

Zespół metaboliczny u kobiet w okresie menopauzy

Metabolic syndrome in women in the menopausal period

Grzegorz Stachowiak, Agnieszka Zajac, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2009; 1: 6–10

Streszczenie

Zespół metaboliczny, choć jego istnienie jest przez niektórych negowane, jest szeroko rozpowszechniony w populacji kobiet menopauzalnych, będąc obecnie zarówno poważnym problemem zdrowotnym, jak i socjoekonomicznym. W pracy autorzy przedstawiają najnowsze dane dotyczące epidemiologii, diagnostyki i leczenia tego zespołu, koncentrując się w szczególności na wpływie, jaki na poszczególne jego elementy wywiera terapia hormonalna okresu menopauzy.

Słowa kluczowe: menopauza, zespół metaboliczny, otyłość, terapia hormonalna

Summary

Metabolic syndrome (MetS) – whose existence is sometimes denied – is prevalent within the menopausal population, and is now a serious sociological and economic problem. The authors present the newest data on the epidemiology, diagnostics and therapy of MetS, focusing on the strain placed by menopausal hormone therapy on its individual elements.

Key words: menopause, metabolic syndrome, obesity, hormone therapy

Zespół metaboliczny (zwany zespołem insulinooporności, a dawniej również zespołem polimetabolicznym, zespołem X lub zespołem Raevena, w Australii – CHAOS; *metabolic syndrome* – MetS) to zbiór wzajemnie powiązanych ze sobą czynników zwiększających istotnie ryzyko rozwoju miażdżycy i cukrzycy typu 2, co negatywnie wpływa na częstość powikłań naczyniowych. Zespół metaboliczny jest szeroko rozpowszechniony w populacji, a co gorsza – częstość jego występowania nadal wzrasta, generując poważne problemy zdrowotne. W Stanach Zjednoczonych MetS jest stwierdzany u 47 mln osób, czyli u 24% mężczyzn i 23% kobiet amerykańskich [1]. Dane polskie są jeszcze gorsze. Z przeprowadzonego w 2002 r. badania NATPOL PLUS wynika bowiem, że obowiązujące obecnie kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego spełnia w Polsce aż 26,2% społeczeństwa, czyli prawie 8 mln Polek i Polaków [2].

Patofizjologia MetS jest złożona i nie do końca poznana. Uważa się, że w rozwoju MetS ważną rolę odgrywają starzenie się, jak również czynniki środowiskowe

i genetyczne. Zasadnicze znaczenie ma tu tzw. nowoczesny, niezdrowy styl życia – w tym przede wszystkim mała aktywność ruchowa oraz nadmierna kaloryczność pożywienia [2]. Podłoże genetyczne MetS jest wyraźne – wykazano bowiem silny związek tego zespołu z pewnymi regionami szeregu chromosomów: 1, 2, 3, 6, 7, 10, 12, 14, 15 i 19. Do genów wpływających na rozwój MetS zalicza się geny wpływające na insulinooporność (kodujące PPAR- γ , CAPN10), geny metabolizmu lipidów (kodujące CDS36, 11- β -HSD), geny regulujące metabolizm wolnych kwasów tłuszczowych (kodujące adiponektynę, receptor β -adrenergiczny), geny otyłości monogenowej (geny leptyny) oraz geny związane ze stanem zapalnym (geny TNF- α , CRP) [3, 4]. Należy wspomnieć, że u pacjentek z MetS obserwuje się zwiększone stężenia markerów zapalnych, w tym białka C-reaktywnego, TNF- α , interleukiny 6 (IL-6) oraz fibrynogenu. Poza zapaleniem pewną rolę w genezie MetS przypisuje się również stresowi oksydacyjnemu (m.in. zwiększone stężenia kwasu moczowego wywołane fruktozą w pożywieniu) [5].

Adres do korespondencji:

dr med. **Grzegorz Stachowiak**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

W okresie rozrodczym pierwszą manifestacją zespołu metabolicznego u kobiet może być wystąpienie cukrzycy ciężarnych lub preeklampsji [6]. Natomiast w okresie menopauzy częstość występowania MetS wzrasta – wiek menopauzalny jest uważany zarówno za niezależny czynnik ryzyka zespołu metabolicznego, jak i każdego z jego poszczególnych elementów. Obliczono, że ryzyko MetS wzrasta do 14 lat po menopauzie, a następnie spada [7].

Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u kobiet

Do niedawna obowiązywały kryteria rozpoznania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1999 r. Choć są one obecnie nieaktualne, warto je przypomnieć. Według WHO MetS u kobiet rozpoznawano w przypadku, gdy stwierdzano insulinooporność i/lub występowanie cukrzycy, nieprawidłowej tolerancji glukozy lub hiperglikemii na czczo, współistniejące z co najmniej dwoma z pięciu powyższych odchyłeń, takich jak:

- nadciśnienie tętnicze $\geq 140/90$ mm Hg i/lub stosowanie leków hipotensyjnych;
- otyłość (BMI > 30 kg/m²; WHR $> 0,85$);
- mikroalbuminuria (wydalanie albumin z moczem > 20 μ g/min lub stosunek albuminuria/kreatyninuria ≥ 30 mg/g);
- stężenie triglicerydów > 150 mg/dl oraz
- stężenie HDL < 40 mg/dl.

Od 2005 r. obowiązują dwa równoległe funkcjonujące kryteria – *International Diabetes Federation* (IDF) oraz zmodyfikowane *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII).

Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u kobiet według *International Diabetes Federation*

Opierają się one przede wszystkim na występowaniu otyłości brzusznej (definiowanej jako obwód talii u kobiet ≥ 80 cm) współistniejącej z co najmniej dwoma z czterech poniższych odchyłeń:

- ciśnienie tętnicze $\geq 130/85$ mm Hg lub leczenie nadciśnienia tętniczego,
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub leczenie cukrzycy typu 2,
- triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub leczenie dyslipidemii,
- HDL < 50 mg/dl lub leczenie dyslipidemii.

Zmodyfikowane kryteria zespołu metabolicznego u kobiet wg *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*

Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie co najmniej trzech z poniższych nieprawidłowości:

- otyłości brzusznej określanej jako obwód talii ≥ 88 cm,
- glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub terapia hipoglikemizująca,

- ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 85 mm Hg lub terapia hipotensyjna u chorych na nadciśnienie tętnicze,
- triglicerydy ≥ 150 mg/dl lub terapia hipertriglicydemii,
- HDL < 50 mg/dl lub odpowiednia terapia.

Diagnostyka

W procesie diagnostycznym należy dążyć do wyłonienia z ogółu populacji kobiet z MetS i traktować je jako grupę zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, chorób metabolicznych, nowotworów (w tym estrogenozależnych) oraz niskiej jakości życia. Skrining diagnostyczny jest prosty. Powinien on obejmować:

- ocenę fenotypu,
- BMI,
- RR i EKG,
- oznaczenie glikemii, ewentualnie krzywej obciążenia glukozą,
- oznaczenie lipidogramu,
- badanie ginekologiczne,
- sonograficzną ocenę narządów płciowych.

Z punktu widzenia interdyscyplinarnej współpracy ginekologa i kardiodiabetologa niezwykle istotna jest również ocena zaawansowania miażdżycy i ryzyka zakrzepowo-zatorowego.

Leczenie zespołu metabolicznego

Zasadniczym elementem leczenia, w tym i prewencji, MetS jest modyfikacja trybu życia, do której zalicza się:

- zwiększenie aktywności fizycznej;
- zmianę diety – w tym obniżenie dobowej podaży cholesterolu, ograniczenie spożycia tłuszczów (w tym tłuszczów nasyconych) i węglowodanów (w tym cukrów prostych, które zastąpić należy produktami skrobiowymi), zwiększenie spożycia owoców i warzyw (w tym błonnika), zwiększenie spożycia ryb morskich (ze względu na kwasy tłuszczowe Ω -3);
- redukcję masy ciała (do BMI poniżej 25 kg/m²),
- rezygnację z nikotyny i alkoholu.

W wybranych sytuacjach klinicznych stosuje się ponadto terapię farmakologiczną insulinooporności (glitazony, pochodne sulfonilomocznika, metformina), otyłości (np. orlistat, sibutramina), dyslipidemii (statyny, kwas nikotynowy, fibraty) oraz nadciśnienia tętniczego.

Postępowanie terapeutyczne u kobiet menopauzalnych z zespołem metabolicznym to również stosowanie terapii hormonalnej (*menopausal hormone therapy* – MHT), która ma wpływ na gospodarkę węglowodanową, w tym na kluczowy element zespołu metabolicznego, jakim jest zjawisko insulinooporności.

Zastosowanie estrogenów w okresie menopauzy powoduje bowiem zmniejszenie tendencji do otyłości

trzewnej, insulinooporności, ryzyka cukrzycy insulinoniezależnej (*non-insulin-dependent diabetes mellitus* – NIDDM), wątrobowego klirensu insuliny [8, 9]. Kluczowym momentem jest tu właściwy dobór progestagenu – źle dobrany może bowiem znieść beneficjalny wpływ estrogenu na metabolizm węglowodanowy. I tak np. progestagenu o aktywności glukokortykoidowej powodują upośledzenie tolerancji glukozy, hiperinsulinemię oraz wzrost insulinooporności tkanek. Wniosek jest prosty – tych progestagenów (np. MPA, octan megestrolu) nie powinno się stosować u osób z MetS. Zalecane są natomiast progestagenu o zerowym (ewentualnie minimalnym) powinowactwie do receptora glukokortykoidowego – np. dydrogesteron, noretisteron, lewonorgestrel [10].

Traktując MHT jako formę leczenia przyczynowego MetS w okresie menopauzy, należy zawsze pamiętać o zwiększonym ryzyku zakrzepowo-zatorowym, które jest immanentną cechą nie tylko MHT, ale i samego MetS (np. rozwinięta angiopatia cukrzycowa to zwiększona możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych w trakcie MHT!). U otyłych kobiet z zespołem metabolicznym po menopauzie estradiol stosowany przezskórnie w dawce 50 µg nie zwiększa insulinooporności, co zaobserwowano, gdy w tej samej grupie kobiet estradiol był stosowany doustnie (w dawce 1 mg/dobę) [11]. Terapia hormonalna złożona z przezskórnego 17β-estradiolu i doustnego nomegestrolu zmniejsza insulinooporność u kobiet po menopauzie [12]. Ciekawostką może być wpływ używek na przebieg MetS, np. spożywanie kawy koreluje ze spadkiem insulinooporności u nieotyłych kobiet po menopauzie stosujących MHT [12].

Następstwa insulinooporności – wpływ MHT

Najważniejszymi następstwami insulinooporności są otyłość, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, nietolerancja glukozy, cukrzyca, zespół policystycznych jajników, miażdżyca oraz nowotwory estrogenozależne.

Otyłość

Według danych Kliniki Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP w Łodzi kobiety z nadwagą lub otyłe (BMI > 25 kg/m²) stanowią 2/3 populacji, co daje liczbę ponad 4 mln kobiet w Polsce. Otyłość, szczególnie typu brzuszno, jest powiązana z szeregiem czynników ryzyka hemostatycznego, w tym z insulinoopornością i hiperinsulinemią, IGT lub cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami fibrylizacji, dyslipidemią, wzrostem zapadalności na chorobę niedokrwienną serca (*ischaemic heart disease* – IHD) oraz wzrostem obwodowej konwersji androgenów do estronu → wzrost ryzyka nowotworów estrogenozależnych. Jest ona uważana za czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych zarówno w układzie tętniczym, jak i żylnym. Komórki tkan-

ki tłuszczowej wewnątrzbrzuszej produkują szereg substancji wpływających na reakcje zapalne, insulinooporność oraz ryzyko chorób układu krążenia. Należą do nich adipocytokiny, wśród których wyróżnia się m.in. leptynę, adiponektynę, rezystynę i grelinę. Kobiety pomenopauzalne charakteryzują się zwiększonymi stężeniami leptyny i rezystyny oraz zmniejszonymi stężeniami adiponektyny i greliny (warto dodać, że wysoka leptyna łącznie z niską adiponektyną wykazują dodatnią korelację z markerami insulinooporności). Zastosowanie doustnej estrogenoterapii w grupie kobiet pomenopauzalnych z zespołem metabolicznym powoduje zwiększenie stężenia leptyny i rezystyny oraz zmniejszenie stężenia greliny. W przypadku przezskórnej estrogenoterapii dochodzi natomiast do zwiększenia stężenia adiponektyny i zmniejszenia stężenia greliny, co świadczy o jej korzystniejszym (niż doustnej MHT) wpływie na parametry zespołu metabolicznego kobiet po menopauzie [11]. Wiadomo, że u kobiet po menopauzie estrogeny endogenne powstają głównie w wyniku procesu aromatyzacji pozagruzołowej (androstendion → estron), którego miejscem jest w przypadku osób otyłych głównie tkanka tłuszczowa [13].

Nadciśnienie tętnicze

Według danych z ICZMP częstość nadciśnienia tętniczego w okresie menopauzy wynosi 31%. Jest to metaboliczny czynnik ryzyka zakrzepicy tętniczej. Doustna MHT powoduje wzrost stężenia angiotensynogenu i aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Przezskórna MHT natomiast, przy braku wpływu na RAAS i własnym dylatacyjnym działaniu na naczynia, obniża ciśnienie tętnicze [14]. Potwierdza to analiza Muecka i wsp. dotycząca wpływu MHT na ciśnienie tętnicze kobiet – ciśnienie obniżyło się w czasie przezskórnej MHT w 11 na 13 badań, podczas gdy przy stosowaniu doustnej MHT obniżenie ciśnienia uzyskano tylko w 4 na 11 przeprowadzonych badań [15]. Świadczy to o tym, że dla kobiet menopauzalnych z podwyższonym ciśnieniem tętniczym przezskórna MHT może być optymalną opcją leczenia hormonalnego. Na parametry ciśnienia tętniczego wpływa także składowa progestagenna. Progestagenu o aktywności mineralokortykoidowej niekorzystnie wpływają na nadciśnienie. Korzystna jest natomiast ich aktywność antymineralokortykoidowa, jaką ma np. drospirenon, który może być traktowany jako lek z wyboru w przypadku konieczności zastosowania MHT u kobiet z nadciśnieniem tętniczym [16].

Nietolerancja glukozy, cukrzyca

Według danych ICZMP częstość występowania nietolerancji glukozy i cukrzycy u kobiet w wieku 45–65 lat wynosi odpowiednio 8 i 4,8%. Uważa się, że MHT stosowana po menopauzie jest efektywnym środkiem zapobiegania cukrzycy insulinoniezależnej (*diabetes mellitus II*

– DM-II). W badaniach HERS i WHI, gdzie stosowano doustne skoniugowane estrogeny końskie, zaobserwowano odpowiednio 35- i 21-procentową redukcję częstości występowania DM-II [7, 17]. Także stosowanie przezskórno estradiolu u zdrowych, nieotyłych kobiet po menopauzie spowodowało znaczącą redukcję (o 60%) częstości tego typu cukrzycy. Ostatnie doniesienia mówią wyraźnie o możliwej roli pomenopauzalnego deficytu estrogenów w procesie diabetogenezy [18]. Zarówno doustna, jak i przezskórna estrogenoterapia zmniejszają insulinooporność poprzez supresję produkcji glukozy w wątrobie. Tłumaczyć to może redukcję częstości DM-II w trakcie MHT [19].

Dyslipidemie

Według danych własnych (ICZMP) 72% kobiet menopauzalnych ma zwiększone stężenie cholesterolu, a 15% zwiększone stężenie triglicerydów. Pojawiające się po menopauzie zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, z towarzyszącym zwiększeniem stężeń LDL, VLDL i triglicerydów oraz zmniejszeniem HDL wynika z braku regulującego wpływu estrogenów na syntezę białkowej składowej lipoprotein, gęstość i aktywność receptorów lipidowych oraz enzymatyczny rozkład lipoprotein. Zwiększone stężenie cholesterolu, TG, i/lub Lp(a) to metaboliczne czynniki ryzyka zakrzepicy tętniczej. Doustna MHT powoduje zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i Lp(a), zwiększenie stężenia HDL (zwłaszcza HDL₂) i TG. Przezskórna MHT ma słabszy wpływ na lipidogram, natomiast w przeciwieństwie do drogi doustnej, zmniejsza stężenia TG [20]. Progestageny o aktywności androgennej niekorzystnie wpływają na profil lipidowy [10].

Miażdżyca

W okresie menopauzy następuje wzrost częstości chorób układu krążenia, których podstawą jest rozwój zmian aterosennych w tętnicach – dochodzi np. do trzykrotnego wzrostu częstości zawału serca niezależnie od wieku [21]. Terapia hormonalna w chorobach serca wpływa na równowagę prostacyklina/tromboksan, zapobiega gromadzeniu się cholesterolu i utlenionych cząsteczek LDL w ścianie naczyń tętniczych (efekt antyoksydacyjny), pobudza syntazę NO w komórkach śródbłonna [22]. Przezskórna MHT korzystniej niż doustna wpływa na czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy – powoduje spadek aktywności czynnika VII krzepnięcia, większy wzrost poziomów NO, nie wpływa na stężenie białka C-reaktywnego. Rozwinięta miażdżyca to zwiększone ryzyko zakrzepowo-zatorowe podczas MHT [23]. Jednak z wyników dużych badań HERS i WHI (odpowiednio z lat 1998 i 2002) wynikało coś innego – MHT jest nieskuteczna we wtórnej prewencji choroby niedokrwiennej serca, nie jest też zalecana jako prewencja pierwotna tej choroby, ponieważ zwiększa częstość epizodów sercowo-naczy-

niowych. Jednakże z dokładnej analizy przeprowadzonej przez Grodstein, która brała udział w *Nurses Health Study* (NHS), wynika, że zarówno w badaniu NHS, jak i WHI, w przypadku, gdy MHT rozpoczynano w grupie kobiet młodszych (w NHS do 4 lat po menopauzie, w badaniu WHI do 10 lat po menopauzie – stosunkowo nieliczna grupa), ryzyko zawału serca nie zwiększało się, lecz odwrotnie – w NHS było o 34% mniejsze, a w badaniu WHI uległo redukcji o 11% (trzeba podkreślić, że w obu badaniach MHT w grupie kobiet starszych niekorzystnie podwyższała ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych) [24]. O tym, że MHT może korzystnie wpływać na krążenie, gdy zostanie włączona odpowiednio wcześniej, zanim dojdzie do rozwoju zmian miażdżycowych, świadczy powtórna analiza wyników badania WHI z 2007 r., dzięki której stwierdzono, że kobiety, które rozpoczynały stosowanie MHT w terminie bliskim menopauzy, miały tendencję do mniejszego ryzyka IHD w porównaniu ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia tej choroby u kobiet z MHT będących dawno po menopauzie (podobny trend obserwowano dla całkowitej śmiertelności z powodu IHD) [25].

Zespół policystycznych jajników

Zespół metaboliczny jest częstszy u kobiet z zespołem policystycznych jajników (*polycystic ovary syndrome* – PCOS) [6]. Na PCOS składają się *oligomenorrhoea* w wywiadzie, hirsutyzm, otyłość, insulinooporność, hiperinsulinemia, hiperandrogenizm. Insulinooporność i PCOS być może są związane ze sobą wspólną patogenezą. W PCOS wykryto, iż fosforylacja seryny, kluczowego enzymu syntezy androgenów nadnerczowych i jajnikowych – P450c17, zwiększa aktywność 17,20-liazy. Fosforylacja seryny 17 β -hydroksysteroidowej dehydrogenazy zwiększa jej aktywność w produkcji steroidów [26]. Częstość występowania hiperinsulinemii u kobiet z PCOS to 49–59% (z tego 70% kobiet otyłych i 30% z prawidłową masą ciała) [27, 28]. Insulinooporność występuje głównie u kobiet bez owulacji. Kobiety z prawidłową owulacją, a jedynie ultrasonograficznym obrazem PCOS, charakteryzują się prawidłową insulinoopornością [29]. Konsekwencjami PCOS są niepłodność, rzadkie miesiączki lub ich brak, wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium, chorobę niedokrwinną serca (*ischaemic heart disease* – IHD), cukrzycę typu 2. Brak jest obecnie danych dotyczących celowości stosowania MHT u kobiet, u których w okresie premenopauzy rozpoznano PCOS, wiadomo jednak np., że doustna MHT (podobnie jak dwuskładnikowa tabletkowa antykoncepcyjna) może powodować zmniejszenie stężenia androgenów poprzez zwiększenie stężenia SHBG [30].

Nowotwory

Zespół metaboliczny u kobiet po 40. roku życia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wielu nowotworów,

w tym raka okrężnicy, trzustki, wątroby, pęcherzyka żółciowego, dróg żółciowych oraz nowotworów estrogenozależnych – raka sutka i endometrium [31]. Wpływ stosowania MHT na ryzyko ww. nowotworów jest złożony, np. redukcja ryzyka raka okrężnicy oraz wzrost ryzyka raka pęcherzyka żółciowego (brak jest danych łączących MHT z rakiem trzustki, wątroby oraz dróg żółciowych) [32]. Złożona estrogenowo-progestagenowa MHT w różnorodny sposób wpływa także na nowotwory estrogenozależne, podnosząc w sutku ryzyko tego nowotworu, a w obrębie błony śluzowej trzonu macicy redukując ryzyko *Carcinoma endometrii* (odwrotna sytuacja – spadek ryzyka raka sutka i wzrost ryzyka raka endometrium – występuje w przypadku stosowania samych estrogenów) [33–36].

Podsumowanie

Choć poza PCOS, nowotworami estrogenozależnymi i otyłością pozostałe pochodne insulinooporności – nadciśnienie tętnicze, dyslipidemie, nietolerancja glukozy, cukrzyca, hiperurykemia i miażdżyca – to domena przede wszystkim internistów, również one winny być podstawą do współpracy interdyscyplinarnej pomiędzy ginekologiem a kardiologiem. Kobiety z zespołem metabolicznym wymagają bowiem kompleksowej opieki medycznej obejmującej współpracę oraz regularne wizyty u obydwu specjalistów.

Piśmiennictwo

- Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 696-704.
- Zdrojewski T, Bandosz P, Szpakowski P i wsp. Rozpowszechnienie głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce. Wyniki badania NATPOL PLUS. *Kardiol Pol* 2004; 61 (supl. IV): IV1-IV26.
- Song Q, Wang SS, Zafari AM. Genetics of the metabolic syndrome. *Hosp Physician* 2006; 42: 51-61.
- Sookoian S, Pirola CJ. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 37-47.
- Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625-31.
- Kaaja RJ. Predictors and risk factors of pre-eclampsia. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 421-9.
- Cho GJ, Lee JH, Park HT, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause* 2008; 15: 524-9.
- Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-87.
- Suzuki M, Ikebuchi M, Shinozaki K, et al. Mechanism and clinical implication of insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1996; 45 (suppl 3): 52-4.
- Pertyński T, Stachowiak G. Czym się kierować przy doborze progestagenu do terapii hormonalnej wieku menopauzalnego? *Przegl Menopauz* 2008; 3: 132-7.
- Lobo RA. Metabolic syndrome, adipocytokines and estrogen therapy. *Climacteric* 2005; 8 (supl. 2): 46.
- Catalano D, Trovato GM, Spadaro D, et al. Insulin resistance in postmenopausal women: concurrent effects of hormone replacement therapy and coffee. *Climacteric* 2008; 11: 373-82.
- Fournet N, Judd H. Menopause overview. In: *Reproductive medicine and surgery*. St. Louis 1995; 961-81.
- Modena MG, Molinari R, Muia N Jr, et al. Double-blind randomized placebo controlled study of transdermal estrogen replacement therapy on hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1000-8.
- Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203.
- Pertyński T, Stachowiak G. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w okresie menopauzy. *Prz Menopauz* 2008; 36: 96-101.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.
- Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004; 27: 645-9.
- O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1783-8.
- Kornacewicz-Jach Z. Choroby serca i naczyń w wieku menopauzalnym. W: *Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego*. Pertyński T (red.). Urban & Partner, Wrocław 2004; 23-39.
- American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2003 Update*. Dallas, TX: American Heart Association 2002.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemostasis* 2001; 85: 619-25.
- Stachowiak G, Faflik U, Stetkiewicz T, Pertyński T. Choroby układu krążenia u kobiet – wpływ okresu menopauzy. *Prz Menopauz* 2006; 28: 382-7.
- Grodstein F, Manson JE, Stanfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Lachmt)* 2006; 15: 35-44.
- Rossouw JE, Prentice RL, Mason JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-77.
- Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 123-128.
- Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10: 31-26.
- Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, et al. Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist. *Hum Reprod* 1990; 5: 143-9.
- Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 191-9.
- Rohr UD. The impact of testosterone imbalance on depression and women's health. *Maturitas* 2002; 41 (supl 1): S25-46.
- Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome et cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; 44: 293-7.
- Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23: 87-107.
- Collins J, Schlesselman J. Hormone replacement therapy and endometrial cancer. In: *Treatment of postmenopausal women*. Lobo R (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1999.
- Weiderpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestin. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1131-7.
- Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- Beral V and Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.