

Anna Stefańska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska, Lilla Senterkiewicz

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

# Wpływ masy ciała na nasilenie stanu zapalnego u zdrowych kobiet w okresie okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym

Influence of body weight on intensity of inflammation status in healthy perimenopausal and postmenopausal women

Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii 2006, tom 2, nr 4, s. 122–128

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Okres okołomenopauzalny i pomenopauzalny jest związany z wygasaniem funkcji jajników i zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadwagi oraz otyłości. Obniżone stężenie hormonów płciowych oraz otyłość brzuszna mogą wpływać na nasilenie procesów zapalnych. W niniejszej pracy zbadano związek pomiędzy zaburzeniami hormonalnymi i wskaźnikami zapalnymi oraz wskaźnikami masy ciała u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym. **MATERIAŁ I METODY.** Badaniem objęto 41 zdrowych, niepalących kobiet we wczesniej fazie perimenopauzy (PERI) i 39 kobiet w okresie pomenopauzalnym (POST). W próbkach krwi oznaczono  $17\beta$ -estradiol, hormon folikulotropowy (E2, FSH; Roche Diagnostics), fibrynogen i białko C-reaktywne (hsCRP; Dade Behring). Oceniono parametry antropometryczne: wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obwód talii i bioder, wskaźnik talia-biodra (WHR, *waist-hip ratio*).

**WYNIKI.** Znacznie wyższe wartości BMI obserwowane były u kobiet POST, w porównaniu z kobietami PERI. Wykazano istotne korelacje pomiędzy wskaźnikami masy ciała a stężeniem białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i fibrynogenu jedynie u kobiet po menopauzie. W badaniu regresji wielokrotnej stężenie CRP i fibrynogenu niezależnie korelowało z BMI. Nie stwierdzono zależności między stężeniem E2 i FSH a wskaźnikami zapalnymi. Wartości CRP powyżej 3 mg/l występowały 4-krotnie częściej u otyłych kobiet POST w porównaniu z kobietami PERI, niezależnie od ich masy ciała. Podwyższone wartości fibrynogenu obserwowano natomiast zarówno u otyłych kobiet PERI, jak i POST. **WNIOSKI.** W populacji klinicznie zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym nasilenie stanu zapalnego jest uzależnione przede wszystkim od masy ciała i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, nie zależy natomiast bezpośrednio od stężenia hormonów płciowych.

**Słowa kluczowe:** menopauza, białko C-reaktywne, fibrynogen, masa ciała

Adres do korespondencji: dr med. Anna Stefańska  
Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz  
tel.: (0 52) 585 40 46; faks: (0 52) 585 36 03  
e-mail: diag.ka@wp.pl

Praca finansowana była ze źródeł finansowych Collegium Medicum w Bydgoszczy nr grantu SD 29/02

Copyright © 2006 Via Medica

Nadesłano: 3.12.2006      Przyjęto do druku: 2.01.2007

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Perimenopause and postmenopause are associated with cessation of ovarian function and increased risk of overweight and obesity. Sex hormone deficiency as well as abdominal obesity may influence inflammatory status. We investigated the relationship between hormonal status and inflammatory and body mass markers in women during menopausal transition.

**MATERIAL AND METHODS.** Study included 41 early perimenopausal (PERI) and 39 postmenopausal (POST) healthy nonsmoking women. Blood was assayed for  $17\beta$ -estradiol, and follicle-stimulating hormone (E2, FSH; Roche Diagnostics), fibrinogen and C-reactive protein (hsCRP; Dade Behring). Anthropometric parameters (body mass index [BMI], waist, hip circumference, waist to hip ratio [WHR]) were measured.

**RESULTS.** Markedly higher values of BMI were found in POST women compared with the PERI group. Significant correlations between markers of obesity and levels of CRP and fibrinogen were found in POST women. In multiple regression analysis, CRP and fibrinogen independently correlated with BMI. No relations between

markers of inflammation and E2 or FSH were observed. Values of CRP above 3 mg/l were observed fourfold more frequently in obese POST, comparing to PERI women independently on their body weight. Increased values of fibrinogen were found in obese PERI as well as in obese POST women.

**CONCLUSIONS.** Intensity of inflammation status seems to be related mainly to BMI and distribution of adipose tissue. Changes in the concentrations of sex hormones at the menopausal transition did not directly influence the inflammation state in clinically healthy women.

**Key words:** menopause, C-reactive protein, fibrinogen, body weight

## Wstęp

W okresie pomenopauzalnym dochodzi do gwałtownego wzrostu odsetka otyłych kobiet, co jest spowodowane zmianami w stężeniu hormonów płciowych, siedzącym trybem życia, nieprzestrzeganiem zasad zdrowego odżywiania i ciągle zmniejszającą się podstawową przemianą materii. Również wpływ czynników genetycznych wydaje się znacząco wpływać, o czym świadczą badania bliźniąt jednojajowych. Według badań przeprowadzonych wśród 50-letnich kobiet pochodzących z Polski, otyłość występuje u 25,6% kobiet w tym wieku [1–3].

Oprócz stopnia nadwagi lub otyłości duże znaczenie ma rozmieszczenie tkanki tłuszczowej w organizmie. Otyłość gynoidalna cechuje się nadmiarem tkanki tłuszczowej w okolicy bioder i pośladków, natomiast androidalna nadmiarem tkanki tłuszczowej w okolicy jamy brzusznej.

Tkanka tłuszczowa, szczególnie brzuszna, jest bogatym źródłem wielu adipokyn, czynników wzrostu oraz hormonów. Szczególnie dużo uwagi poświęca się czynnikom prozapalnym uwalnianym z tkanki tłuszczowej. Wykazano, że adipocyty syntetyzują interleukinę-6 oraz czynnik martwicy nowotworów ( $TNF-\beta$ , *tumor necrosis factor- $\beta$* ) [4]. Obie te cytokiny stymulują syntezę białek ostrej fazy w wątrobie (np. białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*]), hamują odpowiedź komórek na insulinę oraz aktywują śródbłonek [5].

Celem niniejszej pracy było określenie wzajemnych zależności pomiędzy masą ciała a stężeniem CRP i fibrynogenu jako czynników zapalenia u zdrowych kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 80 klinicznie zdrowych, niepalących kobiet w wieku  $49 \pm 5$  lat z Bydgoszczy i okolic, zgłaszających się w ramach programu „Menopauza”. Z badania wykluczono kobiety z nadciśnieniem tętni-

czym, cukrzycą, chorobami tarczycy oraz chorobami o podłożu zapalnym. Żadna z kobiet nie stosowała hormonalnej terapii zastępczej ani leków przeciwzapalnych. Do badania zakwalifikowano kobiety, u których co najmniej 2 tygodnie przed pobraniem krwi nie wystąpiły choroby o podłożu zapalnym: przeziębienie, grypa, choroby zębów i inne. Dane dotyczące cyklu miesięczkowego i objawów menopauzalnych pochodziły z ankiety wypełnianej przez każdą kobietę. Natomiast pomiary antropometryczne, takie jak: masa ciała, wzrost, obwód w talii i biodrach, były dokonywane przez 2 przeszkolone osoby. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) obliczono ze wzoru:  $BMI = \text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2$ . Z obwodu talii i bioder obliczono wskaźnik talia–biodra (WHR, *waist-hip ratio*).

Badaną grupę kobiet podzielono na 2 podgrupy:

- kobiety we wczesnej fazie perimenopauzy (PERI) — miesiączkujące nieregularnie lub niemiesiączkujące przez okres krótszy niż 3 miesiące;
- kobiety w okresie pomenopauzalnym (POST) — niemiesiączkujące powyżej jednego roku.

Otyłość brzuszna rozpoznawano, gdy wskaźnik WHR był równy lub wyższy od 0,85 bądź obwód w talii był równy lub wyższy od 88 cm [6].

Stężenie CRP oznaczono metodą o wysokiej czułości (*high-sensitivity* CRP — hsCRP); czułość metody: 0,175 mg/l; wartości referencyjne równe lub niższe od 3 mg/l. Oznaczenie wykonano na immunonefeliometrze BN™ Systems firmy Dade Behring. Pomiar stężenia fibrynogenu wykonano za pomocą odczynników firmy Dade Behring.

Oznaczenia stężenia  $17\beta$ -estradiolu (E2) i hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*) wykonano metodą elektrochemiluminescencyjną z użyciem aparatu Elecsys 1010 firmy ROCHE.

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując program Statistica 5.1 for Windows firmy Stat-Soft Inc. Wartości parametrów o rozkładzie normalnym (gaussowskim) zostały przedstawione w postaci średniej ( $\bar{X}$ ) i odchylenia

standardowego (SD, *standard deviation*), natomiast wartości o rozkładzie odbiegającym od normalnego przedstawiono w postaci mediany (Me) i zakresu 25–75%.

Porównania wartości średnich dokonano za pomocą testu *t*-Studenta, natomiast porównania wartości parametrów o rozkładzie niegaussowskim — za pomocą testu Manna-Whitneya. Badania korelacyjne wykonano za pomocą korelacji Pearsona oraz korelacji porządku *rang* Spearmana.

Badania zależności pomiędzy wieloma zmiennymi niezależnymi i jedną zmienną zależną obliczono z użyciem regresji wielokrotnej i przedstawiono w postaci współczynnika regresji  $\alpha$ . Ze względu na silnie prawoskośny rozkład wartości CRP, w regresji wielokrotnej użyto logarytmu naturalnego wartości CRP. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności *p* poniżej 0,05.

## Wyniki

Wartości wskaźników masy ciała oraz oznaczonych parametrów laboratoryjnych zostały przedstawione

w tabeli 1. U kobiet w okresie pomenopauzalnym stwierdzono statystycznie istotnie wyższe wartości BMI oraz nieznacznie wyższe stężenia fibrynogenu. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie stężenia CRP, obwodu w talii oraz wskaźnika WHR. U wszystkich kobiet mediana CRP oraz 25. i 75. percentyl wynosiły 1,045 mg/dl (0,44–1,93).

W całej badanej grupie kobiet 55% cechowało się prawidłową masą ciała, 36% — nadwagą i 9% — otyłością. Otyłość wystąpiła ponad 2-krotnie częściej u kobiet w okresie pomenopauzalnym (13%), w porównaniu z perimenopauzalnymi (5%). Wśród kobiet otyłych obserwowano tylko otyłość I° ze wskaźnikiem BMI 30–34,9. Otyłość brzuszna ze wskaźnikiem WHR większym lub równym 0,85 lub obwodem w talii powyżej 88 cm obserwowano ponad 2-krotnie częściej u kobiet po menopauzie (tab. 2).

Podczas badań korelacyjnych w całej grupie badanej wykazano istotne dodatnie zależności między BMI, obwodem w talii a wartościami CRP i fibrynogenu. Analizując korelację osobno, w obu grupach wykazano jedynie silne istotne zależności pomiędzy

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Parametr	PERI n = 41	POST n = 39	p
Wiek	47 ± 3	53 ± 4	0,001
BMI kg/m <sup>2</sup>	24 ± 3	26 ± 3,5	0,048
Obwód w talii [cm]	79 ± 7	83 ± 10	0,08
WHR cm/cm	0,79 ± 0,05	0,79 ± 0,06	ns
E2 [pg/ml]	39,8 (18,6–59,2)	14,6 (8,18–30,6)	< 0,001
FSH [mU/l]	12,8 (8,6–22,3)	79,8 (58,6–94,9)	< 0,001
CRP [mg/l]	1,09 (0,42–1,94)	1,0 (0,48–1,68)	ns
Fibrynogen [mg/dl]	310 ± 73	352 ± 107	0,07

Średnia ± SD ANOVA; mediana (25%–75%) ANOVA; PERI — kobiety we wczesnej fazie perimenopauzy; POST — kobiety w okresie pomenopauzalnym; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia–biodra; FSH (*follicle-stimulating hormone*) — hormon folikulotropowy; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

Tabela 2. Odsetek kobiet z nieprawidłowymi wskaźnikami BMI i WHR w badanych grupach

Parametr	Cała grupa	PERI n = 41	POST n = 39
Masa ciała			
Prawidłowa (BMI 18,5–24,9)	55%	62%	47%
Nadwaga (BMI 25–29,9)	36%	33%	40%
Otyłość (BMI > 30)	9%	5%	13%
Otyłość brzuszna			
WHR ≥ 0,85	16%	10%	22%
Obwód w talii ≥ 88 cm	23%	13%	33%

PERI — kobiety we wczesnej fazie perimenopauzy; POST — kobiety w okresie pomenopauzalnym; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia–biodra

Tabela 3. Zależność pomiędzy wskaźnikami masy ciała a stężeniami CRP i fibrynogeny

	BMI		Obwód w talii		WHR	
	CRP	Fibrynogen	CRP	Fibrynogen	CRP	Fibrynogen
Cała grupa	0,4#	0,41#	0,28*	0,3 ^	ns	ns
PERI	ns	ns	ns	ns	ns	ns
POST	0,61#	0,60#	0,6#	0,63#	0,42 ^	ns

\*p < 0,05; ^ p < 0,01; #p < 0,001; ns — nieistotne statystycznie; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia-biodra; PERI — kobiety we wczesnej fazie perimenopauzy; POST — kobiety w okresie pomenopauzalnym

Tabela 4. Wartości wskaźników masy ciała u kobiet pomenopauzalnych w zależności od stężeń CRP i fibrynogeny

Parametr	CRP	CRP	Fibrynogen	Fibrynogen
	< 3 mg/l	≥ 3 mg/l	< 350 mg/dl	> 350 mg/dl
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25 ± 3	29 ± 4 ^	24 ± 3	28 ± 3 ^
Obwód w talii [cm]	81 ± 8	93 ± 12 ^	80 ± 9	89 ± 8*
WHR	0,78 ± 0,05	0,84 ± 0,07 ^	0,78 ± 0,05	0,81 ± 0,06

\*p < 0,05; ^ p < 0,01; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia-biodra

wskaźnikami masy ciała a CRP i fibrynogenem u kobiet po menopauzie (tab. 3). Nie stwierdzono żadnych zależności pomiędzy stężeniem CRP i fibrynogeny a stężeniem hormonów płciowych: E2 i FSH.

W grupie kobiet po menopauzie z podwyższonymi stężeniami CRP i fibrynogeny zaobserwowano istotnie wyższe wartości większości wskaźników masy ciała (tab. 4). W grupie kobiet perimenopauzalnych nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi parametrami w zależności od stężenia CRP. Jedynie u kobiet perimenopauzalnych ze stężeniem fibrynogeny powyżej wartości granicznej wystąpiły wyższe wartości BMI (23 ± 3 vs. 25 ± 3; p = 0,05).

Wartości CRP powyżej 3 mg/l obserwowano 3-krotnie częściej u kobiet po menopauzie z otyłością typu brzusznej niż u otyłych kobiet perimenopauzalnych. Częstość występowania podwyższonych wartości fibrynogeny była istotnie wyższa u kobiet po menopauzie z otyłością brzuszną określoną za pomocą wskaźnika WHR. Zarówno wśród kobiet perimenopauzalnych, jak i po menopauzie bez otyłości typu brzusznej znacznie niższe były odsetki występowania podwyższonych stężeń CRP i fibrynogeny (tab. 5).

Stężenie CRP powyżej wartości granicznej występowało około 3–4-krotnie częściej u otyłych kobiet po menopauzie w porównaniu z otyłymi kobietami perimenopauzalnymi i kobietami z nadwagą. Zarówno u otyłych kobiet PERI i POST, jak i u kobiet z nadwagą

po menopauzie obserwowano znaczny odsetek podwyższonych wartości fibrynogeny (tab. 6).

W badaniu regresji wielokrotnej za zmienne niezależne uznano następujące zmienne: wiek, BMI, WHR, obwód w talii, stężenia E2 i FSH. W przeprowadzonej analizie wykazano, że w całej grupie badanej CRP i fibrynogen niezależnie korelowały jedynie z wartością wskaźnika BMI ( $\beta = 0,33$ ; p = 0,01;  $\beta = 0,47$ ; p = 0,0006). Wartość tego wskaźnika w 18% wpływa na zmienność stężenia CRP, a w 24% — na zmienność stężenia fibrynogeny. W czasie badania regresji wielokrotnej przeprowadzonego osobno w grupie kobiet POST i PERI wykazano znacznie większy wpływ BMI na stężenie CRP i fibrynogeny u kobiet POST ( $\beta = 0,61$ ; p = 0,0006, 37%;  $\beta = 0,68$ ; p = 0,0003; 47%), podczas gdy u kobiet PERI nie stwierdzono istotnie statystycznych zależności.

## Dyskusja

Wielu badaczy wskazuje, że ważną przyczyną występowania stanu zapalnego o niewielkim nasileniu u kobiet po menopauzie jest otyłość. Odsetek kobiet z nadwagą i otyłością wzrasta w okresie pomenopauzalnym [1]. Według badań przeprowadzonych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy w Łodzi, nadwaga występuje u 43% kobiet po menopauzie, a otyłość

Tabela 5. Odsetek podwyższonych stężeń CRP i fibrynogenu u kobiet w okresie około- (PERI) i pomenopauzalnym (POST) z otyłością brzuszną i prawidłowymi wskaźnikami masy ciała

CRP > 3 mg/l	PERI	POST	PERI	POST
	WHR < 0,85	WHR < 0,85	WHR ≥ 0,85	WHR ≥ 0,85
	17%	10%	25%	67%*
Fibrynogen > 350 mg/dl	PERI	POST	PERI	POST
	Talia ≤ 88 cm	Talia ≤ 88 cm	Talia > 88 cm	Talia > 88 cm
	17%	6%	17%	56%*
CRP > 3 mg/l	PERI	POST	PERI	POST
	WHR < 0,85	WHR < 0,85	WHR ≥ 0,85	WHR ≥ 0,85
	35%	28%	10%	80%*
Fibrynogen > 350 mg/dl	PERI	POST	PERI	POST
	Talia ≤ 88 cm	Talia ≤ 88 cm	Talia > 88 cm	Talia > 88 cm
	23%	25%	75%	71%

\*p < 0,05; WHR (*waist-hip ratio*) — wskaźnik talia–biodra; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

Tabela 6. Odsetek podwyższonych stężeń CRP i fibrynogenu u kobiet w okresie około- (PERI) i pomenopauzalnym (POST) z prawidłową i podwyższoną masą ciała

CRP > 3 mg/l	PERI	POST	PERI	POST	PERI	POST
	prawidłowa masa ciała	prawidłowa masa ciała	nadwaga	nadwaga	otyłość	otyłość
	15%	7%	23%	27%	15%	75%*
Fibrynogen > 350 mg/dl	PERI	POST	PERI	POST	PERI	POST
	prawidłowa masa ciała	prawidłowa masa ciała	nadwaga	nadwaga	otyłość	otyłość
	30%	15%	30%	80%	75%	67%

\*p < 0,05; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne

— u 24,4% [3]. W innym badaniu przeprowadzonym w Polsce stwierdzono nadwagę u 48%, a otyłość — u 17,5% kobiet po menopauzie [1, 2]. W niniejszym badaniu u kobiet POST nadwagę obserwowano u 40%, zaś otyłość — u 13% (tab. 2). Grupę kobiet po menopauzie porównano z kobietami w wczesnej fazie peri-menopauzy (okołomenopauzy). Uważa się, że stężenie estrogenów jest podobne u kobiet przed menopauzą i we wczesnej fazie okołomenopauzalnej, natomiast zaczyna istotnie się zmieniać w późnej fazie okołomenopauzalnej, gdy kobieta nie miesiączkuje powyżej 3 miesięcy do roku [7]. Porównując masę ciała u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym, można stwierdzić przede wszystkim ponad 2-krotnie wyższy odsetek kobiet otyłych po menopauzie (5% vs. 13%).

Kobiety w okresie około- i pomenopauzalnym nie różniły się pod względem średnich wartości wskaźnika WHR i obwodu w talii (tab. 1). Jednak odsetek kobiet z otyłością brzuszną, definiowaną jako wartość WHR większą lub równą 0,85 lub obwód w talii powyżej 88 cm, był ponad 2-krotnie wyższy po menopauzie (tab. 2).

Wśród wskaźników zapalnych najwięcej uwagi poświęca się białku C-reaktywnemu. Opracowanie metod analitycznych o wysokiej czułości umożliwiło pomiar stężenia tego białka o bardzo niskich wartościach, które można spotkać u osób klinicznie zdrowych, a których podwyższenie może świadczyć o subklinicznym przewlekłym zapaleniu o małym nasileniu, kojarzonym między innymi ze zwiększonym ryzykiem

rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Ponieważ w populacji potencjalnie zdrowych osób rozkład wartości CRP jest prawoskośny, dlatego też stężenia tego białka podawane są w postaci mediany.

W niniejszym badaniu u kobiet w wieku 43–60 lat mediana CRP oraz 25. i 75. percentyl wynosiły 1,045 mg/l (0,44–1,93). W pracy Imhofa i wsp. [8] porównano stężenia CRP u potencjalnie zdrowych kobiet z populacji europejskiej, które nie stosowały HTZ i leków antykoncepcyjnych. Analizy tej dokonano na podstawie 7 publikacji. Wykazano, że u kobiet powyżej 44. roku życia wartości mediany CRP mieściły się w zakresie 1,2–1,7 mg/l, 25. percentyla — w zakresie 0,6–0,9 mg/l, natomiast 75. percentyla — w zakresie 2,6–3,7 mg/l. Podobne wartości mediany dla CRP uzyskano w badaniu *Women's Health Study* (WHS) i *Women Health Initiative* (WHI) u kobiet amerykańskich powyżej 45. roku życia — mediana 1,52 mg/l, a zakres — 25–75% (0,61–3,48 mg/l) [9]. Zatem mediana CRP otrzymana w niniejszej pracy jest porównywalna z wynikami uzyskanymi przez innych autorów. Jej nieco niższe wartości mogą wynikać z bardzo starannej selekcji kobiet.

Wiele prób klinicznych i epidemiologicznych również potwierdza związek fibrynogenu z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [10, 11]. Stężenie fibrynogenu powyżej 3,5 g/l traktowane jest jako wartość powodująca zwiększone ryzyko prozakrzepowe. Fibrynogen uważa się również za białko ostrej fazy, gdyż jego stężenie wzrasta w odpowiedzi na stany zapalne i uszkodzenie tkanek. Wcześniejsze prace stwierdzają wyższe stężenia fibrynogenu u kobiet niż u mężczyzn. Ponadto wykazano gwałtowny wzrost stężeń fibrynogenu u kobiet po 45. roku życia. W niniejszej pracy w badaniu regresji wielokrotnej jedynie u kobiet perimenopauzalnych wykazano nieznaczny wpływ wieku na fibrynogen. Wartości fibrynogenu zależały od wieku w 17% przypadków (dane nieprzedstawione).

Powiązanie reakcji zapalnej z wystąpieniem menopauzy może być związane zarówno z bezpośrednią funkcją antyzapalną estrogenów, jak i pośrednio poprzez zwiększoną częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet po menopauzie. Wykazano między innymi, że estrogeny działają antyzapalnie poprzez zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych [12, 13]. W licznych badaniach obserwowano również, że nadwaga i otyłość, szczególnie typu brzuszego, są związane z nasilonym procesem zapalnym [14–16]. W niniejszej pracy wykazano brak istotnych różnic w stężeniach CRP i fibrynogenu pomiędzy kobietami w okresie około- i pomenopauzalnym oraz brak korelacji stężeń tych wskaźników ze stężeniami E2 i FSH [17, 18]. Jednocześnie, analizując kobiety w okresie około-

i pomenopauzalnym z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup> i otyłością typu brzuszego, stwierdzono ponad 3-krotnie częstsze występowanie podwyższonych stężeń CRP po menopauzie w porównaniu z otyłymi kobietami perimenopauzalnymi oraz kobietami z prawidłową masą ciała i nadwagą. Wysoki odsetek podwyższonych wartości fibrynogenu charakteryzował zarówno otyłe kobiety PERI i POST, jak i kobiety po menopauzie z nadwagą.

W pracach innych autorów zauważono dodatnią korelację między stężeniami CRP i fibrynogenu a BMI [19–21]. W niniejszej pracy w całej badanej grupie kobiet również stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje między stężeniami CRP i fibrynogenu a BMI i obwodem w talii. Natomiast żaden z tych wskaźników nie korelował z wartościami wskaźnika WHR. Brak zależności między WHR a CRP stwierdzili również Hak i wsp [17]. Inni autorzy wykazali z kolei taką zależność tylko u mężczyzn [22].

W badaniach korelacyjnych dokonanych osobno w grupie kobiet po menopauzie i w okresie okołomenopauzalnym wykazano istnienie silnych zależności pomiędzy stężeniami CRP i fibrynogenu a większością wskaźników masy ciała jedynie u kobiet po menopauzie (tab. 3). Stwierdzono ponadto, że tylko w grupie kobiet po menopauzie stężenia CRP powyżej wartości granicznej (3 mg/l) były związane z istotnie wyższymi wartościami wskaźników masy ciała. Zbliżone wyniki uzyskano dla podwyższonych wartości fibrynogenu, choć kobiety perimenopauzalne z wysokimi wartościami tego parametru również miały istotnie wyższą średnią wartość BMI. Wydaje się to analogiczne z wystąpieniem wysokiego odsetka wartości fibrynogenu powyżej stężenia granicznego u otyłych kobiet perimenopauzalnych. Można zatem przypuszczać, że o wystąpieniu podwyższonych stężeń CRP u kobiet po menopauzie decyduje współwystępowanie otyłości ze zmianami hormonalnymi. Natomiast podwyższone stężenia fibrynogenu silniej wiążą się z występowaniem podwyższonej masy ciała niż z okresem pomenopauzalnym.

Aby potwierdzić silny wpływ masy ciała na wartości obu wskaźników zapalnych, wykonano badanie regresji wielokrotnej. Miało ono na celu wykazanie, który z ocenianych czynników najsilniej i niezależnie wpływał na stężenie białka CRP lub fibrynogenu. Wynik tego badania wskazuje, że wśród takich czynników, jak: wiek, BMI, WHR, obwód w talii, stężenia E2 i FSH, na stężenia obu parametrów wpływa przede wszystkim wartość wskaźnika BMI. Zależność ta jest istotna jedynie u kobiet po menopauzie, a wpływ wartości BMI na stężenie CRP sięga 37%, natomiast na stężenie fibry-

nogenu — aż 47%. We wcześniejszych badaniach również wykazano, że stężenia CRP są bezpośrednio związane z wartościami BMI [19].

Uzyskane wyniki wskazują, że w populacji klinicznie zdrowych kobiet po menopauzie nasilenie stanu zapalnego jest uzależnione przede wszystkim od masy

ciała i centralnego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, natomiast nie zależy bezpośrednio od stężenia hormonów płciowych. Podwyższona masa ciała bardziej wpływa na nasilenie stanu zapalnego u kobiet po menopauzie niż u kobiet perimenopauzalnych, a zależność tę najlepiej odzwierciedla stężenie CRP.

## P i ś m i e n n i c t w o

1. Pertyński T., Lukaszek M., Nadel I. i wsp.: Specyfika otyłości w wieku menopauzalnym. *Medycyna po Dyplomie* 2000; 9: 105–108.
2. Kornacewicz-Jach Z., Przybycień K., Chomicz J.: Zagrożenie chorobami układu krążenia u kobiet (Ocena czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca grupy 6310 kobiet, mieszkankę Pomorza Zachodniego) *Przegląd Menopauzalny* 2003; 5: 17–26.
3. Nadel I., Cypriak K., Pertyński T.: Występowanie schorzeń zespołu metabolicznego u kobiet w wieku pomenopauzalnym w regionie łódzkim. *Pol. Arch. Med. Wew.* 2001; 3: 823–825.
4. Fruhbeck G.: Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity* 2001; 4: 16–19.
5. Yudkin J., Stehouwer C., Emeis J., Coppack S.: C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 972–975.
6. Alexander C.M., Landsman P.B., Teutsch S.M., Haffner S.M.: 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.
7. Dudley E.C., Hopper J.L., Taffe J., Guthrie J.R., Burger H.G., Dennerstein L.: Using longitudinal data to define the perimenopause by menstrual cycle characteristics. *Climacteric* 1998; 1: 18–25.
8. Imhof A., Frohlich M., Loewel H. i wsp.: Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assay in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin. Chem.* 2003; 49: 669–668.
9. Rifai N., Ridker P.: Population distribution of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for Clinical Interpretation. *Clin. Chem.* 2003; 49: 667–669.
10. Kannel W.B.: Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease. *Lipids* 2005; 40: 1215–1220.
11. Smith A., Ptterson C., Yamell J., Rumley A., Ben-Shlomo Y., Lowe G.: Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. *Circulation* 2005; 112: 3080–3087.
12. Reckelhoff J.F.: Cardiovascular disease, estrogen deficiency, and inflammatory cytokines. *Hypertension* 2006; 48: 372–373.
13. Xu Y., Arenas I.A., Armstrong S.J., Platha W.C., Xu H., Davidge S.T.: Estrogen improves cardiac recovery after ischemia/reperfusion by decreasing tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cardiovasc. Res.* 2006; 69: 836–844.
14. Warnberg J., Nova E., Moreno L.A. i wsp.: Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84: 505–512.
15. Krysiak R., Okopien B., Hermans Z.S.: Tkanka tłuszczowa — nowy narząd wydzielenia wewnętrznego. *Przegl. Lek.* 2005; 62: 919–923.
16. Park H.S., Kawada T., Kim J.H., Lim D., Hubbard N.E.: Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int. J. Obes.* 2006; 30: 1347–1355.
17. Hak A., Stehouwer D., Bots M.: Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1986–1991.
18. Sowers M.R., Matthews K.A., Janausch M. i wsp.: Hemostatic factors and estrogen during the menopausal transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 5942–5948.
19. Visser M., Bouter L., McQuillan G. i wsp.: Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131–2135.
20. Saito M., Ishimitsu T., Minami J. i wsp.: Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003; 167: 73–79.
21. Wang T., Nam B.H., Wilson P. i wsp.: Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 1662–1665.
22. Fernandez-Real J.M., Vayreda M., Ricart C. i wsp.: Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1154–1159.