominalnom raspodelom telesne masti. Rezultati studije Ozbey i saradnika [16] sugerišu da kod gojaznih žena u menopauzi dolazi do nepovoljnih promena u građi tela i pojave faktora rizika za KV bolesti, čak i ako se ITM i telesna težina održavaju tokom menopauze. U istoj studiji, poređenjem mlađih i starijih gojaznih žena u menopauzi zabeleženo je da su sistolni krvni pritisak, obim struka, odnos struk/kuk, koncentracija glukoze i mokraćne kiseline bili značajno veći kod starijih žena kod kojih je postojala i sklonost ka povećanju ukupnog holesterola i dijastolnog krvnog pritiska.

U našem radu nije bilo značajne razlike u ovim parametrima između mlađih i starijih gojaznih žena,

a razlog tome može da bude mali uzorak (30 mlađih i 20 starijih gojaznih žena u odnosu na 405 i jednih i drugih u studiji Ozbey i saradnika), kao i znatan broj žena u prvih pet godina menopauze.

Negativna korelacija ITM i obima struka sa koncentracijom HDL-holesterola pokazala se značajnom kod gojaznih žena u odnosu na žene kontrolne grupe. Međutim, kod žena iz kontrolne grupe dužina trajanja menopauze bila je u značajnoj negativnoj korelaciji sa vrednostima HDL-holesterola, a dejstvo interakcije ITM i dužine menopauze na koncentraciju HDL-holesterola bilo je značajno kod svih ispitanica. To je u saglasnosti sa rezultatima nekih studija da u menopauzi dolazi do opadanja koncentracije HDL-holesterola [17-19]. Zadezan i saradnici [18] u svom istraživanju pokazali su da postoji statistički značajna veza između ITM, sa jedne, i povećane koncentracije TG kao i niske koncentracije HDL-holesterola sa druge strane kod žena u menopauzi. Merenje ukupnog holesterola ne odražava u potpunosti promene u metabolizmu HDL-holesterola u menopauzi, kada opada koncentracija antiaterogenijeg HDL₂-holesterola, dok koncentracija HDL₃-holesterola raste. Iako rezultati ovog rada to ne pokazuju, podaci iz literature sugerišu da je koncentracija TG u značajnoj vezi sa povećanim sadržajem abdominalnog masnog tkiva i IR u menopauzi [4]. Uočeno je da i kod žena pre menopauze postoji značajna povezanost ITM i odnosa struk/kuk sa metabolizmom lipida i lipoproteina. U jednoj studiji sa ženama pre menopauze ITM i odnos struk/kuk bili su u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom TG i LDL-holesterolom, a ITM je bio u negativnoj vezi sa HDL-holesterolom [20].

U našem radu odnos struk/kuk bio je u značajnoj korelaciji sa sistolnim i dijastolnim krvnim pritiskom kod normalno uhranjenih ispitanica, dok kod gojaznih nije bilo značajne povezanosti parametara stanja uhranjenosti sa krvnim pritiskom. Međutim, većina njih je imala dijagnostikovanu hipertenziju, ali regulisanu lekovima i higijensko-dijetetskim režimom u vreme merenja. U kontrolnoj grupi pak neke ispitanice imale su hipertenziju sekundarnog uzroka, tj. druga oboljenja povezana sa povišenim krvnim pritiskom. Ipak, testiranjem uticaja ITM na vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u obe grupe, postignuta je statistička značajnost. Ovi rezultati su u skladu sa saznanjima drugih autora [14,21]. Povećan ITM i povećana proporcija visceralnog masnog tkiva u snažnoj su korelaciji sa razvojem hipertenzije i nizom metaboličkih faktora rizika za KV bolesti. Povećan obim struka i odnos struk/kuk, markeri androidne distribucije masnog tkiva, nezavisni su faktori za razvoj visokog krvnog pritiska [14]. Reckelhoff izneo je u svom radu da mnoge žene u menopauzi dobijaju u telesnoj masi, što je često praćeno povećanjem krvnog pritiska i povećanom incidencijom dijabetesa tip II. Gojaznost je takođe praćena povećanjem aktivnosti simpatikusnog nervnog sistema, naročito u bubrezima, vodeći povećanom oslobađanju renina koji može

doprineti hipertenziji. Dakle, gojazne žene u menopauzi imaju veću predispoziciju za hipertenziju nego mršavije [21]. S obzirom da se pokazalo da povišena koncentracija androgena povećava krvni pritisak kod žena sa sindromom policističnih ovarijuma (PCOS) i kod eksperimentalnih životinja, moguće je da zbog deficita estrogena u menopauzi neometani efekat androgena može doprineti razvoju hipertenzije [22].

Kod gojaznih žena postojala je značajna pozitivna korelacija trajanja menopauze sa odnosom struk/kuk. Osim toga, uticaj trajanja menopauze, kao i ukupnog dejstva ITM i trajanja menopauze na obim struka u obe posmatrane grupe bio je statistički značajan. Ovi rezultati potvrđuju rezultate drugih istraživača [1,23]. U svojoj studiji Gambacciani i saradnici [23] pokazali su da su telesna težina i ITM bili veći kod žena u perimenopauzi i menopauzi nego kod žena u reproduktivnom periodu. U drugoj studiji Genazzani i saradnici [1] ispitivali su razlike u raspodeli masnog tkiva između žena pre menopauze, u perimenopauzi i menopauzi, i došli do zaključka da su količina masnog tkiva trupa i ruku, kao i procenat ukupne telesne masti veći kod žena u perimenopauzi i menopauzi nego kod žena pre menopauze.

Kada je reč o korelacijama FSH sa komponentama MS, postojala je značajna negativna povezanost sa sistolnim krvnim pritiskom i glikemijom našte u grupi gojaznih ispitanica. U grupi normalno uhranjenih žena nije bilo značajnih korelacija FSH sa parametrima MS. Moguće je da u povezanosti FSH sa sistolnim krvnim pritiskom i glikemijom našte posreduje povećana telesna masa koja značajno utiče na razvoj hipertenzije i metabolizam glukoze i insulina.

Studije su pokazale da sa porastom ITM koncentracija E_2 raste, a FSH opada kod žena u perimenopauzi i menopauzi [24,25], što je delimično potvrđeno i našim istraživanjem. Naime, gojazne žene su imale značajno nižu vrednost FSH, ali i manju koncentraciju E_2 (mada ne značajno) u odnosu na normalno uhranjene.

U toku reproduktivnog života žene, koncentraciju FSH reguliše ne samo cirkulišuća koncentracija estrogena (mekanizmom negativne povratne sprege) već i inhibin B-dimerni protein koga sekretuju granulosa ćelije ovarijuma. Kod žena između 40-45 godina starosti koncentracija FSH počinje rasti, naročito u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa, kao rezultat opadanja koncentracije inhibina B, što odražava smanjenje broja ovarijumskih folikula. Koncentracije estrogena ostaju nepromenjene ili teže porastu do početka menopauzne tranzicije i ostaju stabilne do kasnog klimakterijuma, verovatno kao odgovor na povišenu koncentraciju FSH [26,27]. Potrebna su dalja ispitivanja o ulozi koju snižena ili povišena koncentracija FSH ima u metabolizmu žena u menopauzi. U ovom radu je nađena značajna negativna veza LH sa obimom struka kod gojaznih ispitanica, a kod normalno

uhranjenih značajna pozitivna veza LH sa koncentracijom HDL-holesterola. S obzirom da su koncentracije gonadotropina bile značajno veće kod ispitanica normalne telesne uhranjenosti u odnosu na gojazne ispitanice, negativna veza LH sa obimom struka delom potvrđuje da žene sa povećanom telesnom težinom imaju manje koncentracije gonadotropina. Ove rezultate potvrđuju Radulović i saradnici u svom radu sa gojaznim ženama pre menopauze [28].

Uočena je značajna negativna veza između SHBG i glikemije našte kod gojaznih žena, dok su korelacije ovog hormona sa drugim komponentama MS bile bez statističkog značaja u obe grupe. SHBG je serumski glikoprotein koji vezuje testosteron sa visokim afinitetom i estrogen sa nešto manjim afinitetom. Jedan od najbolje ustanovljenih metaboličkih efekata gojaznosti na cirkulišuće endogene hormone jeste progresivno smanjenje koncentracije SHBG sa povećanjem ITM, što je potvrđeno i u našoj studiji. Pretpostavlja se da je smanjenje SHBG u vezi sa porastom koncentracije insulina koji inhibiše hepatičnu sintezu SHBG [29]. U studiji Weinberg i saradnika [12] uočena je značajna korelacija između SHBG i MS, kao i između SHBG i pojedinačnih komponenti MS kod žena u menopauzi. Žene sa niskim vrednostima SHBG i visokim vrednostima slobodnog testosterona imale su izrazito veću prevalenciju MS, a time i povećan rizik od KV bolesti. Kod kavkaskih žena, povećana koncentracija androgena, ustanovljena na osnovu niske koncentracije SHBG u cirkulaciji, nezavisan je faktor rizika za dijabetes melitus tip 2 i KV bolesti. Veza između koncentracije SHBG i metaboličkih poremećaja udruženih sa MS kod kavkaskih žena posredovana je količinom ukupnog, kao i intraabdominalnog masnog tkiva [30]. Rezultati studije Mundali i saradnika [31] sugerišu da je SHBG u vezi sa povoljnijim lipidnim profilom (niži trigliceridi i viši HDL) nezavisno od uticaja gojaznosti.

U ovom radu nije postojala značajna korelacija koncentracije E_2 sa karakteristikama MS kod gojaznih ispitanica. Takođe, nije bilo značajnih korelacija E_2 sa ITM, telesnom težinom i odnosom struk/kuk kod ispitanica obe grupe. Kod normalno uhranjenih pak postojala je značajna negativna povezanost E_2 sa obimom struka, a pozitivna sa dijastolnim krvnim pritiskom. Prosečna vrednost koncentracije E_2 bila je veća kod normalno uhranjenih žena u odnosu na gojazne. Mogući uzroci takvog rezultata jesu: nedostatak podataka o vrednosti E_2 za 13 gojaznih i 5 normalno uhranjenih žena, prosečna vrednost obima struka za normalno uhranjene žene je približna kriterijumu za abdominalnu gojaznost ($79,90 \pm 8,78$) iako njihov ITM odgovara normalnoj telesnoj težini. Takođe, drugačiji rezultati bi se mogli očekivati merenjem estrona kao dominantnog estrogena kod žena u menopauzi. Za razliku od naših rezultata, Weinberg i saradnici [12] u svom radu su zapazili da postoji, mada ne jaka, povezanost E_2 sa MS posredovana isključivo gojaznošću. Kalish i saradnici

[11] u svojoj studiji zabeležili su značajnu povezanost E_2 sa merama opšte i centralne gojaznosti kod relativno mladih žena u menopauzi. Takođe su zapazili da su kod tih žena bez dijabetesa koncentracije ukupnog i slobodnog E_2 bile u značajnoj vezi sa insulinskom rezistencijom (IR) nezavisno od centralne gojaznosti merene odnosom struk/kuk. Posle korekcije uticaja ITM samo je slobodan E_2 ostao u vezi sa IRm. U radu Mundali i saradnika [31] estron je bio u pozitivnoj korelaciji sa trigliceridima i ukupnim holesterolom kod žena sa značajnom aterosklerozom u menopauzi.

Jedna od pretpostavki je da u povezanosti polnih hormona sa lipidima posreduju gojaznost i IR, ali ta veza kod istih žena opstaje i posle korekcije uticaja gojaznosti i markera IR. Značajna pozitivna korelacija E_2 sa dijasolnim krvnim pritiskom u neskladu je sa pozitivnim dejstvom koje endogeni estrogene imaju na KV sistem. Povoljno dejstvo na KV sistem estrogene ostvaruju na dva načina: indirektno, regulišući metabolizam lipida, ugljenih hidrata, procese fibrinolize i koagulacije, i direktno, delujući na zid krvnog suda, njegove ćelije i funkciju [7,32].

Starenje nezavisno utiče na porast rizika od KV bolesti dovodeći do: povećanja hemostatskih faktora i protrombotičnog stanja, odnosa intima/medija krvnih sudova, metilacije $ER\alpha$ (estrogen receptor α) gena u venama i arterijama, a smanjenja produkcije NO (azotni oksid) kao moćnog vazodilatatora. Na taj način starenje može da izmeni inače povoljne efekte estrogene na krvne sudove i da doprinese

povećanoj incidenciji KV događaja kod žena u menopauzi [32].

Zaključak

Povećana telesna težina, odnosno gojaznost u menopauzi povećavaju učestalost metaboličkog sindroma. Sa trajanjem menopauze se taj efekat, izgleda, pojačava kod gojaznih u odnosu na osobe normalne telesne težine. Kod gojaznih žena su zabeležene sledeće statistički značajne negativne korelacije: indeks telesne mase i HDL-holesterol, obim struka i HDL, FSH i sistolni pritisak, folikuloestimulirajući hormon i glikemija, luteinizirajući hormon i obim struka, SHBG i glikemija, a od pozitivnih, korelacija trajanja menopauze i odnosa struk/kuk. Kod normalno uhranjenih su nađene statistički značajne pozitivne korelacije za: odnos struk/kuk i sistolni pritisak, odnos struk/kuk i dijasolni pritisak, LH i HDL-holesterol, E_2 i dijasolni pritisak, a od negativnih korelacija E_2 sa obimom struka i trajanja menopauze sa HDL-holesterolom. Interakcija indeksa telesne mase i trajanja menopauze imala je statistički značajan uticaj na vrednost HDL-holesterola, kao i uticaj indeksa telesne mase na sistolni i dijasolni krvni pritisak u obe grupe žena. Smatramo da su potrebna dalja istraživanja o uticaju koji polni (i drugi) hormoni imaju na komponente metaboličkog sindroma u menopauzi, zbog povećanog obolevanja od kardiovaskularnih bolesti u tom životnom dobu.

Literatura

1. Genazzani A, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006;3:145-50.
2. Cordero A, Alegria E. Sex differences and cardiovascular risk. *Heart* 2006;92:145-6.
3. Saltiki K, Doukas C, Kanakakis J, Anastasiou E, Mantzou E, Alevizaki M. Severity of cardiovascular disease in women: relation with exposure to endogenous estrogen. *Maturitas* 2006;55:51-7.
4. Carr M. The Emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;6:2404-11.
5. International Diabetes Federation - IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2005.
6. Han T, Lean M. Metabolic syndrome. *Medicine* 2006; 34:536-42.
7. Vujović S. Menopauza. Beograd: Kosmos; 1998.
8. Dopsaj V, Šumarac Z. Promene biokemijskih parametara u menopauzi. *Arh Farm* 2005;55(2):76-90.
9. Wedisinghe L, Perera M. Diabetes and menopause. *Maturitas* 2009;63:200-3.
10. Chu M, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo R. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:100-4.
11. Kalish G, Barrett-Connor E, Laughlin G, Gulanski B. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1646-52.
12. Weinberg M, Manson J, Buring J, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolism* 2006;55:1473-80.
13. Ridker P, Buring J, Cook N, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
14. Rosano G, Vitale C, Fini M. Hypertension in postmenopausal women. *Eur Endocr Dis* 2006;69-73.
15. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008;60:10-8.
16. Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Body fat distribution and cardiovascular disease risk factors in pre- and postmenopausal obese women with similar BMI. *Endocr J* 2002;49(4):503-9.
17. Do K, Green A, Guthrie J, Dudley E, Burger H, Dennerstein L. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. *Am J Epidemiol* 2000; 6:584-93.
18. Sarraf-Zadegan N, Mohammadifard N. The effect of menopause on the relation between high triglyceride and low HDL-cholesterol with obesity. *Proceedings of 12th International Symposium on Atherosclerosis*: 2000; Stockholm, Sweden. Stockholm: Atherosclerosis Society; 2000.

19. Petrovska S, Kostovska S, Dejanova B, Kandikjan P. Promene lipidnog profila i parametara hemostaze kod žena u menopauzi. Ser J Exp Clin Res 2009;10(1):15-22.
20. Lamon-Fava S, Barnett J, Woods M, et al. Differences in serum sex hormone and plasma lipid levels in caucasian and African-American premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4516-20.
21. Reckelhoff J, Fortepiani A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Hypertension 2004;43: 918-23.
22. Reckelhoff J. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension 2001;37:1199-208.
23. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani A. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. Maturitas 2001; 39:125-32.
24. Randolph J, Sowers M, Bondarenko I, Harlow S, Luborsky J, Little R. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(4):1556-61.
25. Bjornerem A, Straume B, Midtby M, et al. Endogenous sex hormones in relation to age, sex, lifestyle factors, and chronic diseases in a general population: the Tromso study. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(12):6039-47.
26. Burger H, Dudley E, Robertson D, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. Recent Prog Horm Res 2002;57:257-75.
27. Burger H. Physiology and endocrinology of the menopause. Medicine 2006;34:27-30.
28. Radulović A, Bogavac M, Pjević M, Anđelić L. Gojaznost u funkciji hormonalnih promena kod pacijentkinja sa policističnim jajnicima. Med Pregl 2003;56(9-10):476-80.
29. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. Eur J Endocrinol 2004;150:161-71.
30. Berman D, Rodrigues L, Nicklas B, Ryan A, Dennis K, Goldberg A. Racial disparities in metabolism, central obesity, and sex hormone-binding globulin in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2001;1:97-103.
31. Mudali S, Dobs A, Ding J, Cauley J, Szklo M, Golden S. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the atherosclerosis risk in communities study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(2):1202-9.
32. Fu XD, Simoncini T. Sex steroids, ageing and the cardiovascular system. Proceedings of 6th IMS workshop: menopause and ageing, quality of life and sexuality; 2006 december 1-4; Pisa, Italy. Pisa: University; 2006. p. 285-9.

Summary

Introduction

Hypoestrogenic status in the menopausal women shows a shift to a central android fat distribution and metabolic syndrome (MS). Related metabolic changes and hypertension increase the risk for cardiovascular (CV) diseases. The aim of this study was to investigate the influence of duration of menopause, anthropometric and hormonal parameters on metabolic syndrome.

Material and methods

50 obese women were examined with BMI=31.92±5.83 kg/m², age 54.40±3.64, time since menopause 5.90±5.46 years. Control group consisted of 37 normal weight women with BMI=23.50±2.13 kg/m², age 53.92±3.95, time since menopause 5.96±4.92 years. Anthropometric characteristics and blood pressure were measured. Blood was taken at 8 am for: fasting glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, apolipoprotein A (ApoA), apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein(a) (Lp(a)), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, FSH, LH, prolactin, estradiol, progesterone, testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG).

diol, progesterone, testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG).

Results

In obese women significant negative correlations were found for: BMI and HDL ($p<0.05$), waist and HDL ($p<0.05$), FSH and systolic blood pressure ($p<0.01$), FSH and fasting glucose ($p<0.05$), LH and waist ($p<0.05$), SHBG and fasting glucose ($p<0.05$). A positive correlation was found for time since menopause and waist/hip ratio ($p<0.05$). In controls positive correlations were found for: waist/hip ratio and systolic and diastolic blood pressure ($p<0.05$), LH and HDL ($p<0.05$), estradiol and diastolic blood pressure ($p<0.05$). Negative correlations were detected for estradiol and waist ($p<0.05$), time since menopause and HDL ($p<0.05$).

Conclusion

Gaining weight together with menopausal endocrine changes cause metabolic and hemodynamic imbalances, which contribute to risk for cardiovascular diseases.

Key words: Menopause; Anthropometry; Hormones + blood; Metabolic Syndrome X; Obesity; Hypertension; Risk Factors; Female

Rad je primljen 12. X 2007.

Prihvaćen za štampu 9. XII 2007.

BIBLID.0025-8105:(2009):LXIII:1-2:33-39.