Originalni rad

TIMOK MEDICAL GAZETTE

Vol. 41 (2016) br. 2

UDK 547.962.4-055.2
COBISS.SR-ID 225189388

ISSN 0350-2899. - God. 41, br. 2 (2016), str. 83-90.

KORELACIJA FIBRINOGENA SA KARDIOMETABOLIČKIM FAKTORIMA RIZIKA KOD PREDGOJAZNIH/GOJAZNIH ŽENA U POSTMENOPAUZI

CORRELATION BETWEEN FIBRINOGEN LEVEL AND CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN OVERWEIGHT/OBESE POSTMENOPAUSAL WOMEN

Aleksandra Klisić (1), Jelena Kotur-Stevuljević (2), Nebojša Kavarić (1), Milovan Jovanović (1), Verica Škerović (3)

(1) DOM ZDRAVLJA, PODGORICA, CRNA GORA; (2) FARMACEUTSKI FAKULTET, UNIVERZITET U BEOGRADU, SRBIJA; (3) KLINIČKI CENTAR CRNE GORE

Sažetak: Visoke vrednosti fibrinogena mogu imati važnu ulogu u nastanku kardiovaskularnih bolesti, koje su vodeći uzrok smrtnosti kod žena u postmenopauzi. Ranije studije su pokazale više vrednosti fibrinogena kod gojaznih, u poređenju sa normalno uhranjenim osobama. Ipak, nedovoljno je rasvetljen mehanizam povezanosti fibrinogena sa kardiometaboličkim faktorima rizika koji prate gojaznost. Zato je cilj ove studije bio da se ispita ova povezanost u populaciji predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Metode: U ovom istraživanju je bilo uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Svim ispitanicama meren je krvni pritisak i izvršena su antropometrijska merenja koja su obuhvatila merenje telesne visine, telesne mase i obima struka; izračunat je i indeks telesne mase (ITM). Određivani su sledeći biohemijski parametri: fibrinogen, glikemija, (insulinska rezistencija (HOMA-IR) je izračunata), lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, LDL-holesterol, HDL-holesterol, odnos trigliceridi/HDL-holesterol, non-HDL-holesterol). Rezultati: Podelom fibrinogena na tercilne vrednosti, u drugoj i trećoj tercilnoj grupi uočene su više vrednosti ITM (P=0,039), obima struka (P=0,002), insulina (P=0,005), HOMA-IR (P=0,006), trigliceridi (P=0,001), odnos trigliceridi/HDL-holesterol (P=0,002) i non-HDL-holesterol (P=0,014) u poređenju sa prvom tercilnom grupom, tj. grupom sa najnižim vrednostima fibrinogena. Primenom višestruke linearne regresije, najveći uticaj na varijabilitet fibrinogena pokazali su HOMA-IR (beta=0,225; p=0,007) i nivo triglicerida (beta=0,188; p=0,023), (R2=0,213; p<0,001). Zaključak: Fibrinogen može biti koristan marker za procenu kardiometaboličkog rizika kod gojaznih žena u postmenopauzi.
Ključne reči: inflamacija, fibrinogen, gojaznost, kardiometabolički rizik, menopauza.

Summary: Higher fibrinogen levels may play an important role in cardiovascular diseases in postmenopausal women. Previous studies have reported its higher levels in obese individuals, as compared with normal weight counterparts. However, the mechanism of the relationship between fibrinogen and cardiometabolic risk factors is not well elucidated. Therefore, we aimed to examine this relationship in overweight/obese postmenopausal women. Methods: A total of 100 overweight/obese postmenopausal women were included in this study. Blood pressure and anthropometric parameters: height, weight and waist circumference were measured, and body mass index (BMI) was calculated in all participants. Biochemical parameters: fibrinogen, glycemia, (insulin resistance (HOMA-IR) was calculated) and lipid profile (total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides/HDL-cholesterol ratio, non-HDL-cholesterol) were determined. Results: After dividing patients according to tertile values of fibrinogen concentration, significant increase in BMI (P=0.039), waist circumference (P=0.002), insulin (P=0.005), HOMA-IR (P=0.006), triglycerides (P=0.001), triglycerides/HDL-c ratio (P=0.002) and non-HDL-c (P=0.014) were found in the second and the third fibrinogen tertile, as compared with the first, the lowest level fibrinogen tertile. In multiple linear regression analysis, HOMA-IR (Beta=0.225; p=0.007) and triglycerides (Beta=0.188; p=0.023), (R2=0.213; p<0.001) were the best predictors of higher fibrinogen level. Conclusion: Fibrinogen may be a useful marker in determining cardiovascular risk in obese postmenopausal women.
Keywords: inflammation, fibrinogen, obesity, cardiometabolic risk, menopause

Adresa autora: Aleksandra Klisić, Centar za laboratorijsku dijagnostiku, Dom Zdravlja, Trg Nikole Kovačevića 6, 81000 Podgorica, Crna Gora
E-mail: aleksandraklisic@yahoo.com
Rad primljen: 3. 3. 2016. Rad prihvaćen: 28. 3. 2016. Elektronska verzija objavljena: 19. 8. 2016.
www.tmg.org.rs

UVOD

Gojaznost poprima pandemijske razmere i predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem [1]. Danas se zna da je masno tkivo metabolički veoma aktivno, sa brojnim adipo/citokinima koji se odlikuju proinflamatornim, proaterogenim i protrombotičnim dejstvom [1, 2].

Još davno je Framinghamska studija definisala gojaznost kao nezavisan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (KVB) [3], što se jednim delom može objasniti i neravnotežom između sistema za hemostazu i fibrinolizu. Hemostaza se u fiziološkim uslovima održava ravnotežom između sistema za koagulaciju, aktivacije trombocita i fibrinolize. Aktivacijom koagulacijskog sistema dolazi do konverzije protrombina u trombin, fibrinogena u fibrin i aktivacije trombocita. Poremećaji u koagulacijskoj kaskadi i/ili fibrinolizi, naročito u stanju inflamacije niskog stepen, što prati gojaznost, ključne su patogene komponente u aterotrombotskom procesu [4].

Naime, gojazne osobe imaju povišen nivo fibrinogena, faktora VIII (FVIII), von Willebrandovog faktora (vWF), tkivnog faktora (TF), faktora VII (FVII), u poređenju sa normalno uhranjenim osobama. Interventne studije pokazuju da redukcija telesne mase dovodi do značajnog sniženja nivoa ovih biomarkera [5].

Fibrinogen je cirkulišući glikoprotein molekulske težine 134 kDa koji predstavlja glavni protein koagulacije krvi i prekursor fibrina [4]. Danas se zna da fibrinogen predstavlja nezavisan faktor rizika za KVB [6–8]. Fibrinogen može povećati kardiovaskularni rizik na nekoliko načina. On igra važnu ulogu u regulaciji adhezije, hemotakse i proliferacije ćelija, stimuliše agregaciju trombocita, utiče na viskoznost plazme, kao i na formiranje fibrina [9]. Fibrinogen je i reaktant akutne faze, čija se sinteza u jetri povećava do 4 puta kao odgovor na inflamatorne ili infektivne stimuluse [10], a poznato je da inflamacija ima vodeću ulogu u svim fazama ateroskleroze.

Kako su KVB vodeći uzroci smrtnosti kod žena u postmenopauzi, a imajući u vidu nedovoljno rasvetljen patofiziološki mehanizam povezanosti između fibrinogena i kardiometaboličkih poremećaja koji prate gojaznost, cilj naše studije je bio da se ispita povezanost kardiometaboličkih faktora rizika i nivoa fibrinogena u plazmi kod predgojaznih/ gojaznih žena u postmenopauzi.

ISPITANICE I METODE

U istraživanje je uključeno 100 predgojaznih/gojaznih žena koje su u periodu postmenopauze. Postmenopauzalni status je definisan izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine. Istraživanje je obavljeno u Domu zdravlja u Podgorici, od oktobra 2012. do maja 2013. godine, gde je izvršen odabir ispitanica koje su dolazile na rutinski pregled kod ginekologa, u dispanzeru za žene. Svim ispitanicama je uručen anketni upitnik i samo one koje su ispunjavale napred navedene uslove za uključenje u studiju su sprovedene u dalje ispitivanje, koje je podrazumevalo uzimanje anamneze, klinički pregled i određivanje potrebnih antropometrijskih i biohemijskih parametara.

Studija je izvedena u skladu sa etičkim standardima datim u Helsinškoj deklaraciji i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Doma zdravlja u Podgorici. Sve osobe od kojih je uziman biološki materijal, koji se kasnije koristio u studiji, kao i lični podaci, potpisale su pristanak da su obaveštene o ciljevima i očekivanim ishodima studije. Kriterijumi za uključenje ispitanica u studiju su bili: dobrovoljni pristanak za učešće u studiji, da su u postmenopauzi (definisana izostankom menstruacijskog krvarenja duže od jedne godine), ITM≥25kg/m2, stabilna telesna masa u poslednjih 6 meseci, da nisu na terapiji koja može uticati na vrednosti ispitivanih biohemijskih parametara (antilipemici, antihipertenzivi, oralni kontraceptivi, hormonska supstituciona terapija, antiinflamatorna terapija), da ne postoji klinički i laboratorijski potvrđena akutna infekcija, da ispitanice nisu pušači, niti konzumenti alkohola.

Svim ispitanicama sa glikemijom ≥5,6mmol/L, a ≤6,9mmol/L je odrađen test opterećenja glukozom (engl. oral glucose tolerance test, OGTT) sa 75g glukoze u 250ml vode, kako bi se isključilo postojanje dijabetesa. Ispitanice sa glikemijom našte ≥7,0 ili ≥11,1mmol/L 2h nakon opterećenja glukozom su isključene iz studije [11].

Kriterijumi za isključenje ispitanica iz studije su, takođe, bili: dijagnostikovana kardiovaskularna oboljenja, oboljenja jetre, bubrega, endokrinološki poremećaji (dijabetes,

hipo- i hipertireoidizam), znaci bilo kakvog imunološkog, alergijskog ili neoplastičnog oboljenja.

Antropometrijska merenja

Svim ispitanicama su bili izmereni sledeći antropometrijski parametri: telesna visina (TV, cm), telesna masa (TM, kg) i obim struka (cm), a indeks telesne mase (ITM) izračunat je kao količnik telesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata telesne visine (izražene u metrima): ITM= TM(kg)/TV(m)^2.

Merenje telesne mase vršeno je medicinskom vagom sa pokretnim tegovima, sa preciznošću merenja do 0,1kg. Ispitanice su merene ujutru, bez uzimanja hrane i napitaka, u donjem vešu. Dobijene vrednosti su izražavane u kg.

Merenje telesne visine vršeno je pomoću antropometra (visinometra), a ispitanice su merene bose, gologlave, u stojećem stavu, sa rukama opuštenim uz telo, sastavljenih peta i odmaknutih prstiju, leđima okrenute metalnoj šipci antropometra, pogleda upravljenog pravo napred tako da je donja ivica orbite u istoj horizontalnoj ravni sa spoljnim ušnim kanalom. Klizač antropometra spuštan je do dodira sa temenom i očitavana je vrednost do najbližih 0,5 cm.

Merenje obima struka vršeno je u stojećem položaju ispitanica, sa razmaknutim petama, ruku opuštenih pored tela, na sredini rastojanja između rebarnog luka i grebena ilijačne kosti, na srednjoj aksilarnoj liniji, upotrebom centimetarske trake od nerastegljive plastike. Vrednosti su izražavane u cm.

Sva merenja su vršena dva puta zaredom, u istom danu, u jutarnjim časovima i izračunata je srednja vrednost.

Merenje arterijskog krvnog pritiska vršeno je pomoću živinog sfigmomanometra, nakon što su ispitanice prethodno mirovale 15 minuta i prosek tri merenja na desnoj nadlaktici, u vremenskom intervalu od po 5 minuta je prikazan.

Biohemijske analize

U okviru biohemijskih analiza određivani su: fibrinogen, glikemija, insulin, lipidni status (ukupni holesterol, trigliceridi, koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine (LDL-holesterol) i koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL-holesterol). Aterogeni indeks izračunat je kao odnos trigliceridi/HDL-holesterol. Non-HDL-holesterol je izračunat kao razlika ukupnog holesterola i HDL-holesterola. HOMA indeks (engl. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA – IR), kao surogat marker insulinske rezistencije, izračunat je po formuli: glukoza(mmol/L) x insulin(μIU/L) / 22,5 [12].

Uzorci venske krvi uzimani su našte, između 7 i 9h ujutru, nakon 12 sati od poslednjeg obroka. Zatim su centrifugirani na 3000rpm 10 minuta, na sobnoj temperaturi, a potom su uzorci seruma i plazme čuvani na 20ºC do izvođenja biohemijskih analiza. Plazmatska koncentracija fibrinogena je određivana na automatskom analizatoru za parametre koagulacije (Sysmex CA-600 coagulation analyzer, Sysmex Corporation, Kobe, Japan). Koncentracija insulina je određivana standardnom imunohemijskom metodom (Immulite 2000, Siemens, Muenchen, Germany), dok su ostali biohemijski parametri određivani spektrofotometrijski (Cobas Integra 400, Roche, Mannheim Germany).

Svi biohemijski parametri su određivani dva puta u istom danu i predstavljena je srednja vrednost svakog od njih.

Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka obavljena je primenom SPSS statističkog programa (verzija 15,0 za Windows, SPSS, Chicago, IL, USA). Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili medijana (interkvartilni raspon). Za procenu statističke značajnosti razlike prosečnih vrednosti ispitivanih parametara korišćene su parametarske (analiza varijanse (ANOVA) i Studentov t-test) i neparametarske metode (Kruskal-Wallis i Mann-Whitney u-test), na nivou odgovarajuće statističke značajnosti (P=0,05). Za ispitivanje povezanosti fibrinogena, antropometrijskih i kardiometaboličkih parametara računat je Pearsonov (za podatke sa normalnom, Gausovom raspodelom) i Spearmanov koeficijent korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne). Višestruka linearna regresija je primenjena u cilju određivanja nezavisnih varijabli koje utiču na plazmatski nivo fibrinogena.

REZULTATI

U tabeli 1 prikazana je distribucija ispitivanih kardiometaboličkih parametara podelom na tercilne vrednosti fibrinogena u plazmi.

Tabela 1. Distribucija ispitivanih parametara prema tercilnim vrednostima fibrinogena.
Table 1. Distribution of examined parameters according to fibrinogen tertiles subgroup

Varijabla	Tercilne vrednosti fibrinogena			P*
	I tercilna grupa (n=31) ≤ 3,59 g/L	II tercilna grupa (n=46) 3,60-4,49g/L	III tercilna grupa (n=23) ≥ 4,50g/L	
Starost (godine)	56,3±4,85	57,1±4,65	56,6±5,27	0,738
ITM (kg/m^2)	27,5±2,38a,bb	29,3±3,27	29,2±3,85	0,039
Obim struka (cm)	92,1±6,29 bbb	98,9±9,42a	94,3±7,68	0,002
Glikemija (mmol/L)	5,48±0,44	5,52±0,61	5,29±0,54	0,237
Insulin (μIU/L)#	6,01 (3,22-8,70)a, bb	9,22 (6,00-11,77)	7,95 (6,18-11,42)	0,005
HOMA-IR #	1,48 (0,83-2,01)a, bb	2,20 (1,46-3,01)	1,89 (1,47-2,65)	0,006
TC (mmol/L)	6,17±1,09a	6,60±1,04	6,81±1,11	0,077
HDL-c (mmol/L)	1,67±0,40	1,57±0,34	1,44±0,29	0,057
LDL-c (mmol/L)	4,12±1,12a	4,47±1,00	4,71±0,96	0,113
Trigliceridi (mmol/L)#	1,15 (0,90-1,46)aaa, b	1,37 (1,03-1,89)a	2,00 (1,34-2,40)	0,001
Trigliceridi/HDL-c #	0,67 (0,48-1,03)aaa	0,86 (0,60-1,56)a	1,50 (0,93-1,89)	0,002
Non HDL-c (mmol/L)	4,50±1,04aaa, b	5,03±1,11	5,37±1,17	0,014
SKP (mm Hg)	127±24,8b	139±22,5	136±19,0	0,099
DKP (mm Hg)	81,8±12,7b	88,8±12,2	86,3±11,1	0,052

aaa – p<0,001, aa – p<0,01, a – p<0,05 prema trećoj tercilnoj grupi fibrinogena; bbb – p<0,001, bb – p<0,01, b – p<0,05 prema drugoj tercilnoj grupi fibrinogena. TM – telesna masa; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; TC – ukupni holesterol; HDL-c – koncentacija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-c – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak.

Rezultati su prikazani kao srednja vrednost ± standardna devijacija ili #-medijana (sa interkvartilnim rasponom).

Podelom fibrinogena na tercilne vrednosti, u drugoj i trećoj tercilnoj grupi uočene su više vrednosti ITM (P=0,039), obima struka (P=0,002), insulina (P=0,005), HOMA-IR (P=0,006), triglicerida (P=0,001), odnosa trigliceridi/HDL-c (P=0,002) i non-HDL-c (P=0,014) u poređenju sa prvom tercilnom grupom, tj. grupom sa najnižim vrednostima fibrinogena. Nije bilo razlike u godinama starosti, koncentraciji ukupnog i HDL-holesterola, glikemije našte, kao ni u vrednostima krvnog pritiska među ispitivanim grupama.

U tabeli 2 prikazane su vrednosti Pearsonovog (za podatke sa normalnom raspodelom) i Spearmanovog koeficijenta korelacije (za podatke sa raspodelom koja odstupa od normalne) fibrinogena sa antropometrijskim karakteristikama i kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi predgojaznih/gojaznih ispitanica.

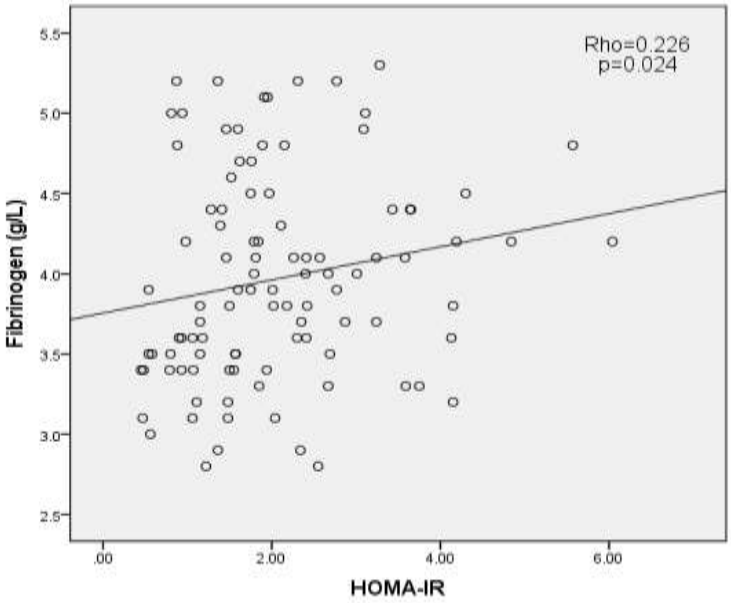
Tabela 2. Korelacija fibrinogena sa kardiometaboličkim faktorima rizika u grupi predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.
Table 2. Correlation between fibrinogen and cardiometabolic risk factors in overweight/obese postmenopausal women

Varijabla	Fibrinogen
Starost (godine)	0,033
ITM (kg/m^2)	0,195
Obim struka (cm)	0,185
Glikemija (mmol/L)	-0,074
Insulin (μIU/L)	0,243*
HOMA-IR	0,226*
Ukupni holesterol (mmol/L)	0,124
HDL-holesterol (mmol/L)	-0,218*
LDL-holesterol (mmol/L)	0,111
Trigliceridi (mmol/L)	0,341**
Trigliceridi/HDL-holesterol	0,328*
Non HDL-holesterol (mmol/L)	0,187
SKP (mm Hg)	0,131
DKP (mm Hg)	0,116

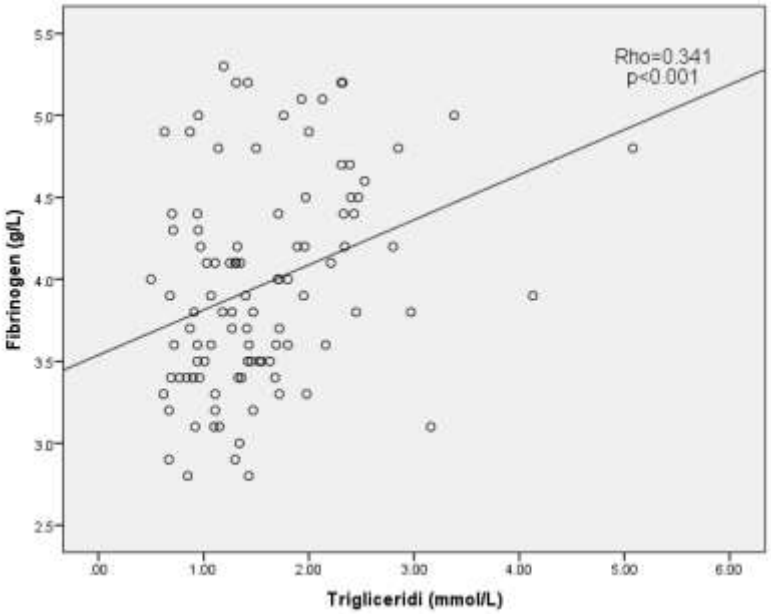
*p<0,05, **p<0,01; ITM – indeks telesne mase; HOMA-IR – surogat marker insulinske rezistencije; HDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima velike gustine; LDL-holesterol – koncentracija holesterola u lipoproteinima male gustine; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak.

Iz tabele 2 se uočava da je fibrinogen pozitivno korelirao sa insulinemijom, insulinskom rezistencijom (HOMA-IR) (p<0,05) (dijagram 1), nivoom triglicerida (p<0,001) (dijagram 2), odnosom trigliceridi/HDL-holesterol (p<0,01), a negativno sa HDL-holesterolom (p<0,05).

Dijagram 1. Korelacija fibrinogena i insulinske rezistencije u grupi predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.
Graph 1. Correlation between fibrinogen and insulin resistance in overweight/obese postmenopausal women



Dijagram 2. Korelacija fibrinogena i triglicerida u grupi predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi.
Graph 2. Correlation between fibrinogen and triglycerides in overweight/obese postmenopausal women



Fibrinogen je u ovom istraživanju pokazao povezanost sa velikim brojem kardiometaboličkih faktora rizika: insulinemijom, insulinskom rezistencijom, trigliceridima, odnosom trigliceridi/HDL-holesterol, a negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom.

U cilju daljeg ispitivanja uticaja nezavisnih varijabli na zavisnu varijablu fibrinogena u grupi predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi, podaci su obrađeni višestrukom linearnom regresijom. Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Višestruka linearna regresija sa zavisnom varijablom fibrinogenom.
Table 3. Multiple linear regression analysis with fibrinogen as dependent variable

Nezavisna varijabla	B	Std Beta	p
tHOMA-IR	0,600	0,225	0,007
tTrigliceridi	0,610	0,188	0,023

tHOMA-IR – logaritamski transformisan surogat marker insulinske rezistencije.

Iz tabele 3 se uočava da su se kao značajni prediktori fibrinogena izdvojili HOMA-IR i trigliceridi (R2=0,213, F=9,341; p<0,001).

DISKUSIJA

U ovom istraživanju analiziran je uticaj gojaznosti na plazmatski nivo fibrinogena kod žena u postmenopauzi sa ciljem da se ispita povezanost kardiometaboličkih faktora rizika i nivoa fibrinogena u ovoj populacionoj grupi.

Podelom fibrinogena na tercilne vrednosti, uočene su značajno veće vrednosti antropometrijskih parametara (ITM i obima struka) u drugoj i trećoj tercilnoj grupi, u poređenju sa prvom tercilnom grupom, tj. grupom sa najnižim plazmatskim vrednostima fibrinogena. Ovakav nalaz u određenoj meri potvrđuje povezanost gojaznosti sa stepenom inflamacije i prokoagulantnog stanja. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima ranijih studija koje pokazuju povezanost gojaznosti i inflamacije (izražene koncentracijom fibrinogena) [9, 13–15].

U longitudinalnoj studiji Kabata i saradnika [14], gojaznost tj. promene u antropometrijskim parametrima kod žena u postmenopauzi su korelirale sa promenama različitih faktora hemostaze, od kojih najviše sa fibrinogenom. Povišen nivo fibrinogena objašnjava se kao posledica inflamacije u gojaznosti i insulinske rezistencije, koji se odlikuju povećanom sintezom interleukina 6 (IL-6) i ostalih proinflamatornih citokina [4].

Uloga inflamacije u patofiziologiji ateroskleroze je nesporna [2]. Kako se aterosklerotski plakovi razvijaju, u njih se inkorporira fibrinogen, fragmenti fibrinogena i fibrin. Fibrin zatim obezbeđuje potporu za migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih ćelija i predstavlja izvor degradacionih produkata fibrina, koji su mitogeni za makrofage, a ovi, uz glatke mišićne ćelije, čine glavne ćelijski sastav ateroma [7]. Takođe je utvrđeno i da, sa povećanjem koncentracije fibrinogena iznad fizioloških vrednosti, ugrušci postaju rezistentniji na fibrinolizu [16].

Naši rezultati ne pokazuju statistički značajnu povezanost fibrinogena sa hipertenzijom u populaciji predgojaznih/gojaznih žena. Mogući razlog za ovakav nalaz može biti mala veličina uzorka. S druge strane, u studiji Jae i saradnika [17] koja je obuhvatila 2475 normotenzivnih muškaraca, visoke vrednosti fibrinogena, ali ne i CRP-a, su korelirale sa incidencom hipertenzije, nezavisno od telesne mase.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju statistički značajnu pozitivnu korelaciju ovog markera sa insulinskom rezistencijom i nepovoljnim lipidnim statusom kod predgojaznih/gojaznih žena u postmenopauzi. Primenom višestruke linearne regresije, kao značajni nezavisni prediktori fibrinogena izdvojili su se HOMA-IR i trigliceridi.

Ovakav rezultat nije u skladu sa rezultatima nekih ranijih studija [18, 19], koji u grupi zdravih odraslih osoba ne pronalaze povezanost fibrinogena sa lipidnim parametrima. Takođe, ni studija Azevedoa i saradnika [9], u kojoj su učestvovali predgojazna/gojazna deca i adolescenti, ne pokazuje povezanost sa lipidnim statusom, kao ni sa insulinskom rezistencijom, već jedino sa hsCRP-om i prisustvom 4 ili više kardiometaboličkih faktora rizika.

Nasuprot tome, u longitudinalnoj studiji Kleina i saradnika [20], porast nivoa fibrinogena je značajno korelirao sa povećanim rizikom za nastanak insulinske rezistencije, ukazujući na povećan aterotrombotski rizik kod osoba sa insulinskom rezistencijom i dijabetesom.

Hiperinzulinemija i dislipidemija, karakteristični za gojaznost, kao i proinflamatorni citokini (IL-6, faktor nekroze tumora-alfa (TNF-α), transformišući faktor rasta-beta (TGF-β)) stimulišu sekreciju inhibitora aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) iz adipocita (naročito visceralnog masnog tkiva), hepatocita i ćelija endotela. Povišena aktivnost PAI-1 doprinosi usporavanju razgradnje ugruška

i razvoju potencijalne tromboze i značajno korelira s nivoom insulina [21]. Visoka aktivnost PAI-1 kod gojaznih žena u postmenopauzi na taj način može biti marker povećanog rizika za KVB [22].

Takođe, u stanju insulinske rezistencije dolazi do inhibicije signalnog puta fosfatidil-inozitol (PI) 3-kinaze, a kompenzatorna hiperinzulinemija stimuliše drugi signalni put – mitogen aktivisanu protein (MAP) kinazu, koji posreduje mitogeni, prokoagulantni i proaterogeni efekat insulina. Na taj način se u ćelijama endotela smanjuje sinteza azot-monoksida sa posledičnom vazokonstrikcijom, inflamacijom, disfunkcijom endotela i trombozom [21].

Analizirajući nedostatke naše studije potrebno je istaći da je naše istraživanje rađeno po tipu studije preseka i samim tim nema mogućnost utvrđivanja uzročno-posledičnih mehanizama povezanosti prokoagulantnog stanja, inflamacije (izražene plazmatskom koncentracijom fibrinogena) i gojaznošću indukovanih metaboličkih poremećaja u menopauzi. Takođe, mali uzorak ispitanika u našoj studiji može uticati na validnost dobijenih rezultata.

Anamnestički utvrđeno odsustvo oboljenja koja bi mogla uticati na vrednosti fibrinogena, a koja smo naveli kao kriterijume za izostavljanje ispitanika iz naše studije, ne isključuje mogućnost postojanja ovih oboljenja, s obzirom na to da ih nismo klinički i/ili biohemijski verifikovali.

Ipak, naši rezultati ukazuju na postojanje statistički značajne povezanosti fibrinogena sa kardiometaboličkim faktorima rizika koji prate gojaznost, pretpostavljajući da fibrinogen može predstavljati vezu između gojaznosti, s jedne, i KVB, s druge strane.

ZAKLJUČAK

Vodeći uzrok smrtnosti u postmenopauzi predstavljaju KVB. Stoga je od ključnog značaja identifikacija biomarkera koji će omogućiti bolje prepoznavanje pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom u ovoj populacionoj grupi. Naše istraživanje pokazuje značajnu povezanost fibrinogena sa insulinskom rezistencijom i dislipidemijom kod gojaznih žena u postmenopauzi. Buduće studije bi trebalo da utvrde da li sniženje vrednosti fibrinogena može doneti benefit u prevenciji rizika, kao i tretmanu već nastalih kardiovaskularnih događaja.

LITERATURA

1. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. J Endocrinol 2014; 220: T47–T59.
2. Wang Z, Nakayama T. Inflammation, a Link between Obesity and Cardiovascular Disease. Mediators Inflamm 2010; 2010: 535918.
3. Mendis S. The contribution of the Framingham heart study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. Prog Cardiovasc Dis 2010; 53 (1): 10–14.
4. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Metabolic Syndrome: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic Balance. Scientifica 2012; 2012: 525374
5. Aziz CBA, Omar N, Abdullah WZ, Jalil RA, Nik WSW, Zakaria R. Reduced Fibrinogen, Fibrinolytic Biomarkers, and Physical Parameters after a Weight-Loss Program in Obese Subjects. N Am J Med Sci 2014; 6 (8): 377–382.
6. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Izabela Lipinska, et al. Association of Fibrinogen With Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Population. Circulation 2000; 102: 1634–1638.
7. Green N, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA study. Atherosclerosis 2009; 202: 623–631.
8. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 2005; 294: 1799–1809.
9. Azevedo WF, Cantalice ASC, Gonzaga NC, Simões MOS, Guimarães ALV, de Carvalho DF, et al. Fibrinogen: cardiometabolic risk marker in obese or overweight children and adolescents J Pediatr 2015; 91 (5): 464–470.
10. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of evidence. JAMA 2003; 290: 932–940.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. Diabetes Care 2013; 36 (Suppl 1): S11–S66.
12. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. Diabetes Care 1997; 20: 1087–1092.
13. Perry CD, Lee Alekel D, Ritland LM, Bhupathiraju SN, Stewart JW, Hanson LN, et al. Centrally Located Body Fat is Related to Inflammatory Markers in Healthy Postmenopausal Women. Menopause 2008; 15 (4): 619–627.
14. Kabat GC, Heo M, Allison MA, Hou L, Nassir R, Zaslavsky O, et al. Association of anthropometric measures and hemostatic factors in postmenopausal women: A longitudinal study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2014; 24 (10): 1120–1127.
15. Orenes-Piñero E, Pineda J, Roldán V, Hernández-Romero D, Marco P, Tello-Montoliu A, et al. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. J Atheroscler Thromb 2015; 22 (6): 610–617.
16. Kim PY, Stewart RJ, Lipson SM, Nesheim ME. The relative kinetics of clotting and lysis provide a biochemical rationale for the correlation between elevated fibrinogen and cardiovascualr disease. J Thromb Heamost 2007; 5: 1250–1256.
17. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, Lee CD, Choi YH, Fernhall B, et al. Relation of C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiorespiratory Fitness to Risk of Systemic

Hypertension in Men. Am J Cardiol 2015; 115 (12): 1714–1719.
18. Hoffman CJ, Miller RH, Hultin MB. Correlation of Factor VII activity and antigen with cholesterol and triglycerides in healthy young adults. Arterioscler Thromb 1992; 12: 267–270.
19. Kotbia S, Mjabberb A, Chadlib A, El Hammiric A, El Azizb S, Oukkached B, et al. Correlation between the plasma fibrinogen concentration and coronary heart disease severity in Moroccan patients with type 2 diabetes. Prospective study. Ann Endocrinol 2016; doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.02.004
20. Klein OL, Okwuosa T, Chan C, Schreiner P, Kanaya AM, Liu K, et al. Changes in procoagulants track longitudinally with insulin resistance: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Diabet Med 2014; 31 (4): 462–465.
21. Smirčić-Duvnjak L. Patofiziologija metaboličkog sindroma. Medicus 2004; 13 (2): 15–25.
22. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2404–2411.