

La sindrome metabolica menopausale

A.D. GENAZZANI, G. VITO, C. LANZONI, C. STRUCCHI, H. MEHEMETI, F. RICCHIERI, M.N. MBUSNUM

Introduzione

L'esordio della menopausa non è un evento che si realizza in modo rapido, anzi, al contrario, richiede un certo lasso di tempo, talvolta anni, che sono normalmente indicati come periodo pre o peri menopausale. È questa una fase durante la quale la regolarità mestruale può iniziare a modificarsi, presentando cicli più lunghi o più corti, e che culminerà con la vera transizione nella "menopausa" al momento in cui saranno passati almeno 12 mesi dall'ultima mestruazione spontanea. Durante questo lasso di 12 mesi tanti altri eventi possono accadere, i più evidenti dei quali sono i sintomi vasomotori, quelli relativi al tono dell'umore, all'insonnia, ma non vanno dimenticati i relativamente frequenti "scherzi" legati alla funzione cardiovascolare, quali disturbi del ritmo cardiaco e ipertensione (1, 2). In aggiunta a questo, è ormai ben noto che altre turbe, di tipo sia metabolico e di gestione energetica, sia di tipo prettamente endocrino, prendono posto nel corso di questo periodo di tempo, andando a costituire quella che da qualche tempo si definisce come sindrome metabolica menopausale.

Questa sindrome non è da considerarsi come una entità unica e distinta ma bensì come una costellazione di vari disturbi che insorgendo in tempi simili e quasi contemporaneamente aumentano in modo sostanziale il rischio di danno e/o di problematiche cardiovascolari. Rischio che per altro già tende a salire in modo indipendente da questi fattori quando si entra nella fase perimenopausale (3). I fattori costituenti la sindrome metabolica sono l'aumento del grasso viscerale (addominale), l'insulino resistenza, l'aumento della pressione oltre i limiti di soglia (quadro ipertensivo) e l'alterazione del profilo lipidico (ipertrigliceridemia, ridotte HDL e alte LDL) (Tab. 1) (4). Questa sindrome metabolica si calcola che interessi circa il 20-25% della popolazione di mezza età (5) con una netta maggiore incidenza quando di base ci sono ele-

menti di dieta sregolata favorente il sovrappeso e uno stile di vita sedentario (6). Quando poi si considerano le donne che per età sono nella fase di peri o già in postmenopausa, si è osservato che si ha un ulteriore aumento del 45-60% del rischio di insorgenza della sindrome (5).

Il vero problema della sindrome metabolica è che è come "la pioggia sul bagnato". Infatti determina un aumento del rischio di malattia cardiovascolare (CVD) nelle donne che per fattori di età e di modificazioni endocrine (per la menopausa) già sono esposte ad un rischio CVD. Si ritiene infatti che circa il 50% di tutti gli eventi di malattia cardiovascolare di questa fascia di età siano innescati dalla sindrome metabolica (7).

La storia della sindrome metabolica è relativamente recente dato che fu inizialmente indicata come Sindrome X da Gerald Reaven nel 1988 (8) e successivamente meglio strutturata da Vague (9) nei suoi 4 componenti principali, indicati anche come "quartetto killer". Sulla scorta di queste definizioni sono state date delle precise indicazioni già nel 2001 dal *National Cholesterol Education Program* (10) che ha stilato dei precisi criteri diagnostici (Tab. 2) permettendo una facile e rapida identificazione dei soggetti a rischio (10).

Cosa inneschi o favorisca la progressiva possibile insorgenza della sindrome non è ben chiaro ma per certo si lega alla combinazione di più fattori tra cui quelli genetici-familiari ed ambientali (11, 12) su cui molto agiscono quelli relativi alla alimentazione che favorisce l'obesità viscerale e l'insulino resistenza (4).

Menopausa e composizione corporea

È di facile osservazione che la distribuzione del grasso corporeo non è sempre uguale. Infatti si parla di accumulo di grasso centrale o addominale (distribuzione androide o a forma di mela) e accumulo di grasso nelle regioni gluteo-femorali (distribuzione ginoide o a pera) (Fig. 1). È ormai ben accertato che l'accumulo del grasso addominale è di per se un fatto-

TABELLA 1 - FATTORI DELLA SINDROME METABOLICA.

-
1. Obesità centrale
 2. Insulino resistenza
 3. Dislipidemia
 - a. ipertrigliceridemia
 - b. basse HDL
 - c. alte LDL
 4. Ipertensione
 5. Maggiore attivazione dei fattori della coagulazione
 6. Situazione di proinfiammazione
-

re di rischio, indipendente dalla obesità che può non essere presente (13). Questo genere di accumulo androide del grasso è un fattore di predisposizione per il diabete, l'ipertrigliceridemia, l'elevazione delle LDL, l'ipertensione e in fine per le malattie cardiovascolari (4). Sono gli estrogeni che nella vita della donna guidano la deposizione del grasso nelle aree gluteo-femorali (14) ma le cose cambiano radicalmente quando si avvicina o prorompe in modo veloce la menopausa che vede la caduta dei livelli estrogenici e l'inizio di un maggiore accumulo di grasso addominale (15). Da questo si capisce come il maschio sia sempre più esposto della donna al rischio CVD e come questo rischio si elevi per la donna solo dopo l'insorgenza dell'ipoestrogenismo menopausale.

La dominanza androgenica, assoluta nell'uomo e relativa nella donna (dalla sola fase peri/post menopausale) fa sì che solo dopo i 50 anni di età il rischio di malattia CVD della donna sia prossimo a quello del maschio (16).

Benchè sia convinzione comune che l'inizio della perimenopausa e della menopausa determinino l'inizio di un aumento di peso, a tutt'oggi si è osservato che non è proprio così, e che l'aumento ponderale è nella media attorno a 0,5-1 kg (17-19) e non parrebbe proprio esserci una correlazione diretta tra aumento di peso e menopausa (20) dato che quello che cambia non è tanto il peso ma la percentuale di grasso corporeo, o meglio il rapporto tra massa magra e massa grassa. È ormai ben chiaro che anche in assenza di cambio di peso corporeo, quello che cambia è la quota di tessuto adiposo. Studi cross-sezionali e longitudinali (15, 21, 22) hanno infatti dimostrato che la menopausa altro non fa che cambiare la sede di accumulo del tessuto adiposo, con una preferenza per l'area intraddominale (centrale), indipendentemente dall'età anagrafica e dal peso corporeo assoluto.

I dati clinici attuali indicherebbero proprio nel grasso addominale la prima causa del rischio dato che donne in menopausa con minor grasso viscerale hanno minori variazioni anomale dei livelli di LDL, HDL, glicemia a digiuno ed insulina rispetto a pa-

zienti in menopausa ma con maggiore accumulo di grasso viscerale (23). Il vero problema quindi per la donna in peri/postmenopausa è che l'aumento del grasso viscerale innesca in modo lento e crescente il rischio della sindrome metabolica, favorendo una maggiore incidenza di problematiche e rischi di mortalità per malattie cardiovascolari (24).

Elemento importante e non trascurabile è che l'avvento della menopausa si accompagna anche ad una riduzione della attività fisica e quindi alla quota di massa magra (muscolare) (25).

Il dato oggettivo del consumo di ossigeno, indice di una ottimale funzione muscolare, si riduce molto nelle donne in menopausa con vita sedentaria, rispetto a quelle che si adoperano per fare un po' di attività fisica, ed inoltre il consumo di ossigeno si correla in modo inverso con l'adiposità addominale (26).

Menopausa e metabolismo lipidico

Benchè sia facile dire che l'aumento del grasso viscerale si correli con le alterazioni dei livelli plasmatici dei lipidi, non si conosce poi in modo preciso con quale meccanismo questo si realizzi. Certo è che l'aumento del grasso addominale induce un preciso aumento della resistenza all'insulina, inducendo iperinsulinemia e riduzione della adiponectina (27), un peptide che avrebbe un ruolo preciso nel controllo del grasso corporeo dato che i suoi livelli plasmatici sono inversamente proporzionali alla quantità di grasso corporeo e alla insulino resistenza (Fig. 2). Questi fattori fanno aumentare la apo lipoproteina B (apo B), favorendo l'ipertrigliceridemia, l'aumento delle lipasi epatiche con conseguente aumento delle LDL e riduzione delle HDL.

Guarda caso sono gli stessi cambiamenti che si osservano in menopausa. Infatti le donne in menopausa hanno alti livelli di colesterolo totale, trigliceridi (TG), lipoproteina(a) (Lp_a), apo lipoproteine B (apo B) e bassi di HDL rispetto alle donne in premenopausa o in età fertile (28-30). Sebbene le LDL non siano considerate un elemento della sindrome metabolica, i livelli aumentano del 10-20% (17, 31) con la menopausa ma con spiccata velocità proprio nella fase di transizione tra perimenopausa e menopausa (32). Studi recenti hanno anche messo in evidenza che ci sono sostanziali differenze del rischio CVD a seconda delle dimensioni delle molecole delle LDL: più piccole sono queste e maggiore è il rischio (33, 34). Anche i TG aumentano con l'evolvere della menopausa (28) e già nel periodo sintomatico perimenopausale sono in aumento in modo significativo rispetto all'età fertile (32). Da indagini epidemiologiche risulta che i livelli dei TG sono un elemento predittivo non indifferente del rischio CVD (35, 36) ed inoltre sono altamen-

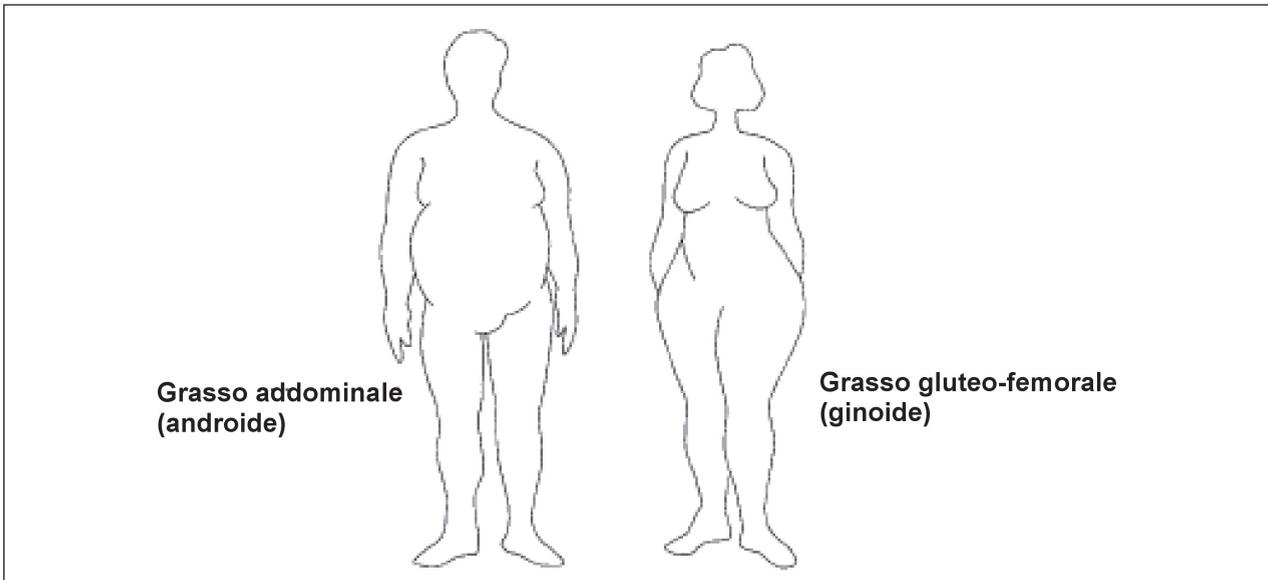


Fig.1 - Distribuzione del grasso corporeo di tipo androide (grasso addominale o viscerale) e di tipo ginoide (gluteo-femorale). Modificato da ref. 16.

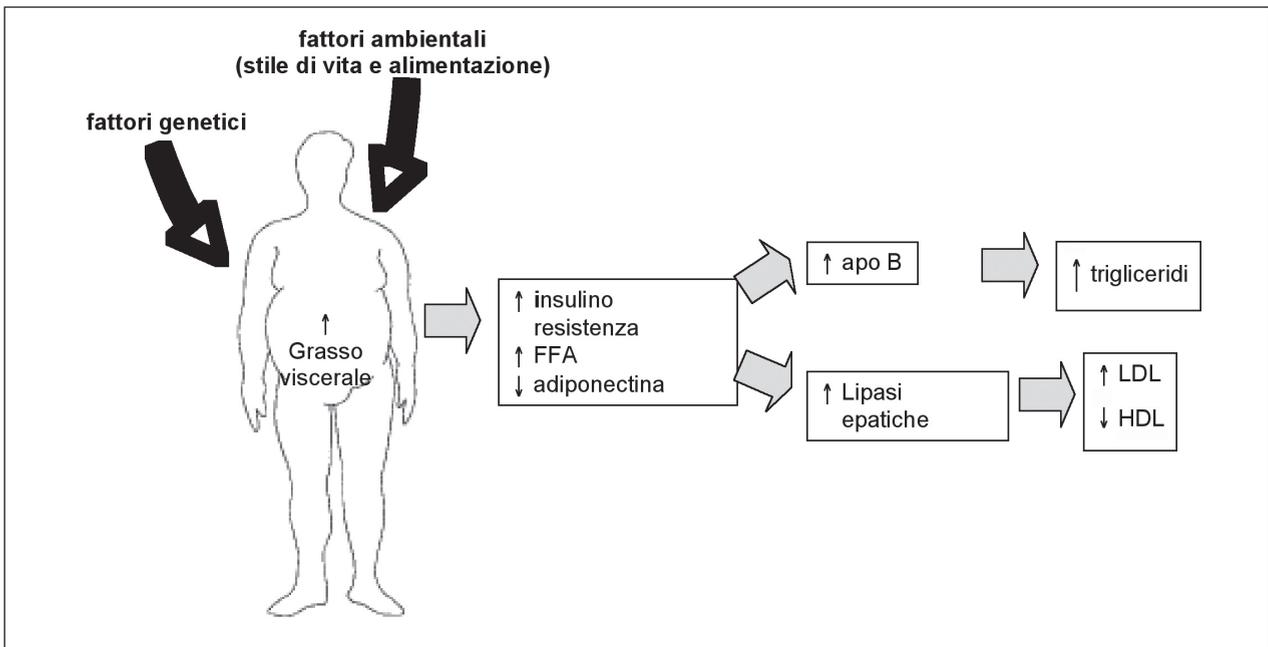


Fig. 2 - Le componenti genetica ed ambientale condizionano in modo determinante il realizzarsi della sindrome metabolica. L'aumento del grasso viscerale induce l'aumento della insulino resistenza e degli acidi grassi liberi (FFA) e la riduzione dell'adiponectina e l'insieme di questi eventi porta lentamente all'incremento delle apo B e successivamente dei trigliceridi come pure porta all'aumento dell'attività lipasica epatica con successivo aumento delle LDL e riduzione delle HDL. Modificato da ref. 16.

te correlati con l'aumento del grasso viscerale e della insulino resistenza (37). La caduta delle HDL in menopausa non è marcatissima benchè evidente (17, 28, 31, 38) e si lega a meccanismi molto più complessi di quanto si possa pensare col semplice dosaggio delle HDL. L'aumento delle LDL in menopausa è sostanzialmente dipendente dall'aumento delle attività delle lipasi epatiche (39, 40) ed inversamente correlato ai

livelli di estrogeni (41). Le lipasi idrolizzano i TG e i fosfolipidi a LDL e HDL (42). Più agiscono le lipasi, più TG e fosfolipidi sono idrolizzati, e più piccole (ed aterogeniche) sono le molecole generate. Le lipasi generano FFA che fanno poi da substrato energetico ma che vengono anche stoccate come riserve nel tessuto adiposo, favorendo ulteriore accumulo di tessuto adiposo.

In pratica, l'alterazione metabolica relativa ai lipidi è parzialmente dipendente da eventuali predisposizioni costituzionali (genetica o ambientale) all'iperlipidemia ma trova nell'ipoestrogenismo peri/post menopausale un trigger sostanziale, esponendo la donna a rischi futuri di problemi cardiovascolari.

Menopausa e insulino resistenza

L'insulino resistenza è uno dei due elementi chiave della sindrome metabolica, l'altro è l'aumento del grasso viscerale. Il vero problema è che l'aumento del grasso viscerale ad innescare l'insulino resistenza, che è di tipo compensatorio, e che nel tempo può favorire l'insorgenza di un diabete di tipo II (43). Troppa insulina circolante e poca sensibilità periferica alla sua azione, favoriscono la salita degli FFA, alterano l'omeostasi glicemica favorendo una maggiore gluconeogenesi epatica e una ridotta *clearance* epatica dell'insulina (4). Va detto che a tutt'oggi i dati relativi alla insulino resistenza sono contrastanti: per alcuni studi aumenta, per altri è uguale o ridotta (15, 35, 36, 44-48), resta comunque il fatto che l'invecchiamento e l'avanzare dell'età peggiorano la sensibilità per cui la insulino resistenza tende ad aumentare comunque. Certo è che nella donna il legame con il grasso viscerale è fondamentale dato che è stato dimostrato che l'insulino resistenza aumenta non appena l'accumulo di grasso viscerale supera una probabile soglia, attorno ai 58-60 anni di età, che le rende del tutto simili alle percentuali di grasso accumulato agli uomini di pari peso ed età (48). Resta evidente che eventuali preesistenti condizioni di sovrappeso o obesità sono solo fattori predisponenti ed acceleranti l'insorgenza della insulino resistenza che per età (e non solo per la menopausa) dovrà insorgere (49).

Menopausa e markers fibrinolitici ed infiammatori

Alla sindrome metabolica sono legati anche i cambiamenti di alcuni elementi importanti della fibrinolisi quali il PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*), il tPA (*tissue plasminogen activator*) e la proteina C reattiva (CRP) e la interleuchina 6 (IL-6), tutti coinvolti in prima persona nell'innescare del rischio CVD (50). È ben intuibile che la funzione fibrinolitica ottimale nasce dell'equilibrio tra attivatori (tPA) ed inibitori (PAI-1) del plasminogeno. Un'aumentata attività del PAI-1 determina una prolungata fibrinolisi e facilita eventi trombotici. Da sottolineare che il PAI-1 è prodotto dal fegato ma anche dal tessuto adiposo, in particolare da quello viscerale (51), ed è considerato un indicatore della presenza della insulino resistenza.

Le donne in postmenopausa quindi presentano delle specifiche situazioni cliniche che le espongono a sviluppare un aumento del rischio CVD proprio per le modificazioni che con la sindrome metabolica si realizzano nel sistema di omeostasi metabolica. Per l'esperienza clinica sviluppata ormai negli ultimi anni è sempre opportuno che il medico suggerisca un abbinamento tra significativi cambiamenti dello stile di vita e uno specifico trattamento farmacologico. Anche la stessa HRT è una delle opzioni per affrontare la sindrome metabolica proprio per il fatto che gli steroidi condizionano non pochi aspetti biologici, in specie nel periodo peri/postmenopausale (44), anche se i dati del WHI hanno teso a screditare questa ipotesi per delle non corrette valutazioni dei dati raccolti (1).

Menopausa e stile di vita

Attività fisica e controllo del peso: sono questi i due punti cardine della terapia per la sindrome metabolica, dato che ambedue condizionano i due elementi più importanti della sindrome e cioè l'obesità viscerale e la insulino resistenza. Anche piccole variazioni a calare del peso, hanno significativi effetti sul grasso viscerale e sulla resistenza all'insulina. Questo perché l'attività fisica (in specie quella aerobica) induce preferenzialmente una riduzione della massa grassa viscerale rispetto a quella sottocutanea (52). Inoltre mantenere la regolarità dell'attività fisica porta ad un progressivo miglioramento della insulino sensibilità, anche con modeste perdite di peso corporeo. Il vero scopo di instaurare abitudini di vita in cui l'attività fisica sia rappresentata e costantemente esercitata, non è il dimagrire in senso stretto bensì il mobilitare per maggiore attivazione metabolica il consumo del grasso e lentamente, poi, tramite anche un maggiore controllo alimentare, perdere peso.

Riduzione dei livelli lipidici

Pensare di trattare le iperlipidemie gravi, anche se dovute alla sindrome metabolica, con la sola attività fisica sarebbe un errore. Sebbene il colesterolo LDL è da sempre il colesterolo da ridurre, anche i TG non vanno dimenticati, al fine di evitare un maggiore rischio CVD. L'uso delle statine è da prendere in considerazione, anche se ne vanno sempre considerati i rischi ed i benefici. Talvolta si usa anche la niacina per correggere le dislipidemie in associazione alle statine, ma in alcuni soggetti può fare aumentare i livelli di glicemia oltre i limiti di norma. I dati del *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* hanno mostrato che più del 60% delle donne con rischio CVD non rientrerebbero nei canoni imposti al fine di ridurre le

TABELLA 2 - CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME METABOLICA (SCREENING POSITIVO CON LA PRESENZA DI 3 O PIÙ FATTORI).

Fattore di rischio	Livello di soglia
Circonferenza alla vita	> 102 cm
Uomo	> 88 cm
Donna	≥ 150 mg/dl
Trigliceridi	
HDL	< 40 mg/dl
Uomo	< 50 mg/dl
Donna	≥ 85/≥ 130 mm
Pressione sanguigna	Hg
Glicemia	≥ 110 mg/dl

LDL secondo il *National Cholesterol Education Program* (53). Va però detto che le anomalie dei lipidi nella sindrome metabolica sono talvolta molto particolari, quasi modeste in certi casi, come può esserlo un moderato aumento dei TG (poco sopra 150 mg/dl), una modesta riduzione delle HDL (poco sotto i 50 mg/dl), nessuna variazione delle LDL (Tab. 2) (10). Proprio per questa ragione studi recenti hanno prestato maggiore attenzione alle particelle (ed alle loro dimensioni) che compongono le singole molecole dei lipidi più che alle loro concentrazioni (33, 34), ricavando precise indicazioni di rischio CVD in chi ha anomalie nella strutturazione di queste particelle ed indicando proprio per queste pazienti come assolutamente necessaria una terapia medica di riduzione dei lipidi serici.

Conclusioni

A conti fatti la sindrome metabolica del periodo menopausale è una condizione fisiopatologica che è strettamente dipendente da due fattori: la più abbondante e variegata disponibilità di cibo ed una vita media più lunga.

Quest'ultima ovviamente permette una maggiore esposizione dell'organismo a tutte le "ingiurie" e danni che un'alimentazione scorretta e sbilanciata, assieme a ridotta o assente attività fisica, vengono a

determinare. È ben evidente che la sindrome metabolica non la si deve curare solo al momento in cui la si riscontra, anzi, al contrario, va prevenuta ed evitata nei 10-30 anni precedenti, imparando a capire quanto importante sia una corretta alimentazione e quanto benefica possa essere una modesta attività fisica. La biologia femminile, più che quella maschile, espone le donne che passano per la perimenopausa per giungere alla postmenopausa ad un cambiamento biologico dei molti loro parametri metabolici ed ormonali che potremmo paragonare come al fermare un treno in corsa. Molti infatti degli elementi della sindrome metabolica quali l'obesità viscerale, l'elevazione dei TG, le ridotte HDL e le elevate LDL, si presentano con l'ipoestrogenismo menopausale. L'accumulo del grasso viscerale (addominale) nella fase della transizione menopausale gioca un ruolo chiave nel fare fondere le alterazioni metaboliche indotte dalla sindrome metabolica con quelle innescate dalla menopausa stessa e questo spiega come sia possibile vedere l'insorgenza dei disturbi CVD in fasce di età così diverse tra uomini e donne (82). Il vero quesito che resta è se la menopausa di per se sia da considerarsi un fattore di rischio per tutte le donne oppure solo per quelle che presentano la predisposizione a fattori come l'obesità e l'accumulo del grasso viscerale. È ben noto l'effetto cardioprotettivo degli estrogeni come altresì è ben noto che l'ipoestrogenismo postmenopausale svela e smaschera una costellazione di cambiamenti metabolici, endocrini e biologici in genere, che sono tutti fattori di predisposizione al rischio. Resta il dubbio se "è nato prima l'uovo o la gallina", ovvero se l'insorgenza di questi fattori di rischio sia una diretta conseguenza del blocco funzionale dell'ovaio oppure un risultato indiretto indotto dalla distribuzione (atipica) viscerale del grasso determinata dall'ipoestrogenismo menopausale. In pratica ancora non si sa se la transizione menopausale innesca il rischio cardiovascolare in tutte le donne oppure solo in quelle che sviluppano i fattori componenti la sindrome metabolica. Certo è che aveva perfettamente ragione chi diceva che "siamo ciò che mangiamo" e che comunque "la buona salute inizia dalla bocca". Imparare a mangiare, non eccedere, muoversi, sapere quali sono i rischi, sono gli elementi che dobbiamo insegnare a curare alle nostre pazienti. Una buona coscienza e conoscenza del proprio fisico e delle naturali prevenzioni non potrà essere che di giovamento qualsiasi disturbo possa presentarsi, in specie se correlato alla sindrome metabolica.

Bibliografia

1. RASSOUW J.E., ANDERSON G.L., PRENTICE R.L., LACROIX A.Z., KOOPERBERG C., STEFANICK M.L.,

JACKSON R.D., BERESFORD S.A., HOWARD B.V., JOHNSON K.C., KOTCHEN J.M.: *Risks and benefits of*

- estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288:321-333, 2002.
2. BURGER H.G., DUDLEY E.C., ROBERTSON D.M., DENNERSTEIN L.: *Hormonal changes in the menopause transition*. *Recent Prog Horm Res*, 57:257-275, 2002.
 3. LAKKA H.M., LAAKSONEN D.E., LAKKA T.A., NISKANEN L.K., KUMPUSALO E., TUOMILEHTO J., SALONEN J.T.: *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. *JAMA*, 288:2709-2716, 2002.
 4. DESPRES J.P.: *Abdominal obesity as important component of insulinresistance syndrome*. *Nutrition* 9:452-459, 1993.
 5. PARK Y.W., ZHU S., PALANIAPPAN L., HESHKA S., CARNETHON M.R., HEYMSFIELD S.B.: *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*, 163:427-436, 2003.
 6. MEIGS J.B.: *Epidemiology of the metabolic syndrome*. *Am J Manag Care* 8 (Suppl 11): S283-S296, 2002.
 7. WILSON P.W., KANNEL W.B., SILBERSHATZ H., D'AGOSTINO R.B.: *Clustering of metabolic factors and coronary heart disease*. *Arch Intern Med*, 159:1104-1109, 1999.
 8. REAVEN G.M.: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 37:1595-1607, 1988.
 9. VAGUE J.: *The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease*. *Am J Clin Nutr*, 4:20, 1956.
 10. *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*, 285:2486-2497, 2001.
 11. SELBY J.V., NEWMAN B., QUIROGA J., CHRISTIAN J.C., AUSTIN M.A., FABSITZ R.R.: *Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins*. *JAMA*, 265:2079-2084, 1991.
 12. BOUCHARD C.: *Genetics and the metabolic syndrome*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 19 (Suppl 1):S52-S59, 1995.
 13. KANNEL W.B., CUPPLES L.A., RAMASWAMI R., STOKES J.D., KREGER B.E., HIGGINS M.: *Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study*. *J Clin Epidemiol*, 44:183-190, 1991.
 14. KROTKIEWSKI M., BJORNTORP P., SJOSTROM L., SMITH U.: *Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution*. *J Clin Invest*, 72:1150-1162, 1983.
 15. POEHLMAN E.T., TOTH M.J., GARDNER A.W.: *Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study*. *Ann Intern Med*, 123:673-675, 1995.
 16. CARR M.C.: *Menopause and the Metabolic Syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2003, 88 (6):2404-2411, 2003.
 17. POEHLMAN E.T., TOTH M.J., ADES P.A., ROSEN C.J.: *Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study*. *Eur J Clin Invest*, 27:322-326, 2003.
 18. CRAWFORD S.L., CASEY V.A., AVIS N.E., MCKINLAY S.M.: *A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study*. *Menopause*, 7:96-104, 2000.
 19. GUO S.S., ZELLER C., CHUMLEA W.C., SIERVOGEL R.M.: *Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study*. *Am J Clin Nutr*, 70:405-411, 1999.
 20. KULLER L., MEILAHN E., LASSILA H., MATTHEWS K., WING R.: *Cardiovascular risk factors during first five years postmenopause in nonhormone replacement users*. In: FORTE T., ed.: *Hormonal, metabolic, and cellular influences on cardiovascular disease in women*. Armonk: Futura; 273-287, 1997.
 21. ZAMBONI M., ARMELLINI F., MILANI M.P., DE MARCHI M., TODESCO T., ROBBI R., BERGAMO-ANDREIS I.A., BOSELLO O.: *Body fat distribution in pre- and postmenopausal women: metabolic and anthropometric variables and their interrelationships*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 16:495-504, 1992.
 22. BJORKELUND C., LISSNER L., ANDERSSON S., LAPIDUS L., BENGTSSON C.: *Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20:213-219, 1996.
 23. PASCOT A., DESPRES J.P., LEMIEUX I., ALMERAS N., BERGERON J., NADEAU A., PRUD'HOMME D., TREMBLAY A., LEMIEUX S.: *Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation*. *Diabetes Care*, 24:902-908, 2001.
 24. LAPIDUS L., BENGTSSON C., LARSSON B., PENNERT K., RYBO E., SJOSTROM L.: *Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden*. *Br Med J*, 289:1257-1261, 1984.
 25. POEHLMAN E.T.: *Menopause, energy expenditure, and body composition*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81:603-611, 2002.
 26. LYNCH N.A., RYAN A.S., BERMAN D.M., SORKIN J.D., NICKLAS B.J.: *Comparison of VO₂max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women*. *Menopause*, 9:456-462, 2002.
 27. NISHIZAWA H., SHIMOMURA I., KISHIDA K., MAEDA N., KURIYAMA H., NAGARETANI H., MATSUDA M., KONDO H., FURUYAMA N., KIHARA S., NAKAMURA T., TOCHINO Y., FUNAHASHI T., MATSUZAWA Y.: *Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein*. *Diabetes*, 51:2734-2741, 2002.
 28. JENSEN J., NILAS L., CHRISTIANSEN C.: *Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins*. *Maturitas*, 12:321-331, 1990.
 29. CAMPOS H., MCNAMARA J.R., WILSON P.W., ORDOVAS J.M., SCHAEFER E.J.: *Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 67:30-35, 1988.
 30. LI Z., MCNAMARA J.R., FRUCHART J.C., LUC G., BARD J.M., ORDOVAS J.M., WILSON P.W., SCHAEFER E.J.: *Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subpecies and particle sizes*. *J Lipid Res*, 37:1886-1896, 1996.
 31. MATTHEWS K.A., MEILAHN E., KULLER L.H., KELSEY S.F., CAGGIULA A.W., WING R.R.: *Menopause and risk factors for coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 321:641-646, 1989.
 32. MATTHEWS K.A., KULLER L.H., SUTTON-TYRRELL K., CHANG Y.F.: *Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women*. *Stroke*, 32:1104-1111, 2001.
 33. AUSTIN M., BRESLOW J., HENNEKENS C., BURING J., WILLETT W., KRAUSS R.: *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction*. *JAMA*, 260:1917-1921, 1988.

34. MACKAY R.H., KULLER L.H., SUTTON-TYRRELL K., EVANS R.W., HOLUBKOV R., MATTHEWS K.A.: *Lipoprotein subclasses and coronary artery calcium in postmenopausal women from the healthy women study*. Am J Cardiol, 90:711-716, 2002.
35. RAZAY G., HEATON K.W., BOLTON C.H.: *Coronary heart disease risk factors in relation to the menopause*. Q J Med, 85:889-896, 1992.
36. HOKANSON J.E., AUSTIN M.A.: *Plasma triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies*. J Cardiovasc Risk, 3:213-219, 1996.
37. LINDQUIST O.: *Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg, Sweden*. Prev Med, 11:162-172, 1982.
38. DO K.A., GREEN A., GUTHRIE J.R., DUDLEY E.C., BURGER H.G., DENNERSTEIN L.: *Longitudinal study of risk factors for coronary heart disease across the menopausal transition*. Am J Epidemiol, 151:584-593, 2000.
39. CARR M.C., BRUNZELL J.D.: *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).
40. BERG G.A., SISELES N., GONZALEZ A.I., ORTIZ O.C., TEMPONE A., WIKINSKI R.W.: *Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause: relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins*. Menopause, 8:51-57, 2001.
41. TIKKANEN M.J., KUUSI T., NIKKILA E.A., STENMAN U.H.: *Variation of postheparin plasma hepatic lipase by menstrual cycle*. Metabolism, 35:99-104, 1986.
42. SANTAMARINA-FOJO S., HAUDENSCHILD C., AMAR M.: *The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol, 9:211-219, 1998.
43. POULIOT M.C., DESPRES J.P., NADEAU A., MOORJANI S., PRUD'HOMME D., LUPIEN P.J., TREMBLAY A., BOUCHARD C.: *Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels*. Diabetes, 41:826-834, 1992.
44. DALLONGEVILLE J., MARECAUX N., ISOREZ D., ZYLBEBERG G., FRUCHART J.C., AMOUYEL P.: *Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women*. Atherosclerosis, 118:123-133, 1995.
45. LINDHEIM S.R., BUCHANAN T.A., DUFFY D.M., VIJOD M.A., KOJIMA T., STANCZYK F.Z., LOBO R.A.: *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, 1:150-154, 1994.
46. WALTON C., GODSLAND I.F., PROUDLER A.J., WYNN V., STEVENSON J.C.: *The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in nonobese, healthy women*. Eur J Clin Invest, 23:466-473, 1993.
47. TOTH M.J., SITES C.K., ELTABBAKH G.H., POEHLMAN E.T.: *Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women*. Diabetes Care, 23:801-806, 2000.
48. DENINO W.F., TCHERNOF A., DIONNE I.J., TOTH M.J., ADES P.A., SITES C.K., POEHLMAN E.T.: *Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women*. Diabetes Care, 24:925-932, 2001.
49. GUTHRIE J.R., BALL M., DUDLEY E.C., GARAMSZEGI C.V., WAHLQVIST M.L., DENNERSTEIN L., BURGER H.G.: *Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 25:646-651, 2001.
50. JUHAN-VAGUE I., PYKE S.D., ALESSI M.C., JESPERSEN J., HAVERKATE F., THOMPSONS G.: *Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities*. Circulation, 94:2057-2063, 1996.
51. LANDIN K., STIGENDAL L., ERIKSSON E., KROTKIEWSKI M., RISBERG B., TENGBORN L., SMITH U.: *Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1*. Metabolism, 39:1044-1048, 1990.
52. DESPRES J.P., POULIOT M.C., MOORJANI S., NADEAU A., TREMBLAY A., LUPIEN P.J., THERIAULT G., BOUCHARD C.: *Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women*. Am J Physiol, 261:E159-E167, 1991.
53. SCHROTT H.G., BITTNER V., VITTINGHOFF E., HERINGTON D.M., HULLEY S.: *Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*. The HERS Research Group. JAMA, 277:1281-1286, 1997.