

Ανασκοπήσεις

Εμμηνόπαυση και αθηροσκλήρυνση

Μ. Μαυρουδή¹
 Ε. Μαυρουδή²
 Θ. Βαβίλης³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Οι γυναίκες προστατεύονται από τη στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά την αναπαραγωγική ηλικία λόγω των οιστρογόνων. Κατά την εμμηνόπαυση, η παραγωγή των οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαττώνεται σημαντικά, και η έλλειψη αυτή οδηγεί σε δυσμενείς μεταβολές των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Πολλοί είναι οι παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης. Σε αυτούς περιλαμβάνεται η αρτηριακή πίεση, η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, η α-λιποπρωτεΐνη, ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, ο παράγοντας Von Willebrand, προσκολλητικά μόρια του ενδοθηλίου κ.ά. Η πρόοδος της ηλικίας και η εμμηνόπαυση φαίνεται ότι σχετίζονται με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και αύξηση του σωματικού βάρους.

Μελέτες παρατήρησης, αρχικά στις ΗΠΑ, υποστήριξαν πλεονεκτήματα από την HRT για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενες προοπτικές μελέτες (μελέτη HERS I-II και WHI). Αντίθετα, αυτές έδειξαν μικρή αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, θεραπεία μόνο με οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο για υπερπλασία και καρκίνο του ενδομητρίου. Αναμένονται νέες μελέτες για να δώσουν καινούρια δεδομένα. Φαίνεται όμως ότι οι σωστές υγιεινοδιατροφικές συνήθειες μείωσαν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, αθηροσκλήρυνση, παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, οιστρογόνα.

ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Η αθηροσκλήρυνση είναι μία συστηματική φλεγμονώδης νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από συσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων στο έσω τοίχωμα μεγάλων αρτηριών (Εικόνα 1).

Η ρήξη ή εξέλκωση των αθηροσκληρωτικών βλαβών μπορεί να εκδηλωθεί με ισχαιμικά επεισόδια σε διάφορα όργανα, όπως στην καρδιά, στον εγκέφαλο, στον αμφιβληστροειδή, και σε άλλα όργανα¹.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη συχνότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες σε όλες τις φυλετικές και εθνικές ομάδες του Δυτικού κόσμου². Οι γυναίκες προστατεύονται από τα καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά) κατά την αναπαραγωγική ηλικία

¹ΒΠΠ του ΑΠΘ

²ΜΕΘ, Α.Ν.Θ. Θεαγένειο

³Τμήμα Βιοτεχνολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Αλληλογραφία:

Μ. Μαυρουδή

Μητροπόλεως 78, Τ.Κ. 54622,

Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310221661

E-mail: mavroudimel@yahoo.com

Κατατέθηκε: 01/02/10

Εγκρίθηκε: 03/02/10



Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία αθηρωσκλήρωσης.



Εικόνα 2. Επιδράσεις υποοιστρογοναιμίας.

συγκριτικά με τους άνδρες, ο κίνδυνος όμως για αυτές αυξάνει μετά την εμμηνόπαυση. Η αυξημένη επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και η μαρτυρία ότι η καρδιαγγειακή νόσος εκδηλώνεται περίπου μία δεκαετία αργότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες, υποστηρίζουν ότι η πτώση των οιστρογόνων μπορεί να προδιαθέσει τις γυναίκες σε υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Ως «εμμηνόπαυση» ορίζεται η τελευταία έμμηνος ρύση της γυναίκας. Κατά συνέπεια ο ακριβής χρόνος της εμμηνόπαυσης δεν μπορεί να καθορισθεί προτού παρέλθει ένα χρονικό διάστημα -κατά συνθήκη έχει ορισθεί το διάστημα των 12 μηνών- ώστε η παύση της εμμηνου ρήσεως να θεωρηθεί οριστική^{3,4}.

Στην εμμηνόπαυση, η παραγωγή των οιστρογόνων από τις ωοθήκες ελαττώνεται σημαντικά, πρακτικά δεν υπάρχει ωοθηκική παραγωγή⁵. Τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα στο αίμα προέρχονται από αρωματοποίηση των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στον περιφερικό λιπώδη ιστό.

Η εμμηνόπαυση, ή η έλλειψη οιστρογόνων, συνδέεται με δυσμενείς μεταβολές των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, που εξηγούν τον αυξημένο κίνδυνο⁶.

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων στη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία (Εικόνα 2). Αυτοί οι μηχανισμοί-παράμετροι περιλαμβάνουν την αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την α-λιποπρωτεΐνη, τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, τον παράγοντα Von Willebrand, καθώς και διάφορα μόρια που παράγονται στο ενδοθήλιο όπως τα προσκολλητικά μόρια, η ADmA, η βισφατίνη, ο VEGF και άλλα. Κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους

αποτελεί ανεξάρτητο ή μη ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο δεν είναι εύκολο να αποδειχθεί, εάν οι μεταβολές όλων αυτών των νοσημάτων οφείλονται στην εμμηνόπαυση ή είναι φυσικό επακόλουθο του γήρατος. Δεδομένου ότι τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην παραγωγή και σύνθεση των παραπάνω παραγόντων και επιπλέον ασκούν απευθείας δράση στο αγγειακό σύστημα.

Μεταβολές στην παραγωγή και στη δράση των παραπάνω παραγόντων φαίνεται να ευθύνονται για τις μεταβολές στην αρτηριακή πίεση, που παρατηρούνται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αρτηριακή πίεση αποτελεί ένα γνωστό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριοσκληρωτικής νόσου και στα δύο φύλα. Οι λόγοι για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι. Ορισμένες μελέτες δείχνουν μία βαθμιαία αύξηση της με την εμμηνόπαυση, ειδικότερα της συστολικής πίεσης⁷. Ειδικότερα, κάποιες μελέτες δείχνουν ότι η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης πιθανόν να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης συστολικής αρτηριακής πίεσης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{8, 9, 10}.

Τα οιστρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην τοπική και συστηματική αγγειοδιαστολή μέσω μηχανισμών εξαρτώμενων και μη από το ενδοθήλιο¹¹. Στο τοίχωμα των αγγείων βρίσκονται οιστρογονικοί υποδοχείς, οι οποίοι με την επίδραση ερεθισμάτων προκαλούν αγγειοδιαστολή, μέσω παρεμπόδισης των διαύλων ασβεστίου¹². Επιπλέον το οιστρογόνα ρυθμίζουν την παραγωγή ενδοθηλίνης, του νιτρικού οξειδίου και της προσταγλανδίνης PG12 από το ενδοθήλιο¹³. Κατά την εμμηνόπαυση και με την πρόοδο της ηλικίας, παρατηρείται μία μείωση της ελαστικότητας στις μεγάλες αρ-

τηρίες (όπως καρωτίδα, αορτή). Η ακαμψία των αρτηριών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί έναν άλλο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριοσκληρωτικής νόσου. Η πρόοδος της ηλικίας αλλά και η εγκατάσταση της εμμηνόπαυσης σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στον ορό, ως αποτέλεσμα μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη και αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη¹⁴. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με την εμμηνόπαυση, παρά με την πρόοδο της ηλικίας, και όσο αυξάνεται η ηλικία μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται μείωση στην ανοχή της γλυκόζης κατά 6% για κάθε έτος¹⁵.

Κατά την κλιμακτήριο, παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους και αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου μετά την ηλικία των 40 ετών¹⁶. Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου¹⁷. Κυριότερες μεταβολές λόγω της μείωσης των οιστρογόνων, είναι η αύξηση της LDL χοληστερόλης, η μικρή μείωση της HDL και η αύξηση της σχέσης ολικής χοληστερόλης προς HDL.

Κατά την εμμηνόπαυση συμβαίνουν μεταβολές στα επίπεδα των παραγόντων πήξης. Βρέθηκε ότι στις μετεμμηνόπαιστικές γυναίκες συγκριτικά με τις προεμμηνόπαιστικές, αυξάνονται τα επίπεδα του παράγοντα VII, του ινωδογόνου και του PAI-1¹⁸, ενώ η προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III δε μεταβάλλονται σημαντικά. Επίσης, βρέθηκε μικρή αύξηση των αναστολέων AT, PC και του TFPI¹⁹. Η εγκατάσταση λοιπόν μιας υπερπηκτικής κατάστασης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό συμβάν.

Η έλλειψη ζωτικής πληροφόρησης αφήνει τις γυναίκες εκτεθειμένες σε μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, επειδή οι «σιωπηλές» αλλαγές στο μεταβολισμό που συνοδεύουν την εμμηνόπαυση μπορούν, ενδεχομένως αν δεν αντιμετωπιστούν, να αποβούν μοιραίες.

HRT ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Αν και αρχικές μελέτες παρατήρησης στις ΗΠΑ υποστήριξαν πλεονεκτήματα από την HRT τόσο για την πρωτοπαθή όσο και για την δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε επόμενες μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Σε μετεμμηνόπαιστικές γυναίκες, που λαμβάνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT), τα χορηγούμενα οιστρογόνα προκαλούν μικρή αύξηση της HDL, και μείωση της LDL και της απόB-100, και πιθανόν και της Lp(a)²⁰. Τα οιστρογόνα μειώνουν την αθη-

ρογόνο οξειδωση της LDL και ελαττώνουν επίσης την ενσωμάτωση των λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα. Παρατηρήθηκαν σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις των οιστρογόνων στο λείο μυϊκό χιτώνα και στο ενδοθήλιο των αγγείων²¹.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι, ενώ τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα επί των λιπιδίων έχουν επιβεβαιωθεί σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, τα κλινικά οφέλη τους περιορίζονται μόνο σε μελέτες παρατήρησης.

Παλαιότερα στις ΗΠΑ, λόγω δεδομένων που υπήρχαν από μελέτες παρατήρησης, γινόταν καθημερινή, μακροχρόνια, συνταγογράφηση HRT μόνο με οιστρογόνα ή σε συνδυασμό με προγεστίνη, με σκοπό την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και της οστεοπόρωσης. Ωστόσο, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες, HERS I-II (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)²² και την WHI: (Womens Health Initiative)²³, η θεραπεία με οιστρογόνα δεν έδειξε τελικά οφέλη στο καρδιαγγειακό, αλλά αντίθετα μικρή αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στην ομάδα του συνδυασμού οιστρογόνου-προγεστίνης. Αναλύσεις που έγιναν από την παρακολούθηση των γυναικών στη μελέτη WHI για πρωτογενή πρόληψη για καρδιαγγειακά νοσήματα, υποστήριξαν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα συμβαίνει στις μεγαλύτερης ηλικίας και όχι σε νεότερες μετεμμηνόπαιστικές γυναίκες. Ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να είναι ανεξάρτητος της ηλικίας. Υπάρχουν και άλλοι κίνδυνοι που αυξάνουν με την HRT, όπως η μείωση της λειτουργίας της μνήμης, οι θρομβοεμβολές και η πνευμονική εμβολή, η χολολιθίαση και ο καρκίνος του μαστού. Αντίθετα, υπάρχουν κάποια οφέλη, καθώς στις παραπάνω μελέτες μειώθηκαν τα οστεοπορωτικά κατάγματα και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του εντέρου. Επίσης στη μελέτη HERS, ο συνδυασμός θεραπείας οιστρογόνου-προγεστίνης μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, πιθανόν μέσω μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της WHI ήταν μεγαλύτερος ηλικιακά (μέση ηλικία 63 έτη) και με μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος (BMI) συγκριτικά με τις άλλες επιδημιολογικές μελέτες (34% είχαν BMI >30kg/m²). Η μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη της ορμονικής θεραπείας θεωρήθηκε ότι συνδέεται με περισσότερο υποκλινική αθηροσκληρωτική κατά την έναρξη. Επιπλέον, το 50% των συμμετεχόντων ήταν καπνίστριες. Μετανάλυση των HERS και WHI υποστηρίζει ότι οι νεότερες γυναίκες έχουν όφελος στη θνητότητα. Αποτελέσματα από την παρακολούθηση της WHI βασιζόμενα σε αναλύσεις υποομάδων υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα εξαρτάται από το χρόνο της έκθεσης, με όχι μεγάλο κίνδυνο στις νεότε-

ρες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Συγκεκριμένα στην ηλικιακή ομάδα 50-59 ετών δεν υπήρχε καμία απολύτως δυσμενής επίδραση της HRT στο καρδιαγγειακό.

Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου στα καρδιαγγειακά και στον καρκίνο του μαστού στην ομάδα που λάμβανε μόνο οιστρογόνα. Οι διαφορές που βρέθηκαν στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ανάμεσα στην ομάδα της WHI που ελάμβανε μόνο οιστρογόνα και στην ομάδα του συνδυασμού οιστρογόνου-προγεστίνης, υποστηρίζουν ότι η προγεστίνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στον καρκίνο του μαστού. Η θεραπεία με οιστρογόνα μόνα τους όμως, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνουν τον κίνδυνο για υπερπλασία και καρκίνο του ενδομητρίου. Όπως σημειώνεται στη WHI ο παραπάνω κίνδυνος μπορεί να εξαληφθεί με τη συγχρόνηση προγεστίνης είτε κυκλικά είτε σε συνεχή χορήγηση.

Μία πλήρη εκτίμηση των κινδύνων και των ωφελειών από τη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα δεν μπορεί να γίνει χωρίς να ληφθούν υπόψη τα μεθοδολογικά προβλήματα που υπάρχουν στα μέχρι τώρα δεδομένα.

Ένα θέμα που παραμένει ακόμη ασαφές είναι κατά πόσο οι ευεργετικές ή μη δράσεις της HRT σχετίζονται με τη δοσολογία, την οδό χορήγησης, τη διάρκεια της χορήγησης, και του συνδυασμού ή μη των οιστρογόνων με προγεσταγόνα. Παράγοντες όπως το είδος της ορμόνης, η οδός χορήγησης και η δόση μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο, αλλά δεν έχουν μελετηθεί ακόμη. Ωστόσο μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study), σχεδιασμένη για 5 χρόνια, μπορεί να βοηθήσει ώστε να βγούν δεδομένα για νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είχαν την τελευταία έμμηνο ρύση όχι περισσότερο από 3 χρόνια πριν μπουν στη μελέτη, και θα λαμβάνουν οιστρογόνα είτε από το στόμα είτε διαδερμικά ή εικονικό φάρμακο²⁴. Οι 2 ομάδες με τα οιστρογόνα θα λαμβάνουν κυκλικά από το στόμα και προγεστίνη. Αυτή η μελέτη KEEPS αφορά την πρωτογενή πρόληψη και εξετάζει ενδιάμεσους δείκτες καρδιαγγειακών νόσων (όπως το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας και το ασβέστιο των στεφανιαίων).

Σήμερα δεχόμαστε ότι η μόνη ένδειξη χορήγησης HRT σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι οι αγγειοκινητικές διαταραχές (εξάψεις, επιδρώσεις κ.α.). Υποστηρίζεται ότι για όσο διάστημα οι γυναίκες αυτές λαμβάνουν HRT προφυλάσσεται ο οστίτης ιστός τους. Πρέπει η HRT να χορηγείται μόνο με την παραπάνω ένδειξη, στη μικρότερη δυνατή δοσολογία και για διάστημα όχι μεγαλύτερο των 3-5 ετών.

Ωστόσο, σωστές υγιεινοδιατροφικές συνήθειες (σωματική άσκηση, ισορροπημένη διατροφή με ακόρεστα

λιπαρά, φρούτα, λαχανικά και ψάρια) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής νόσου στις γυναίκες. Στη μελέτη Nurses Healthy Study, οι γυναίκες που ακολούθησαν υγιεινή διαίτα, δεν κάπνιζαν, δεν έπιναν αλκοόλ και διατηρούσαν ένα επιθυμητό βάρος σώματος, μείωσαν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο κατά 83%²⁵.

Summary

Mavroudi M, Mavroudi E, Vavilis T

Menopause and atherosclerosis

Hellen Obstet Gynecol 22(4):143-147, 2010

Cardiovascular disease is a very common cause of mortality in menopause. During the reproductive age, estrogens play a protective role concerning the cardiovascular system. Dramatic estrogen decrease in menopause leads to adverse effects on cardiovascular system. A lot of cardiovascular parameters such as blood pressure, lipids, Von Willebrand factor, plasminogen activator inhibitor (PAI), molecular adhesions and decreased glucose tolerance could be contributed to atherosclerotic process.

Traditionally, estrogen was the appropriate treatment of menopausal complications, but during the last decade large studies such as HERS and WHI did not confirm the benefits of estrogen therapy on cardiovascular system. Moreover, a small but significant increase of cardiovascular risk was observed. Finally, it seems that life style as well as medication play the main role for the prevention of cardiovascular disease in menopause.

Key words: *menopause, atherosclerosis, cardiovascular risk factors, HRT.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Faxon, DP, Fuster, V, Libby, P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 2004; 109:2617-25.
2. Crepaldi G, Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(4 Suppl):2-3.
3. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posnar JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14(2):103-15
4. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. In: Burger HG, ed. *The Menopause*. Baillieres Clin Endocrinol Metabol 1993; 7(1):1-16
5. Lamberts SW. The endocrinology of donadal involution: menopause transition: characteristics and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(1):33-52
6. Sullivan JL. Are menstruating women protected from

- heart disease because of, or in spite of, estrogen? Relevance to the iron hypothesis. *Am Heart J* 2003; 145(2):190-4
7. Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989; 3(6):427-33.
 8. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostasis in healthy postmenopausal women. *Hypertension*. 2005; 45(3):399-405.
 9. Rosano GM, Vitale C, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system? *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092:341-8.
 10. Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 153:439-44.
 11. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuch M, Lidor A, Drory Y. The effects of hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(3):806-12.
 12. Collins P, Rosano GM, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Cardiovascular protection by oestrogen-a calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341(8855):1154-60.
 13. Van Buren GA, Yang D, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(3):828-33.
 14. Proudler AJ, Godsland IF, Stevenson JC. Insulin propeptides in conditions associated with insulin resistance in humans and their relevance to insulin measurements. *Metabolism*. 1994; 43(4):446-9.
 15. Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(2):117-20.
 16. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*. 1993; 16(1):157-77.
 17. Sutherland J, Mac Kinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord* 2004; 2(2):82-104.
 18. Stefanick ML, Legault C, Tracy RP, Howard G, Kessler CM, Lucas DL. Distribution and correlates of plasma fibrinogen in middle-aged women. Initial findings of the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(12):2085-93.
 19. Sandset PM, Hoibraaten E, Eilertsen AL. Hormone replacement therapy and coagulation. In: Erkkola Risto (ed.) *The menopause. European practice in gynecology and obstetrics*. 1st ed. Turku, Elsevier 2006; 56.
 20. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Panoulis CP, Papadias CA, Kouskouni EE, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy, tibolone and raloxifene on serum lipids, apolipoprotein A1, apolipoprotein B and lipoprotein(a) in Greek postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2004 May; 18(5):244-57.
 21. Tremollieres FA, Cigagna F, Alquier C, Cauneille C, Pouilles J, Ribot C. Effect of hormone replacement therapy on age-related increase in carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2000; 153(1):81-8
 22. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen /progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605-13.
 23. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results for the Women's Health Initiative randomized control trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33
 24. Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, Manson JE, Merriam GR, et al. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2005; 8(1):3-12.
 25. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med*. 2000 Aug 24; 343(8):530-7.