

Wpływ hormonów płciowych na występowanie zaburzeń metabolicznych u kobiet w okresie menopauzy

Effect of sex hormones on metabolic disturbances in menopausal women

Joanna Grycewicz, Katarzyna Cypryk

Klinika Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. med. Katarzyna Cypryk

Przeгляд Menopauzalny 2008; 1: 29–37

Streszczenie

Menopauza jest następstwem wygasania czynności hormonalnej jajników, któremu towarzyszą objawy wynikające z pozareprodukcyjnego działania hormonów płciowych. Hormony płciowe wywierają działanie poprzez wiązanie ze specyficznym receptorem. Obecnie znane są dwa typy receptora estrogenowego, kodowanego przez dwa odmienne geny – typ α (ER α) i typ β (ER β). Choć receptory estrogenowe α i β mają podobną budowę, różnią się liczbą oraz sekwencją aminokwasów, a także rozmieszczeniem i gęstością poszczególnych typów receptora w tkankach. Rozmieszczenie tych receptorów w istotny sposób decyduje o wpływie estrogenów na poszczególne tkanki. Zmiany hormonalne obserwowane w okresie menopauzy są przyczyną nasilonych objawów neurovegetatywnych, zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych oraz licznych zaburzeń metabolicznych. W pracy omówiono pozareprodukcyjne konsekwencje menopauzy, ze szczególnym uwzględnieniem występowania otyłości wisceralnej, insulinooporności, hiperinsulinemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń metabolizmu glukozy, przyspieszonego rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Należy podkreślić, że w najnowszych badaniach wykazano, iż menopauza jest, obok wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI), poziomu trójglicerydów, poziomu cholesterolu frakcji LDL, niezależnym czynnikiem ryzyka wzrostu glikemii na czczo – nawet u kobiet bez cukrzycy. Wydaje się więc, że u kobiet w okresie menopauzy, ze względu na istotny wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególną rolę powinna odgrywać edukacja odnośnie do prozdrowotnego trybu życia i stosowanie prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca poprzez modyfikację czynników jej ryzyka – normalizację wskaźnika masy ciała (BMI), parametrów lipidowych, ciśnienia tętniczego i kontroli glikemii.

Słowa kluczowe: menopauza, zaburzenia metaboliczne, hormony płciowe

Summary

Menopause is a consequence of ovarian hormonal function inhibition and is accompanied by a number of clinical symptoms resulting from the extrareproductive role of sex hormones. Sex hormones exert their effect through binding with a specific receptor. At present there are two types of oestrogen receptors coded by two different genes: type α (ER α) and type β (ER β). Although α and β oestrogen receptors have similar structure, they differ in the number and sequence of amino acids as well as in the distribution and density of particular types of the receptor in tissues. Receptors' distribution is significantly decisive for the effect of oestrogens on particular tissues. The hormonal changes observed during menopause are the cause of intensified neurovegetative symptoms, atrophic changes in oestrogen-dependent tissues and numerous metabolic disturbances. The paper discusses extrareproductive consequences of menopause with particular consideration of the occurrence of visceral obesity, insulin resistance, hyperinsulinaemia, arterial hypertension, glucose metabolic disorders, increased development of atherosclerosis and its cardiovascular complications. It should be emphasized that the latest studies have demonstrated that menopause is beside body mass index (BMI), triglyceride level and LDL level an independent risk factor of increased fasting glycaemia, even in non-diabetic women. Thus, it seems that in menopausal women, due to a significant increase of cardiovascular risk, education should play a particularly important role, considering healthy lifestyle and ischaemic heart disease primary prevention by modification of risk factors: normalization of body mass index, lipid profile, blood pressure and glycaemia control.

Key words: menopause, metabolic disturbances, sex hormones

Adres do korespondencji:

dr med. **Joanna Grycewicz**, Klinika Diabetologii i Chorób Przemiany Materii, Uniwersytet Medyczny, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Termin menopauza (z grek. *men* – miesiąc, *pausis* – pauza), zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1996 r., określa ostatni epizod krwawienia menstruacyjnego w życiu kobiety, po którym wystąpiła co najmniej roczna przerwa w krwawieniach [1]. Wiek rozpoczęcia menopauzy szacuje się w różnych populacjach na 45.–55. rok życia kobiety; w krajach rozwiniętych wynosi on średnio 51,5 roku; w Polsce, w badaniach Nadel i wsp. w populacji kobiet w województwie łódzkim wynosił 49,2 roku [1, 2]. Oznacza to, że problemy zdrowotnie związane z menopauzą dotyczą w Polsce ok. 5 mln kobiet po 50. roku życia [3].

Menopauza jest wynikiem fizjologicznego procesu wygasania czynności hormonalnej jajników, związanego z całkowitym wyczerpaniem zapasu pęcherzyków jajnikowych, których utrata rozpoczyna się już w okresie płodowym i przyspiesza nawet 6-krotnie u kobiet po 39. roku życia [1, 4]. W wyniku tego dochodzi do utraty oddziaływania ujemnego sprzężenia zwrotnego osi podwzgórze-przysadka-jajniki, co doprowadza do wzrostu stężenia hormonów gonadotropowych – folikulotropowego (ang. *follicle-stimulating hormone* – FSH) i luteinizującego (ang. *luteinizing hormone* – LH). Dowiedziono, że stężenia FSH wykazują wcześniejszy wzrost do wartości 10–20-krotnie wyższych w porównaniu z obserwowanymi u kobiet w okresie reprodukcyjnym niż poziomy LH, którego stężenia wzrastają 3-krotnie [4, 5]. Różnice te mogą być wynikiem zarówno zmniejszonego wydzielania inhibiny przez jajnik, jak i dłuższego okresu półtrwania FSH, wynikającego z budowy cząsteczki tego hormonu [5, 6]. Za najwcześniej pojawiające się markery menopauzy uważa się obniżenie poziomów inhibiny b oraz wzrost stężenia FSH. Zmiany te są bowiem obserwowane u kobiet w okresie menopauzy, nawet przy nieznacznie wydłużonych cyklach miesięcznych [7]. W okresie okołomenopauzalnym stwierdza się również istotne, niemal 50-procentowe zmniejszenie produkcji androstendionu w porównaniu z kobietami w okresie rozrodczym, związane z upośledzeniem wytwarzania jajnikowego, przy kontynuacji nadnerczowej produkcji tego hormonu. Ponadto dochodzi do zmian stężenia oraz proporcji estrogenów – istotnego obniżenia poziomów estradiolu, będącego głównym estrogenem u kobiet z cyklami owulacyjnymi, na korzyść estronu powstającego w wyniku obwodowej aromatyzacji w tkankach pozagruzołowych z androstendionu wytwarzanego przez nadnercza [4]. W okresie menopauzy wytwarzanie testosteronu przez komórki zrębu jajnika nie zmienia się i jego stężenie maleje dopiero kilka lat po klimakterium, obserwuje się zaś zmniejszenie wytwarzania dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone* – DHEA) i siarczanu dehydroepiandrosteronu (ang. *dehydroepiandrosterone sulfate* – DHEA-S) [8].

Obniżeniu wydolności hormonalnej jajników w okresie okołomenopauzalnym towarzyszy, oprócz zaburzeń miesiączkowania, wzrostu częstości występowania mięśniaków macicy i zmian dysplastycznych piersi, także

wiele innych objawów klinicznych wynikających z pozareprodukcyjnego działania hormonów płciowych [4].

Hormony płciowe i ich działanie pozareprodukcyjne

Hormony płciowe – estrogeny, androgeny i progestageny – wywierają działanie poprzez wiązanie ze specyficznym receptorem. Obecnie znane są dwa typy receptora estrogenowego, kodowanego przed dwa odmienne geny – typ α (ER α), którego gen kodujący znajduje się na chromosomie 6, i typ β (ER β), odkryty w 1996 r., którego gen kodujący jest zlokalizowany na chromosomie 14 [9].

Chociaż receptory estrogenowe α i β mają podobną budowę, różnią się liczbą oraz sekwencją aminokwasów, a także rozmieszczeniem i gęstością poszczególnych typów receptora w tkankach. Receptor estrogenowy α przeważa w macicy, przysadce mózgowej, wątrobie, jądrach, nadnerczach i nerkach, receptor estrogenowy β w gruczole krokowym, tkance płuc, śledzionie, pęcherzu moczowym oraz przewodzie pokarmowym. Kości, gruczoł tarczowy oraz mózg wykazują ekspresję obu typów receptora [10, 11]. Rozmieszczenie ich w istotny sposób decyduje o efekcie działania estrogenów na poszczególne tkanki.

W procesie biosyntezy estrogenów istotną rolę odgrywa – zwłaszcza w okresie menopauzy – aromataza będąca kompleksem enzymów cytochromu P-450 odpowiedzialnych za konwersję androgenów – testosteronu i androstendionu do estradiolu i estronu. Aromataza jest obecna nie tylko w komórkach jajnika, łożyska i macicy, lecz również w neuronach i astrocytach w mózgu, w osteoblastach, fibroblastach i chondrocytach kości, a także, co ma zasadnicze znaczenie u kobiet po menopauzie, w fibroblastach skóry i tkanki podskórnej oraz w adipocytach – dlatego tkanki te mogą przekształcać androgeny w estrogeny [12]. Produktem aromatazy jest estrogen o małej sile działania – estron – ulegający dalszemu przekształceniu w estradiol pod wpływem dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej, której aktywność jest regulowana m.in. przez stężenie leptyny [13]. U kobiet w okresie menopauzy obserwuje się wzrost aktywności aromatazy, co znacznie modyfikuje niedobór estrogenów [14].

W tkankach obwodowych, np. w skórze, oprócz receptorów estrogenowych znajdują się również receptory androgenowe i progesteronowe. Rozmieszczenie tych receptorów w tkankach jest różne, a ich ekspresja zmienia się w trakcie życia osobniczego. Receptory androgenowe są zlokalizowane w jądrach keratynocytów, w gruczolach łojowych, mieszkach włosowych, w niektórych komórkach wydzielniczych gruczolów potowych i fibroblastów. Receptor progesteronowy występuje w keratynocytach, melanocytach, gruczolach łojowych, mieszkach włosowych oraz gruczolach potowych [15, 16].

Do fizjologicznych funkcji estrogenów u kobiet należy rozwój drugorzędowych cech płciowych oraz udział

Tab. I. Wybrane mechanizmy pozareprodukcyjnego działania estrogenów [4]

Pozareprodukcyjne działanie estrogenów	
wpływ na skórę	<ul style="list-style-type: none"> wzrost zawartości kolagenu oraz wody w tkance wzrost grubości i elastyczności skóry wzrost przepływu krwi przez naczynia przyspieszanie gojenia ran
wpływ na kości	<ul style="list-style-type: none"> indukcja antyresorpcyjnych szlaków metabolicznych w osteoblastach stymulacja syntezy IGF-1 hamowanie cytokin IL-1, IL-6 i czynnika martwicy nowotworów (TNF) pobudzanie syntezy i sekrecji osteoprotegeryny (OPG)
wpływ na układ krążenia	<p>mechanizmy lipidoniezależne:</p> <ul style="list-style-type: none"> hamowanie syntezy wolnych rodników hamowanie proliferacji mięśni gładkich i śródbłonka zmniejszenie przenikania LDL i akumulacji cholesterolu w ścianie naczyń działanie naczyniorozszerzające (wytwarzanie NO) dodatni efekt inotropowy <p>mechanizmy lipidozależne:</p> <ul style="list-style-type: none"> korzystna modyfikacja lipidogramu – wzrost stężenia frakcji HDL cholesterolu, zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu hamowanie gromadzenia tłuszczów – obniżanie stężenia TG oraz zmniejszanie stężenia mRNA lipazy lipoproteinowej w komórkach tkanki tłuszczowej hamowanie utleniania LDL wzrost aktywności receptorów dla LDL i nasilenie usuwania cząstek LDL i ich remnantów obniżanie stężenia działającej aterogennie Lp(a) zmniejszanie stężenia homocysteiny
wpływ na ośrodkowy układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> pobudzanie wzrostu neurytów i tworzenia synaps pobudzanie syntezy acetylocholino i innych neurotransmitterów hamowanie tworzenia złogów amyloidu zwiększanie przepływu krwi przez OUN
wpływ na gospodarkę węglowodanową	<ul style="list-style-type: none"> zwiększanie wrażliwości na insulinę zmniejszanie insulinooporności
wpływ na układ krzepnięcia i fibrynolizy	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszanie aktywności prozakrzepowej poprzez hamowanie aktywności krwinek płytkowych zależnej od prostacyklin zmniejszanie stężenia czynników krzepnięcia: VII, fibrynogenu oraz inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1)

w czynnościach reprodukcyjnych – wydzielaniu gonadotropin, owulacji i przygotowaniu tkanek do reakcji na progesteron. Niemniej istotną rolę odgrywa działanie obwodowe tych hormonów na tkanki estrogenozależne, wynikiem czego jest np. utrzymanie masy kostnej, modyfikacja zaburzeń lipidowych oraz odpowiedzi tkanek na insulinę, korzystny wpływ na skórę, mózg (w tym jego zdolności poznawcze) czy udział w procesach krzepnięcia i fibrynolizy.

Podsumowanie pozareprodukcyjnego działania estrogenów przedstawiono w tab. I [4, 17–19].

Dane dotyczące pozareprodukcyjnego działania progestagenów są mniej liczne. Wykazano, że progestageny, oprócz antyproliferacyjnego wpływu na błonę śluzową macicy, wywierają działanie antyosteoporotyczne na tkankę kostną, poprzez potencjalizację korzystnego wpływu estrogenów [20]. Ponadto progesteron działa synergistycznie z estrogenami, nasilając wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy przez komórki β wysp

trzustkowych, jednak w przeciwieństwie do estrogenów wzmagają również insulinooporność [21].

Pozareprodukcyjne konsekwencje zaburzeń hormonalnych w okresie menopauzy

Obserwowane w okresie menopauzy zmiany hormonalne, z których najbardziej istotną jest obniżenie stężenia estradiolu, są przyczyną nasilonych objawów neurowegetatywnych, zmian zanikowych w tkankach estrogenozależnych oraz wielu zaburzeń metabolicznych wynikających z upośledzenia pozareprodukcyjnego działania tych hormonów.

Objawy neurowegetatywne – zespół klimakteryczny

Mianem zespołu klimakterycznego określa się występujący w okresie okołomenopauzalnym zespół objawów wazomotorycznych w postaci uderzeń gorąca,

zlewnych potów, kołatań serca, trudności w koncentracji i zapamiętywaniu, bezsenności oraz zmian zachowania: obniżenia oraz zmienności nastrojów, do depresji włącznie [22, 23]. Nasilają się również bóle głowy zarówno klasterowe, jak i migrenowe [24, 25]. Zespół menopauzalny zalicza się do tzw. wczesnych następstw menopauzy i występuje u ok. 40% kobiet przed menopauzą i aż u 85% kobiet po menopauzie [26]. Etiologia objawów wypadowych nie jest dokładnie poznana. Ponieważ nie wykazano istotnej korelacji tych zaburzeń z poziomem hormonów płciowych [23], postuluje się inne przyczyny, jak np. upośledzoną perfuzję tkanek mózgu, zaburzony metabolizm i przewodnictwo w ośrodkowym układzie nerwowym czy zmniejszenie wytwarzania neurotransmitterów w mózgu [27].

W badaniach populacyjnych wykazano, że długotrwała niedobór estrogenów u kobiet po okresie menopauzy sprzyja licznym zmianom, określanym mianem tzw. późnych powikłań menopauzy. Zalicza się do nich zespoły depresyjne, występujące z większą częstością niż w populacji ogólnej, oraz zaburzenia pamięci [22, 23]. Zmniejszenie stężenia estrogenów jest również przyczyną istotnie częściej występujących u tej grupy kobiet zespołów otępienych – demencji starczej i choroby Alzheimera [28].

Wykazano, że u podłoża choroby Alzheimera leży proces zwyrodnieniowy mózgu, doprowadzający do uszkodzenia neuronów cholinergicznym i ich docelowych komórek nerwowych. U kobiet po okresie menopauzy przyczyną częstszego współwystępowania otępień może być zarówno zmniejszenie aktywności transferazy acetylocholinowej w komórkach przodomózgowia i hipokampa [29], jak i nasilenie procesu obumierania komórek nerwowych w trakcie występowania uderzeń gorąca [30].

Zmiany zanikowe w tkankach estrogenozależnych

Obniżenie stężenia estrogenów w okresie menopauzy jest przyczyną licznych zmian w tkankach mających ich receptory.

Poprzez receptory zlokalizowane w dolnych drogach moczowych, strukturach mięśniowo-powięziowych dna miednicy mniejszej oraz w ośrodkach korowych odpowiedzialnych za mikcję prowadzi ono do zmian zanikowych błon śluzowych układu moczowo-płciowego, objawiających się dyspareunią, częstszymi infekcjami dróg moczowych oraz wysiłkowym nietrzymaniem moczu [31].

W skórze, w której znajdują się zarówno receptory dla estrogenów, jak i enzymy biorące udział w przemianie estrogenów i androgenów – aromataza, reduktaza i dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa [4], zmniejszenie stężenia estrogenów po okresie menopauzy doprowadza do zmniejszenia liczby włókien kolagenowych i zawartości kwasu hialuronowego mającego zdolność wiązania wody, obniża się także aktywność gruczołów łojowych i potowych [32]. W wyniku tych przemian dochodzi do nasilania się zmian zanikowych skóry, ścieńczenia, wysuszenia i utraty jej elastyczności. Dodatkowo obserwuje się

zmiany w zakresie przydatków skóry – utratę włosów, zwłaszcza na głowie, oraz zwiększenie ich ilości w okolicy twarzy [33]. Występują również zmiany zabarwienia skóry zarówno w postaci przebarwień, jak i bielactwa, co może być wynikiem zmienionej funkcji komórek melanotropowych i zmniejszenia poziomu estrogenów [34].

W okresie okołomenopauzalnym obserwuje się ponadto przyspieszoną utratę masy kostnej, będącą wynikiem związanego z niedoborem estrogenów hamowania aktywności osteoblastów, wtórnie zmniejszonej syntezy 1,25-dihydroksycholekalcyferolu oraz upośledzenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego [35]. Istotną rolę odgrywa tu również zmniejszenie syntezy i wydzielania zależnego od estrogenów i mającego działanie kościotwórcze insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który jest odpowiedzialny m.in. za wzrost syntezy kolagenu oraz macierzy w kościach, a także zwiększenie aktywności i liczby osteoblastów [36].

Należy podkreślić, że równie istotną rolę w rozwoju osteoporozy wieku pomenopauzalnego odgrywa nieprawidłowa dieta, o niskiej zawartości wapnia i fosforu, będąca wynikiem złych nawyków żywieniowych, stosowanie używek – palenie tytoniu czy spożywanie alkoholu oraz brak ruchu i wysiłku fizycznego [37, 38]. Na rozwój osteoporozy może mieć również wpływ współwystępowanie innych schorzeń, takich jak nadczynność przytarczyc, tarczycy, kory nadnerczy, cukrzycy oraz stanów, w przebiegu których dochodzi do zaburzeń wchłaniania wapnia, jak np. przewlekłych chorób wątroby czy niewydolności nerek [39].

Zaburzenia metaboliczne okresu menopauzy

Długotrwała hipoestrogenemia jest również jednym z istotnych czynników odpowiedzialnych za rozwój miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych oraz nasilenie insulinooporności, wzrost częstości nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolizmu glukozy [1–5].

W badaniach populacyjnych dowiedziono, że ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u kobiet w okresie rozrodczym jest istotnie niższe niż u mężczyzn w analogicznym wieku [40], objawowa choroba niedokrwiennej serca u kobiet występuje ok. 10 lat później, a zawał serca nawet 20 lat później niż u mężczyzn [41]. Zależność ta jest tłumaczona ochronnym wpływem estrogenów u kobiet przed menopauzą, wywierających działanie antyaterogenne, m.in. poprzez korzystną modyfikację profilu lipidowego, w tym podwyższenie poziomu frakcji ochronnej cholesterolu – lipoprotein o dużej gęstości (ang. *high density lipoprotein* – HDL) [4, 42].

U kobiet po okresie menopauzy obserwuje się przyrost masy ciała, charakteryzujący się niekorzystną redystrybucją tkanki tłuszczowej, ze zwiększeniem ilości tłuszczu wisceralnego oraz zmniejszeniem tzw. beztłuszczowej masy ciała [43]. Etiologia otyłości kobiet w okresie menopauzy jest złożona i może wynikać za-

również ze spowolnienia tempa podstawowej przemiany materii, kontynuacji utrwalonych nawyków żywieniowych, stosowania wysokokalorycznej diety, jak i braku aktywności fizycznej [44]. W etiologii otyłości wieku okołomenopauzalnego sugeruje się również rolę obniżonego w tym wieku stężenia hormonu wzrostu, leptyny, galaniny, greliny oraz neuropeptydu Y [45, 46].

Otyłość trzewna sprzyja uwalnianiu dużej ilości wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids* – FFA), które nasilają syntezę lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoprotein* – VLDL) w wątrobie. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych odpowiada za hamowanie wychwytu glukozy przez komórki docelowe, hiperinsulinemię i w konsekwencji wystąpienie insulinooporności. Wykazano, że za wystąpienie insulinooporności u kobiet w okresie pomenopauzalnym odpowiada zarówno zmniejszenie stężenia estrogenów, jak i wzrost stężenia hormonów androgennych, sprzyja jej również obserwowane zmniejszanie, wraz z wiekiem, liczby receptorów dla insuliny [47]. Insulinooporność i hiperinsulinemia poprzez wzmożenie syntezy VLDL w wątrobie doprowadzają do wystąpienia hiperlipidemii charakteryzującej się proaterogennym profilem lipidowym, ze wzrostem stężenia cholesterolu frakcji LDL i zmniejszeniem stężenia ochronnej frakcji cholesterolu HDL. Sugeruje się, że dyslipidemia u kobiet po okresie menopauzy może być wynikiem upośledzenia aktywności lipazy lipoproteinowej [48].

Obniżenie stężenia estrogenów u kobiet w okresie menopauzy jest związane ze zwiększeniem ilości tkanki łącznej w naczyniach, nasileniem sztywności ścian naczyń oraz wzrostem tendencji skurczowej naczyń wynikającym z upośledzenia uwalniania tlenu azotu oraz braku naczyniorozszerzającego wpływu estrogenów, związanego z blokowaniem kanałów wapniowych *endothelium* [49, 50]. Pośrednim wykładnikiem tych zjawisk jest częstsze występowanie u kobiet w okresie menopauzy schorzeń, u podłoża których leży skurcz naczyń, jak np. migren oraz choroby niedokrwiennej serca [23, 24]. Dodatkowym czynnikiem sprzyjającym powstaniu tych schorzeń jest obserwowana w okresie menopauzy tendencja prozakrzepowa, wynikająca z upośledzenia hamującego wpływu estrogenów na agregację krwinek płytkowych w mechanizmie hamowania powstawania tromboksanu i stymulacji biosyntezy prostacyklin [51]. Do niekorzystnych zmian w układzie krzepnięcia występujących u kobiet w wieku okołomenopauzalnym zalicza się ponadto wzrost stężenia:

- czynnika VII,
- fibrynogenu,
- inhibitorów krzepnięcia (białko C i S),
- antytrombiny III,
- plazminogenu,
- PAI-1,
- Lp(a) mającej udowodniony wpływ w procesie aterosklerozy [18, 52].

Ponadto wśród możliwych przyczyn aterosklerozy u kobiet w okresie menopauzy wymienia się również niedobór siarczanu dehydroepiandrosteronu [53, 54].

Etiologia nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie menopauzy jest złożona, lecz istotną rolę odgrywa hiperinsulinemia, która poprzez nasilenie reabsorpcji zwrotnej sodu w nerkach doprowadza do stymulacji współczulnego układu nerwowego, a następnie przerostu mięśniówki gładkiej naczyń i wzrostu reninowej aktywności osocza [55]. Nadciśnienie tętnicze, obok palenia papierosów i zaburzeń gospodarki lipidowej, stanowi najważniejszy czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Sprzyja ono bowiem, wraz z hiperlipidemią i obserwowaną w okresie menopauzy tendencją prozakrzepową, uszkodzeniu błony wewnętrznej tętnic, co doprowadza do przenikania LDL przez ścianę naczyń i powstawania blaszek miażdżycowych. Nasilenie tych procesów u kobiet w okresie menopauzy doprowadza do szybkiej progresji miażdżycy i w konsekwencji istotnego wzrostu zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, które osiągają lub nawet przewyższają wartości charakterystyczne dla mężczyzn w tym samym wieku – Staessen i wsp. zaobserwowali 4-krotny wzrost częstości nadciśnienia u kobiet w okresie pomenopauzalnym [55].

Ostatnio dowiedziono, że grupą szczególnego ryzyka sercowo-naczyniowego wśród kobiet w okresie menopauzy są pacjentki wykazujące cechy zespołu policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS). Shaw i wsp. wykazali, że kobiety te charakteryzuje, oprócz otyłości i zaburzeń metabolizmu glukozy, istotnie częstsze występowanie wielonaczyniowej choroby wieńcowej oraz istotnie krótszy okres przeżycia bez incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu z kobietami bez PCOS [56].

Konsekwencją zaburzeń hormonalnych doprowadzających do wystąpienia otyłości i insulinooporności u kobiet w okresie menopauzy jest istotnie większa częstość zaburzeń metabolizmu glukozy. W badaniach Nadel i wsp. w populacji 2081 kobiet w wieku 45–65 lat oceniano poszczególne składowe zespoły metabolicznego. Otyłość występowała u 39% kobiet ze wsi oraz 21% kobiet z miasta; u 7% kobiet stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy, a cukrzycę u 4,6% kobiet [2].

Cukrzyca jest najczęstszym przewlekłym schorzeniem w krajach rozwiniętych. Jej występowanie u kobiet w Ameryce Północnej oraz w Europie szacuje się na 7–8%, a na całym świecie schorzenie to dotyczy ok. 100 mln kobiet. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że liczba pacjentów z cukrzycą wzrośnie nawet do 300 mln w ciągu następnych 25 lat [57]. Większość przypadków (ok. 90%) stanowi cukrzyca typu 2, która w równym stopniu występuje u obu płci i pojawia się najczęściej u otyłych osób powyżej 40. roku życia.

Szczególnie duże ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u kobiet występuje w okresie menopauzy ze względu

Tab. II. Główne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [67]

Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego	
niemodyfikowalne	modyfikowalne
wiek płeć męska dziedziczenie	nadciśnienie tętnicze zaburzenia lipidowe otyłość nietolerancja glukozy lub cukrzyca palenie papierosów nieaktywny tryb życia

na niekorzystne zmiany metaboliczne – hiperinsulinemię i insulinooporność, związane z obniżeniem stężenia estrogenów. W badaniach amerykańskich dowiedziono, że u kobiet w wieku 55–64 lat zapadalność na cukrzycę typu 2 była 2-krotnie większa niż u mężczyzn w tym samym wieku [58]. Dodatkowo cukrzyca stanowi istotny i niezależny czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca; wg Harrisa i wsp. na cukrzycę typu 2 choruje ok. 5% kobiet w okresie okołomenopauzalnym, a jej obecność zwiększa ryzyko choroby niedokrwiennej serca 4-krotnie [57, 58].

U kobiet w okresie menopauzy obserwuje się częste współwystępowanie schorzeń wchodzących w skład zespołu metabolicznego – cukrzycy lub zaburzeń metabolizmu glukozy, nadciśnienia tętniczego, niekorzystnego profilu lipidowego, a także innych czynników mających udowodniony wpływ proaterogeny: wzrostu stężenia Lp(a), nasilenia oksydacji cholesterolu frakcji LDL i powstania tzw. małych gęstych LDL [59].

Należy podkreślić, że w najnowszych badaniach wykazano, iż menopauza jest, obok wskaźnika masy ciała (BMI), poziomu trójglicerydów, poziomu cholesterolu frakcji LDL, niezależnym czynnikiem ryzyka wzrostu glikemii na czczo, nawet u kobiet bez cukrzycy [60, 61].

W większości przypadków u pacjentek z zespołem metabolicznym w przebiegu menopauzy wartości glikemii są jednak prawidłowe, co tłumaczy się kompensacją istniejącej insulinooporności przez hiperinsulinemię [21].

Nieco odmiennym zagadnieniem jest menopauza u kobiet z cukrzycą typu 1, ze względu na odmienny czas wystąpienia. Na podstawie badań populacyjnych stwierdzono bowiem, że menopauza u kobiet z cukrzycą typu 1 pojawia się istotnie wcześniej – o ok. 7–9 lat – w porównaniu z pacjentkami z cukrzycą typu 2 czy kobietami zdrowymi, lecz mechanizmy tego zjawiska nie są dokładnie poznane [62].

Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u kobiet w okresie menopauzalnym

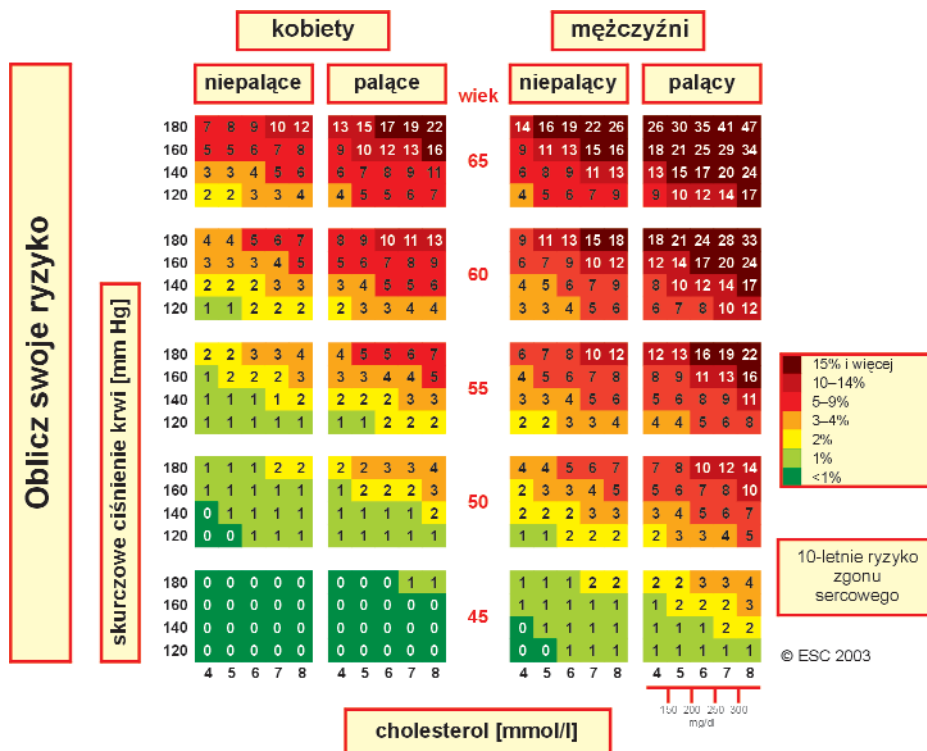
W licznych badaniach populacyjnych wykazano wzrost częstości występowania chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet po menopauzie. Stwierdzono, że

nadciśnienie tętnicze dotyczy ponad 80% kobiet powyżej 60. roku życia [63], a wzrost ciśnienia skurczowego o 20 mm Hg w grupie wiekowej 40–69 lat wiąże się z 2-krotnym zwiększeniem ryzyka zgonu z powodu udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i przyczyn sercowo-naczyniowych [64]. Choroba niedokrwienności serca jest przyczyną 23% zgonów u kobiet i 21% zgonów u mężczyzn; w grupie kobiet podobnie częstszą przyczyną zgonów jest udar mózgu (18 vs 11% u mężczyzn) oraz pozostałe schorzenia sercowo-naczyniowe (15 vs 11% u mężczyzn) [64, 65].

Powyższe doniesienia stały się podstawą do opracowania przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*) wspólnie z Międzynarodowym Towarzystwem Menopauzy (*International Menopause Society*) zaleceń dotyczących zwalczania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u kobiet w okresie menopauzy [66]. W wytycznych wykorzystano stosowane od 2003 r. zalecenia Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczące profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego [67]. Zgodnie z tymi zaleceniami, podstawą leczenia jest korzystny wpływ na tzw. modyfikowalne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, do których zalicza się, oprócz palenia papierosów i nieaktywnego trybu życia, elementy składowe zespołu metabolicznego – nadciśnienie tętnicze, otyłość, zaburzenia lipidowe i nietolerancję glukozy lub cukrzycę (tab. II). Dlatego też pacjentkom w okresie menopauzy zaleca się regularną kontrolę ciśnienia tętniczego, ocenę występowania otyłości brzusznej, zaburzeń lipidowych i glikemii oraz palenia tytoniu i spożycia alkoholu. Istotne znaczenie ma również wywiad dotyczący rodzinnego obciążenia chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz występowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy w czasie ciąży [66].

W celu ilościowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego zaleca się korzystanie z karty ryzyka SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) [68]. Po uwzględnieniu płci, wieku, ciśnienia tętniczego skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego oraz palenia tytoniu pozwala ona ocenić 10-letnie ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego zakończonego zgonem. Należy podkreślić, że ze względu na opóźnienie występowania incydentów sercowo-naczyniowych u kobiet po menopauzie w stosunku do mężczyzn, ocena ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet w okresie okołomenopauzalnym może być zaniżona [66]. Chociaż skala ta nie uwzględnia cukrzycy, wg zaleceń obecność tego schorzenia kwalifikuje pacjenta do grupy dużego ryzyka sercowo-naczyniowego i przestrzegania zaleceń dotyczących profilaktyki wtórnej choroby niedokrwiennej serca.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu całkowitego (ang. *total cholesterol* – TC) i frakcji LDL-cholesterolu (ang. *low-density lipoprotein* – LDL) są uzależnione od oszacowanego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego. W grupie pacjentów obciążonych



Ryc. 1. Karta ryzyka SCORE: 10-letnie ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego zakończzonego zgonem na obszarach Europy o dużym ryzyku chorób sercowo-naczyniowego (Polska), w zależności od płci, wieku, ciśnienia tętniczego skurczowego, stężenia cholesterolu całkowitego i palenia tytoniu [68]

dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z chorobą niedokrwinną serca, miażdżycą tętnic kończyn dolnych i chorobą naczyń mózgowych oraz u chorych z cukrzycą należy dążyć do uzyskania zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego <4,5 mmol/l (<175 mg/dl) oraz cholesterolu frakcji LDL <2,6 mmol/l (<100 mg/dl), a także uzyskać obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości <140/90 mm Hg (u chorych na cukrzycę nawet <130/80 mm Hg). U pozostałych pacjentów z grupy dużego ryzyka, ale bez objawów choroby niedokrwiennej serca, celem jest uzyskanie zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego <5,0 mmol/l (<190 mg/dl) oraz cholesterolu frakcji LDL <3,0 mmol/l (<115 mg/dl), przy czym jeśli ryzyko utrzymuje się przez rok, należy przyjąć mniejsze docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL – <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) – oraz uzyskać obniżenie ciśnienia tętniczego do <140/90 mm Hg. U wszystkich pacjentów z nadwagą lub otyłością należy dążyć do redukcji masy ciała o przynajmniej 10% [66–68]. W celu osiągnięcia tych zaleceń u większości pacjentów niezbędna jest zwykle nie tylko zmiana stylu życia, diety, aktywności fizycznej, ale również zastosowanie leczenia farmakologicznego.

Podsumowanie

Upośledzenie pozareprodukcyjnego wpływu hormonów płciowych obserwowane u kobiet w okresie około-

menopauzalnym jest przyczyną wystąpienia nie tylko zespołu klimakterycznego, objawów ze strony układu moczowo-płciowego czy osteoporozy, ale doprowadza również do istotnych, niekorzystnych przemian metabolicznych dotyczących m.in. gospodarki węglowodanowej, lipidowej oraz układu krzepnięcia i fibrylizy. Wynikiem tych procesów jest obserwowany u kobiet w okresie menopauzy wzrost częstości występowania otyłości trzewnej i insulinooporności, która sprzyja pogłębianiu hiperinsulinemii, rozwojowi nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca i zaburzeń metabolizmu glukozy.

U pacjentek w okresie menopauzy należy zatem nie tylko oceniać dolegliwości zespołu klimakterycznego, lecz również aktywnie poszukiwać czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Szczególną rolę w ich redukcji odgrywa edukacja dotycząca prozdrowotnego trybu życia oraz stosowanie prewencji pierwotnej choroby niedokrwiennej serca poprzez modyfikację czynników jej ryzyka – dążenie do normalizacji wskaźnika masy ciała, parametrów lipidowych, kontroli ciśnienia tętniczego i glikemii. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego oraz stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL są uzależnione od oszacowanego ryzyka i niższe u pacjentek obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i chorych z cukrzycą. W celu ich uzyskania w większości przypadków niezbędne jest leczenie farmakologiczne.

Rozpoznawanie i leczenie zaburzeń metabolicznych będących wynikiem obniżenia stężenia estrogenów w kobiet w okresie menopauzy może mieć istotne znaczenie w zmniejszeniu śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentek.

Piśmiennictwo

- World Health Organization Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ. Technical Report Series, Geneva 1996; 866: 1-107.
- Nadel I, Cypryk K, Pertyński T i wsp. Występowanie schorzeń zespołu metabolicznego u kobiet w wieku pomenopauzalnym w regionie łódzkim. *Pol Arch Med Wewn* 2002; 106: 823-8.
- Rachoń D, Drojewski T, Suchecka-Rachoń K, et al. Knowledge and use of hormone replacement therapy among Polish women: estimates from a representative study – HORTPOL 2002. *Maturitas* 2004; 47: 31-7.
- Baranowski W. Przemiany hormonalne wieku menopauzalnego. W: Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Pertyński T (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 1-10.
- Hale GE, Zhao X, Hughes CL, et al. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3060-7.
- Creus S, Pellizzari E, Cigorruga SB, Campo S. FSH isoforms: bio and immuno-activities in post-menopausal and normal menstruating women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 181-9.
- Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005; 12: 128-35.
- Gambera A, Scagliola P, Falsetti L, et al. Androgens, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and carrier proteins (SHBG, IGFBP-3) in postmenopause. *Menopause* 2004; 11: 159-66.
- Witek A. [Variants of alternatively spliced estrogen receptors] *Ginek Pol* 2003; 74: 246-51.
- Chen FP, Hsu T, Hu CH, et al. Expression of estrogen receptors alfa and beta mRNA and alkaline phosphatase in the differentiation of osteoblasts from elderly postmenopausal women: comparison with osteoblasts from osteosarcoma cell lines Taiwan *J Obstet Gynecol* 2006; 45: 307-12.
- Helguero LA, Faulds MH, Gustafsson JA, et al. Estrogen receptors alfa (ERalpha) and beta (ERbeta) differentially regulate proliferation and apoptosis of the normal murine mammary epithelial cell line HC11. *Oncogene* 2005; 24: 6605-16.
- Dieudonné MN, Sammarì A, Dos Santos E, et al. Sex steroids and leptin regulate 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase I and P450 aromatase expressions in human preadipocytes: Sex specificities. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99: 189-96.
- Geisler J, Haynes B, Ekse D, et al. Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 104: 27-34.
- Tsavachidou D, Liebman MN. Modeling and simulation of pathways in menopause. *J Am Med Inform Assoc* 2002; 9: 461-71.
- Pelletier G, Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol Histopathol* 2004; 19: 629-36.
- Im S, Lee ES, Kim W, Song J, et al. Expression of progesterone receptor in human keratinocytes. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 647-54.
- Sowers M, Derby C, Jannausch ML, et al. Insulin resistance, hemostatic factors, and hormone interactions in pre- and perimenopausal women: SWAN. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4904-10.
- Sztejnscznajd C, Silva ME, Nussbacher A, et al. Estrogen treatment improves arterial distensibility, fibrinolysis, and metabolic profile in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55: 953-9.
- Saucedo R, Basurto L, Zarate A, et al. Effect of estrogen therapy on insulin resistance and plasminogen activator inhibitor type 1 concentrations in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 61-4.
- Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1316-23.
- Goodrow GJ, L'Hommedieu GD, Gannon B, et al. Predictors of worsening insulin sensitivity in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 355-61.
- Bankowski BJ, Gallicchio LM, Whiteman MK, et al. The association between menopausal symptoms and quality of life in midlife women. *Fertil Steril* 2006; 86: 1006-8.
- Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, et al. Symptoms during the menopausal transition and early postmenopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 667-77.
- Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)* 2003; 12: 1027-36.
- van Vliet JA, Favier I, Helmerhorst FM, et al. Cluster headache in women: relation with menstruation, use of oral contraceptives, pregnancy, and menopause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 690-2.
- Warenik-Szymankiewicz A. Estrogens and aging in women. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 105 (supl.): 105-110.
- Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, et al. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectr* 2005; 10: 449-57.
- Ishunina TA, Fischer DF, Swaab DF. Estrogen receptor alpha and its splice variants in the hippocampus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1670-81.
- Gibbs RB. Oestrogen and the cholinergic hypothesis: implications for oestrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Novartis Found Symp* 2000; 230: 94-107.
- Solerte SB, Fioravanti M, Racchi M, et al. Menopause and estrogen deficiency as a risk factor in dementing illness: hypothesis on the biological basis. *Maturitas* 1999; 31: 95-101.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 2005; 50: 98-104.
- Stevenson S, Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 283-97.
- Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 1-7.
- Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555-68.
- Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 3: S2-8.
- Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E, et al. Serum insulin-like growth factor binding protein-1 levels and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1948-54.
- Napoli N, Thompson J, Civitelli R, et al. Effects of dietary calcium compared with calcium supplements on estrogen metabolism and bone mineral density. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1428-33.
- Jenkins MR, Denison AV. Smoking status as a predictor of hip fracture risk in postmenopausal women of northwest Texas. *Prev Chronic Dis* 2008; 5: A09.
- Weisinger JR, Bellorin-Font E. Postmenopausal osteoporosis in the dialysis patient. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 381-6.
- Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
- Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, et al. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
- Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, et al. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1997; 96: 2468-82.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-738.
- Church TS, Earnest CP, Skinner JS, et al. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 2081-91.
- Milewicz A, Bidzińska B, Mikulski E, et al. Influence of obesity and menopausal status on serum leptin, cholecystokinin, galanin and neuropeptide Y levels. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 196-203.
- Chu MC, Cosper P, Orio F, et al. 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.

47. Debing E, Peeters E, Duquet W, et al. Endogenous sex hormone levels in postmenopausal women undergoing carotid artery endarterectomy. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 687-93.
48. Murdoch SJ, Carr MC, Hokanson JE, et al. PLTP activity in premenopausal women. Relationship with lipoprotein lipase, HDL, LDL, body fat, and insulin resistance. *J Lipid Res* 2000; 41: 237-44.
49. Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM, et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6113-22.
50. Collins P, Rosano GM, Jiang C, et al. Cardiovascular protection by oestrogen – a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-5.
51. Sánchez-Muniz FJ, Oubiña P, Ródenas S, et al. Platelet aggregation, thromboxane production and thrombogenic ratio in postmenopausal women consuming high oleic acid-sunflower oil or palmolein. *Eur J Nutr* 2003; 42: 299-306.
52. Pripp U, Eriksson-Berg M, Orth-Gomér K, et al. Does body mass index, smoking, lipoprotein levels, surgically induced menopause, hormone replacement therapy, years since menopause, or age affect hemostasis in postmenopausal women? *Gend Med* 2005; 2: 88-95.
53. Milewicz T, Krzysiek J, Janczak-Saif A, et al. Leptin correlates with distribution of fatty tissue and plasma levels of insulin, testosterone and tumor necrosis factor alpha in perimenopausal women with increased testosterone level and central location of body fat. *Przegl Lek* 2006; 63: 640-4.
54. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1289-95.
55. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 427-33.
56. Shaw LJ, Merz CN, Azziz R, et al. Post-Menopausal Women with a History of Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for Worsening Cardiovascular Event-Free Survival: Results from the National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jan 8 [Epub ahead of print].
57. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
58. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-34.
59. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 61-5.
60. Lin KC, Tsai ST, Kuo SC, et al. Interrelationship between insulin resistance and menopause on the metabolic syndrome and its individual component among nondiabetic women in the kinmen study. *Am J Med Sci* 2007; 333: 208-14.
61. Goodrow GJ, L'Hommedieu GD, Gannon B, et al. Predictors of worsening insulin sensitivity in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 355-61.
62. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, et al. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study: Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001; 50: 1857-62.
63. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
64. Peterson S, Peto V, Rayner M, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2nd ed. British Heart Foundation, London 2005.
65. de Leciñana MA, Egido JA, Fernández C, et al. PIVE Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group: Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007; 68: 33-8.
66. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J* 2007; 28: 2028-40.
67. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1-S10.
68. Karta Rzyka SCORE. Dostępne na: Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia: <http://www.pfp.edu.pl/index.php?id=score2>, dn. 22.01.2008 godz. 8.00.