

# MENOPAVZA IN METABOLNI SINDROM

## MENOPAUSE AND METABOLIC SYNDROME

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Kristina Groti Antonić, dr. med. spec.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek  
za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana,  
Slovenija*

*Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: kristina.groti@kclj.si



## 1 UVOD

Menopavza ali prenehanje menstruacije je faza življenjskega cikla, ki se bo pojavila pri vseh ženskah, običajno pri starosti 45–55 let (1). Simptomi in znaki menopavze vključujejo presnovne spremembe, spremembe telesne teže, srčno-žilne in mišično-skeletne spremembe, genitourinarno atrofijo in atrofijo kože, spolno disfunkcijo in motnje, povezane s centralnim živčnim sistemom (2). Presnovne motnje, ki nastanejo v menopavzi, so tesno povezane, kronične in progresivne ter močno vplivajo na zdravje žensk (3).

## POVZETEK

Metabolni sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov, ki napovedujejo tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 in srčno-žilne bolezni. Metabolni sindrom vključuje visceralno debelost, moteno presnovo glukoze, aterogeno dislipidemijo in arterijsko hipertenzijo. Povečana prevalenca metabolnega sindroma v menopavzi je posledica izgube proaktivne vloge estrogenov in povečanih koncentracij androgenov v obtoku, kar povzroči porazdelitev telesne maščobe in razvoj visceralne debelosti. Metabolni sindrom lahko vpliva tudi na tveganje za nastanek raka endometrija in dojke, osteoporozе, kronične ledvične bolezni, srčno-žilnih zapletov ter zmanjšanja kakovosti življenja v menopavzi. Načrtovano hujšanje, omejitev kalorij in telesna aktivnost so povezani z zmanjšanim tveganjem za bolezen endometrija. Poleg sprememb življenjskega sloga se lahko v primeru odsotnosti kontraindikacij predpiše zdravilo metformin, ki zmanjšuje metabolni sindrom, znižuje raven inzulina pri ženskah po menopavzi in je močan zaviralec proliferacije rakavih celic endometrija. Še vedno pa je pri obvladovanju simptomov in nekaterih posledic menopavze najučinkovitejše hormonsko nadomestno zdravljenje.

## KLJUČNE BESEDE:

debelost, menopavza, metabolni sindrom, metformin, sladkorna bolezen tipa 2

## ABSTRACT

Metabolic syndrome is a cluster of associated clinical and metabolic risk factors that predict the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Metabolic Syndrome includes visceral obesity, impaired glucose metabolism, atherogenic dyslipidemia, and arterial hypertension. The increased prevalence of metabolic syndrome in menopause is due to the loss of the proactive role of estrogens and increased androgens in the circulation, resulting in redistribution of body fat and development of visceral obesity. Metabolic syndrome can also affect the risk of breast and endometrial cancer, osteoporosis, chronic kidney disease, cardiovascular diseases and reduce quality of life during menopause. Intentional weight loss, calorie restric-



tion and physical activity are associated with reduced risk of the endometrial pathology. In addition to life-style modifications, the antidiabetic drug metformin may be prescribed when there are no contraindications. Metformin reduces metabolic syndrome, lowers insulin levels in postmenopausal women, and is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation. However, hormone replacement therapy is still the most effective therapy for management of symptoms and complications of menopause.

#### KEY WORDS:

menopause, metabolic syndrome, metformin, obesity, type 2 diabetes

Metabolni sindrom (MS) je skupek povezanih kliničnih, biokemičnih in presnovnih dejavnikov, ki napovedujejo tveganje za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 (SB2) in umrljivost zaradi srčno-žilnih dogodkov, kot sta npr. miokardni infarkt in možganska kap (4). Dosedanje raziskave so pokazale 60 % povečano tveganje za nastanek MS pri ženskah po menopavzi (5).

## 2 OPREDELITEV MENOPAVZE IN PRESNOVNIH MOTENJ

### 2.1 MENOPAVZA

Menopavza je posledica staranja jajčnikov, ki ne ovulirajo več ali proizvajajo zelo malo spolnih hormonov (6). Klinično je naravna menopavza opredeljena kot 12 mesečno obdobje amenoreje, ki sledi zadnji menstruaciji brez drugega patološkega vzroka. Perimenopavza je obdobje, ki zajema čas menopavznega prehoda in prvo leto po menopavzi. Zgodnje pomenopavzno obdobje obsega prvih pet do osem let po menopavzi; sledi mu obdobje pozne pomenopavze, ki traja do konca življenja (7). Menopavzni prehod se začne okoli 40. leta starosti, lahko pa že prej, in ga delimo v zgodnjo in pozno fazo. V zgodnji fazi menopavznega prehoda se spremeni rednost menstrualnega cikla, variacije znotraj desetih zaporednih ciklov so večje kot sedem dni. Za pozno fazo menopavznega prehoda so značilna obdobja amenoreje, ki trajajo 60 dni ali več, cikel postane nereden z variacijami več kot 20 dni med zaporednimi cikli.

Spremembe so posledica postopnega zmanjševanja števila in tudi kakovosti jajčnih foliklov, upad plodnosti pa se pojavi že v starosti okrog 37 let. Manjša skupina foliklov izloča manj estradiola, zato se zaradi negativne povratne zveze okrepi delovanje hipofize. Spodbuda z blago povečanimi serumskimi koncentracijami folikle stimulirajočega hormona (FSH) lahko vzdržuje menstrualni cikel še nekaj let in znižanje serumske koncentracije estradiola nastopi šele eno do dve leti pred menopavzo. Po 40. letu starosti vse več dominantnih foliklov ne doseže ovulacijske zrelosti. Pojavijo se cikli brez ovulacije, ki se podaljšujejo in vodijo v redke (> 38 dni) in neredne (variacija > 20 dni) menstruacije ali celo v obdobja amenoreje. Ko se zaloge primordialnih foliklov zmanjšajo pod 1000–1500, nastopi menopavza (8). V zgodnji pomenopavzi prevladujejo fiziološki procesi prilagajanja na spremenjeno hormonsko ravnotežje v telesu in na pomanjkanje estrogenov. Serumska koncentracija estradiola postopno pada prvi dve leti po menopavzi do vrednosti, ki je desetkrat manjša kot med ovulacijo. Zmanjša se tudi serumska koncentracija estrona, vendar je njegov relativni padec manjši kot pri estradiolu, samo 50 odstotkov. Obratno kot velja za estradiol, pa serumska koncentracija FSH prvi dve leti po menopavzi še vedno niha in doseže največje vrednosti 5 do 8 let po menopavzi (8).

Nenadna prekinitev proizvodnje hormonov, povezanih z menstrualnim ciklom, vpliva na več organskih sistemov, zlasti na mineralno kostno gostoto (MKG), srčno-žilni sistem, lahko pa celo poveča tveganje za nekatere vrste raka (9). Hormonske spremembe povzročijo simptome in klinične znake, ki jih s skupnim imenom opisujemo kot menopavzni sindrom. V zgodnjem pomenopavznem obdobju prevladujejo vazomotorni simptomi (vročinski oblivi in nočno potenje), motnje spanja, spremembe razpoloženja ter motnje koncentracije in spomina (10). V poznem pomenopavznem obdobju vse bolj izstopajo simptomi in znaki urogenitalne atrofije, ki zajamejo nožnico, zunanje spolovilo in vezivnomišične strukture medeničnega dna. Spremljajo jih tudi spolne motnje z dispareunijo (3). V pomenopavzi izzveni zaščitni učinek estrogenov na žilno steno, prav tako

#### ALI STE VEDELI?

- Pri ženskah po menopavzi je 60 % povečano tveganje za nastanek metabolnega sindroma.
- Razširjenost metabolnega sindroma pri ženskah po menopavzi se giblje med 32 in 58 %.
- Debelost poveča tveganje za nastanek ginekoloških rakov pri ženskah.

se spremenijo učinki na presnovo lipoproteinov in lipidov. Pospeši se ateroskleroza in z njo narašča delež srčno-žilnih bolezni (SŽB). Pridružijo se jim izgubljanje mišične mase (sarkopenija) in kostnine (osteoporoza) (8).

Prezgodnja menopavza je odpoved delovanja jajčnikov pred 40. letom in se pojavi pri približno 1 % žensk v splošni populaciji (11). Prezgodnja menopavza je lahko idiopatska (brez vzroka) ali pa jo povzročijo določeni vzroki. Nekateri primeri prezgodnje menopavze so povezani z avtoimunskimi ali genetskimi boleznimi, okužbami, pomanjkanjem encimov in MS. Vzroki za povzročeno prezgodnjo menopavzo vključujejo kemoterapijo in ginekološke kirurške posege. Prezgodnja menopavza je povezana s povečanim tveganjem za nastanek MS, SŽB, nealkoholne bolezni jeter (NAFLD) oz. s presnovo povezane maščobne bolezni jeter (MAFLD), možganske kapi, osteoporoze in prezgodnje smrti (12).

## 2.2 PRESNOVNE SPREMEMBE PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

S staranjem naraščajoča pojavnost SŽB, SB2, arterijske hipertenzije in možganske kapi je povezana z nastankom debelosti in bolje korelira z obsegom pasu kot s samim povečanjem indeksa telesne mase (ITM) (13). Absolutno povečanje telesne mase pri ženskah v perimenopavzi je povezano s staranjem samim in ne z menopavzo (14).

Glede na longitudinalne študije je za prehod v menopavzo značilen premik iz pretežno estrogenega stanja v androgeno stanje zaradi povečanih ravni biološko razpoložljivega testosterona (15). Jajčniki še nekaj let po menopavzi proizvajajo velike količine androgenov, povišane ravni gonadotropinov pa povzročijo izločanje androgenov ob zmanjšani ravni estrogena (16). Z zmanjšano koncentracijo estrogena se zmanjša raven globulina, ki veže spolne hormone (SHBG), poveča indeks prostega androgena in okrepi neravnovesje med estrogenom in androgeni. Povečanje biološko razpoložljivega testosterona lahko povzroči kopičenje maščobe v preadipocitih visceralne maščobe. Visceralni adipociti izražajo več androgenih receptorjev zaradi njihove znižane regulacije z estrogenom. Zaradi znižanja ravni estrogena je tako visceralna maščoba še bolj občutljiva na negativne učinke androgenov. Pojavnost debelosti je večja pri ženskah po menopavzi in je povezana s hitrejšim povečanjem ravni biološko razpoložljivega testosterona; v nasprotju pri ženskah s počasnejšim povečanjem ravni biološko razpoložljivega testosterona opazimo manjše povečanje maščobnega tkiva (17). K temu prispevajo tudi povišane vrednosti FSH, ker so receptorji za FSH izraženi

v visceralnih adipocitih. Študije na živalih so pokazale, da signalizacija teh receptorjev lahko poveča sintezo lipidov v adipocitih in ravni leptina, zmanjša adiponektin v serumu in spodbuja kopičenje maščob (18).

Pri kirurški menopavzi se ravni estrogena in progesterona nenadoma znižajo. Za razliko od spontane menopavze, pri kateri delovanje jajčnikov počasi upada več let, dokler menstruacija popolnoma ne preneha, je nenaden padec ravni estrogena po operaciji lahko povezan z disfunkcijo endotelija, povečanjem aterosklerotičnih lipoproteinov in povečanjem oksidacije lipidov (19). Ženske, ki so imele obojestransko odstranitev jajčnikov pred 50. letom starosti, imajo višjo prevalenco MS kot kontrolne skupine (20). Glede na opisane patofiziološke mehanizme presnovnih sprememb med najpogostejše presnovne motnje v menopavzi sodijo dislipidemija, motena toleranca za glukozo, inzulinska rezistenca (IR), hiperinzulinemija in SB2, ki so dejavniki tveganja za SŽB. Lahko pride tudi do MS, NAFLD/MAFLD ter različnih karcinomov (21).

### 2.2.1 Metabolni sindrom

MS ni bolezen, temveč kombinacija dejavnikov, ki povečujejo tveganje za SŽB; obsega visceralno debelost, aterogeno dislipidemijo, hiperglikemijo, IR in arterijsko hipertenzijo (7). Absolutno povečanje telesne mase pri ženskah v perimenopavzi je povezano s staranjem in ne s samo menopavzo (22). Razširjenost MS pri ženskah po menopavzi se giblje med 32 in 58 %, kar je znatno višje kot pri ženskah pred menopavzo (23).

### 2.2.2 Diagnoza metabolnega sindroma

Na splošno je MS opredeljen na podlagi petih kriterijev: debelost, povečan obseg pasu, arterijska hipertenzija, aterogena dislipidemija, ki vključuje nizek holesterol lipoproteinov visoke gostote (HDL-holesterol) in visoke koncentracije trigliceridov (TG), in hiperglikemija. Po definiciji Mednarodne zveze diabetikov (*International Diabetes Federation*; IDF) so za diagnozo MS bistveni visceralna debelost in dva dodatna kriterija. Leta 2009 so bila merila IDF posodobljena in postala skladna s priporočili ameriškega združenja za srce (*American Heart Association*; AHA) in nacionalnega inštituta za srce, pljuča in kri (*National Heart, Lung and Blood Institution*; NHLBI) (21). Skupina IDF je predlagala dodatne parametre, povezane z MS, ki bi jih bilo treba raziskati. Ta dodatna merila vključujejo normalno porazdelitev telesne maščobe, aterosklerotično dislipidemijo, moteno toleranco za glukozo, IR, vaskularno disregulacijo, provnetna stanja, protrombotična stanja in hormonske dejavnike. Visceralna debelost je nujen pogoj

za definicijo MS, poleg tega pa še dva od naslednjih dejavnikov: aterogena dislipidemija ali prejetanje zdravil, ki vplivajo na lipidogram; arterijska hipertenzija ali prejetanje antihipertenzivov; ali motena toleranca za glukozo (pri čemer zagovarjajo nižjo mejo kot dosedanje definicije – nivo glukoze v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/L).

### 2.2.3 Patofiziologija metabolnega sindroma

Patofiziologija MS je večfaktorska. Visceralna debelost in IR sta najbolj kritična dejavnika v patofiziologiji MS in njegovih posameznih komponent (24). Visceralna debelost pomeni presežek visceralnega maščobnega tkiva, ki pa ni zgolj zaloga energije, ampak tudi endokrini organ (23), ki izloča številne proteine s pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 1000 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v drugih celicah – npr. v makrofagih, v prekursorjih adipocitov in v endotelijskih celicah. Visceralno maščobno tkivo sprošča adipocitokine, kot sta leptin in rezistin, vnetne citokine, kot sta interleukin-6 (IL-6) in faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ), trombogene faktorje, kot je zaviralec aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1) in vazokonstriktorje, kot je angiotenzin II. Koncentracija leptina v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva in se bistveno poviša po hranjenju in upade ob stradanju. Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, na imunski sistem, MKG), vendar je predvsem pomemben pri uravnavanju apetita. Veže se namreč na leptinske receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in s tem zavira apetit ter spodbuja porabo energije, zato se imenuje tudi anoreksin. Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z večanjem mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, oziroma pride do razvoja selektivne neobčutljivosti na leptin (25). V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Rezistin povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem IR. Zato nekateri menijo, da je rezistin eden od faktorjev, ki povezuje debelost z IR in s SB2 (26). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in IR znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju IR njegova koncentracija naraste (27).

V maščobnem tkivu je zelo aktiven encim aromataza, ki omogoča pretvorbo androstenediona v estron (28). V adipocitih se, kot že omenjeno, tvorijo tudi vnetni citokini, npr. TNF- $\alpha$ , IL-6 in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). TNF- $\alpha$  deluje predvsem parakrino, medtem ko ima IL-6 tudi pomemben sistemski vpliv. Njegove visoke koncentracije so povezane z višjimi vrednostmi glukoze

na tešče, kar je lahko posledica povišanega izločanja glukagona ali slabše občutljivosti tkiv na inzulin ali obojega. Zaradi MCP-1 se v maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane IR. Citokini, ki se tvorijo v adipocitih, namreč povzročajo IR v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Nekateri menijo, da do infiltracije maščobnega tkiva z vnetnimi celicami ne pride samo zaradi kemoatraktantov za monocite, ki se tvorijo v adipocitih, ampak tudi zaradi hipoksije maščobnega tkiva in posledične nekroze adipocitov (29). Maščobno tkivo vsebuje tudi nekatere zaščitne citokine, kot so adiponektin, interleukini (IL-10, IL-4, IL-13), antagonist receptorja IL-1 (IL-1Ra) in apelin. Slednji imajo protivnetne ali inzulinsko senzibilizirajoče učinke (30).

Pomembno vlogo v patofiziologiji centralne debelosti in IR ima tudi hiperaktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HHN). Pojav IR v perifernem ciljnim tkivu je sorazmeren s stopnjo povišanja ravni glukokortikoidov – kortizola. Te spremembe lahko povzročijo hiperinzulinemijo in povečano visceralno debelost, kar lahko povzroči dislipidemijo, hipertenzijo, SB2 in končno MS (31).

## 2.3 S PRESNOVO POVEZANE MAŠČOBNE BOLEZNI JETER

Kopičenje visceralne maščobe je ena od značilnosti NAFLD. NAFLD/MAFLD spremlja približno 30 % splošne populacije, 70 % bolnikov s SB2 in večino bolnikov z debelostjo (32). Prekomerna telesna teža, debelost, dislipidemija, IR, SB2 in sedeč življenjski slog, ki ga spremlja pomanjkanje telesne dejavnosti, ki so tesno povezani z dejavniki MS, so glavni vzroki za trend naraščanja NAFLD/MAFLD po vsem svetu (33). Stopnja NAFLD/MAFLD se pri ženskah v menopavzi poveča na račun debelosti ob spremenjeni porazdelitvi maščobe iz podkožnega v visceralno maščobno tkivo. Poleg tega je ob MS spremenjeno izražanje celičnih proteinov, povezanih z upravljanjem jetrnih lipidov, kar dodatno prispeva k patogenezi NAFLD. Jetrna steatoza pospeši napredovanje NAFLD, saj povzroči jetrno IR, oksidativni stres in vnetje (33). Z estradiolom posredovana genska ekspresija encimov, vključenih v presnovo lipidov, še dodatno poveča dovzetnost za NAFLD/MAFLD (32, 33).

Diagnozo NAFLD postavimo na podlagi prisotnosti jetrne steatoze, potrjene z laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami ali histološkim pregledom, ob upoštevanju, da ni čezmernega uživanja alkohola (20 g/dan za ženske) in ob odsotnosti drugih sekundarnih vzrokov za jetrno steatozo

(34). Diagnozo MAFLD postavimo, ko radiološke znake jetrne steatoze spremlja vsaj eno od sledečih stanj: prekomerna telesna teža (debelost), SB2 ali MS (35).

## 2.4 SARKOPENIJA

Študije so dokazale, da je MS povezan s sarkopenijo. Sarkopenija je zmanjšanje količine in kakovosti skeletnih mišic in mišične funkcije ter je pogostejša pri starejših (36). Skeletne mišice so pomembne pri presnovi glukoze, ki jo uravnava inzulin, izguba mišične mase pa je povezana z IR in MS (36, 37). Izguba skeletnih mišic in intramuskularno kopičenje maščobe povzročata nenormalno krčenje mišic in presnovne nepravilnosti, kar naj bi bilo povezano z različnimi dejavniki, kot so oksidativni stres, vnetni citokini, mitohondrijska disfunkcija in IR (38).

Med sarkopenijo in debelostjo se pojavlja pozitivna povezava. Ko se pusta telesna masa zmanjša, se zmanjša tudi telesna aktivnost ter poveča tveganje za debelost. Povezanost statusa maščobnega tkiva in mišic je privedla do uvedbe novega in pomembnega koncepta, imenovanega sarkopenična debelost (39). Sarkopenična debelost je opredeljena kot stanje, ki ga spremlja zmanjšanje mase skeletnih mišic, mišična oslabeledost in povečanje visceralnega maščobnega tkiva (40).

## 2.5 KARCINOMI, POVEZANI Z METABOLNIM SINDROMOM

Debelost, MS in SB2 so znani dejavniki tveganja za nastanek nekaterih vrst raka (41). Prevalenca MS je bila 40,0 % pri bolnicah z rakom dojke (najbolj pogosta vrsta raka pri ženskah) in zgolj 18,0 % pri tistih v kontrolni skupini (42). Rak endometrija je drugi ginekološki rak z največjo pojavnostjo v svetu (43). Populacijska študija, ki je ocenila globalno breme raka zaradi prekomerne teže in debelosti, je pokazala, da je 63,6 % vseh primerov raka endometrija, dojke in debelega črevesa mogoče pripisati visokemu ITM. Debelost poveča tveganje za nastanek ginekoloških rakov pri ženskah pred menopavzo z ustvarjanjem prokarcinogenega okolja zaradi hiperinzulinemije, IR, kroničnega vnetja in nenadzorovanega izločanja estrogena. To hiperestrogeno in hiperinzulinemično stanje v povezavi z IR poveča tudi biološko uporabnost inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1 (IGF-1), ki neposredno vpliva na endometrij, spodbuja proliferacijo in aktivacijo proonkogenega Ras-Raf-z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (Ras-Raf-MAPK) in aktivacijo signalne poti PI3K-AKT-mTOR. Debelost je

povezana tudi s kroničnim vnetnim stanjem, ki ustvarja ugodno rakotvorno okolje preko provnetnih citokinov, kot sta IL-6 in IL-8, ki povečujeta oksidativni stres in povzročata poškodbe DNA znotraj endometrija (44). Za pojav rakavih tvorbo je neodvisno od debelosti pomemben tudi vpliv SB2 preko stimulacije različnih protoonkogenov in tumor supresorskih genov (45).

# 3 DIAGNOSTIKA PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

## 3.1 ANAMNEZA IN KLINIČNI PREGLED

Značilni simptomi, kot so vročinski oblivi, nespečnost in spremenljivo razpoloženje, vplivajo na kakovost življenja ženske v tem obdobju. Ob pregledu povprašamo bolnico o omenjenih težavah ter o morebitnih boleznih prebavil, ledvic in jeter. Pozorni smo na pojavnost ledvičnih kamnov, zlomov kosti ter uporabo zdravil, kot so glukokortikoidi, antikonvulzivi, ščitnični in spolni hormoni, ter morebitno uporabo zdravil, ki lahko prispevajo k porastu telesne mase. Preverimo uživanje alkohola in kajenje ter prehranske navade. Okvirno ocenimo povprečen dnevni vnos kalcija in obseg telesne aktivnosti. Pomemben je tudi zlom kolka pri starših, še zlasti pred osemdesetim letom, ter drugi osteoporozni zlomi in pojav osteoporozе v ožji družini. Klinični pregled poleg tehtanja vključuje merjenje telesne višine. Zmanjšanje telesne višine za več kot 4 cm od mladosti ali poudarjena torakalna kifoza sta lahko posledica klinično nemih osteoporoznih zlomov vretenc. Posebno pozornost namenimo okvirni oceni mišične moči. Za presejanje na sarkopenijo uporabimo vprašalnik SARC-F (46). Pri pregledu rutinsko ocenimo ITM, OP in krvni tlak (izključitev arterijske hipertenzije). Izmerjeni parametri lahko pomagajo pri zgodnji napovedi tveganja za MS (47).

## 3.2 LABORATORIJSKE IN SLIKOVNE PREISKAVE

S krvnimi testi v serumu določimo raven glukoze na tešče in lipidogram. Poleg tega opravimo še obremenitveni test z glukozo (OGTT) ali določimo HbA1c. Z uporabo homeostatskega modela inzulinske rezistence (HOMA-IR) ocenimo IR (4).

Slikovne preiskave niso ključnega pomena za diagnosticiranje MS. Lahko se uporabi rentgenska absorpciometrija



za oceno porazdelitve telesne maščobe, računalniška tomografija ali slikanje z magnetno resonanco za določitev centralne porazdelitve maščobe in magnetno resonančno spektroskopijo za oceno vsebnosti maščobe v jetrih (4). Za oceno MKG uporabimo merjenje z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo (angl. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA), ki predstavlja zlati standard za diagnozo osteoporoze pred prvim zlomom, služi pa lahko tudi za spremljanje učinkov zdravljenja. Z DXA izmerimo MKG v področju najpogostejših zlomov (na ledveni hrbtenici, kolku, včasih tudi na podlakti). Diagnozo osteoporoze z DXA po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije lahko postavimo, če pri preiskovanki izmerimo MKG, ki je za 2,5 SD ali več nižja od povprečne maksimalne vrednosti MKG pri mladih belkah. V primeru odklona MKG navzdol med 1 in 2,5 SD gre za osteopenijo (48).

## 4 PREPREČEVANJE PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

Strategije za preprečevanje presnovnih bolezni pri ženskah po menopavzi vključujejo spremembe življenjskega sloga, kot so telesna dejavnost in prehrana z nadzorovanim vnosom kalorij, bariatrično kirurgijo in zdravila. Načrtovanje prehrane je ključni ukrep pri obvladovanju MS (49). Znano je, da visokokalorična prehrana, bogata z ogljikovimi hidrati in nasičenimi maščobami, povzroča debelost in povečuje pojav visceralne debelosti (50).

Več študij je pokazalo povezavo med prehranskimi vzorci in tveganjem za MS pri ženskah po menopavzi. Framingham-ska prehranska študija je pokazala, da so ženske, ki so zaužile več nasičenih maščob, mononenasičenih maščob in alkohola ter manj vlaknin in mikrohranil, kot so kalcij, selen, vitamin C, vitamin B-6, folat, vitamin E in  $\beta$ -karoten, imele v 12-letnem obdobju 2–3-krat večje tveganje za nastanek trebušne debelosti in MS (49). V presečni študiji 4984 Korejk, starih od 30 do 79 let, je uživanje tradicionalne zdrave prehrane, kot je večji vnos morske hrane, morskih alg, žitaric, mlečnih izdelkov, sveže zelenjave in sadja ter manjše uživanje hitre hrane, živalskih maščob, sladkarij in ocvrte hrane bilo povezano z zmanjšanim tveganjem za MS. Prevalenca MS pri ženskah po menopavzi je bila znatno nižja pri ženskah, ki so uživale tradicionalno zdravo prehrano, kot pri tistih, ki so posegale po zahodnjaški prehrani (51).

Prehrana z nizko vsebnostjo maščob je bila povezana z znižanim diastoličnim krvnim tlakom in zvišanimi ravnmi

HDL-holesterola (52). Ti rezultati kažejo, da je prehrana pomembna pri preprečevanju MS pri ženskah po menopavzi (33). Dodatno se priporočajo živila, bogata z vitaminom D, omega-3 maščobnimi kislinami, antioksidanti, in probiotiki, vendar so za jasnejše dokaze o potencialnih učinkih potrebne nadaljnje raziskave (53).

## 5 ZDRAVLJENJE PRESNOVNIH MOTENJ PRI ŽENSKAH V MENOPAVZI

Obnavo posameznih komponent MS je potrebno izvajati v skladu z veljavnimi diagnostičnimi merili ter priporočili za zdravljenje hipertenzije, dislipidemije in motenj presnove glukoze, vključno s SB2.

Menopavzne simptome in znake zdravimo individualno. Pomembno je osveščanje o zdravem načinu življenja s spodbujanjem redne telesne aktivnosti in primerne uravnotežene prehrane. Še vedno pa je najučinkovitejše hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ), zato je prvi izbor za srednje močne in zelo izrazite težave. Pod pogojem, da izbrani progestin ne antagonizira delovanja estrogena, lahko HNZ pozitivno vpliva na status maščobne mase in porazdelitev, dislipidemijo in občutljivost za inzulin pri ženskah po menopavzi (54). Predpisovanje HNZ je pod nadzorom ginekologa. HNZ je na trgu v različnih farmacevtskih oblikah (tablete, obliži, pršila, kreme in geli, injekcije, vaginalni obročki) in v različni sestavi. Bistvo zdravljenja je nadomeščanje estrogenov, dodatek progesterona ali ustreznega gestagena pa zaščiti endometrij pred hiperplazijo in karcinomom (kombinirano zdravljenje) (8).

Meta-analiza 107 študij, ki so vključevale 33.315 preiskovank, je pokazala, da ima HNZ ugoden učinek za MS (55). Ob HNZ se je povečala pusta telesna masa in zmanjšala visceralna maščoba, znižal se je HOMA-IR ter zmanjšala pojavnost SB2 pri ženskah po menopavzi, ki prej niso imele SB2. Poleg tega je HNZ znižalo raven glukoze v krvi na tešče in HOMA-IR pri ženskah v menopavzi s SB2 v primerjavi s kontrolnimi skupinami. Izboljšale so se tudi presnovne funkcije, vključno z lipidogramom. Na splošno je bilo peroralno HNZ učinkovitejše od transdermalnega HNZ. V analizi podskupin je peroralno HNZ povzročilo znatno zmanjšanje PAI-1, medtem ko transdermalno HNZ ni imelo učinka zmanjšanja PAI-1 (55). Učinek HNZ na krvni tlak je bil zanemarljiv. Priporočila opozarjajo, da je potrebno menopavzno hormonsko terapijo (MHT) pri bolnicah z MS uporabljati previdno in da je treba pred začetkom MHT

opraviti temeljito oceno tveganja (55). Poleg tega je učinek MHT na bolezni srca in ožilja še vedno sporen. Glede na rezultate večine sistematičnih pregledov literature in metaanaliz HNZ ne vpliva na incidenco SŽB in ne poveča tveganja za srčno-žilne dogodke (56). Posledično so značilnosti bolnika in čas uvedbe zdravil pomembni dejavniki varnosti HNZ, zato ni priporočljivo uporabljati MHT za preprečevanje SŽB. Skratka, učinek MHT na srčno-žilne bolezni je povezan z individualnimi značilnostmi žensk v menopavzi, kot so starost, ITM in prisotnost MS, ter oblike HNZ, kot sta oralno in transdermalno. Z boljše zasnovanimi študijami je treba zagotoviti nadaljnje dokaze (57).

Kontraindikacije za HNZ so: rak dojke, hormonsko odvisni rak jajčnika, aktivno ali nedavno arterijsko tromboembolično obolenje (koronarna bolezen, možganska kap, tranzitorna ishemična ataka), hiperplazija ali rak endometrija, nepojasnjena krvavitev iz nožnice, predhodna ali obstoječa venska tromboembolija, aktivna bolezen jeter. Sama prisotnost dejavnikov tveganja za nastanek SŽB, kot sta arterijska hipertenzija in SB2, ne pomeni kontraindikacije za HNZ, če so ti dejavniki ustrezno zdravljeni. Tveganje za srčno-žilne bolezni se ne poveča, če HNZ uporabljajo ženske, stare od 50 do 59 let, in če pri začetku jemanja od menopavze ni minilo več kot deset let. Tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov je povečano, vendar manjše pri uporabi transdermalnih oblik HNZ. Pojavnost raka dojk je manjša kot 1/1000 na leto uporabe HNZ, kar je enako tveganju zaradi sedečega načina življenja, debelosti ali pitja ene enote alkohola na dan (8).

## 5.1 ZDRAVLJENJE Z METFORMINOM

Ženskam, pri katerih ni kontraindikacij, lahko predpišemo tudi metformin. Metformin je učinkovito zdravilo za zdravljenje SB2, ki zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, znižuje raven inzulina, hkrati pa poveča občutljivost za inzulini in pospešuje periferni privzem glukoze v celicah. Tradicionalno se metformin predpisuje tudi ženskam s hiperinzulinemijo in sindromom policističnih jajčnikov v rodni dobi. Pri ostalih stanjih se kljub dokazom zaenkrat metformin še vedno uporablja izven uradno odobrene indikacije (off-label) (58). Poleg antihiperглиkemičnih učinkov ima metformin ugodne pleiotropne učinke na srčno-žilni sistem, NAFLD/MAFLD in rakave bolezni, preučujejo pa tudi njegove ugodne učinke pri številnih drugih boleznih. Raziskave so pokazale, da ima metformin terapevtski potencial pri zmanjšanju velikosti tumorja dojke (59), zmanjšanju tveganja za nastanek debelosti, znižanju ravni testosterona in inzulina pri ženskah po menopavzi in pomaga pri preprečevanju rasti rakavih celic

endometrija (60). Metformin povzroči fosforilacijo endotelijske sintaze dušikovega oksida (angl. *endothelial nitric oxide synthase*, eNOS) tudi neodvisno od z AMP-aktivirane proteinske kinaze (angl. *AMP-activated protein kinase*, AMPK), in sicer preko povečane aktivnosti receptorja za inzulini in s tem aktiviranja signalne poti PI3K/AKT/mTOR. Povečana sinteza dušikovega oksida prepreči odprtje mitohondrijske prepustne prehodne pore (angl. *mitochondrial permeability transition pore*, mPTP) na mitohondrijski membrani in s tem sproščanja reaktivnih kisikovih spojin (angl. *reactive oxygen species*, ROS) v celico – antioksidativno delovanje (61). Metformin zavira tudi mehanistično tarčo za rapamicin (angl. *mechanistic target of rapamycin*, mTOR), ki je vpletena v proces celične rasti, in sicer preko dveh poti: 1) direktno preko AMPK ali 2) preko aktiviranja signalne poti PI3K/Akt, kar poteka neodvisno od AMPK (62). Eden najpomembnejših pleiotropnih učinkov metformina je zaščitno delovanje na srčno-žilni sistem, saj so ravno srčno-žilne bolezni najpogostejši vzrok obolevnosti in umrljivosti (v 52 %) pri bolnikih s SB2. V raziskavi »*The UK Prospective Diabetes Study*« (UKPDS) in nekaj drugih raziskavah so ugotovili, da metformin vpliva na znižanje tveganja za srčno-žilne bolezni in znižanje celokupne umrljivosti (63). Metformin deluje tudi protivnetno, saj zavre provnetne odzive preko neposrednega zaviranja jedrnega faktorja  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) (64). Poleg tega metformin deluje tudi antioksidativno. Metformin zmanjša nastajanje ROS v mitohondrijih in zavre nastanek neencimsko glikoziliranih končnih produktov v žilni steni (angl. *advanced glycosylation end product*, AGE) (65). Nekatere raziskave so pokazale, da se protirakavo delovanje metformina posreduje preko vpliva na mikro RNA (miRNA), ki igra pomembno vlogo pri uravnavanju številnih bioloških procesov, kot so celična delitev, diferenciacija, apoptoza, odziv na stres in angiogeneza. MiRNA lahko spodbuja ali zavira napredovanje malignih celic. Metformin lahko preko spodbujanja ali zaviranja izražanja posameznih podtipov miRNA deluje protirakavo (66).

## 6 SKLEP

Med menopavzo se lahko pojavijo različne presnovne bolezni, zlasti MS in NAFLD/MAFLD. Staranje ženske populacije in naraščajoči problem debelosti v razvitih državah povečujeta pomen MS pri ženskah po menopavzi. Razumevanje povezave med stanjem menopavze in pojavom

MS lahko izboljša diagnostične in terapevtske postopke. Interdisciplinarni pristop endokrinologa in ginekologa je ključnega pomena pri zagotavljanju kakovostne obravnave bolnic. Pri obravnavi bolnic je pomembno preprečevanje presnovnih bolezni, kar se lahko začne že pred nastankom menopavze. Za obvladovanje in preprečevanje MS so pomembne spremembe življenjskega sloga, kot sta dieta z omejenim vnosom kalorij in povečana aerobna telesna aktivnost. V primeru potrjenih bolezni, kot so arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen in dislipidemija, se izvaja zdravljenje z zdravili po veljavnih priporočilih. Pri zdravljenju debelosti, SB2 in IR ima metformin pomembno vlogo. Metformin ima tudi ugodne pleiotropne učinke; najbolj raziskani so učinki na srčno-žilni sistem in protirakavo delovanje, dodatno obeta tudi kot zdravilo proti staranju. V raziskavah na predkliničnih modelih in pri ljudeh metformin zavira staranje in zmanjšuje pojavnost s staranjem povezanih bolezni, kot so nevrodegenerativne bolezni in rak.

## 7 LITERATURA

1. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022 Apr;158:70–7.
2. Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause N Y N*. 2021 Feb 1;28(5):579–88.
3. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4):199–215.
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
5. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. 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*. 2003 Feb 24;163(4):427–36.
6. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):465–93.
7. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem*. 2015;72:1–75.
8. Pfeifer M, Košnik M, Mrevlje F, Štajer D. Modo. In: *Interna medicina*. 4th ed. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo; 2011. p. 938–47.
9. Gosden RG. Follicular status at the menopause. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1987 Oct;2(7):617–21.
10. Kim S, Lee SB, Hong YJ, Kim Y, Han K, Park JW. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women: A nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia Int J Headache*. 2022 Apr;42(4–5):376–84.
11. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Jan;3(1):90–5.
12. Yang M, Jiang L, Yao NN. Management of cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: critical quality appraisal of clinical guidelines and algorithm development. *Menopause N Y N*. 2022 Jan 10;29(2):189–99.
13. Canning KL, Brown RE, Jamnik VK, Kuk JL. Relationship between obesity and obesity-related morbidities weakens with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jan;69(1):87–92.
14. Choi D, Choi S, Son JS, Oh SW, Park SM. Impact of Discrepancies in General and Abdominal Obesity on Major Adverse Cardiac Events. *J Am Heart Assoc*. 2019 Sep 17;8(18):e013471.
15. Janssen I, Powell LH, Jasielc MS, Kazlauskaitė R. Covariation of change in bioavailable testosterone and adiposity in midlife women. *Obes Silver Spring Md*. 2015 Feb;23(2):488–94.
16. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, Sternfeld B, Gold EB, Johnston JM, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2008 Jan 1;167(1):78–85.
17. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, et al. Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril*. 2003 Jun;79(6):1335–40.
18. Liu PY, Takahashi PY, Roebuck PD, Veldhuis JD. Age or Factors Associated with Aging Attenuate Testosterone's Concentration-Dependent Enhancement of the Regularity of Luteinizing Hormone Secretion in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct 1;91(10):4077–84.
19. Lobo RA. Surgical menopause and cardiovascular risks. *Menopause N Y N*. 2007 Jun;14(3 Pt 2):562–6.
20. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol*. 2008 Jun;109(3):377–83.
21. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev*. 2015 Mar;14(1):59–64.
22. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2012 Oct;15(5):419–29.
23. Jouyandeh Z, Nayebzadeh F, Qorbani M, Asadi M. Metabolic syndrome and menopause. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Jan 3;12(1):1.
24. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009 Apr 20;62(4):362–5.
25. Ahima RS, Saper CB, Flier JS, Elmquist JK. Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*. 2000 Jul;21(3):263–307.
26. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):81–7.

27. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1784–92.
28. Patel S. Disruption of aromatase homeostasis as the cause of a multiplicity of ailments: A comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Apr;168:19–25.
29. Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro-inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Jun;33(2):431–53.
30. McGown C, Biredinc A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ. *Clin Liver Dis*. 2014 Feb;18(1):41–58.
31. Esteghamati A, Morteza A, Khalilzadeh O, Noshad S, Novin L, Nakhjavani M. Association of serum cortisol levels with parameters of metabolic syndrome in men and women. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 2011 Jun 1;34(3):E131–137.
32. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):335–52.
33. Molina-Molina E, Furtado GE, Jones JG, Portincasa P, Vieira-Pedrosa A, Teixeira AM, et al. The advantages of physical exercise as a preventive strategy against NAFLD in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest*. 2022 Mar;52(3):e13731.
34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90.
35. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Sep;40(9):2082–9.
36. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, Nishiguchi S, Higuchi K. Metabolic Syndrome and Sarcopenia. *Nutrients*. 2021 Oct 7;13(10).
37. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Oct;2(10):819–29.
38. Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME. Mechanisms Underlying Metabolic Syndrome-Related Sarcopenia and Possible Therapeutic Measures. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 2;20(3).
39. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr*. 1996 Sep;64(3 Suppl):472S–477S.
40. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Nov;11(6):693–700.
41. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obes Silver Spring Md*. 2022 Jul;30(7):1323–34.
42. Wani B, Aziz SA, Ganaie MA, Mir MH. Metabolic Syndrome and Breast Cancer Risk. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2017 Dec;38(4):434–9.
43. Pérez-Martín AR, Castro-Eguiluz D, Cetina-Pérez L, Velasco-Torres Y, Bahena-González A, Montes-Servín E, et al. Impact of metabolic syndrome on the risk of endometrial cancer and the role of lifestyle in prevention. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Jul 29;22(4):499–510.
44. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl*. 2022 Apr 9;399(10333):1412–28.
45. Anastasi E, Filardi T, Tartaglione S, Lenzi A, Angeloni A, Morano S. Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Aug 28;56(9):1413–25.
46. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S. Osteoporosis and Sarcopenia Increase Frailty Syndrome in the Elderly. *Front Endocrinol*. 2019;10:255.
47. Farahmand M, Bahri Khomamid M, Rahmati M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Aging and changes in adiposity indices: the impact of menopause. *J Endocrinol Invest*. 2022 Jan;45(1):69–77.
48. Kocjan T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoz. *Zdr Vestn*. 2013;82(4):207–17.
49. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, et al. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):434–41.
50. Drewnowski A, Darmon N. The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1 Suppl):265S–273S.
51. Cho YA, Kim J, Cho ER, Shin A. Dietary patterns and the prevalence of metabolic syndrome in Korean women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2011 Nov;21(11):893–900.
52. Rodriguez-Cano A, Mier-Cabrera J, Balas-Nakash M, Muñoz-Manrique C, Legorreta-Legorreta J, Perichart-Perera O. Dietary changes associated with improvement of metabolic syndrome components in postmenopausal women receiving two different nutrition interventions. *Menopause N Y N*. 2015 Jul;22(7):758–64.
53. Ko SH, Kim HS. Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2020 Jan 13;12(1).
54. Zuo H, Shi Z, Hu X, Wu M, Guo Z, Hussain A. Prevalence of metabolic syndrome and factors associated with its components in Chinese adults. *Metabolism*. 2009 Aug;58(8):1102–8.
55. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006 Sep;8(5):538–54.
56. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 31;336(7655):1227–31.
57. Jeong HG, Park H. Metabolic Disorders in Menopause. *Metabolites*. 2022 Oct 8;12(10).
58. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Baraldi E, Casarosa E, Jasonni VM. Metformin administration is more effective when non-obese patients with polycystic ovary syndrome show both hyperandrogenism and hyperinsulinemia. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007 Mar;23(3):146–52.
59. Giles ED, Jindal S, Wellberg EA, Schedin T, Anderson SM, Thor AD, et al. Metformin inhibits stromal aromatase expression and tumor progression in a rodent model of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018 Jun 14;20(1):50.
60. Campagnoli C, Abbà C, Ambroggio S, Brucato T, Pasanisi P. Life-style and metformin for the prevention of endometrial pathology in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Feb 1;29(2):119–24.
61. Bromage DI, Yellon DM. The pleiotropic effects of metformin: time for prospective studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Aug 14;14(1):109.



62. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):57.
63. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J.* 2015 Nov 1;471(3):307–22.
64. Isoda K, Young JL, Zirluk A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Mar;26(3):611–7.
65. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013 Feb 15;5(1):6.
66. Bao B, Azmi AS, Ali S, Zaiem F, Sarkar FH. Metformin may function as anti-cancer agent via targeting cancer stem cells: the potential biological significance of tumor-associated miRNAs in breast and pancreatic cancers. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):59.