

Женски Проблеми в Кардиологията

Вишиванюк Владлена Анатольевна*

Специалност „Рехабилитатор“
Университет «Проф. Д-р А. Златаров»
бул. Проф. Яким Якимов 1, Бургас
E-mail: vladlena.a.v.27@mail.ru

*Corresponding author

Резюме: В началото на 21 век за първи път се установява, че ССЗ са водеща причина за смъртност сред жените в Европа. Жените се разболяват 10 години по-късно от мъжете: рискът се увеличава с настъпването на менопаузата, поради дефицит на яйчникови хормони, което допринася за развитието на хипертония, диабет тип 2, дислипидемия, централно затлъстяване и МС. Целта на изследването е да се установи в достъпната литература причината за женската смъртност и ефекта от хормонозаместителната терапия с женски полови хормони върху състоянието на сърдечно-съдовата система. В резултат на научно изследване беше установено, че определящите фактори за развитието на коронарна болест на сърцето при жените са инсулиновата резистентност, диабетът, метаболитен синдром, артериална хипертония, затлъстяване и тютюнопушене. Най-висок относителен риск се наблюдава при жени на възраст от 45 до 55 години. Жените имат полови рискови фактори за ИБС, свързани с репродуктивната дейност. Навременното започване на хормонозаместителна терапия намалява риска от ССЗ, ЗД, МС. Резултатите от нашите собствени проучвания показват благоприятните ефекти на комбинираната терапия за менопауза върху сърдечно-съдовите и метаболитни рискови фактори. ИБС при жените се свързва с естрогенен дефицит. Навременното започване на менопаузална хормонална терапия намалява риска от ССЗ и ЗД.

Ключови думи: менопауза, сърдечно съдови заболявания, хормонална терапия

Women's issues in cardiology

Vyshiavaniuk Vladlena Anatolievna*

Rehabilitation major
University „Prof. d-r Asen Zlatev“
Bl. „Prof. Y. Ykimov“ 1, Burgas
E-mail: vladlena.a.v.27@mail.ru

*Corresponding author

Abstract: In the early 21st century, CVD was first identified as a leading cause of death among women in Europe. Women become ill 10 years later than men: the risk increases with the onset of menopause due to ovarian hormone deficiency, which contributes to the development of hypertension, type 2 diabetes, dyslipidaemia, central obesity and MS. The aim of this study was to identify in the available literature the cause of female mortality and the effect of hormone replacement therapy with female sex hormones

on cardiovascular conditions. As a result of a scientific study, it was found that the determinants of the development of coronary heart disease in women are insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity and smoking. The highest relative risk is seen in women aged 45 to 55 years. Women have reproductive-related sexual risk factors for CHD. Timely initiation of hormone replacement therapy reduces the risk of CVD, DM, MS. The results of our own studies show the beneficial effects of combination therapy for menopause on cardiovascular and metabolic risk factors. CHD in women is associated with estrogen deficiency. Timely initiation of menopausal hormone therapy reduces the risk of CVD and DM.

Keywords: menopause, cardiovascular disease, hormone therapy

Въведение

Доскоро се смяташе, че сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), които се развиват в резултат на атеросклероза, са свързани предимно с мъжете. Скорошни проучвания обаче показват, че жените в Европа са много по-склонни да умрат от ССЗ, отколкото мъжете (55% от жените в сравнение с 43% от мъжете). Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е причина за смърт при жените в 24% от случаите, инсулт - в 18% и други ССЗ - в 15% от случаите. Докато при мъжете коронарната артериална болест е причина за смърт в 21% от случаите, инсулт в 11% и други ССЗ в 11% от случаите [1].

Ишемичната болест на сърцето води по смъртност при жените (24%), което е значително по-опасно от рака на гърдата, който винаги е бил смятан за „женоубиец“. Но въпреки факта, че ракът на гърдата е доста често срещано заболяване, в действителност той води до смърт само в 3% от случаите [2]. Несъмнено има разлики в честотата на сърдечно-съдови заболявания при жените и мъжете. В 50% от случаите жените могат да умрат от първия инфаркт, докато при мъжете тази цифра е 30%. От жените, които преживеят първия си пристъп на ангина, 38% умират през първата година, в сравнение с 25% при мъжете. Болничната смъртност от инфаркт на миокарда (МИ) при жените е 19% срещу 12% при мъжете. А смъртността през първата година след МИ при жените е 36%, а при мъжете е много по-малка - 26%.

Епидемиологията, симптомите и динамиката на развитие на ССЗ се различават при жените и мъжете. По правило жените в момента на развитие на ССЗ са с около 10-12 години по-възрастни от мъжете [2]. Въпреки че сърдечно-съдовите събития са редки при жени в пременопауза, тяхната честота нараства най-забележимо след 45-54-годишна възраст; по време на настъпването на менопаузата. Жените в постменопауза имат 4 пъти по-висок риск от ИБС, отколкото жените в пременопауза.

За разлика от мъжете, жените са по-склонни да имат множество рискови фактори (RF) за CVD, като висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс (IGT), хипергликемия, атерогенна дислипидемия и артериална хипертония (АН). Всички тези симптоми са компоненти на метаболитния синдром (МС). Резултатите от проучването във Framingham показват, че затлъстелите жени имат 30-65% по-висок риск от коронарна артериална болест, риск от смърт 5 пъти по-висок от жените с нормално телесно тегло. Артериалната хипертония при жени под 50 години се среща в 40% от случаите, а над 50 години - в 50%. Захарният диабет (ЗД) се среща два пъти по-често при жените, отколкото при мъжете на възраст над 45 години.

Смъртността при жени с диабет е 3-7 пъти по-висока, отколкото при жени без диабет. ЗД сред рисковите фактори заема 7-мо място при жените и 21-во при мъжете [3]. При мъжете

с диабет внезапната смърт се развива с 50%, а при жените с диабет с 30% по-често, отколкото при хората от същия пол и възраст без диабет. По този начин увеличаването на честотата на ССЗ при жените, особено МИ и ангина пекторис, както и диабетът, съвпада във времето с настъпването на менопаузата.

Европейското кардиологично дружество (ESC) признава, че има значителни пропуски в научното разбиране на различни аспекти на сърдечно-съдовата заболяемост при жените и затова неговите експерти допринесоха за създаването на програмата „Женско сърце“ [4]. Основната цел на ESC е да подобри качеството на живот на европейското население, което до голяма степен се дължи на намаляването на сърдечно-съдовата заболяемост. Една от основните им задачи е да повишат осведомеността за проблема със сърдечно-съдовата заболяемост при жените, което е свързано с повишаване на знанията в тази област както сред медицинската и научна общност, така и сред населението като цяло. Част от тази програма беше среща на гинеколози и кардиолози с цел изработване на единно експертно мнение и интердисциплинарен алгоритъм за управление на жени в постменопауза с менопаузални прояви. В същото време основният акцент беше поставен върху идентифицирането на SS FR. Тази инициатива срещна пълно взаимно разбиране от страна на гинеколозите, които също така говориха за необходимостта от изработване на консенсус относно риска от сърдечно-съдови заболявания при жени в постменопауза по време на открит диалог на всички заинтересовани страни [5]. Освен това в изявлението на Изпълнителния комитет на Международното дружество по менопауза се подчертава важността на провеждането на клинични изследвания, които биха допринесли за подобряването на клиничната практика. По-специално, Международното дружество по менопауза подкрепя разширяването на изследванията върху ефектите на хормоните върху сърдечно-съдовата система.

И още през 2018 г. американските кардиолози и гинеколози бяха озадачени, като направиха съвместно изявление (Американската Асоциация за Сърцето (АНА) и Американският съвет на Акушерите/Гинеколозите (Американски Колеж по Акушерство и Гинеколози (ACOG)

Акушер-гинеколозите и кардиолозите трябва да работят заедно за оптимизиране, откриване на ранен етап и модифициране на рисковите фактори за сърдечни заболявания и инсулт, които могат да бъдат ключов елемент за подобряване на здравето на жените в дългосрочен план.

Решението в полза на предписването на хормонална терапия при менопауза трябва да се вземе след пълна оценка на степента на сърдечно-съдовия риск и може да има положително въздействие върху здравето на жените през целия живот.

Познаването на половите различия при ССЗ и нуждите на жените, както и комбинираните усилия на акушер-гинеколози и кардиолози, ще намалят сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност (6) .

Значително по-високата честота на ССЗ и ЗД при жените в сравнение с мъжете вероятно е свързана със значително по-висока честота на МС при жените, особено в постменопаузалния период, както у нас, така и по света.

ИР е в основата на патогенезата на метаболитния синдром (МС), който се характеризира с абдоминално затлъстяване, нарушен глюкозен метаболизъм, артериална хипертония и дислипидемия. Разпространението на МС при жени в постменопауза нараства драстично

и варира от 30% до 70% в сравнение с 14% до 45% при жени в репродуктивна възраст (7,8)

Предвид горните неблагоприятни метаболитни промени, менопаузата е свързана с повишен риск от диабет тип 2. Резултатите от изследването на здравето на жените в цялата страна (SWAN) показват, че намаляването на концентрацията на естрадиол (E2) е свързано с 47% увеличение на риска от T2DM по време на преходния период (9). Значимостта на ролята на естрогенния дефицит се потвърждава от резултатите от проучване на жени след овариектомия, което показва 57% увеличение на риска от диабет тип 2 в сравнение с жени, които не са претърпели такава операция (10).

Въз основа на дефинициите на NCEP-ATPIII и IDF, проучването EUROASPIRE демонстрира наличието на метаболитен синдром при 56% и 72% от жените, за разлика от съответно 40% и 59% от мъжете [13]. Трябва да се подчертае, че при жените, в сравнение с мъжете, разпространението на затлъстяването е по-високо, а нивата на липопротеините с висока плътност (HDL) са по-ниски. В допълнение, повишаването на нивата на липопротеините с ниска плътност (LDL) и липопротеините (a) с възрастта е по-често при жените, отколкото при мъжете.

Проучването EUROASPIRE показва, че затлъстяването, особено висцералното затлъстяване (обиколка на талията над 88 cm при жените и 102 cm при мъжете), според различни критерии за диагностициране на MC, е по-често срещано сред жените (70%), отколкото сред мъжете (46%) с заболяване на коронарната артерия. Възникването на централната форма на затлъстяване корелира във времето с периода на менопаузалния преход [14]. Дори малко наддаване на тегло в зряла възраст, независимо от физическата активност, е свързано с по-висок риск от смърт при жените.

Развитието на ССЗ, диабет тип 2 и техните фатални усложнения при жените се основава на MC, причинена от настъпването на менопаузата, т.е. дефицит на естроген. В репродуктивния период ССЗ, причинени от атеросклероза, са изключително редки при жените. Това се дължи на защитния ефект на половите стероиди върху SS системата. Естрогените имат положителен ефект върху липидния профил под формата на намаляване на общия холестерол (CH), LDL холестерол, липопротеин (a) и аполипопротеин и повишаване на HDL холестерола [15]. От страна на функцията на съдовия ендотел, естрогените причиняват потискане на апоптозата и пролиферацията на гладкомускулните клетки на съдовата стена в отговор на нейното увреждане; имат противовъзпалителен и антиоксидантен ефект; увеличаване на производството на простаглицин и азотен оксид; блокират калциевите канали. Естрогените намаляват съдържанието на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) в кръвната плазма. Естрогените също участват пряко в регулацията на дейността на симпатиковата нервна система (SNS). В допълнение, естрогените са в състояние да увеличат секрецията на инсулин и да повишат чувствителността към него.

Прогестеронът - хормонът на жълтото тяло намалява тонуса на артериолите, пролиферацията на гладкомускулните клетки на коронарните артерии, блокира бавните калциеви канали. В бъбреците прогестеронът намалява реабсорбцията на натриевите йони. В допълнение, той има положителен ефект върху липидния метаболизъм, намалява нивата на TG и VLDL холестерола. Прогестеронът, който също участва в регулирането на системата за коагулация на кръвта, намалява нивото на антитромбин III и концентрацията на фактор VIII. Прогестеронът взаимодейства с PPAR γ рецепторите на

адипоцитите на висцералната мастна тъкан, като по този начин повишава чувствителността на периферните тъкани към инсулин. Освен това участва в диференциацията на адипоцитите, предотвратявайки развитието на висцерално затлъстяване. С настъпването на менопаузата и намаляването на секрецията на естроген, всички тези защитни свойства на половите стероиди намаляват и постепенно се губят, което е причина за сърдечно-съдовата заболяемост при жените [16].

В постменопаузата връзката между системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) и женските полови хормони се променя, активността на плазмения ренин и свързаното производство на ангиотензин II се увеличават, инхибиторният ефект на естрогените върху експресията на рецепторите на ангиотензин II тип 1 (AT1) се губи, дисбаланс между азотния оксид и ангиотензин II и ефектът му върху AT1 става по-изразен. Повишаването на активността на RAAS е един от водещите механизми за формиране на хипертония при жени в постменопауза. Освен това в генезата на АХ участват повишаване на активността на СНС и дисфункция на съдовия ендотел, които са следствие от естрогенния дефицит. Увеличаването на активността на СНС причинява увеличаване на секрецията на норепинефрин и вазоспазъм, като по този начин се увеличава общото съдово съпротивление (OPVR). При нарушаване на функцията на ендотела се нарушава балансът на вазоактивните медиатори на съдовия ендотел. В същото време производството на вазоконстриктори от ендотела се увеличава и секрецията на вазодилататори, особено азотен оксид, намалява. Той също така причинява повишаване на периферното съдово съпротивление и повишаване на кръвното налягане (АН). В допълнение, защитните антиатерогенни свойства на азотния оксид се губят, което допринася за ранното развитие на атеросклероза.

Друга основна причина за развитието на хипертония, атеросклероза и други ССЗ при жени след менопауза е развитието на МС. С настъпването на менопаузата се наблюдава бързо намаляване на естрогенната секреция, докато андрогенната секреция намалява по-бавно и плавно. По този начин възниква относително рязко намаляване на естрогена, хиперандрогенизъм. Това от своя страна води до развитие на андройдно затлъстяване с преразпределение на подкожната мастна тъкан в горната половина на тялото и увеличаване на масата на висцералната мастна тъкан [17]. Прогресията на висцералното затлъстяване също се улеснява от намаляване на нивото на соматотропния хормон (СТН), което е следствие от дефицит на естроген. Дефицитът на ГН причинява нарушена инсулинова секреция и инсулинова резистентност (IR). Намаляването на нивата на прогестерона води до намаляване на активността на PPAR γ и α рецепторите и в резултат на това до намаляване на секрецията на адипонектин и IR, както и до увеличаване на обема на висцералната мазнина. развитието на затлъстяването засилва повишаването на нивото на глюкокортикоидите, което се наблюдава с напредване на възрастта. В същото време механизмът за обратна връзка се нарушава и в отговор на всяка, дори незначителна стресова ситуация, възстановяването на първоначалното ниво на хормоните на стреса, по-специално глюкокортикоидите, чиято концентрация остава на високи стойности за дълго време, забавя. С възрастта се наблюдава промяна в съотношението на минералкортикоиди и глюкокортикоиди в хипокампуса и хипоталамуса в полза на увеличаване на глюкокортикоидите. Естрогените също участват в регулирането на апетита. Установено е, че в репродуктивния период на жената във фазата на овулация, когато има максимално освобождаване на естрогени, те ядат по-малко висококалорична храна и в по-малък обем, отколкото в лутеалната фаза, когато секрецията на полови стероиди намалява. При жени в постменопауза се наблюдава промяна в хранителното

поведение към повишаване на апетита, което допринася за увеличаване на телесното тегло и прогресия на МС [18].

МС при жени в постменопауза се формира по традиционния механизъм, по същия начин, както при други категории пациенти. Единствената разлика е, че неговото развитие инициира естрогенен дефицит.

Водеща роля в патогенезата на МС принадлежи на инсулиновата резистентност (IR) и причинената от нея компенсаторна хиперинсулинемия (GI). GI намалява чувствителността на инсулиновите рецептори, в резултат на което глюкозата и мазнините от храната се отлагат от мастната тъкан.

Хиперинсулинемията потиска разграждането на мазнините, което допринася за прогресирането на висцералното затлъстяване. Постоянният GI изчерпва секреторния апарат на β -клетките на панкреаса, което води до развитие на IGT и впоследствие до диабет тип 2.

При висцерално затлъстяване, адипоцитите на висцералната мастна тъкан отделят свободни мастни киселини (FFA) директно в порталната вена на черния дроб, което, комбинирано с повишаване на кръвната глюкоза, води до увеличаване на синтеза на триглицериди (TG), апо- B, VLDL, LDL в черния дроб. Съдържанието на HDL също е намалено.

При IR се развива дисфункция на съдовия ендотел. Това повишава секрецията на вазоконстриктори (ендотелин, тромбоксан) и намалява секрецията на вазодилатори (азотен оксид (NO) и простаглицин), което допринася за развитието на хипертония. GI, действайки върху ядрата на хипоталамуса, води до увеличаване на активирането на симпатиковата нервна система (SNS) и намаляване на активността на парасимпатиковата нервна система, което води до увеличаване на сърдечния дебит, сърдечната честота (HR), и намаляване на вариабилността на сърдечната честота. Това допринася за повишаване на общото периферно съдово съпротивление (OPSS).

GI, действайки върху ядрата на хипоталамуса, причинява дисфункция на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната система, което води до повишено активиране на RAAS. GI причинява задържане на натрий от бъбреците и хиперволемия. Инсулинът, като митогенен фактор, предизвиква увеличаване на пролиферацията на съдови гладкомускулни клетки, стесняване на техния лумен, което допълнително увеличава OPSS. Адипоцитите на висцералната мастна тъкан при затлъстяване синтезират в излишък редица хормонално активни вещества: лептин, свободни мастни киселини, тумор некротичен фактор- α (TNF- α), инсулиноподобен растежен фактор (IGF), инхибитор на плазминогенния активатор (PAI-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлевкини, простагландини, естрогени.

Лептинът е хормон, произвеждан само от адипоцитите на висцералната мастна тъкан. Обикновено той регулира чувството за ситост. При МС обаче, въпреки повишеното му кръвно съдържание, чувствителността на хипоталамусните центрове към него се губи и се развива относителна лептинова резистентност. Лептинът има инсулиноподобни ефекти върху SNS и хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос.

При IR активността на фибринолитичната система намалява поради повишено съдържание на PAI-1 в кръвта, който се произвежда интензивно в ендотела, адипоцитите, черния дроб, клетките на мускулната тъкан и се освобождава от тромбоцитите. Това създава предразположение към тромбоза и насърчава съдовото ремоделиране и образуването на атеросклеротични плаки. Хипергликемия, GI, АН, нарушения на фибринолизата създават условия за ранно развитие на атеросклероза. [19]

Предвид бързо развиващите се патологични промени в сърдечно-съдовата система, които причиняват естрогенен дефицит при жени след менопауза, изглежда логично и оправдано предписването на хормонозаместителна терапия. Историята на МНТ е драматична и двусмислена. Правени са опити за лечение на МНТ за САД и други CVD. Данни от обсервационни проучвания показват, че хормонозаместителната терапия може да увеличи преживяемостта на жени след операция за коронарно стентирание [20] и след миокарден инфаркт [21]. Други потенциално благоприятни ефекти на естрогените включват значително повишаване на нивата на HDL и намаляване на нивата на LDL при жени в постменопауза, което е придружено от благоприятен ефект върху коагулационните параметри [22]. Резултатите от обсервационни проучвания разкриват благоприятните ефекти на хормоналната терапия върху сърдечно-съдовата система. Въпреки това, рандомизирани клинични проучвания като Инициативата за здравето на жените (WHI), които не включват жени, диагностицирани с коронарна артериална болест, показват, че естрогените в комбинация с прогестини нямат защитен ефект върху сърдечно-съдовата система и дори могат да повишат риска от нея при по-възрастни жени в постменопауза [23]. Тези предварителни резултати повлияха на формирането на негативна нагласа към МХТ. Въпреки това, след внимателен анализ, като се вземат предвид възрастта и продължителността на менопаузата към момента на започване на МХТ, беше установено, че при жени не по-възрастни от 60 години и продължителност на менопаузата по-малко от 10 години, рискът от ССЗ е налице. не се увеличава и общата смъртност намалява с 30%. Интересното е, че няма повишен риск от рак на гърдата сред жени, които никога не са използвали хормонална терапия преди включване в проучването и тези, чиято възраст към този момент е била под 60 години. Резултатите от WHI също показват, че се наблюдава повишаване на риска от венозна тромбоза по време на комбинирана терапия с естрогени и прогестини с увеличаване на възрастта на жените [24], както и риска от исхемичен инсулт, който е приблизително осем случая на 10 000 лекувани жени [24]. 25].

Предполага се, че когато се предписва хормонална терапия, продължителността на постменопаузата може да бъде по-важен предиктор за CV риска от възрастта на жената. Задълбочен анализ на данните от наблюденията от Nurses' Health Study също показва, че относителният риск от инфаркт на миокарда не е повишен при жени, които са започнали хормонална терапия в рамките на 10 години след менопаузата [26]. Мета-анализ на 23 проучвания, включващи повече от 39 000 жени в постменопауза на различна възраст, потвърди намаляването на ССЗ и смъртността при тези жени, на които е предписана МХТ преди 60-годишна възраст.

МНТ има благоприятен ефект върху различни метаболитни параметри: намаляване на натрупването на коремна мазнина, повишено окисление на липидите, повишен разход на енергия и подобрена инсулинова чувствителност, поради директния ефект на естрогена върху естрогенните рецептори в черния дроб, мускулите и мастната тъкан. Мета-анализ на 107 проучвания установи, че МНТ намалява инсулиновата резистентност с 13% и новите случаи на диабет тип 2 с 30% (10).

В последните препоръки на Международното общество по менопауза (IMS) едно от ключовите положения е следното (11):

Натрупването на коремна мастна тъкан в периода на менопаузата се отслабва от естрогенната терапия, докато общата мастна маса намалява, инсулиновата чувствителност се подобрява и честотата на захарен диабет тип 2 намалява. [Ниво на доказателства А].

Разбира се, не говорим за лечение на МС с помощта на МНТ, което трябва да се предписва стриктно според показанията, но можем да говорим за превенцията на това заболяване и неговите усложнения поради влиянието на МНТ върху патогенетичните връзки. В голямо рандомизирано контролирано проучване от Инициативата за здравето на жените (WHI), МНТ намалява риска от нови случаи на диабет тип 2, независимо от ИТМ (12). В същите препоръки експертите уверено заявяват, че:

- МНТ намалява риска от ССЗ чрез положителен ефект върху метаболитния синдром, подобрява липидния и въглехидратния метаболизъм,
- МНТ има кардиопротективен ефект
- МНТ намалява висцералните мазнини, намалява риска от ЗД и подобрява инсулиновата чувствителност при ИР
- МНТ намалява риска от коронарна атеросклероза, миокарден инфаркт и CV смъртност (12).

По този начин МЗТ, приложена навреме и по показания, може допълнително да повлияе благоприятно върху метаболитните параметри и сърдечно-съдовите рискови фактори.

Литература

1. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2014;37:725–733
2. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109–150
3. Benagiano G, et al. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? *Maturitas* 2004;47:245–53.
4. Berry KL, et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(3):368-373.
5. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation*. 2018;137:00–00
6. Cushman M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573–80
7. Dias AR Jr, et al. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005;8:63–70.
8. Grodstein F, et al. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006;15: 35–44
9. Guthrie JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004;7:375–89.
10. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568–1575

11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-1368
12. Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349:523–34
13. Naftolin F, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004;7:333–7.
14. Ouyang P, et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741–53.
15. Park SK, Harlow SD, Zheng H, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. *Diabet Med* 2017;34:531–538
16. Pasquali R, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int. J. Obes.* 1994. Vol. 18. P. 614-621.
17. Peterson S, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn.* London: British Heart Foundation, 2005.
18. Pyorala K, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257–65.
19. Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). 2009.
20. Rossouw JE, et al.; 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
21. Shlipak MG, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104:2300–4. “(in Russian)”
22. Smetnik V.P. *Medicine of menopause / Edited by Smetnik V.P..* Yaroslavl: LLC "Publisher Litera". 2006. “(in Russian)”
23. Smetnik V.P. *Metabolic effects of estrogen and their deficiency // In the book: Guide to menopause / Edited by Smetnik V.P., Kulakov V.I. / M.: MIA, 2001. p 406-440.* “(in Russian)”
24. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. *Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance.* *Adv Clin Chem* 2015;72:1–75.
25. Stramba-Badiale Me, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994–1005.
26. Wassertheil-Smoller S. et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in post-menopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673–84

Vyshiavaniuk Vladlena Anatolievna

E-mail: vladlena.a.v.27@mail.ru



Владлена Анатолиевна Вишиванюк е:

-лекар по дентална медицина с 15 г. стаж в университетска клиника.

-работила като лекар и преподавател по дентална медицина, спец. “Консервативно зъболечение”

-Втора академична специалност – Рехабилитатор

-Учител по Биология и здравно образование

В настоящия момент преподавател по теория в СУ „Иван Вазов“.