

СТАЊЕ УХРАЊЕНОСТИ И КОМПОНЕНТЕ МЕТАБОЛИЧКОГ СИНДРОМА У МЕНОПАУЗИ

Александра СИМОНЦИГ-НЕТЈАСОВ¹, Светлана ВУЈОВИЋ²,
Миомира ИВОВИЋ², Милина ТАНЧИЋ-ГАЈИЋ², Милка ДРЕЗГИЋ²

¹Дом здравља „Др Јован Јовановић Змај”, Стара Пазова;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод У менопаузи долази до прерасподеле масног ткива и развоја трбушне гојазности, што повећава ризик за настајак метаболичког синдрома (МС) за 60%. Истовремено, кардиоваскуларне болести постају водећи узрок морбидитета и mortalитета жена после педесете године.

Циљ рада Циљ рада је био да се испита утицај стања ухрањености на компоненте МС у периоду менопаузе.

Метод рада Испитивањем је обухваћено 87 жена у менопаузи. Прву групу је чинило 50 гојазних жена старих $54,40 \pm 3,64$ године, чији је индекс телесне масе (ИТМ) био $31,92 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$ и које су у менопаузи биле $5,90 \pm 5,46$ година. Другу групу је чинило 37 нормално ухрањених жена старих $53,92 \pm 3,95$ година, чији је ИТМ био $23,50 \pm 2,13 \text{ kg/m}^2$ и које су у менопаузи биле $5,96 \pm 4,92$ године. Испитанице су сврстане такође у две групе према постојању, односно изостанку МС. Свим испитаницама су одређене вредности антропометријских параметара и измерен крвни притисак. Измерене су вредности: гликемије, триглицерида, холестерола, HDL, LDL, аполипопротеина А (ApoA), аполипопротеина Б (ApoB), липопротеина (а) (Lp(a)), реактивног протеина С (CRP), фибриногена, FSH, LH, пролактина, естрогена, прогестерона, тестостерона и глобулина за који се везује полни хормон (SHBG).

Резултати МС је дијагностикован код 66% гојазних и 22% нормално ухрањених жена. Гојазне и нормално ухрањене жене су се значајно разликовале у вредностима: телесне масе, ИТМ, обима струка, обима кука, односа струк-кук, дијастолног крвног притиска, Lp(a), FSH, LH, пролактина ($p < 0,01$) и гликемије наше ($p < 0,05$). Гојазне испитанице са МС и без МС су се значајно разликовале у вредностима следећих параметара: однос струк-кук, систолни крвни притисак, гликемија наше ($p < 0,01$), старост, ИТМ, обим струка, триглицериди, HDL, Lp(a) и SHBG ($p < 0,05$). Код нормално ухрањених испитаница са МС и без МС значајно су биле различите вредности односа струк-кук, систолног и дијастолног крвног притиска, триглицерида ($p < 0,01$), HDL и тестостерона ($p < 0,05$). Гојазне и жене контролне групе са МС су се значајно разликовале у вредностима антропометријских одлика, ApoA, Lp(a), фибриногена ($p < 0,01$) и FSH ($p < 0,05$).

Закључак Трбушна гојазност значајно повећава инциденцију МС, као скупа фактора ризика за кардиоваскуларне болести у менопаузи.

Кључне речи: гојазност; метаболички синдром; менопауза

УВОД

У климактеријуму се јавља склоност ка централном (андроидном) нагомилавању масног ткива [1]. Постепено смањивање лучења естрогена, дехидроепиандростерона (DHEA) и његовог сулфата (DHEAS), мелатонина и хормона раста у климактеријуму може изазвати висцералну (трбушну, централну) гојазност, резистенцију на инсулин, дијабетес тип 2, дислипидемију и поремећаје коагулације крви [2]. Најновији резултати потврђују да ендокрине промене током менопаузе, пре него процес старења, доводе до промена телесне масе и расподеле масног ткива [3]. С обзиром на то да се учесталост метаболичких поремећаја нагло повећава на почетку менопаузног периода, претпоставља се да полни хормони могу деловати као моћни регулатори обележја метаболичког синдрома (МС). Менопауза, преко развоја централне гојазности и атерогеног липидног профила, повећава ризик од настанка МС за 60%, независно од старости, индекса телесне масе (ИТМ) и физичке активности [4, 5]. Осим тога, процењује се да је половина свих кардиоваскуларних догађаја код жена у вези с овим синдромом [6].

Према данашњем схватању, значај МС је у препознавању особа код којих постоји велики ризик да оболе од дијабетес мелитуса тип 2 и кардиоваскуларних болести [7, 8]. Према новој дефиницији Међународне федерације за дијабетес (International Diabetes Federation – IDF) из 2005. године, критеријуми потребни за дефинисање МС су централна гојазност (обим струка $\geq 94 \text{ cm}$ за мушкарце из Европе и $\geq 80 \text{ cm}$ за жене из Европе) и било која два од следећа четири фактора: триглицериди $\geq 1,7 \text{ mmol/l}$, липопротеини велике густине (енгл. *high density lipoprotein* – HDL) $< 1,04$ за мушкарце и $< 1,29$ за жене, систолни крвни притисак $\geq 130 \text{ mm Hg}$ или дијастолни крвни притисак $\geq 85 \text{ mm Hg}$, гликемија наше $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$ или претходно дијагностикован дијабетес тип 2 [9].

Преваленција МС у савременом друштву се стално повећава због промена стила живота, као што су смањена физичка активност и прекомерни унос висококалоричне хране [10]. Етиопатогенеза МС није довољно позната. Према једној хипотези, примарни узрок МС је резистенција на инсулин која корелира с висцералном гојазношћу; према другој, хормонске промене су кључне за развој МС. У хроничним стресогеним стањима повећава се лучење кортизола, који

доводи до трбушне гојазности, резистенције на инсулин и липидних поремећаја [11]. Новија истраживања показују да повећане концентрације показатеља запаљења – на пример, реактивног протеина *C* (*CRP*) – повећавају ризик од настанка дијабетеса и кардиоваскуларних болести, што претпоставља улогу запаљења у патогенези МС [12]. Чапаревићева и Костићева [13] су у својој студији показале да су код здравих жена у менопаузи значајно веће вредности *CRP* него код жена пре менопаузе.

Прекомерна телесна маса, односно гојазност нису услов за настанак МС. Постоје особе нормалне телесне масе и оптималних вредности ИТМ ($18\text{--}25\text{ kg/m}^2$) код којих се испољавају различити поремећаји метаболизма услед вишка висцералног масног ткива. Те особе вероватно имају генетску предиспозицију за резистенцију на инсулин, дислипидемију, хипертензију и кардиоваскуларне болести. Расподела масног ткива, пре него укупни садржај телесне масти, може имати главну улогу у појави фактора ризика за кардиоваскуларне болести [14]. Осамдесетих година двадесетог века откривено је да постоје гојазне особе без метаболичких поремећаја. Код њих су уочене мања количина висцералног масног ткива и висока осетљивост на инсулин, што је у складу с претпоставком о повезаности резистенције на инсулин с неповољном расподелом масног ткива и поремећајима у метаболизму масти, независно од степена гојазности [15].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају утицај стања ухрањености на настанак МС код жена у менопаузи и разлике у особеностима између гојазних и нормално ухрањених жена са МС и без њега.

МЕТОД РАДА

Истраживање је изведено у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду од децембра 2004. до октобра 2006. године. Истраживањем је обухваћено 87 жена у менопаузи старих између 50 и 65 година, с хипертензијом, нерегулисаним дијабетесом и различитим степеном повећане телесне масе (већина жена је била на антихипертензивној и антидијабетској терапији). Услов за укључивање у студију био је да испитанице не узимају хормонску супституциону терапију. Испитанице су сврстане у две групе према вредности ИТМ: основну групу чинило је 50 гојазних ($\text{ИТМ} > 26,7\text{ kg/m}^2$), а контролну 37 нормално ухрањених жена ($\text{ИТМ} \leq 26,7\text{ kg/m}^2$). Вредност критеријума за ИТМ је преузета из студије Ридкера (*Ridker*) и сарадника [16], који су показали да је то критична вредност за појаву МС код жена. Све жене су испуниле критеријум за менопаузу, што значи да је прошло бар дванаест месеци

од последњег цикличног менструалног крварења. Такође, испитанице обе групе су биле подељене према постојању или изостанку МС на две подгрупе. Дијагноза метаболичког синдрома је постављена на основу дефиниције *IDF* [9].

Испитаницама су мерени: телесна маса, телесна висина, обим струка, обим кукова, систолни и дијастолни крвни притисак. Одређиван је и однос струк-кук, чија вредност већа од 0,9 код жена представља један од показатеља трбушне гојазности. Систолни и дијастолни крвни притисак су мерени у седећем положају на десној руци, узимајући средњу вредност два мерења у размаку од три минута. Трбушна (централна) гојазност је дефинисана као обим струка од 80 *cm* и већи (вредност важећа за жене из Европе). Дијагноза хипертензије је постављена на основу вредности систолног $\geq 130\text{ mm Hg}$ или дијастолног притиска $\geq 85\text{ mm Hg}$; неке испитанице су већ примале антихипертензивну терапију. На основу вредности телесне масе и телесне висине (kg/m^2) одређиван је индекс телесне масе (ИТМ), основни метод за процену стања телесне ухрањености. Подаци о трајању менопаузе и коришћењу лекова код испитаница добијени су на основу попуњеног упитника „Гојазност и менопауза”.

Метаболички профил је процењен на основу вредности гликемије наше, укупног холестерола, *HDL*, липопротеина мале густине (енгл. *low density lipoprotein* – *LDL*), триглицерида, аполипопротеина А (*ApoA*), аполипопротеина Б (*ApoB*), липопротеина (а) (*Lp(a)*) и фибриногена. Укупни холестерол, триглицериди, *HDL* и *LDL* су одређивани методом хроматографије (прибор *Boeringher Mannheim*). Гликемија наше срца мерена је методом оксидације гликозе (анализатор гликозе *Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA*), а *ApoA*, *ApoB* и *Lp(a)* методом нефелометрије (нефелометар *BN-100, Behring, Germany*). Критеријуми за повишене вредности триглицерида и гликемије наше и снижене вредности *HDL*, према дијагностичким критеријумима *IDF* за МС из 2005. године, јесу: триглицериди $\geq 1,7\text{ mmol/l}$, гликемија $\geq 5,6\text{ mmol/l}$ и *HDL* $< 1,29\text{ mmol/l}$ [9]. Референтне вредности за остале параметре су дате одговарајућим методом. Хормонски статус је дефинисан вредностима фоликулостимулишућег хормона (*FSH*), лутеинизујућег хормона (*LH*), пролактина, тестостерона, естрогена, прогестерона и глобулина за који се везује полни хормон (енгл. *sex hormone-binding globulin* – *SHBG*). Концентрације хормона су одређиване методом *RIA* (комплет *CIS BioInternational – Filiale de/Subsidiary of Schering S.A., France* за одређивање *FSH*, *LH*, пролактина, естрогена, тестостерона и *SHBG*; комплет „ИНЕП – Винча” за одређивање прогестерона). Референтне вредности су дате одговарајућим методом.

Резултати су изражавани као средња вредност са стандардном девијацијом. Статистичка значајност разлика између група, с обзиром на то да су се у раду користила искључиво континуирана обележја, испитивана је Студентовим *t*-тестом. Провера резултата

вршена је Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестом. За статистичку анализу података коришћен је програмски пакет *SPSS*.

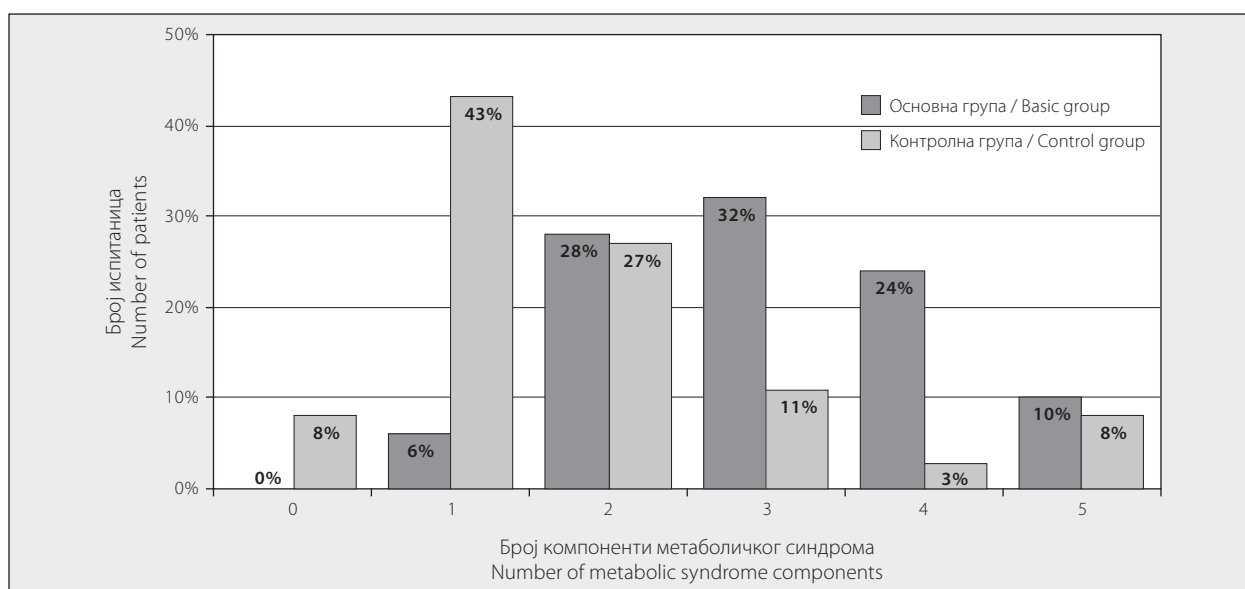
РЕЗУЛТАТИ

С обзиром на то да МС постоји ако постоји повећан обим струка уз најмање две друге компоненте, испитанице су сврстане у две групе према том критеријуму. МС је дијагностикован код 33 испитанице (66%) основне, односно осам испитаница (22%) контролне групе (Графикон 1).

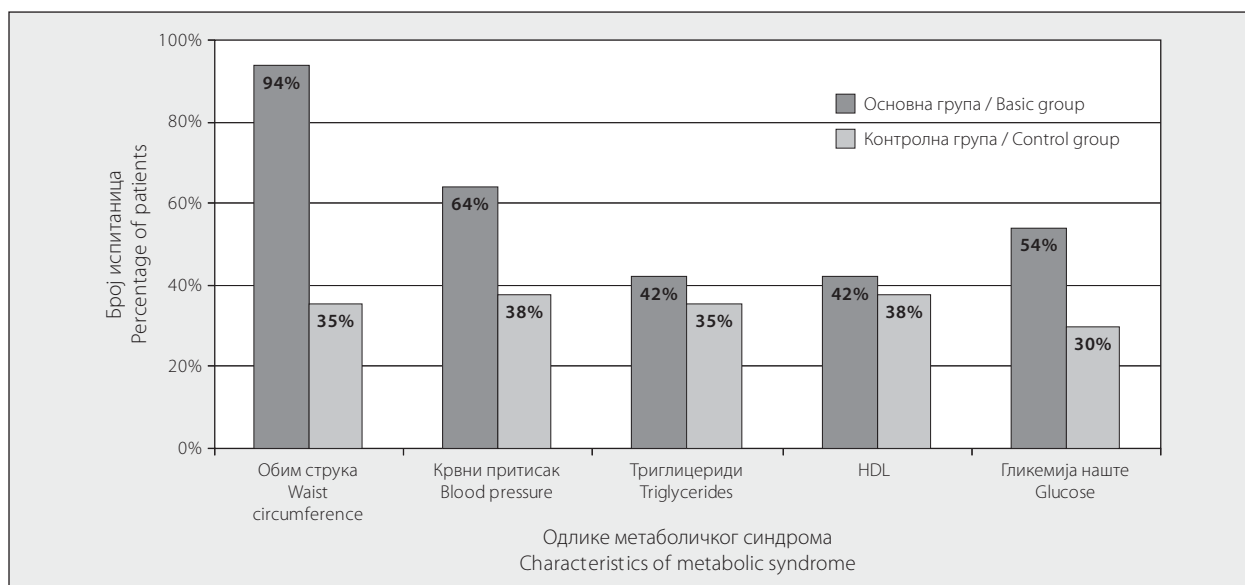
Релативне фреквенције за сваку поједину компоненту МС приказане су на графикону 2. У групи гојазних жена најчешћа компонента МС био је обим стру-

ка ≥ 80 cm (94% испитаница); следе крвни притисак $\geq 130/85$ mm Hg (64% испитаница) и гликемија наше $\geq 5,6$ mmol/l (54% испитаница). Вредности триглицерида веће од 1,7 mmol/l и HDL мање од 1,29 mmol/l забележене су код 42% испитаница. Код нормално ухрањених жена најчешће компоненте МС биле су крвни притисак $\geq 130/85$ mm Hg и HDL $< 1,29$ mmol/l (код по 38% испитаница). Следеће компоненте по учесталости биле су обим струка ≥ 80 cm и триглицериди $> 1,7$ mmol/l, с једнаком релативном фреквенцијом од 35%, док је најмања учесталост утврђена за гликемију наше $\geq 5,6$ mmol/l (30% испитаница).

За анализу разлика у одликама гојазних и нормално ухрањених жена, одлике су сврстане у три класе: антропометријска обележја и крвни притисак, биохемијски параметри и хормонске анализе. Разлике у



ГРАФИКОН 1. Расподела броја компоненти метаболичког синдрома у основној и контролној групи.
 GRAPH 1. Distribution of number of metabolic syndrome components in basic and control group.



ГРАФИКОН 2. Релативна фреквенција одлика метаболичког синдрома.
 GRAPH 2. Relative frequency of characteristics of metabolic syndrome.

ТАБЕЛА 1. Антропометријска обележја и вредности систолног и дијастолног крвног притиска гојазних и нормално ухрањених жена.
TABLE 1. Anthropometric characteristics and values of systolic and diastolic blood pressure in obese and normal weight women.

Варијабле Variables	Гојазне жене Obese women	Нормално ухрањене жене Normal weight women	Значајност Significance
Старост (године) Age (years)	54.40±3.64	53.92±3.95	NS
Трајање менопаузе (године) Time since menopause (years)	5.90±5.46	5.96±4.92	NS
Висина (cm) Height (cm)	164.10±5.79	163.83±5.45	NS
Телесна маса (kg) Weight (kg)	86.20±17.81	62.81±7.90	$p<0.01$
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body Mass Index (kg/m ²)	31.92±5.83	23.50±2.13	$p<0.01$
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)	99.96±14.65	79.90±8.78	$p<0.01$
Обим кука (cm) Hip circumference (cm)	114.31±11.00	96.93±11.04	$p<0.01$
Однос струк-кук Waist/Hip ratio	0.87±0.09	0.83±0.08	$p<0.01$
Систолни крвни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	148.23±24.37	139.14±26.62	NS
Дијастолни крвни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	93.08±13.41	85.75±10.54	$p<0.01$

NS – нема значаја; NS – no significance

ТАБЕЛА 2. Хормонске анализе гојазних и нормално ухрањених жена.
TABLE 2. Hormonal analyses in obese and normal weight women.

Варијабле Variables	Гојазне жене Obese women	Нормално ухрањене жене Normal weight women	Значајност Significance
FSH (IU/l)	54.35±27.16	72.32±30.17	$p<0.01$
LH (IU/l)	20.33±11.08	28.77±14.16	$p<0.01$
Естроген (pmol/l) Oestrogen (pmol/l)	0.09±0.11	0.11±0.15	NS
Тестостерон (nmol/l) Testosterone (nmol/l)	1.66±2.11	1.24±0.82	NS
Прогестерон (nmol/l) Progesteron (nmol/l)	5.32±4.48	5.33±2.91	NS
Пролактин (nmol/l) Prolactin (nmol/l)	251.52±142.60	370.27±237.74	$p<0.01$
SHBG	46.94±25.68	55.05±36.03	NS

NS – нема значаја; NS – no significance

антропометријским обележјима и систолном и дијастолном крвном притиску између гојазних и нормално ухрањених жена приказане су у табели 1. Као што се види, нема статистички значајне разлике у старости, трајању менопаузе, телесној висини и вредностима систолног крвног притиска између испитаница две групе. Разлика између телесне масе, ИТМ, обима струка, обима кука, односа струк-кук и дијастолног крвног притиска гојазних и нормално ухрањених жена била је високо статистички значајна ($p<0,01$).

Просечне вредности гликемије наше биле су значајно веће код гојазних него код нормално ухрањених испитаница ($6,22\pm 2,26$ према $5,49\pm 2,43$; $p<0,05$). Концентрације укупног холестерола, HDL-холестерола и LDL-холестерола биле су више код нормално ухрањених, док је концентрација триглицерида била виша код гојазних испитаница. Ипак, разлике у вредностима ових липида нису достигле статистичку значајност. Вредности ApoA, ApoB и Lp(a) биле су веће код гојазних него код нормално ухрањених испитаница, а само разлика у вредностима Lp(a) по групама

била је високо статистички значајна ($0,50\pm 0,36$ према $0,11\pm 0,03$; $p<0,01$). Уочено је да су просечне вредности фибриногена биле веће код гојазних него код нормално ухрањених жена, али ова разлика није била статистички значајна.

Разлике у хормонском статусу између гојазних и нормално ухрањених испитаница приказане су у табели 2. Просечне вредности свих хормона, изузев тестостерона, биле су веће код нормално ухрањених жена (нарочито FSH, LH и пролактина). Разлика у вредности FSH, LH и пролактина између гојазних и нормално ухрањених испитаница била је високо статистички значајна ($p<0,01$).

Због чињенице да све гојазне жене немају MC, испитанице обе групе су, према постојању или изостанку MC, сврстане у две подгрупе, како би се испитала значајност разлика у вредностима антропометријских обележја, систолног и дијастолног крвног притиска, биохемијских параметара и хормонском статусу ових жена. Поређењем гојазних испитаница са MC и без њега, статистички значајна разлика је утвр-

ТАБЕЛА 3. Антропометријска обележја и вредности систолног и дијастолног крвног притиска гојазних и нормално ухрањених жена с метаболичким синдромом (МС) и без њега.**TABLE 3.** Anthropometric characteristics and values of systolic and diastolic blood pressure in obese and normal weight women with and without metabolic syndrome (MS).

Варијабле Variables	Гојазне жене Obese women			Нормално ухрањене жене Normal weight women			Значајност* Significance*
	Без МС Without MS	Са МС With MS	Значајност Significance	Без МС Without MS	Са МС With MS	Значајност Significance	
Старост (године) Age (years)	52.82±2.90	55.21±3.75	$p<0.05$	54.21±4.15	52.88±3.09	NS	NS
Трајање менопаузе (године) Time since menopause (years)	4.29±3.16	6.31±6.21	NS	6.05±4.78	5.63±5.71	NS	NS
Висина (cm) Height (cm)	164.94±5.65	163.67±5.89	NS	163.96±5.83	163.38±4.14	NS	NS
Телесна маса (kg) Weight (kg)	79.59±7.84	89.61±20.49	NS	62.25±8.50	64.75±5.28	NS	$p<0.01$
Индекс телесне масе (kg/m ²) Body Mass Index (kg/m ²)	29.22±2.27	33.31±6.61	$p<0.05$	23.31±2.22	24.19±1.72	NS	$p<0.01$
Обим струка (cm) Waist circumference (cm)	93.25±6.60	103.42±16.46	$p<0.05$	78.32±6.23	84.25±12.75	NS	$p<0.01$
Обим кука (cm) Hip circumference (cm)	112.38±6.75	115.31±12.64	NS	98.14±7.59	93.63±17.65	NS	$p<0.01$
Однос струк-кук Waist/Hip ratio	0.83±0.06	0.90±0.09	$p<0.01$	0.80±0.04	0.91±0.10	$p<0.01$	NS
Систолни крвни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	135.63±20.32	154.53±24.17	$p<0.01$	131.79±19.40	164.88±33.45	$p<0.01$	NS
Дијастолни крвни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	88.31±11.53	95.47±13.82	NS	82.93±7.97	95.63±12.94	$p<0.01$	NS

* статистичка значајност разлика између испитаница основне и контролне групе са МС; NS – нема значаја

* statistical significance of differences between women in basic and control group with MS; NS – no significance

ТАБЕЛА 4. Биохемијски параметри гојазних и нормално ухрањених жена с метаболичким синдромом (МС) и без њега.**TABLE 4.** Biochemical parameters of obese and normal weight women with and without metabolic syndrome (MS).

Варијабле Variables	Гојазне жене Obese women			Нормално ухрањене жене Normal weight women			Значајност* Significance*
	Без МС Without MS	Са МС With MS	Значајност Significance	Без МС Without MS	Са МС With MS	Значајност Significance	
Гликемија наште (mmol/l) Blood glucose (mmol/L)	4.67±1.01	7.02±2.32	$p<0.01$	5.32±2.50	6.08±2.22	NS	NS
Холестерол (mmol/l) Cholesterol (mmol/L)	5.92±1.39	6.27±1.30	NS	6.57±1.13	6.48±1.44	NS	NS
LDL (mmol/l)	4.05±1.11	3.95±0.96	NS	4.39±0.96	4.19±1.37	NS	NS
HDL (mmol/l)	1.37±0.28	1.17±0.26	$p<0.05$	1.43±0.31	1.13±0.23	$p<0.05$	NS
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	1.45±0.56	2.17±1.26	$p<0.05$	1.51±0.58	2.39±0.88	$p<0.01$	NS
Apo A (g/l)	1.63±0.19	1.67±0.07	NS	1.68±0.47	1.23±0.15	NS	$p<0.01$
Apo B (g/l)	1.38±0.14	1.29±0.19	NS	1.23±0.26	1.23±0.33	NS	NS
Lp(a) (g/l)	0.78±0.42	0.30±0.13	$p<0.05$	0.10±0.02	0.12±0.04	NS	$p<0.01$
Фибриноген (g/l) Fibrinogen (g/l)	3.61±0.91	4.36±1.01	NS	4.26±1.66	2.92±1.02	NS	$p<0.01$

* статистичка значајност разлика између испитаница основне и контролне групе са МС; NS – нема значаја

* statistical significance of differences between women in basic and control group with MS; NS – no significance

жена за старост, ИТМ, обим струка ($p<0,05$), однос струк-кук и систолни крвни притисак ($p<0,01$). Статистички значајна разлика између нормално ухрањених жена са МС и без њега је забележена за однос струк-кук и систолни и дијастолни крвни притисак ($p<0,01$). Између гојазних и нормално ухрањених жена са МС статистички значајна разлика је постојала за телесну масу, ИТМ, обим струка и обим кука ($p<0,01$) (Табела 3).

Поређењем гојазних испитаница са МС и без њега, статистички значајна разлика је утврђена за гликемију наште ($p<0,01$), HDL, триглицериде и Lp(a) ($p<0,05$), а код нормално ухрањених жена са МС и без њега за HDL ($p<0,05$) и триглицериде ($p<0,01$). Између гојазних и нормално ухрањених жена са МС статистички значајна разлика је забележена за ApoA, Lp(a) и фибриноген ($p<0,01$) (Табела 4). И код гојазних, и код нормално ухрањених жена са МС вредност гликемије је

била већа од $5,6 \text{ mmol/l}$ ($7,02 \pm 2,32$ према $6,08 \pm 2,22$), мада та разлика није била статистички значајна. Гојазне испитанице са МС и без њега су се статистички значајно разликовале у вредности *SHBG* ($67,63 \pm 21,72$ према $41,03 \pm 24,17$; $p < 0,05$), нормално ухрањене жене са МС и без њега у вредности тестостерона ($1,09 \pm 0,73$ према $1,86 \pm 0,93$; $p < 0,05$), а гојазне и нормално ухрањене жене са МС за *FSH* ($52,12 \pm 26,36$ према $79,85 \pm 46,74$; $p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања су показали да прекомерна телесна маса и гојазност, посебно трбушног (висцералног) типа, имају значајан утицај на настанак МС и кардиоваскуларних болести. Жене у менопаузи су, због ендокриних промена и прерасподеле масног ткива (гиноидно у андроидно), нарочито склоне поремећајима угљенохидратног и липидног метаболизма, а тиме и кардиоваскуларним обољењима. Иако је МС у вези са гојазношћу, немају све гојазне особе овај скуп фактора ризика, или имају једну-две компоненте МС [17]. У нашем раду код 66% гојазних и 22% нормално ухрањених жена дијагностикован је МС, док је у студији Аскаса (*Ascaso*) и сарадника [18] МС откривен код 48% испитаника са трбушном гојазношћу, односно 18% особа без овог типа гојазности.

Анализом учесталости појединих компоненти МС утврђено је да су код гојазних испитаница најчешћи повећан обим струка (94%) и повишен крвни притисак (64%), а код нормално ухрањених жена повишен крвни притисак и снижена вредност *HDL* (38%). Клиничке манифестације МС варирају у различитим етничким групама. Код народа са Кавказа углавном се испољава дислипидемија, код афричке популације хипертензија, код америчке хипергликемија, док се код народа Јужне Азије МС испољава хипергликемијом и кардиоваскуларним болестима [19]. Иако се код испитаница нашег истраживања дислипидемија, најзначајнији део МС, најређе јавља, подаци из литературе показују да је дислипидемија фактор ризика за настанак кардиоваскуларних болести [20]. Сматра се да око 30% средовечних људи у индустријски развијеним земљама има три и више обележја МС, а код само 30% одраслих особа не бележи се ниједно обележје овог обољења [21].

Код гојазних жена забележене су значајно веће ($p < 0,01$) вредности антропометријских параметара него код нормално ухрањених испитаница. Централна (трбушна) гојазност је независно повезана са сваком компонентом МС, укључујући и резистенцију на инсулин [9]. Како је показала Фрамингамска студија [22], однос струк-кук добро илуструје утицај гојазности као независног фактора ризика на појаву кардиоваскуларних болести код мушкараца и жена свих старосних доби. Кабрера (*Cabrera*) и сарадници [23] су у свом раду такође дошли до сазнања да однос струк-кук већи од 0,98 боље предвиђа јављање кардиоваску-

ларних догађаја него обим струка код старијих жена. Резултати нашег истраживања показују да су и обим струка и однос струк-кук статистички значајно већи код жена са МС (како гојазних, тако и нормално ухрањених), сугеришући утицај оба параметра на дефинисање трбушне гојазности као кључне компоненте МС. Ипак, данас преовладава мишљење да однос струк-кук није довољно снажан показатељ ове врсте гојазности [24].

У нашем раду није забележена значајна разлика између просечних вредности систолног крвног притиска гојазних и нормално ухрањених испитаница, али су вредности дијастолног притиска биле значајно различите ($p < 0,01$). Чињеница да су код испитаница контролне групе просечне вредности систолног и дијастолног крвног притиска повишене ($139,14 \pm 26,62$; $85,75 \pm 10,54$) може се објаснити сложенем и различитом етиопатогенезом хипертензије, која је понекад независна од стања ухрањености, мада су код неких испитаница измерене вредности за повећану телесну масу биле близу граничних. Гојазност је важан узрочни фактор за развој хипертензије. Хипертензија изазвана гојазношћу последица је повећаног периферног васкуларног отпора, повећаног ударног волумена срца, повећаног тонуса симпатикуског нервног система, повећане осетљивости на натријум и ретенције натријума посредоване инсулином [22].

Код испитаница је забележена значајна разлика ($p < 0,05$) у вредностима гликемије наше. Код 13% жена контролне и 32% жена основне групе већ су били дијагностиковани дијабетес мелитус или неподношење гликозе. С нарушавањем хомеостазе гликозе од нормалног преко смањеног подношења гликозе, поремећене гликемије наше до дијабетес мелитуса, долази и до прогресивног повећања обима струка, смањења концентрације *HDL*, повећања концентрације триглицерида и вредности крвног притиска. У популацији старијој од 50 година МС се бележи код само 23% особа с нормалним подношењем гликозе, 69% особа с оштећеном гликемијом наше и 86% особа са дијабетес мелитусом [25]; у нашем истраживању МС је дијагностикован код 27% жена с нормалним подношењем гликозе, 80% с оштећеним и 90% испитаница које пате од дијабетес мелитуса.

Доказана је јака повезаност централне гојазности и резистенције на инсулин. Резистенција на инсулин води у компензаторну хиперинсулинемију и повећава ризик од поремећаја метаболизма гликозе, као што су повећање гликемије наше, интолеранција гликозе и дијабетес мелитус тип 2 [19, 26]. Ипак, према мишљењу неких истраживача, резистенција на инсулин није услов за развој МС, већ постоје и други механизми укључени у његову патогенезу [27, 28]. Резултати студије Оната (*Onat*) и сарадника [29] су показали да је удружена појава резистенције на инсулин и МС ограничена код оба пола и да је МС без резистенције чешћи од резистенције на инсулин без МС. Осим тога, резистенција на инсулин је значајнији фактор ри-

зика за настанак кардиоваскуларних болести од МС код мушкараца, а код оба пола после корекције утицаја других фактора ризика. Резултати нашег истраживања су показали да постоји значајна повезаност оштећеног подношења гликозе и дијабетес мелитуса са МС код жена у менопаузи.

Концентрација $Lp(a)$ је била виша код гојазних и испитаница с повећаном телесном масом него код нормално ухрањених жена. $Lp(a)$, честица слична LDL , а структурно хомологна плазминогену, има улогу у патогенези атеросклерозе и тромбозних процеса. Концентрација $Lp(a)$ је примарно генетски одређена, али постоје подаци у којима се наводи да се ниво $Lp(a)$, као и ниво LDL , повећава у менопаузи, што претпоставља осетљивост овог липопротеина на промене у концентрацији полних хормона [5, 30, 13]. У нашем истраживању концентрације FSH и LH су биле више ($p < 0,01$) код нормално ухрањених испитаница, што се може тумачити чињеницом да је, због мање количине масног ткива код ових жена, мања синтеза естрогена (естрона), па је тиме мања и супресија стварања гонадотропина у хипофизи. Ови резултати су у складу с резултатима Малакаре (*Malacara*) и сарадника [31], који су показали да су код гојазних жена у менопаузи концентрације FSH ниже због веће концентрације естрогена. Исти аутори су открили да између FSH и ИТМ постоји узајамна повезаност, независна од старости, пушења или дужине менопаузе, али није утврђена директна повезаност FSH с естрогенима, нити улога резистенције на инсулин у стварању естрогена у менопаузи. Такође, вредности пролактина су биле статистички значајно веће код нормално ухрањених жена ($p < 0,01$). Сматра се да естрогени повећавају број и величину лактотропних ћелија, повећавајући тиме и лучење пролактина [32]. Очекивало би се да су код гојазних испитаница, код којих претпостављамо већу синтезу естрогена, веће и вредности пролактина, а не код нормално ухрањених жена. С обзиром на то да концентрација естрогена као доминантног естрогена у менопаузи није мерена у овом истраживању, не можемо знати да ли је имао утицаја на добијене вредности пролактина.

Резултати поређења гојазних жена са МС и без њега углавном су у складу с резултатима Брочуа (*Brochu*) и сарадника [15], који су уочили да не постоји значајна разлика између испитаничких група за укупни холестерол, LDL , систолни и дијастолни крвни притисак, док су код гојазних жена без поремећаја метаболизма забележили нижу концентрацију триглицерида, већу концентрацију HDL и снижени ниво инсулина и гликемије наше. Исти аутори наводе и да гојазне жене без метаболичких поремећаја имају висок степен инсулинске сензитивности, значајно мање висцералног масног ткива, те да код њих гојазност траје дуже, што донекле може објаснити мању инциденцију последица гојазности у овој групи жена. У нашем истраживању су вредности систолног крвног притиска биле значајно веће код гојазних испитаница са МС.

Значајно мање концентрације $SHBG$ у подгрупи жена са МС потврђују резултате Бермана (*Berman*) и сарадника [33] о вези малих концентрација $SHBG$ с метаболичким поремећајима у МС, који укључују и метаболизам протеина. Треба истаћи да су гојазне жене са МС у нашем истраживању биле значајно старије и имале значајно већи обим струка, однос струк-кук и ИТМ од гојазних жена без МС, што одговара многим доказима о улози коју трбушна гојазност и старење имају у настанку овог скупа фактора ризика за кардиоваскуларне болести.

Поређењем нормално ухрањених испитаница са МС и без њега добијени су нешто другачији резултати. Однос струк-кук је био једино антропометријско обележје значајно различито међу њима, што истиче значај трбушне, а не опште гојазности у настанку МС. Концентрација тестостерона је такође била значајно већа код нормално ухрањених жена са МС. Трбушна гојазност, хиперандрогенизам и резистенција на инсулин су међусобно уско повезани. Још није разјашњено да ли хиперандрогенизам индукује резистенцију на инсулин и од ње зависне метаболичке промене, или повећана концентрација инсулина код инсулин-резистентних особа директно стимулише јајнике на стварање андрогена и супримира стварање $SHBG$ у јетри. У студији Калиша (*Kalish*) и сарадника [34] показатељи андрогености (висока концентрација слободног тестостерона и низак ниво $SHBG$) били су повезани с резистенцијом на инсулин независно од утицаја ИТМ и односа струк-кук.

Нормално ухрањене испитанице са МС и без њега се значајно разликују у вредностима систолног и дијастолног крвног притиска, триглицерида и HDL -холестерола. Просечна вредност HDL -холестерола је била значајно нижа, а осталих наведених параметара значајно виша код жена са МС, што може бити у вези с повећаним обимом струка у овој подгрупи и његовим утицајем на развој компоненти МС.

Поређењем испитаница основне и контролне групе са МС утврђене су значајно више вредности антропометријских параметара, $ApoA$, $Lp(a)$ и фибриногена, а мање вредности FSH код жена основне групе. Уочена разлика у концентрацији фибриногена је у складу са данашњим схватањем да у патогенези гојазности, односно МС, важну улогу има и хронично супклиничко запаљење [35]. Естрогени смањују концентрацију фибриногена, плазминогена, инхибитора активатора плазминогена (PAI), хомоцистеина и антитромбина III , а такође ометају функцију тромбоцита. Дакле, дефицит естрогена је у вези с поремећајима у коагулационом систему, што доприноси повећаном ризику од настанка кардиоваскуларних болести [2, 30].

ЗАКЉУЧАК

Метаболички синдром се три пута чешће јавља код гојазних него код нормално ухрањених жена у мено-

паузи. Разлике уочене између гојазних и нормално ухрањених жена се даље продубљују поређењем испитаница обе групе са МС и без њега, тако да се већ постојеће разлике углавном одржавају, а појављују нове, на пример, између вредности триглицерида, *HDL*, *ApoA*, фибриногена, тестостерона, *SHBG*. Централна (трбушна) гојазност има кључну улогу у настанку метаболичких промена и поремећаја, који заједно чине скуп фактора ризика за кардиоваскуларне болести познат као метаболички синдром. Хипоестрогенија код жена у менопаузи предиспонира централну (андронидну) расподелу масног ткива и тиме појаву МС чешће него пре менопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

- Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, A. Genazzani. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39:125-32.
- Milewicz A, Demissie M. Metabolic and endocrine changes in climacteric women. *International Congress Series* 2002; 1229:3-7.
- 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.
- McCarthy J. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 17:153-61.
- Carr M. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 6:2404-11.
- 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.
- Alberti G, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
- Nikolić A, Nikolić D, Stanimirović V. Metabolički sindrom X ili sindrom insulinske rezistencije. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(1):45-51.
- International Diabetes Federation (IDF). The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome 2005.
- Tamsma J, Jazet I, Beishuizen E, Fogteloo A, Meinders A, Huisman M. The metabolic syndrome: A vascular perspective. *Eur J Intern Med* 2005; 16:314-20.
- Deen D. Metabolic syndrome: Time for action. *Am Fam Physician* 2004; 12:2875-82.
- Haffner S. The metabolic syndrome: Inflammation, diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 2A:3A-11A.
- Čaparević Z, Kostić N. Ispitivanje uticaja starosti i nastanka menopaueze na lipidni status, oksidaciju LDL čestica i C-reaktivni protein kod zdravih žena. *Srp Arh Celok Lek* 2007; 135(5-6):280-5.
- De Lorenzo A, Martinoli R, Vaia F, Di Renzo L. Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16:513-23.
- Brochu M, Tchernof A, Dionne I, et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 3:1020-5.
- 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.
- You T, Ryan A, Nicklas B. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: Relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 11:5517-22.
- Ascaso J, Romero P, Real J, Lorente R, Martinez-Valls J, Carmen R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med* 2003; 14:101-6.
- Shankar P, Sundarka M. Metabolic syndrome: Its pathogenesis and management. *JACM* 2003; 4:275-81.
- Leonetti F, Iacobellis G, Zappaterreno A, Di Mario U. Clinical, physiopathological and dietetic aspects of metabolic syndrome. *Digest Liver Dis* 2002; 34:s134-s9.
- Haslam D. Gender-specific aspects of obesity. *National Obesity Forum* 2005; 2:179-85.
- Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. USA: McGraw-Hill; 2005.
- Cabrera M, Gebara O, Diamant J, Nussbacher A, Rosano G, Wajngarten M. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol* 2007; 114:224-9.
- Wajchenberg B. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.
- Alexander C, Landsman P, Grundy S. Metabolic syndrome and hyperglycemia: Congruence and divergence. *Am J Cardiol* 2006; 7:982-5.
- Lalić N. Insulinska rezistencija u insulin-nezavisnom dijabetesu: klinički značaj. In: *Kompendijum iz endokrinologije*. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2003.
- Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome – neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 66:545-9.
- Contaldo F, Pasanisi F, Sacchetti L. Metabolic syndrome: Analogies with subtypes of protein energy malnutrition. *Clin Nutr* 2006; 25:537-9.
- Onat A, Hergenc G, Turkmen S, Yazici M, Sari I, Can G. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: Features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 2006; 55:445-52.
- Vujović S. *Menopauza*. Beograd: Kosmos; 1998.
- Malacara J, Fajardo M, Nava L. Gonadotropins at menopause: The influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids* 2001; 66:559-67.
- Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. *Humana klinička endokrinologija*. Beograd: Obeležja; 2002.
- 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.
- 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.
- Das U. Obesity, metabolic syndrome X and inflammation. *Nutrition* 2002; 5:430-2.

GAINING WEIGHT AND COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN THE PERIOD OF MENOPAUSE

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

¹Health Centre "Dr Jovan Jovanović Zmaj", Stara Pazova;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Menopause induces redistribution of fat mass and development of abdominal obesity, increasing risk for metabolic syndrome (MS) by 60%. Related cardiovascular diseases become a leading cause of morbidity and mortality in women after fifty years of age.

OBJECTIVE The aim of this study was to investigate the influence of gaining weight on components of MS in the menopause.

METHOD The study included 50 obese women, BMI=31.92±5.83 kg/m², age 54.40±3.64, time since menopause 5.90±5.46 years, and 37 normal weight women, BMI=23.50±2.13 kg/m², age 53.92±3.95, time since menopause 5.96±4.92 years. Both groups were divided according to the presence of MS into two subgroups. Anthropometric characteristics and blood pressure were measured. Blood was taken at 8 am for the following: fasting glucose, triglycerides, cholesterol, HDL, LDL, apolipoprotein A (ApoA), apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein(a) (Lp(a)), C-reactive protein (CRP), fibrinogen, FSH, LH, prolactin, oestrogen, progesterone, testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG).

RESULTS 66% of obese women had MS compared with 22% normal weight women. Significant differences between

groups were found for the following: weight, BMI, waist, hip circumference, waist/hip ratio, diastolic blood pressure, Lp(a), FSH, LH, prolactin (all p<0.01) and fasting glucose (p<0.05). Obese women with and without MS were significantly diverse for the following: waist/hip ratio, systolic blood pressure and fasting glucose (all p<0.01); age, BMI, waist circumference, triglycerides, HDL, Lp(a) and SHBG (all p<0.05). Normal weight women with and without MS had significantly different values of waist/hip ratio, systolic, diastolic blood pressure, triglycerides (all p<0.01); HDL and testosterone (p<0.05). Significant differences were found between obese and normal weight women with MS in anthropometric characteristics, ApoA, Lp(a), fibrinogen (all p<0.01) and FSH (p<0.05).

CONCLUSION Abdominal obesity significantly increases incidence of MS as a cluster of cardiovascular risk factors in the menopause.

Key words: obesity; metabolic syndrome; menopause

Aleksandra SIMONCIG-NETJASOV
Janka Čmelika 142, 22300 Stara Pazova
E-mail: simonciga@beotel.net