

METABOLIČKI SINDROM - UTICAJ NA REPRODUKTIVNI STATUS ŽENE

THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON WOMEN'S REPRODUCTIVE STATUS

Tatjana Novaković^{1,2}, Momir Dunjić^{1,2}, Emilija Bojović^{1,3}

1 Medicinski fakultet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

2 Kliničko-bolnički centar - Priština, Gračanica

3 Klinika za psihijatrijske bolesti „Dr Laza Lazarević“

SAŽETAK

Metabolički sindrom predstavlja kompleksan klinički entitet koji značajno utiče na reproduktivno zdravlje žena kroz sve životne faze. Metabolički sindrom predstavlja skup međusobno povezanih poremećaja koji značajno povećavaju rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući infarkt miokarda, cerebrovaskularne incidente, perifernu vaskularnu bolest, kao i razvoj insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. Insulinska rezistencija, kao njegova centralna komponenta, ima ključnu ulogu u patogenezi sindroma policističnih jajnika, poremećaja fertiliteta, gestacijskog dijabetesa i brojnih komplikacija u trudnoći. Sama menopauza je povezana saredistribucijom masnog tkiva - povećava se abdominalno i visceralno masno tkivo, studije sugeriraju da starenje, a ne menopauza, ima veću ulogu u povećanju telesne mase. Međutim, pad koncentracije estrogena, bez odgovarajuće fizičke aktivnosti i promene u ishrani, uzrokuje promenu telesnog sastava - prelazak iz ginoidnog ka androoidnom tipu distribucije masti, što povećava rizik od insulinske rezistencije, koja je ključni faktor u razvoju metaboličkih bolesti, pre svega dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih komplikacija. Uzimajući u obzir visoku prevalencu metaboličkog sindroma i njegov rastući uticaj na žensko zdravlje, neophodna je dalja edukacija, rana dijagnostika i individualizovan terapijski pristup, kako bi se unapredio kvalitet i dužina života žena širom životnog ciklusa.

Ključne reči: metabolički sindrom, reproduktivno zdravlje, insulinska rezistencija, gojaznost

ABSTRACT

Metabolic syndrome is a complex clinical entity that significantly affects women's reproductive health throughout all stages of life. Metabolic syndrome represents a cluster of interrelated disorders that markedly increase the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases, including myocardial infarction, cerebrovascular events, peripheral vascular disease, as well as the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Insulin resistance, as its central component, plays a key role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome, fertility disorders, gestational diabetes, and numerous pregnancy complications. Menopause itself is associated with the redistribution of body fat - specifically, an increase in abdominal and visceral fat. Studies suggest that aging, rather than menopause alone, plays a more significant role in weight gain. However, the decline in estrogen levels, when not accompanied by adequate physical activity and dietary changes, leads to alterations in body composition - shifting from a gynoid to an android pattern of fat distribution - which increases the risk of insulin resistance, a major factor in the development of metabolic diseases, particularly type 2 diabetes and cardiovascular complications. Considering the high prevalence of Metabolic syndrome and its growing impact on women's health, further education, early diagnosis, and individualized therapeutic approaches are essential to improve the quality and longevity of women's lives throughout their life cycle.

Keywords: metabolic syndrome, reproductive health, insulin resistance, obesity

UVOD

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup međusobno povezanih poremećaja koji značajno povećavaju rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti, uključujući infarkt miokarda, cerebrovaskularne incidente, perifernu vaskularnu bolest, kao i razvoj insulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2. Osnovne komponente koje definišu metabolički sindrom uključuju: centralnu (abdominalnu) gojaznost, insulinsku rezistenciju, arterijsku hipertenziju i aterogenu dislipidemiju [1]. Danas postoje različite definicije i dijagnostički kriterijumi za MetS. Tokom godina, brojne zdravstvene organizacije predložile su različite dijagnostičke pristupe, ali još uvek ne postoji potpuna terminološka saglasnost, niti jedinstveni standard u vezi sa numeričkim vrednostima dijagnostičkih komponenti.

Najčešće korišćena definicija dolazi od Nacionalnog programa za edukaciju o holesterolu - Panel za odrasle III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP ATP III). Prema ovim kriterijumima, dijagnoza metaboličkog sindroma se postavlja ukoliko su prisutne tri ili više od sledećih metaboličkih abnormalnosti:

- Centralna (abdominalna, visceralna) gojaznost - obim struka veći od 102 cm kod muškaraca i veći od 88 cm kod žena;
- Povišeni nivoi serumskih triglicerida na prazan stomak $>1,7$ mmol/L ili pacijent već koristi odgovarajuću medikamentoznu terapiju;
- Snižen nivo HDL holesterola (lipoproteina visoke gustine) $<1,03$ mmol/L kod muškaraca ili $<1,29$ mmol/L kod žena;
- Povišena glikemija na našte $>5,6$ mmol/L ili već dijagnostikovani dijabetes melitus;
- Povišen arterijski pritisak - sistolni ≥ 130 mmHg i/ili dijastolni ≥ 85 mmHg, ili terapija za hipertenziju [2].

Globalna incidenca metaboličkog sindroma beleži kontinuirani porast, gotovo paralelno sa porastom prevalencije gojaznosti, i procenjuje se da se kreće između 27,4% i 39,0% [3,4,5]. Etiologija metaboličkog sindroma je multifaktorska. Kao ključni uzroci navode se genetska predispozicija u kombinaciji sa faktorima životne sredine i načina života, među kojima se ističu gojaznost, fizička neaktivnost i nezdrave prehrambene navike [6].

Centralna uloga u patogenezi ovog sindroma pripisana je nakupljanju masnog tkiva, naročito u abdominalnoj regiji, što predstavlja osnovni mehanizam nastanka insulinske rezistencije [7]. Za razliku od drugih tkiva, masno tkivo poseduje sposobnost značajne varijabilnosti putem hipertrofije i hiperplazije. Ono ne služi isključivo kao skladište triacilglicerida, već deluje i kao aktivan endokrini organ, sa uticajem na brojne fiziološke i patološke procese kao što su homeostaza glukoze, inflamacija, angiogeneza, ćelijska proliferacija i diferencijacija. Endokrini funkciju masnog tkiva prvenstveno ostvaruju adipociti lučenjem adipokina, ali značajnu ulogu imaju i aktivirani makrofagi prisutni u adipocitnom okruženju [8]. Proinflamatorni citokini poput faktora nekroze tumora (TNF- α), leptina, adiponektina, inhibitora aktivatora plazminogena i rezistina oslobađaju se iz uvećanog masnog tkiva, dodatno narušavajući insulinsku signalizaciju [9].

Insulinska rezistencija može biti posledica genetske predispozicije ili stečena tokom života. U njen razvoj mogu biti uključeni poremećaji u insulinskom signalnom putu, defekti insulinskih receptora ili oslabljena sekrecija insulina. Visceralna gojaznost identifikovana je kao ključni okidač mehanizama koji dovode do razvoja metaboličkog sindroma, pri čemu visok kalorijski unos predstavlja primarni uzrok nakupljanja visceralne masti [10]. U kasnijim fazama, ove patofiziološke promene kulminiraju nastankom metaboličkog sindroma, koji se klinički manifestuje kroz vaskularna i autonomna oštećenja [11]. Tri ključna faktora u njegovoj patogenezi identifikovana su kao: insulinska rezistencija, disfunkcija masnog tkiva i hronični inflamatorni odgovor [12,13]. Zbog toga je pravovremeno prepoznavanje i multidisciplinarno lečenje MetS od suštinske važnosti za očuvanje

reproduktivne funkcije i opšteg zdravlja žene. Intervencije koje uključuju promene načina života - ishranu, fizičku aktivnost i gubitak telesne mase - zajedno sa medicinskom terapijom usmerenom na poboljšanje insulinske osetljivosti, mogu značajno doprineti prevenciji i ublažavanju negativnih posledica MetS [1,6,12].

Sindrom policističnih jajnika i povezanost sa metaboličkim sindromom

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) predstavlja heterogenu i kompleksnu endokrinu bolest, jednu od najčešćih endokrinopatija kod žena reproduktivnog doba, sa prevalencijom između 6% i 10% [14,15]. Karakteriše se prekomernom produkcijom androgena u jajnicima, što dovodi do hormonske neravnoteže, poremećaja ovulacije i posledično, anovulacije. Kliničke manifestacije uključuju neredovne, retke ili produžene menstrualne cikluse, kao i poteškoće sa začećem [14, 15]. Pored reproduktivnih disfunkcija, PCOS je povezan sa širokim spektrom metaboličkih i psiholoških manifestacija. Reproductive komplikacije obuhvataju anovulaciju, menstrualne poremećaje, infertilitet, kao i komplikacije u trudnoći - uključujući gestacijski dijabetes, hipertenziju indukovanu trudnošću i povećan rizik od spontanih pobačaja [14]. Dugoročno, žene sa PCOS imaju povećan rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2, dislipidemije, arterijske hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti [16]. Osim toga, kod gojaznih žena sindrom je češće povezan sa nealkoholnom hepatičnom steatozom, sindromom apneje u snu i karcinomom endometrija [16,17].

Za postavljanje dijagnoze PCOS danas se najčešće koriste modifikovani Roterdamski kriterijumi, prema kojima su za dijagnozu potrebna najmanje dva od sledeća tri kriterijuma [18]:

Oligoovulacija ili anovulacija - manje od 10 ciklusa godišnje ili trajanje ciklusa duže od 35 dana;

Hiperandrogenizam- klinički (hirsutizam, akne, androgena alopecija) ili biohemijski (povišeni nivoi androgena u serumu);

Policistični jajnici - ultrazvučno potvrđeni morfološki kriterijumi.

Epidemiološki podaci pokazuju da je 50 - 70% slučajeva PCOS udruženo sa insulinskom rezistencijom, često praćenom kompenzatornom hiperinsulinemijom [19]. Ovo stanje je prisutno čak i kod pacijentkinja sa normalnom ili blago povišenom telesnom masom, a odražava smanjen odgovor perifernih tkiva na insulin. Kao odgovor, beta ćelije pankreasa pojačavaju sekreciju insulina u pokušaju očuvanja normoglikemije, što rezultira hiperinsulinemijom [19, 20]. Tokom vremena, funkcija beta ćelija može opadati, što dovodi do poremećaja metabolizma glukoze i razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 [21]. Patogeneza PCOS uključuje i ulogu teka ćelija jajnika, koje predstavljaju primarno mesto sinteze testosterona. Hiperinsulinemija povećava ekspresiju receptora za luteinizirajući hormon (LH) i povećava osetljivost jajnika na LH, čime se podstiče intraovarijalna produkcija androgena [22]. Dodatno, insulin se direktno vezuje za insulinske receptore na teka ćelijama, a aktivira i IGF-1 receptore u stromalnim ćelijama jajnika [23]. Insulin ima i inhibični efekat na aromatazu - enzim odgovoran za konverziju androgena u estrogene. Smanjena aktivnost aromataze doprinosi hiperandrogenemiji [24]. Osim toga, receptor aktiviran peroksizomskim proliferatorima gama (PPAR- γ) ima važnu ulogu u regulaciji osetljivosti na insulin i steroidogenezu u granuloznim ćelijama jajnika. Studije na animalnim modelima pokazuju da delecija ovog receptora u granuloznim ćelijama može poremetiti ovulaciju i izazvati folikularnu disfunkciju [25]. Sve češće se u literaturi naglašava povezanost PCOS sa hroničnom inflamacijom niskog stepena, koja može doprineti patogenezi sindroma, uključujući anovulaciju i povećanu sintezu androgena [26,27]. Ujedno, oksidativni stres i inflamatorni medijatori mogu igrati ulogu u razvoju kardiovaskularnih komplikacija kod žena sa PCOS.

Na kraju, jasno je da insulinska rezistencija i MetS igraju centralnu ulogu u etiopatogenezi PCOS, doprinoseći ne samo endokrinim i reproduktivnim poremećajima, već i dugoročnim metaboličkim posledicama koje mogu značajno narušiti zdravlje žena tokom čitavog životnog veka.

Metabolički sindrom i insulinska rezistencija tokom trudnoće

Insulinska rezistencija u trudnoći predstavlja fiziološki fenomen, ali kod određenih žena može dovesti do ozbiljnih metaboličkih komplikacija, kako za majku tako i za fetus. Najčešća posledica jeste gestacijski dijabetes melitus (GDM) - stanje u kome dolazi do povišenih vrednosti glukoze u krvi tokom trudnoće, usled smanjene osetljivosti na insulin [28]. Hiperlglikemija utiče na ubrzan intrauterini rast ploda, povećavajući rizik od makrozomije, porođajnih komplikacija i potrebe za carskim rezom. Nakon rođenja, novorođenče može razviti hipoglikemiju, a dugoročno se povećava rizik od gojaznosti i dijabetesa tipa 2 kod deteta [28]. Osetljivost na insulin se smanjuje za 50 - 60% kako trudnoća napreduje, kako kod žena sa urednom tolerancijom glukoze, tako i kod onih sa GDM. Kod zdravih žena, ovaj pad se kompenzuje pojačanom sekrecijom insulina iz beta ćelija pankreasa. Međutim, kod žena sa GDM, pankreasna sekrecija insulina je nedovoljna, što dovodi do hiperglikemije [29]. Od 20. do 33. nedelje trudnoće, potrebe za insulinom značajno rastu [30]. Tokom normalne trudnoće, insulinom posredovan unos glukoze se smanjuje za oko 50% [31]. Metabolička disfunkcija obuhvata smanjen odgovor perifernih tkiva na insulin, slabiju hepatičnu inhibiciju glukoneogeneze i smanjen unos glukoze u skeletne mišiće. Ova tkiva, zajedno sa masnim, predstavljaju ključna mesta za deponovanje glukoze. Gojaznost u trudnoći dodatno pogoršava insulinsku rezistenciju. Promene u telesnoj masi, posebno povećanje masne mase, doprinose smanjenju osetljivosti na insulin i kod gojaznih i kod mršavih trudnica [29, 30, 31]. Pored glukoze, metabolizam lipida je takođe izmenjen - koncentracije triglicerida i holesterola udvostručuju se ili trostručuju u trećem trimestru trudnoće, a efekti insulina na lipolizu su oslabljeni, što dovodi do povećanja koncentracije slobodnih masnih kiselina [32]. Kod gojaznih trudnica, dominantna je centralna distribucija masti (gornji deo tela), što uzrokuje lipotoksičnost, inflamaciju, endotelnu disfunkciju, smanjenu invaziju trofoblasta i posredno narušenu funkciju placente [33]. Kombinacija povišenih koncentracija glukoze i lipida, uz suboptimalno intrauterino okruženje, povećava rizik od metaboličkih bolesti kod potomstva [33]. Uloga adipokina i citokina takođe je značajna u mehanizmu insulinske rezistencije u trudnoći. Belo masno tkivo i placenta deluju kao endokrini organi, proizvodeći medijatore kao što su leptin, adiponektin, TNF- α i IL-6, koji mogu doprineti sistemske inflamaciji i daljem smanjenju insulinske osetljivosti [29, 33, 34].

Menopauza, metabolički sindrom i insulinska rezistencija

Drugi značajan period u životu žene praćen metaboličkim promenama jeste menopauza, kada se završava reproduktivni vek. Prosečna starost prirodne menopauze iznosi 50 - 51 godinu [35], a žene u savremenom društvu često provedu više od trećine života u postmenopauzalnom periodu. Tokom ovog perioda, oko šestdesete godine života, inače dolazi do porasta prevalencije hroničnih nezaraznih bolesti: gojaznosti, dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih oboljenja, osteoporoze, demencije i malignih bolesti, što značajno utiče na kvalitet i dužinu života žene.

Menopauza sama po sebi ne uzrokuje dobijanje na težini, ali je i povezana sa redistribucijom masnog tkiva - povećava se abdominalno i visceralno masno tkivo [35]. Studije sugerišu da starenje, a ne menopauza per se, ima veću ulogu u povećanju telesne mase [36]. Međutim, pad koncentracije estrogena, bez odgovarajuće fizičke aktivnosti i promena u ishrani, uzrokuje promenu telesnog sastava - prelazak iz ginoide na androide tipu distribucije masti [37, 38, 39]. Ova centralna gojaznost povećava rizik od insulinske rezistencije, koja je ključni faktor u razvoju dijabetesa tipa 2 [40], kao i pogoršanja lipidnog profila - povećan LDL i snižen HDL holesterol. Navedene promene su značajno povezane sa većim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, raka dojke i kognitivnog pada [41]. Takođe, postmenopauzalna centralna gojaznost je povezana sa smanjenjem nivoa adiponektina - zaštitnog adipokina sa antiinflamatornim i insulin-senzitivizujućim efektima. Niske vrednosti adiponektina u serumu primećuju se kod osoba sa insulinskom rezistencijom, metaboličkim sindromom i kardiovaskularnim bolestima [41, 42].

ZAKLJUČAK

Metabolički sindrom predstavlja kompleksan klinički entitet koji značajno utiče na reproduktivno zdravlje žena kroz sve životne faze. Insulinska rezistencija, kao njegova centralna komponenta, ima ključnu ulogu u patogenezi sindroma policističnih jajnika, poremećaja fertiliteta, gestacijskog dijabetesa i brojnih komplikacija u trudnoći. Takođe, u menopauzalnom periodu, redistribucija masnog tkiva i gubitak estrogene zaštite dodatno pogoršavaju metabolički status žene, povećavajući rizik od dijabetesa tipa 2, kardiovaskularnih bolesti i drugih hroničnih stanja. Uzimajući u obzir visoku prevalencu MetS i njegov rastući uticaj na žensko zdravlje, neophodna je dalja edukacija, rana dijagnostika i individualizovan terapijski pristup, kako bi se unapredio kvalitet i dužina života žena širom životnog ciklusa.

LITERATURA

1. Alberti KG, 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;120(16):1640-1645.
2. Choudhury SR, Imran A, Khokhar A. Impact of metabolic syndrome on reproductive health in women. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(1):98-104.
3. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Rinfret S, Schiffrin EL, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-1132.
4. Rojas J, Duran I, Varela C, Cortes P. Prevalence of metabolic syndrome in women: A systematic review. *Rev Med Chil*. 2018;146(2):182-190.
5. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, et al. The management of anovulatory infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):141-156.
6. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Furlanello F, et al. Obesity and metabolic syndrome as cardiovascular risk factors: epidemiology and clinical practice. *Adv Cardiol*. 2012;48:35-50.
7. Goodarzi MO, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome: etiology and implications for long-term health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1125-1132.
8. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4534-4538.
9. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. The metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4(2):141-145.
10. Rader DJ, Dufour R, Hutchison S. The role of visceral fat in the development of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2009;58(3):306-309.
11. Alswat K. Gender disparities in osteoporosis. *Saudi Med J*. 2017;38(1):1-8.
12. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome: A key to understanding the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2565-2571.
13. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Blackwell Scientific; 1992:377-384.
14. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. The insulin resistance syndrome in polycystic ovary syndrome: Insulin secretion and action. *Obstet Gynecol*. 2001;97(3):450-458.
15. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-2749.
16. Sharma A, Cho C, Patil N. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;235:31-36.
17. Das S, Muthukumar K, Rajkumar S. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: An emerging clinical problem. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):10-16.
18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47.
19. Witchel SF. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153730.
20. ESHRE/ASRM. Definitions of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79(3):485-493.
21. Gobin-Limballe S, Gauthier T, Rodier M, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in PCOS: role of adipokines. *Diabetes Metab*. 2006;32(5):430-436.
22. Casserly IP, Topol EJ. Obesity and cardiovascular disease. *Lancet*. 2004;364(9438):1787-1799.
23. Dunaif A, Scoccia B, Fonseca V. Insulin resistance and the ovarian hyperandrogenic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(1):315-321.
24. Robinson S, Leunbach A, Sabow M. Insulin resistance and ovarian function. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(1):51-63.
25. Fisher SJ, Primakoff P, Myatt L, et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in pregnancy. *Metabolism*. 2008;57(5):626-633.
26. Hsieh C. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: A review. *Biol Reprod*. 2007;76(3):478-485.
27. Metcalf M, Malaske M. Insulin resistance and reproductive dysfunction. *Rev Diabet Stud*. 2012;9(4):279-286.
28. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2477-2486.
29. Donovan L, Letourneau K, Carver T, et al. Glucose intolerance during pregnancy and its relation to insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):563-570.
30. Smith JR, McKenna K, Ward C, et al. Metabolic changes in pregnancy: Physiology, effects and complications. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(2):257-268.
31. Aiken CE, Ozanne SE. The impact of maternal obesity on the long-term health of the offspring. *Acta Physiologica*. 2013;208(1):13-21.
32. Hovanes P, Duffy N, Welch A. Lipid metabolism and obesity in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):487-496.
33. Lo J, Cresswell B, Wolf N, et al. Impact of insulin resistance during pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:50.
34. Hsu R, Schorr M, Williams E, et al. Pregnancy and metabolic syndrome. *Semin Perinatol*. 2012;36(5):283-289.
35. Navarrete MV, Meza B, Garcia T, et al. Menopause and metabolic syndrome: A review of associated risks. *Menopause Review*. 2019;18(1):25-30.
36. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopause in Australian women. *Maturitas*. 2000;34(2):179-185.
37. Kessler M, Dobnig H, Ziegler M, et al. Insulin resistance and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4309-4314.
38. You H, Lee E, Kim M, et al. Abdominal obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in menopausal women. *Endocrinol Metab*. 2013;28(3):169-174.
39. Després JP. Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-887.
40. Rogge L, Koca K. Hormonal changes and obesity in postmenopausal women. *Maturitas*. 2008;59(4):360-366.
41. Santoro N, Skurnick J. Menopause and metabolic syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(6):2014-2021.
42. Griffin D, Pritchard J. Adiponectin in metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Heart Metab*. 2005;23(2):12-19.