

Miażdżyca a status hormonalny kobiety przed menopauzą

Atherosclerosis and hormonal status in premenopausal women

Małgorzata Sobstyl¹, Joanna Tkaczuk-Włach¹, Dorota Robak-Chołubek¹, Grzegorz Jakiel^{1,2}

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Przeгляд Menopauzalny 2009; 4: 244-247

Streszczenie

Miażdżyca jest chorobą mogącą rozwijać się przez całe życie kobiety. U nastolatek obserwuje się zmiany o charakterze pasm tłuszczowych, z których w kolejnym etapie mogą powstawać blaszki miażdżycowe. Na podłożu miażdżycy dochodzi do rozwoju wielu chorób sercowo-naczyniowych, będących główną przyczyną zgonów wśród kobiet. Na wiele czynników ryzyka rozwoju tych chorób mamy wpływ przez całe życie, np. rezygnując z palenia tytoniu, podejmując aktywność fizyczną, wprowadzając prawidłowe nawyki żywieniowe. Niektóre z czynników ryzyka, takie jak podwyższone ciśnienie krwi, stężenie triglicerydów, nieprawidłowa tolerancja glukozy czy cukrzyca, wymagają nie tylko starań ze strony pacjentek, ale i specjalistycznego leczenia farmakologicznego. Hipolestrogenizm przed menopauzą, niezależnie od przyczyny (przedwczesne wygaśnięcie jajników, zespół policystycznych jajników, profilaktyczne usunięcie jajników), może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Negatywny wpływ dotyczy głównie dysfunkcji śródbłonna, spadku syntezy i bioaktywności NO, zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu, otyłości, w tym głównie otyłości trzewnej. Niektórzy badacze wysunęli hipotezę, iż warunkiem korzystnego działania estrogenów jest zdrowy śródbłonek naczyń. Dlatego wydaje się zasadne jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia hormonalnego (estrogenami lub estrogenami/progestagenami) w tych jednostkach chorobowych, które charakteryzują się deficytem estrogenów.

Etiopatogeneza miażdżycy

U kobiet przed menopauzą występuje mniejsze ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe niż u mężczyzn w ich wieku i kobiet po menopauzie. Wiele publikacji sugeruje ochronny wpływ endogennych estrogenów na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (ChSN) u kobiet w wieku przedmenopauzalnym [1]. Choroby sercowo-naczyniowe są jedną z głównych przyczyn zgonów w krajach wysoko rozwiniętych i ciągle rosnących kosztów leczenia i opieki nad pacjentami.

Miażdżyca jest podstawowym procesem patologicznym prowadzącym do chorób sercowo-naczyniowych. Wśród czynników ryzyka niepodlegających modyfikacji wyróżnia się m.in. wiek kobiet > 55. roku życia, wywiad rodzinny (wczesne, czyli < 65. roku życia występowanie w rodzinie chorób sercowo-naczyniowych lub innych chorób na podłożu miażdżycy).

Miażdżyca jest opisywana jako przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie tętnic średniego i dużego kalibru. Pasma tłuszczowe, z których może rozwinąć się ta jednostka chorobowa, pojawiają się już u nastolatek. Potwierdza to badanie PDAY (*Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth*), w którym stwierdzono, że właśnie u młodych dziewcząt stwierdza się pasma tłuszczowe, które w kolejnych latach tylko się

powiększają. W badaniu tym podkreślono również znaczenie wpływu nieprawidłowego profilu lipidowego w dzieciństwie na wiek pojawienia się i nasilenie zmian miażdżycowych w późniejszych okresach życia kobiet [2].

Objawy kliniczne miażdżycy najczęściej występują dopiero po 50. roku życia. W patogenezie tej choroby dużą rolę odgrywają takie komórki, jak: monocyty, makrofagi, limfocyty T, komórki mięśni gładkich i komórki śródbłonna [3]. Rozwój zmian miażdżycowych przebiega wieloetapowo, ale rozpoczyna się uszkodzeniem śródbłonna tętnic. Uszkodzenie to może być spowodowane wieloma czynnikami. Do najważniejszych z nich należą: turbulentny przepływ krwi w naczyniu, toksyczne składniki dymu tytoniowego, stres oksydacyjny, zmodyfikowane cząsteczki LDL cholesterolu, zakażenia (np. *Chlamydia*). Uszkodzenie śródbłonna prowadzi również do zmniejszonej dostępności tlenu azotu (NO) i w konsekwencji do skurczu naczynia. Istotnym elementem procesu miażdżycowego jest tworzenie się komórek piankowatych, pasm tłuszczowych i blaszki miażdżycowej. Pasma tłuszczowe powstające już u nastolatek mogą być przekształcane przez lata w blaszki miażdżycowe [2]. Duże znaczenie w tym procesie ma obecność cząsteczek LDL cholesterolu, a głównie jego utlenionej postaci. W badaniu *Framingham Heart Study* [4] potwierdzono, że u kobiet z większym stężeniem cholesterolu i nad-

ciśnieniem tętniczym menopauza pojawiała się wcześniej i były one bardziej narażone na ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Błazka miażdżycowa może stać się niestabilną blaszką miażdżycową, pękać, a jej składniki przedostawać się do naczynia i stanowić materiał zatorowy.

Znaczenie estrogenów

Działanie endogennych estrogenów na układ sercowo-naczyniowy może mieć charakter bezpośredni – na naczynie – lub pośredni – poprzez modulowanie czynników ryzyka ChSN. Pośredni efekt polega na:

- regulowaniu profilu lipidowego (zmniejszeniu stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu) [5],
- zwiększeniu stężenia frakcji HDL cholesterolu [5],
- antyoksydacyjnym wpływie estrogenów (zmniejszenie utleniania frakcji LDL cholesterolu *in vivo* i *in vitro*) [6].

Dysfunkcja śródbłonna naczyń jest jednym z głównych mechanizmów biorących udział w genezie miażdżycy i innych chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze [7]. Istnieje dowód na związek pomiędzy dysfunkcją nabłonka i zmniejszoną produkcją endogennych estrogenów po chirurgicznej lub naturalnej menopauzie lub przedwczesnej dysfunkcji jajników u kobiet z chorobą tętnic wieńcowych lub bez niej [8–10].

Ponadto, w pracach naukowych dużą rolę przypisuje się tlenkowi azotu (NO), którego syntezę stymulują estrogeny. Bezpośredni wpływ estrogenów na układ naczyniowy modulujący napięcie naczyniowe składa się z:

- rozszerzenia naczyń poprzez wzrost syntezy i bioaktywności NO [11, 12],
- wpływu na napięcie naczyń w dłuższym czasie – regulacja produkcji prostaglandyn i ekspresji genu śródbłonkowej syntetazy NO [13],
- hamowania zależnego od endoteliny skurczu naczyń [14],
- hamowania aktywności układu sympatycznego [8].

Przedwczesne wygaśnięcie czynności hormonalnej jajników charakteryzuje się brakiem miesiączek, deficytem hormonów jajnikowych i dużym stężeniem hormonów gonadotropowych [15]. Dotyczy w 1% kobiet przed 40. rokiem życia oraz 0,1% kobiet przed 30. rokiem życia [16]. U tych pacjentek rośnie ryzyko wystąpienia utraty masy kostnej i w konsekwencji wystąpienia osteoporozy oraz chorób sercowo-naczyniowych [17]. Pojedyncze prace donoszą o dysfunkcji śródbłonna naczyń krwionośnych u kobiet z przedwczesnym wygaśnięciem jajników, będącym pierwszym krokiem do rozwoju miażdżycy [18, 19]. Przyczyn upatruje się w potencjalnym wpływie estrogenów na układ sercowo-naczyniowy.

Za ochronnym działaniem estrogenów na układ sercowo-naczyniowy przemawiają badania Hamelin i wsp. [20]. Stwierdzono w nich, że ostre incydenty wieńcowe

u pacjentek przed menopauzą występowały w tych fazach cyklu, w których stężenie estrogenów było najmniejsze.

Profilaktyczne obustronne usunięcie jajników u kobiet przed menopauzą jest powiązane z wieloma negatywnymi konsekwencjami. Badania kliniczne sugerują zwiększenie ryzyka wystąpienia przedwczesnego zgonu, choroby niedokrwiennej serca, choroby Parkinsona, osteoporozy oraz niekorzystny wpływ na jakość życia i funkcje seksualne u tych kobiet [21, 22]. Metaanaliza 11 badań klinicznych z 2006 r. dotyczących kobiet po menopauzie oraz wieku menopauzy w powiązaniu z ChSN wykazała, że ryzyko ChSN u kobiet po obustronnym usunięciu jajników było większe w porównaniu z występującym u kobiet przed menopauzą [23]. Korelowało to z relatywnie większym ryzykiem występującym dla kobiet z naturalną menopauzą w porównaniu z kobietami przed menopauzą. Ponadto, wykazano, że usunięcie jajników przed 50. rokiem życia nasila to ryzyko w porównaniu z usunięciem jajników po 50. roku życia niezależnie od statusu menopauzalnego [23]. Potwierdzają to prospektywne badania Løkkegaard i wsp. (*Danish Nurse Cohort Study*) przeprowadzone u kobiet po obustronnym usunięciu jajników przed 40. rokiem życia i po 45. roku życia [24]. Wykazano znaczący wzrost ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet po usunięciu jajników przed 40. rokiem życia. Ponadto, ryzyko to było większe w porównaniu z grupą kobiet z naturalną przedwczesną menopauzą (przed 40. rokiem życia). Terapia estrogenami rozpoczęta zaraz po operacji lub naturalnej menopauzie zmniejszała ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u młodych pacjentek [22, 24–26].

Rola zespołu policystycznych jajników

Zespół policystycznych jajników (PCO) jest jednym z najczęstszych zaburzeń endokrynologicznych u kobiet, dotyczącym 5–10% kobiet w wieku rozrodczym [27]. Jest związany z występowaniem takich czynników ryzyka dla chorób sercowo-naczyniowych, jak:

- insulinooporność,
- cukrzyca,
- otyłość,
- zaburzenia lipidowe,
- nadciśnienie tętnicze [28].

Otyłość trzewna występująca u wielu kobiet z zespołem PCO jest szczególnie niekorzystnym czynnikiem. Wiadomo, że te czynniki ryzyka są związane z dysfunkcją śródbłonna naczyń. Chociaż dane dotyczące śmiertelności i umieralności kobiet z PCO są sprzeczne, ostatnie badania sugerują wzrost ryzyka wystąpienia ChSN w grupie kobiet z PCO [29–32]. Dowody dotyczące dysfunkcji śródbłonna u kobiet z PCO są niejednoznaczne. Mather i wsp. [33] opisywali u otyłych pacjentek normal-

ną funkcję śródbłonka, a Paradissi i wsp. [34] wykazali u otyłych kobiet dysfunkcję śródbłonka i insulinooporność na poziomie naczyń. U młodych i nieotyłych kobiet z PCO ostatnie badania wykazały również nieprawidłową funkcję śródbłonka i budowę naczyń [35, 36]. Kobiety z PCO mające dysfunkcję śródbłonka naczyń w młodym wieku mogą mieć wczesne objawy ChSN. Inni autorzy podkreślają, że mimo obecności czynników ryzyka dla ChSN nie ma jednoznacznego potwierdzenia rozwoju tych chorób. W 2003 r. w Rotterdamie (*The Rotterdam ESHRE/ASRAM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*) przyjęto na podstawie obecnego stanu wiedzy, że zespołowi PCO towarzyszy podwyższone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Ponadto, ryzyko jest większe u pacjentek z cyklami bezowulacyjnymi, otyłych, z rodzinnym występowaniem cukrzycy typu 2. Stwierdzono również, że nie można jednoznacznie wypowiedzieć się na temat ryzyka wystąpienia ChSN [37].

Wielu autorów podkreśla, że kobiety z zespołem PCO mogą osiągnąć wiele korzyści z wczesnych badań przesiewowych w kierunku czynników ryzyka ChSN. Leczenie otyłości, dieta, wysiłek fizyczny i stosowanie leków zwiększających wrażliwość na insulinę w korzystny sposób wpływają na dysfunkcje hormonalne i metaboliczne [38].

Wpływ estrogenoterapii

Hipoestrogenizm przed menopauzą niezależnie od przyczyny (przedwczesne wygaśnięcie jajników, zespół PCO, profilaktyczne usunięcie jajników) może prowadzić do wzrostu ryzyka wystąpienia ChSN. Negatywny wpływ dotyczy głównie dysfunkcji śródbłonka, spadku syntezy i bioaktywności NO, zmniejszenia stężenia frakcji HDL cholesterolu, otyłości, w tym głównie otyłości trzewnej. Obiecujące są badania niemiesięczkujących zawodniczek o dużej sprawności fizycznej, z małym stężeniem estrogenów [39]. Wykazały one, że doustna antykoncepcja zawierająca estrogeny i progestageny pozytywnie wpływa na dysfunkcję śródbłonka występującą u zawodniczek. W badaniu WISE (*Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study*) wykazano, że u kobiet po menopauzie stosujących w przeszłości doustną antykoncepcję stwierdzono mniejsze nasilenie ChSN [40]. Ponadto, w literaturze pojawiają się doniesienia o pozytywnym wpływie terapii hormonalnej (HT) na czynność śródbłonka naczyń cyklicznie u pacjentek z przedwczesnym wygaśnięciem czynności hormonalnej jajników [19].

Stoi to w opozycji do ustaleń dotyczących podawania estrogenów w późniejszym okresie życia. Wyniki 2 dużych badań z randomizacją nie potwierdziły ochronnego działania HT na układ sercowo-naczyniowy. Badanie HERS [41] we wtórnej profilaktyce choroby wieńcowej u kobiet w wieku ok. 66 lat z ChSN oraz badanie WHI [42] jako prospektywne badanie w pierwotnej

profilaktyce ChSN. W 2004 r. [43] wyniki terapeutycznego ramienia WHI (izolowane użycie skoniugowanych estrogenów w stosunku do placebo) wykazało wzrost ryzyka wystąpienia epizodów naczyniowo-mózgowych, ale zmniejszyło ryzyko wystąpienia złamań kości udowej i wykazało zerowy wpływ na epizody sercowo-naczyniowe.

Niektórzy badacze wysunęli hipotezę, że warunkiem korzystnego działania estrogenów jest zdrowy śródbłonek naczyń [44]. Może to tłumaczyć odrębność leczenia niedoborów estrogenowych w młodym wieku.

Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że profilaktyczny wpływ na rozwój miażdżycy może być osiągnięty tylko wówczas, gdy HT jest wprowadzona przed rozwojem blaszki miażdżycowej [45, 46]. Zaobserwowano to w doświadczeniach na małpach poddanych obustronnemu usunięciu jajników. Terapia estrogenami redukowała progresję miażdżycy naczyń wieńcowych tylko u zwierząt bez stwierdzonych blaszek miażdżycowych, natomiast nie przynosiła efektu u zwierząt z rozwiniętymi zmianami miażdżycowymi. Dlatego wydaje się zasadne jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia hormonalnego (estrogenami lub estrogenami/progestagenami) w tych jednostkach chorobowych, które charakteryzują się deficytem estrogenów.

Podsumowanie

Miażdżycą jest procesem patologicznym mogącym rozwijać się przez całe życie kobiety. U nastolatek obserwuje się zmiany o charakterze pasm tłuszczowych, z których w kolejnym etapie mogą powstawać blaszki miażdżycowe. Na podłożu miażdżycy dochodzi do rozwoju wielu ChSN, będących główną przyczyną zgonów wśród kobiet. Na wiele czynników ryzyka rozwoju tych chorób mamy wpływ przez całe życie, np. palenie tytoniu, aktywność fizyczną, nieprawidłowe nawyki żywieniowe. Niektóre z nich, np. podwyższone ciśnienie krwi, stężenie triglicerydów, nieprawidłowa tolerancja glukozy czy cukrzyca, wymagają nie tylko starań ze strony pacjentek, ale również specjalistycznego leczenia farmakologicznego. Wydaje się, że odpowiednio wcześnie rozpoczęte leczenie estrogenami, przed pojawieniem się zmian w śródbłonku naczyń, może skutecznie wpłynąć na zmniejszenie ryzyka wystąpienia miażdżycy i ChSN u kobiet.

Piśmiennictwo

1. Kleijn M, van der Schouw YT, Verbeek A, et al. Endogenous estrogen exposure and cardiovascular mortality risk in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 339-45.
2. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, et al. Association of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. (PDAY). Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 20: 1998-2004.

3. Zernecka A, Bernhagen J, Weber CH. Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 1594-602.
4. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am College Cardiol* 2006; 47: 1976-83.
5. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-Up Study. *Circulation* 1999; 75: 1102-09.
6. Subbiah MR. Estrogen replacement therapy and cardioprotection: mechanisms and controversies. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35: 271-6.
7. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 1-13.
8. Mercurio G, Longu G, Zoncu S, et al. Impaired forearm blood flow and vasodilator reserve in healthy postmenopausal women. *Am Heart J* 1999; 137: 692-7.
9. Sanada M, Higashi Y, Nakawaga K, et al. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 89: 3907-13.
10. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension* 1996; 28: 575-82.
11. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Eng J Med* 1999; 340: 1801-11.
12. Khalil RA. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 249-54.
13. Hermenegildo C, Oviedo PJ, Cano A. Cyclooxygenases regulation by estradiol on endothelium. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 205-15.
14. Nilsson S, Gustafson JA. Estrogen receptor transcription and transactivation. Basic aspects of estrogen action. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 360-6.
15. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 989-1006.
16. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1987; 67: 604-6.
17. Anastasi JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, et al. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 12-5.
18. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanicolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3907-13.
19. Kalantaridou SN, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17: 101-9.
20. Hamelin BA, Methot J, Arsenault M, et al. Influence of the menstrual cycle on the timing of acute coronary events in premenopausal women. *Am J Med* 2003; 114: 599-602.
21. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal women and long term health – a review. *Menopause Int* 2008; 14: 111-6.
22. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause* 2007; 14: 562-6.
23. Satma F, Bartelink ML, Grobbee DE van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factor for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
24. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischemic heart disease: influence of hormone therapy. *Maturitas* 2006; 52: 226-233.
25. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
26. Duey RK, Imthurn B, Barton M, et al. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 295-306.
27. Knochenhauser ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-82.
28. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, et al. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317: 329-32.
29. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, et al. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000; 52: 595-600.
30. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-5.
31. Talbott EO, Guzick DS, Sutto-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-21.
32. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, et al. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-8.
33. Mather KJ, Verma S, Correblum B, et al. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1851-6.
34. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-5.
35. Orio F, Palomba S, Spinelli L, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-93.
36. Tarcun I, Arslan BC, Canturk A, et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5592-6.
37. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-7.
38. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5088-95.
39. Rickenlund A. Oral contraceptives improve endothelial function in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3162-7.
40. Merz CN, Johnson BD, Berga SL, et al. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Fertil Steril* 2006; 85: 1425-31.
41. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
42. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
43. The women's health initiative steering committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
44. Speroff L. Premenopausal atherosclerosis. Setting the stage for later clinical disease. *Contemporary OB/GYN* 2007; 52: 84-7.
45. Kaplan JR, Manuck SB, Anthony MS, et al. Premenstrual social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 381-8.
46. Clarkson TB, Appt SE. Controversial about HRT-lessons from monkey models. *Maturitas* 2005; 51: 64-74.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego dotyczącego
 miazdźcy w związku ze statusem hormonalnym kobiet przed menopauzą, zamieszczonego
 w numerze 2/2009 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1b; 2c; 3d; 4d; 5d; 6d; 7d; 8b; 9d; 10c; 11d; 12d.