

МЕТАБОЛИТНИ ПРОМЕНИ ПРИ МЕНОПАУЗА

Д. Гавраилова, А. Димитрова и Д. Хаджиделева

Факултет "Обществено здраве", Медицински университет – София

METABOLIC CHANGES DURING MENOPAUSE

D. Gavrailova, A. Dimitrova and D. Hadgideleva

Faculty of Public Health, Medical University – Sofia

Резюме. Менопаузата е период на ускорено физическо и невроендокринно стареене при жените. В отговор на променената хормонална среда и особено на резкия спад на естрогените, характеризиращ менопаузата, се развиват редица неблагоприятни промени в метаболизма, което води до покачване на риска от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ).

Ключови думи: менопауза, метаболитен синдром, сърдечно-съдови заболявания

Адрес за кореспонденция: Д-р Даниела Гавраилова, Факултет „Обществено здраве“, МУ, ул. „Бяло море“ 8, 1527 София, тел.: 02 9432-219, e-mail: ditcheli@abv.bg

Summary. Menopause represents a period of accelerated physical, physiological, and neuroendocrine aging in women. The constellation of adverse changes that occurs in response to the altered hormonal environment characterizing menopause, especially the sharp decline in estrogens that marks this transition, results in a dramatic rise in the risk of cardiovascular disease (CVD).

Key words: menopause, metabolic syndrome, cardiovascular disease

Address for correspondence: Daniela Gavrailova, MD, Medical University – Sofia, Faculty of Public Health, 8 Byalo more St., Bg – 1527 Sofia, tel.: + 359 2 9432-219, e-mail: ditcheli@abv.bg

Във връзка с увеличената продължителност на живота през последните години се отбелязва значително нарастване на интереса към проблемите на менопаузалния период. Като се има предвид, че климактериумът заема 1/3 от живота на жената, става очевидна медицинската и социалната значимост на проблема. С увеличаването на продължителността на живота особено медико-социално значение придобиват аспектите, определящи качеството на живот на жените в тази възраст.

Времето за началото на менопаузата е генетично програмирано, но редица фактори на външната среда (тютюнопушене, лоши условия на живот, хронични заболявания и др.) могат да повлияят неблагоприятно и да причинят ранно начало на менопаузата.

Менопаузалната възраст обхваща няколко периода:

◆ *Менопауза* – периода от последната спонтанна менструация и аменорея в продължение на 12 месеца;

◆ *Пременопауза* – започва от момента на възникване на първите менопаузални симптоми до последната менструация;

◆ *Постменопауза* – времето от последната менструация и продължава до края на живота;

◆ *Перименопауза* – обхваща периода от появата на първите менопаузални симптоми (промени в менструалния цикъл, „горещи вълни“, раздразнителност и т.н.) до две години след последната спонтанна менструация. Това е критичен период в

живота на жената, съпроводен с многобройни изменения във всички системи на организма. Именно в периода на перименопаузата се появяват първите прояви на метаболитния синдром (МС), който в съчетание с менопаузалните изменения формира т.нар. менопаузален метаболитен синдром (ММС). Наличието му ускорява развитието на захарен диабет тип 2 (ЗД 2), както и появата и прогресирането на сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), които са водеща причина за заболяемост и смъртност сред жените в менопауза [2, 4, 33, 34, 47].

Още Фремингамското проучване (Framingham Heart Study) доказва постепенно увеличаване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания и смъртността при жените между 40-55 години, а по-късно, в постменопаузата, тези цифри се увеличават значително при всички жени, независимо от възрастта. Това показва, че преустановяването на яйчниковата функция и последващото развитие на дефицит на полови хормони допринасят за развитието на метаболитни и съдови промени, както и за появата или проявлението на латентни кардиоваскуларни рискови фактори, особено при жени с неблагоприятна наследственост [11]. Според S. S. Anand [3] в 10-те години след менопаузата е налице 4-кратно повишаване на риска от ССЗ. Една от причините за повишения кардиоваскуларен риск е метаболитният синдром, при който всички компоненти (висцерално затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония и разстройство на глюкозния метаболизъм) са свързани с по-висока честота на заболяване на коронарните артерии и може да играе важна роля в развитието на миокарден инфаркт и други атеросклеротични и сърдечно-съдови заболявания [38].

През 1988 г. G. Reaven [37] за първи път предлага широко разпространения понастоящем термин *метаболитен синдром*, включвайки в това понятие тъканна инсулинова резистентност, дислипидемия (хипертриглицеридемия, намаляване на липопротеините с висока плътност – HDL, и малки плътни LDL частици), абдоминално затлъстяване и артериална хипертония. Според съвременните схващания метаболитният синдром представлява съвкупност от метаболитни нарушения, в чиято основа стои инсулиновата резистентност.

Постменопаузалният период е свързан с 60% повишен риск от метаболитен синдром, дори след отчитане на променливи, като възраст, индекс на телесна маса (ИТМ) и липса на физическа активност [27]. Според някои автори половината от сърдечно-съдовите събития при жени са свързани с метаболитен синдром, който води до 5-кратно увеличение на кардиоваскуларния риск [19, 38].

Проучване на R. Eshtiaghi и сътр. [9] при 940 ирански жени между 20 и 76 години установява обща честота на метаболитен синдром при 26,4% от изследваната популация, като честотата му в постменопауза е 53,5% в сравнение с 18,3% при пременопаузални жени ($p < 0.001$). Според авторите менопаузата е независим предиктор за метаболитен синдром, включително и след коригиране за възраст и ИТМ. X. Ruan и съавт. [39] докладват за 33,7% разпространение на МС при 181 изследвани менопаузални жени, като констатира силно положителна корелация между ИТМ, съотношението талия/ханш (т/х) и процента (%) телесни мазнини ($P < 0.001$). Метаболитният синдром е имал неблагоприятно въздействие върху сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност при проспективно 7-годишно проучване с над 3000 пациенти (средна възраст на жените > 50 години), проведено от V. Isomaa и сътр. [15]. Авторите съобщават за 2- до 3-кратно увеличение на относителния риск в общата смъртност, честотата на кардиоваскуларните заболявания и сърдечно-съдовата смъртност. Подобни резултати са докладвани и в други проучвания, които установяват, че менопаузалният статут остава независим рисков фактор за ССЗ [4, 23].

При изучаване на възникващите след менопаузата промени в сърдечно-съдовата и хомеостазна система, а също и на промените в липидния и въглеводородния метаболизъм е установено, че всички изменения са взаимно свързани и много от тях се явяват рискови фактори за възникване на ССЗ. Това позволява на изследователите да въведат понятието менопаузален метаболитен синдром (ММС) [42].

Клинико-лабораторната констелация на ММС включва:

- Бързо повишение на телесната маса (над 5 kg за 12 месеца);
- Абдоминално затлъстяване – обиколка на талията над 80 cm при жени; съотношение талия/ханш – над 0,8;
- Дислипидемия – триглицериди $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl); ниски стойности на холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL) – $< 1,29$ mmol/l (50 mg/dl) за жени;
- Повишена кръвна захар на гладно над $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl);
- Повишено артериално налягане над 130/85 mm Hg.

Вероятността за развитие на менопаузален метаболитен синдром е повишена при:

1. Фамилна обремененост за захарен диабет.
2. Менопауза, настъпила поради хирургична интервенция.

3. Ранна менопауза (преди 40-годишна възраст).
4. Късна първа менструация (след 15-годишна възраст).
5. Тютюнопушене.
6. Липса на физическа активност.
7. Висококалориен начин на хранене.

ВЛИЯНИЕ НА МЕНОПАУЗАТА ВЪРХУ ТЕЛЕСНОТО ТЕГЛО

Основна проява на ММС се явява увеличението на телесната маса след менопауза с формиране на висцерално-абдоминално затлъстяване. По данни на Healthy Women's Study в първите три години след менопаузата телесната маса се увеличава средно с 2,3 kg, а след 8 години – с 5,5 kg. Редица проучвания са показали, че бързо наддаване на тегло след менопаузата се наблюдава при около 60% от жените, а преходът към менопауза е свързан с преференциално увеличение на коремната мастна тъкан, независимо от влиянието на възрастта и общото телесно затлъстяване [5, 22, 30, 34, 42]. Е. Petri Nahas и сътр. [28] проследяват 368 жени в менопауза на възраст 40-75 години и установяват абдоминално затлъстяване (обиколка на талията ≥ 88 cm) при 62.5% от тях. Т. Zivkovic и сътр. [47] в проучване на 1076 жени намират значително по-висок индекс на телесна маса (28.5 ± 4.9 kg/m²) и средна обиколката на талията (92 ± 12.5 cm) в групите жени с менопауза и постменопауза, в сравнение с пременопаузалните жени. Използването на прецизни изобразителни техники за измерване на подкожна мастна тъкан и интраабдоминални (висцерални) мастни депа убедително показва, че менопаузата оказва независим ефект върху разпределението на мастната тъкан, дори и след корекция за възраст и ИТМ [43]. М. Toth и др. [44] отбелязват, че мастната тъкан е с 35% по-висока, а натрупването на интраабдоминална мастна тъкан е с 57% по-голямо при жени след менопауза, отколкото при жени преди менопауза.

Андроеидното отлагане на мазнини е свързано с повишен риск от диабет, дислипидемия, хипертония и ССЗ. Естрогените водят до натрупване на мазнини в глутеофеморалната област и загубата на естрогени в менопаузата респективно води до увеличаване на абдоминалната мастна тъкан [30]. Този полов диморфизъм в разпределението на мастната тъкан може частично да обясни по-големия сърдечно-съдов риск при мъжете в сравнение с жени преди менопауза.

Всяко повишаване на телесното тегло, свързано с промени в концентрацията на половите хор-

мони, включително и менопаузата, е резултат от дисбаланс между постъпващата от храната енергия и ежедневния енергиен разход. Увеличението на енергийния прием или обратно, намаляването на енергийния разход води до увеличаване на телесното тегло за сметка на натрупването на мазнини. Физическата активност съставлява около 25% от ежедневния енергиен разход. Две трети от ежедневния енергиен разход се дължат на базалния метаболизъм, който обезпечава на организма поддържане на телесната температура, йонните градиенти през клетъчните мембрани, гладкомускулните съкращения, както и осъществяването на други метаболитни процеси. Енергийният разход е генетично детерминиран и ниската скорост на базалния метаболизъм може да предопредели развитието на затлъстяване. Тъй като базалният метаболизъм съставлява огромна част от дневния разход на енергия, дори и малки промени в този компонент имат изключително важно значение за регулирането на телесното тегло при менопаузални жени. Установено е, че след менопаузата скоростта на базалния метаболизъм се забавя. В проучвания на Rohlman и др. [31, 32] не са установени свързани с възрастта промени в базалния метаболизъм при здрави жени на възраст до 48 години, докато в групата над 48 години е отбелязан значителен спад в скоростта на обменните процеси с 4-5% през всяко десетилетие. Намаляването на скоростта на базалния метаболизъм при жени след менопауза се свързва и с понижаване на масата на метаболитно активните тъкани, предимно мускулната. Установено, че в постменопаузата тъканната маса, която не съдържа мазнини, намалява с около 3 kg [1].

ПРОМЕНИ В ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРЕЗ МЕНОПАУЗАТА

Абдоминалното затлъстяване е тясно свързано с повишена инсулинова резистентност, компенсаторна хиперинсулинемия и повишен риск от диабет тип 2, независимо от съдържанието на телесна мазнина на индивида. Според някои автори инсулиновата резистентност се увеличава значително с менопаузата, допринася за разпространението на метаболитен синдром по време на менопаузалния период и се счита за ключов фактор за рязкото покачване на кардиоваскуларния риск при жените след менопауза [4, 10, 11, 40, 41].

Към днешна дата съществуват противоречиви данни относно повишената инсулинова резистентност при менопауза. Няколко изследователски групи са показали повишени нива на инсулин и глюкоза на гладно при постменопаузални жени в сравнение

със съвпадащи по ИТМ жени преди менопауза, което означава влошена инсулинова резистентност в менопаузата [17, 30]. Гътри и съавт. [12] проучват за 5-годишен период 265 здрави жени в менопауза с нормална кръвна захар на гладно. В групата на жените (16%), които в хода на проучването са развили нарушена гликемия на гладно (≥ 6.1 mmol/l), авторите са установили по-високи изходни стойности на ИТМ, кръвна захар на гладно, инсулин, обиколка на талията и триглицериди (TG); ниски нива на HDL, както и по-големи увеличения на ИТМ и инсулин за периода на изследването, в сравнение с жените, които поддържат нормална кръвна захар на гладно.

Други проучвания обаче не са показали различия в чувствителността към инсулин в менопауза при сравнение с жени преди менопауза [44]. DeNino и сътр. [7] изследват жени на възраст 20-78 год. и установяват, че не се наблюдава намалена инсулинова чувствителност при жени над 60 г. с нива на висцерална мастна тъкан, близки до тези, наблюдавани при контролната група мъже, което говори за евентуално прагов ефект на мастната тъкан за развитие на инсулинова резистентност. Известно е, че инсулиновата резистентност се влошава с напредване на възрастта и с увеличаване на теглото, което затруднява диференцирането на ефекта на менопаузата върху този процес.

ЕФЕКТИ НА МЕНОПАУЗАТА ВЪРХУ ЛИПИДНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ

Менопаузалните жени имат по-високи нива на общ холестерол, нископлътностен LDL холестерол, триглицериди (TG) и по-ниски нива на HDL холестерол, отколкото жени преди менопауза [6, 45]. Въпреки че повишението на LDL холестерола не е компонент на метаболитния синдром, нивата на LDL се увеличават с 10-20% [31] по време на менопаузата, а най-голяма промяна в концентрацията на LDL се наблюдава в началото на прехода от пременопауза до постменопауза [20]. Нивата на малки, плътни LDL частици са ниски при пременопаузални жени (10-13%), но нарастват до 30-49% при жени след менопауза, което е свързано с повишен риск от инфаркт на миокарда, както и с по-голяма тежест на ССЗ [6].

Нивата на триглицеридите се увеличават в началото на периода след менопауза, което се отдава на силната им зависимост от увеличаване на коремното съдържание на мазнини и инсулиновата резистентност [20]. Poeschlman и сътр. [31] установяват, че преходът към постменопауза е бил свързан с увеличение на TG с 16%. Аналогични са и резултатите на L. A. Hidalgo и сътр. [14], които намират

хипертриглицеридемия при 56,9% от изследваните 325 менопаузални жени. T. B. Zivkovic и сътр. [47] съобщават, че най-често присъстващите компоненти на метаболитен синдром в тяхното проучване на 1076 жени са високите нива на триглицеридите и хипертония. Те наблюдават значително по-често исхемична болест на сърцето, инсулт и диабет в групите на постменопаузални и герипаузални жени.

Повечето изследвания показват, че общите нива на HDL холестерола спадат леко с менопаузата [8, 31], докато други учени не установяват промени [9, 16].

Перименопаузалните промени в липидния метаболизъм показват цялостно изменение към по-атерогенен липиден профил, тясно свързан с увеличаване на размера на висцералната мастна тъкан през менопаузата, което допринася за повишения кардиоваскуларен риск.

ЕФЕКТИ НА МЕНОПАУЗАТА ВЪРХУ ФИБРИНОЛИТИЧНИТЕ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИТЕ МАРКЕРИ

Жените след менопауза имат по-високи нива на плазминоген активаторния инхибитор-1 (PAI-1) и на тъканния плазминогенен активатор (tPA), отколкото жени преди менопауза [18]. Интерлевкин-6 (IL-6) е провъзпалителен цитокин, продуциран от макрофаги и моноцити, който индуцира производството на C-реактивен протеин (CRP), а повишените нива на IL-6 са свързани с повишен риск от сърдечно-съдова смърт [13]. Проучване на J. Pfeilschifter и сътр. [29] показва по-високи IL-6 нива в постменопаузални жени в сравнение с лица преди менопауза. Данни на Health Initiative на жените показват, че по-високите изходни нива на CRP и IL-6 прогнозира сърдечно-съдова заболяемост във видимо здрави възрастни жени [35].

Тези данни предполагат, че естрогенният дефицит и ефектите му върху разпределението на мастната тъкан, инсулиновата резистентност, липидния профил, фибринолитичния потенциал и възпалителните маркери могат да повлияят неблагоприятно на сърдечно-съдовия риск в менопаузата [3].

ЛЕЧЕНИЕ НА МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ ПРИ ЖЕНИ

Жените след менопауза, които развиват характеристики на метаболитен синдром, трябва да бъдат агресивно третирани за намаляване на риска от ССЗ. Крайгълният камък на лечението е терапевтична промяна в начина на живот, насочена към подобряване на дисфункцията на мастната тъкан, а когато е необходимо, използването на медика-

менти, повлияващи метаболитния синдром [38]. Доказано е, че интензивната промяна в начина на живот подобрява компонентите на метаболитния синдром и допринася за намаляване на сърдечно-съдовия риск [24, 26].

Промяна в начина на живот

Загубата на тегло и физическата активност са двата стълба на терапията, тъй като те отразяват базисната етиология на метаболитния синдром. Доказано е, че дори скромна загуба на тегло подобрява висцералното затлъстяване и инсулиновата резистентност.

Терапевтичната промяна на начина на живот при лица с метаболитен синдром се състои от промоция на ежедневно физическо натоварване с умерена интензивност, умерено намаляване на телесното тегло, здравословно хранене с консумация на храни с нисък гликемичен индекс и повишена консумация на омега-3 мастни киселини. Редовните физически упражнения могат да подобрят инсулиновата чувствителност независимо от общата загуба на тегло. Скромна телесна редукция (10.5%) и ходене 150-180 min на седмица подобряват много от физиологичните аномалии при метаболитен синдром и забавят прогресията до ЗД 2. Препоръчват се умерените до интензивни (повече от 10 000 стъпки/ден се счита за „активен“ начин на живот) физически натоварвания най-малко 30 минути през повечето дни от седмицата, които биха оказали двойна полза, включително и по посока на превенция на остеопорозата в менопауза. От решаващо значение за успех е самостоятелният контрол на параметри, като прием на храна, телесно тегло и физическо натоварване.

Разумното намаляване на теглото от 7 до 10% за една година, с крайна цел постепенно достигане на идеално телесно тегло се постига чрез промяна в хранителното поведение – намален прием на калории и редуциране на потреблението на прости въглехидрати. Постигането на идеално телесно тегло е трудно при тази популация, но дори и скромните телесни редукции се свързват с подобрение на лабораторните и клиничните показатели [26]. Препоръчва се увеличаване на приема на разтворими фибри и намаляване на консумацията на наситени и трансмастни киселини [21]. Повишеният прием на омега-3 мастни киселини (около 1,000 mg на ейкозапентаенова киселина [EPA] и докозахексаенова киселина [DHA] на ден) намалява риска при жени със ССЗ и е разумно това лечение да се разшири при пациенти с висок риск и лица с метаболитен синдром.

Липидопонижаващи медикаменти

Промените в начина на живот могат да се окажат недостатъчно адекватни за лечение на дислипидемията при метаболитния синдром. Въпреки че

LDL холестеролът остава основната цел на липидопонижаващата терапия, понижаването на триглицеридите е важна вторична цел с оглед намаляване на риска от ССЗ [25]. Никотиновата киселина и фибратите съдействат за намаляване на TG и увеличаване на HDL холестерола и се препоръчват, когато хранителният режим и двигателната активност са недостатъчни за повлияване на тези показатели.

Управлението на инсулин-резистентната хипергликемия, особено наличието на намален глюкозен толеранс, може да наложи добавянето на фармакологична терапия с метформин. Това лекарствено средство предизвиква загуба или стабилизиране на теглото и допринася за намаляване на прогресията до ЗД 2 [46].

До неотдавна хормонозаместителната терапия (ХЗТ) бе използвана като опция за лечение на метаболитен синдром в постменопауза, тъй като се подобряват много от метаболитните нарушения. Редица проучвания обаче демонстрират увеличаване на кардиоваскуларния риск при прилагане на ХЗТ, поради което тя вече не се препоръчва като превантивна терапия на ССЗ в менопауза [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ са водеща причина за смърт при жените в развитите страни, но недостатъчно се знае за атеросклеротичната прогресия на заболяването при жени [11]. Не е ясно дали менопаузата се явява сърдечно-съдов рисков фактор за всички жени или само за тези, които имат склонност към централно затлъстяване и които развиват признаци на метаболитен синдром. Ендогенната продукция на естрогени, изглежда, има кардиопротективен ефект и в постменопаузата естрогенният дефицит отключва комплекс от метаболитни рискови фактори. Появата на тези рискови фактори може да е пряк резултат от яйчниковата недостатъчност или косвен резултат на метаболитните последици от централното преразпределение на мастната тъкан в резултат на естрогенния дефицит. Съвременните данни показват, че много от рисковите фактори за ССЗ се появяват в постменопаузалния период, но характеристики на метаболитен синдром могат да присъстват още преди менопаузата. Жените, които развиват инсулинова резистентност, дислипидемия и други компоненти на метаболитен синдром след менопауза, могат да бъдат носители на генетична предразположеност, която се маскира от ефектите на естроген и се демаскира след менопаузата. Тази подгрупа жени изисква целенасочено управление за предотвратяване на бъдещ сърдечно-съдов риск.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Aloia J. F. et al. Relationship of menopause to skeletal and muscle mass. – *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 1991, 1378-1383.
2. American Heart Association. Women and cardiovascular disease facts. Available at www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3039318. Accessed 5/27/07.
3. Anand, S. S., Q. Yi and H. Gerstein. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction in cardiovascular disease. – *Circulation*, 108, 2003, 420-425.
4. Carr, M. C. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, № 6, 2404-2411.
5. Carr M. C. and J. D. Brunzell. Increased hepatic lipase activity and intraabdominal fat across the transition from pre – to postmenopause. – Program of the 85th Annual Meeting of The Endocrine Society, Philadelphia, PA, 2003, Abstract P2-280.
6. Carr M. C. et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. – *J. Invest. Med.*, 48, 2000, 245-250.
7. DeNino W. F. et al. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. – *Diabetes Care*, 24, 2001, 925-932.
8. Do K. A. et al. Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition. – *Am. J. Epidemiol.*, 151, 2000, 584-593.
9. Eshtiaghi R., A. Esteghamati and M. Nakhjavani. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. – *Maturitas*, 65, 2010, № 3, 262-266.
10. Gaspard, U. Hyperinsulinemia a key factor of metabolic syndrome in post-menopausal women. – *Maturitas*, 62, 2009, 362-365.
11. Gohlke Barwolf, C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? – *Basic Res. Cardiol.*, 95, 2000, 177-183.
12. Guthrie J. R. et al. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. – *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 25, 2001, 646-651.
13. Harris T. B. et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. – *Am. J. Med.*, 106, 1999, 506-512.
14. Hidalgo L. A. et al. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. – *Gynecol Endocrinol.*, 22, 2006, № 8, 447-454.
15. Isomaa B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. – *Diabetes Care*, 24, 2001, 683-689.
16. Lin, K. C. 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.*, 333, 2007, 208-214.
17. Lindheim S. R. et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. – *J. Soc Gynecol. Invest.*, 1, 1994, 150-154.
18. Lindoff C. et al. Passage of the menopause is followed by haemostatic changes. – *Maturitas*, 17, 1993, 17-22.
19. Marroquin, O. C. et al. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's ischemia syndrome evaluation. – *Circulation*, 109, 2004, 714-721.
20. Matthews K. A. et al. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. – *Stroke*, 32, 2001, 1104-1111.
21. Mc Gowan, M. The impact of supplements/nutraceuticals (functional foods) on lipid levels: what works? And how well? – *The Lipid Spin (National Lipid Assn)*, 4, 2007, 1-9.
22. Milewicz A., B. Bidziska and A. Sidorowicz. Perimenopausal obesity. – *Gynecol. Endocrinol.*, 10, 1996, № 4, 285-291.
23. Miller, A. M. et al. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in midlife women from the former Soviet Union. – *Women Health*, 38, 2003, 19-36.
24. Molavi B., N. Rasouli and P. A. Kern. The prevention and treatment of metabolic syndrome and high-risk obesity. – *Curr. Opin. Cardiology*, 21, 2006, 479-485.
25. National Cholesterol Education Program. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). – *JAMA*, 285, 2001, 2486-2497.
26. Orchard T. J. et al. For the Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. – *Ann. Intern. Med.*, 142, 2005, 611-619.
27. Park Y. W. et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. – *Arch. Intern. Med.*, 163, 2003, 427-436.
28. Petri Nahas E. A. et al. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. – *Climacteric*, 12, 2009, № 5, 431-438.
29. Pfeilschifter J. et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. – *Endocr. Rev.*, 23, 2002, 90-119.
30. Poehlman E. T., M. J. Toth and A. W. Gardner. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. – *Ann. Intern. Med.*, 123, 1995, 673-675.
31. Poehlman E. T. et al. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor-1 and blood pressure: a longitudinal study. – *Eur. J. Clin. Invest.*, 27, 1997, 322-26.
32. Poehlman E. T. and A. Tchernof. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. – *Coronary Artery Dis.*, 9, 1998, № 12, 799-803.
33. Polotsky A. J. and N. Santoro. Menopause and cardiovascular disease: endogenous reproductive hormone exposure affects risk factors. – *Menopause Management*, 16, 2007, 21-25.
34. Polotsky H. N. and A.J. Polotsky. Metabolic implications of menopause. – *Semin. Reprod. Med.*, 28, 2010, № 5, 426-434.
35. Pradhan A. D. et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. – *JAMA*, 288, 2002, 980-987.
36. Rassouw J. E. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. – *JAMA*, 288, 2002, 321-333.
37. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease. – *Diabetes*, 37, 1998, 1595-1607.
38. Ricardo M. and R. Meirelles. Menopause and metabolic syndrome. – *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 58, 2014, № 2, 91-96.
39. Ruan X. et al. The prevalence of metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women and the optimum body composition indices to predict it. – *Menopause*, 17, 2010, № 3, 566-570.
40. Signorelli S. S. et al. Duration of menopause and behavior of malondialdehyde, lipids, lipoproteins and carotid wall artery intima-media thickness. – *Maturitas*, 39, 2001, 39-42.
41. Sites C. K. et al. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. – *Fertil. Steril.*, 77, 2002, 128-135.
42. Spencer C.P., I.F. Godsland and C. Stevenson. Is there a menopausal metabolic syndrome? – *Gynecol. Endocrinol.*, 11, 1997, № 5, 341-355.
43. Toth M. J. et al. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. – *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 24, 2000, 226-231.
44. Toth M. J. et al. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. – *Diabetes Care*, 23, 2000, 801-806.
45. Ushiroyama T., K. Sakuma and A. I. Keda. EKI MU: the hdl2/hdl3 ratio in menopause. – *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 88, 2005, 303-308.
46. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with T2DM. – *Lancet*, 352, 1998, 854-865.
47. Zivkovic T. B. et al. Obesity and metabolic syndrome during the menopause transition in Serbian women. – *Climacteric*, 14, 2011, № 6, 643-648.