

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 612.662.9:612.621.31: 612.123 (045)

Оригинальная статья

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ НА ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

И. В. Нейфельд — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, доцент, кандидат медицинских наук; **И. Е. Рогожина** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС, профессор, доктор медицинских наук; **В. Ф. Киричук** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой нормальной физиологии им. И. А. Чувского, профессор, доктор медицинских наук; **А. Р. Киселев** — ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России, центр продвижения новых кардиологических информационных технологий, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук; **А. И. Жирняков** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, аспирант; **И. В. Бобылева** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС, аспирант.

EFFECT OF ESTROGEN DEFICIENCY ON THE LIPID PROFILE IN WOMEN IN DIFFERENT AGE PERIODS

I. V. Neyfeld — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **I. E. Rogozhina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **V. F. Kirichuk** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **A. R. Kiselev** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Centre of New Cardiological Informational Technologies, Chief Research Assistant, Doctor of Medical Science; **A. I. Zhirnyakov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Post-graduate; **I. V. Bobyleva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Obstetrics and Gynecology of Raising Skills Faculty, Post-graduate.

Дата поступления — 20.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Нейфельд И. В., Рогожина И. Е., Киричук В. Ф., Киселев А. Р., Жирняков А. И., Бобылева И. В. Влияние дефицита эстрогенов на липидный профиль у женщин в разные возрастные периоды. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 396–400.

Цель: изучение особенностей липидного спектра у женщин при эстрогенодефиците в зависимости от возраста. **Материал и методы.** Включены 189 пациенток с нормальной массой тела: 1-ю группу составили 44 женщины с преждевременной менопаузой (моложе 40 лет), 2-ю — 69 человек с ранней менопаузой (40–45 лет), 3-ю — 76 женщин с естественной менопаузой (46–55 лет). Проводилось стандартное клинико-лабораторное, инструментальное обследование. **Результаты.** При повышении возраста увеличиваются уровни общего холестерина крови, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) ($p < 0,05$), при этом уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) значимо не менялся ($p = 0,117$). Атерогенный индекс плазмы (АИП) с возрастом возрастает с $-0,17 \pm 0,09$ ($M \pm \sigma$) у женщин 1-й группы до $0,09 \pm 0,47$ и $0,14 \pm 0,21$ у пациенток 2-й и 3-й групп соответственно ($p < 0,05$). Тем не менее множественные сравнения не показали существенной разницы между значениями АИП у лиц в возрастных группах 40–45 лет и более 45 лет ($p = 0,084$). **Заключение.** При эстрогенодефиците нарушения липидного обмена выявляются в 73,54%; с возрастом снижается количество пациенток, имеющих нормальные показатели липидного обмена ($\chi^2 = 10,165$, $p = 0,026$).

Ключевые слова: менопауза, ранний эстрогенодефицит, дислипидемия, возраст.

Neyfeld IV, Rogozhina IE, Kirichuk VF, Kiselev AR, Zhirnyakov AI, Bobyleva IV. Effect of estrogen deficiency on the lipid profile in women in different age periods. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 396–400.

The aim of the study is to evaluate influence of estrogen deficiency on lipid profile in women of different age. **Material and Methods.** 189 women with normal body weight: 44 women with premature menopause (aged <40 years), 69 women with early menopause (aged 40–45 years), and 76 women with natural menopause (aged 46–55 years) have been studied. In all women identification of clinical status has been performed during clinical examination. **Results.** It is shown that increasing age associated with increasing total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL), very low density lipoproteins (VLDL) ($p < 0.05$). We have not observed a significant association between age and level of high-density lipoprotein (HDL) ($p = 0.117$). According with increased age, atherogenic index of plasma (AIP) increases from initial -0.17 ± 0.09 ($M \pm \sigma$) to 0.09 ± 0.47 ($p < 0.05$) in women with premature menopause, and to 0.14 ± 0.21 ($p < 0.05$) in other women. Final level of AIP was similar between women aged 40–45 years and women aged 46–55 years ($p = 0.084$). **Conclusion.** Lipid metabolism disorders were assessed in 73.5% of women with estrogen deficiency. According to the age factor the rate of women with normal lipid metabolism decreases ($\chi^2 = 10,165$, $p = 0.026$).

Key words: menopause, early estrogen deficiency, dyslipidemia, age.

Введение. Результатами многих научных исследований признается, что снижение уровня эстрогенов является одной из причин возрастания кардиоваскулярного риска у женщин [1–3]. При этом объяснить изменения в сердечно-сосудистой системе (ССС), связанные с менопаузой, затруднительно, так как сказывается влияние, с одной стороны, самой менопаузы, характеризующейся прежде всего дефицитом эстрогенов, а с другой — возрастных изменений.

Старение характеризуется инволюционными процессами, темпы развития которых находятся под генетическим контролем. Тем не менее достаточно очевидно влияние дефицита эстрогенов на ССС через различные механизмы. Так, принимая во внимание механизмы защитного влияния половых гормонов на сердце и сосуды, пути воздействия дефицита эстрогенов условно можно разделить на 3 группы: 1) влияние гипозестрогении на метаболизм липопротеинов; 2) прямое действие на биохимические процессы в стенке сосудов через специфические рецепторы к эстрогенам; 3) опосредованное влияние через метаболизм глюкозы, инсулина, гомоцистеина, систему гемостаза, распределение жира [4, 5].

Проведенный анализ проблем гипозестрогенного состояния показал, что большинство исследований посвящено аспектам естественной или хирургической менопаузы, а вопросам раннего эстрогенодефицита уделяется недостаточно внимания. Вместе с тем известно, что преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является фактором риска не только снижения репродукции, но и раннего развития и высоких темпов роста сердечно-сосудистой заболеваемости и ранней кардиоваскулярной смертности [5, 6]. Более того, эпидемиологические исследования прогнозируют рост числа женщин с ПНЯ в силу увеличения влияния социально-поведенческих, экологических и ятрогенных факторов [6].

У женщин с дефицитом эстрогенов применение гормональной терапии эстрогенными/эстроген-гестагенными препаратами для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является оправданным, однако результаты завершаемых крупных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований не позволяют решить данный вопрос однозначно [7, 8].

Изучение зависимости частоты и структуры атерогенных дислипидемий от возраста имеет важное значение, так как накопленный к настоящему времени огромный фактический материал, базирующийся на эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных, убедительно доказывает, что дислипидемии, по сути, являются основой атерогенеза и поэтому в значительной мере определяют как вероятность развития ССЗ, так и прогноз жизни пациентов с уже имеющейся коронарной патологией.

Цель исследования: изучение особенностей липидного спектра у женщин при эстрогенодефиците в зависимости от возраста.

Материал и методы. В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия было включено 189 женщин в возрасте от 35 до 55 лет, обратившихся на специализированный прием с жалобами климактерического характера.

Все пациентки нами были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 44 женщины с преждевремен-

ной менопаузой (моложе 40 лет), 2-ю — 69 человек с ранней менопаузой (в возрасте от 40 до 45 лет), 3-ю — 76 женщин с естественной менопаузой (в возрасте от 46 до 55 лет). Средняя длительность эстрогенодефицита составила 4,8 (3,1; 6,3) года (медиана и квартильный диапазон).

Все включенные в исследование пациентки были с нормальным индексом массы тела. В работе использовалась классификация избыточной массы тела и ожирения (ВОЗ, 1998) [5].

Тяжесть климактерического синдрома (КС) оценивали с помощью расчета значений модифицированного менопаузального индекса (ММИ): выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов выражали по 4-балльной системе (от 0 до 3 баллов); сумма баллов по группам составляла значение ММИ, при этом индекс в пределах 1–7 баллов свидетельствовал о легких проявлениях КС, 8–14 баллов — о нарушениях средней степени, 15 баллов и более — о тяжелой степени КС [5].

Необходимо отметить, что ни одна из женщин с КС до участия в настоящем исследовании не принимала гормональные или негормональные препараты для коррекции климактерических расстройств.

Оценка липидного спектра крови (холестерин (Хс), холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХсЛПВП, ХсЛПНП и ХсЛПОНП, соответственно), триглицериды (ТГ)) проводилась с помощью стандартных биохимических наборов для энзиматического колориметрического метода по общепринятым методикам на анализаторе COBAS-MIRA-S фирмы «Хоффман-Ла-Рош» (Австрия). Забор крови из локтевой вены проводился натощак после 10–12-часового голодания.

На основании определения трех основных показателей рассчитывали: общий холестерин (ОХс) = ХсЛПОНП + ХсЛПНП + ХсЛПВП; содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛПНП) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХсЛПОНП) по формуле W. T. Friedwald [9]; индекс атерогенности (ИА) по формуле А. Н. Климова: $IA = (ОХс - ХсЛПВП) / ХсЛПВП$; атерогенный индекс плазмы крови (АИП) по формуле $LOG_{10} (ТГ / ХсЛПВП)$, при этом значения АИП от $-0,3$ до $0,1$ связаны с низким кардиоваскулярным риском, от $0,1$ до $0,24$ — со средним и высоким риском соответственно при АИП выше $0,24$ [9]. На анализаторе Stat-Fax методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов и стандартных образцов определяли уровни аполипопротеинов (аполипопротеин А1 (Апо-А1), аполипопротеин В (АпоВ)).

В работе использована классификация дислипидемий по D. Fredrickson: ДЛП I типа (гиперхиломикронемия, гипертриглицеридемия); ДЛП типа IIa (гипер-b-липопротеинемия с повышенным содержанием Хс в плазме крови); ДЛП типа IIb (гипер-b-липопротеинемия, гиперпре-b-липопротеинемия с увеличением уровня Хс, ТГ); ДЛП III типа (дис-b-липопротеинемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия); ДЛП IV типа (гиперпре-b-липопротеинемия, сопровождающаяся гипертриглицеридемией при нормальном или умеренном повышении содержания Хс в плазме крови); ДЛП V типа (смешанная форма).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. С целью выбора методики статистического анализа произведена проверка соответствия изучаемых количественных показателей закону нормального

распределения на основе критерия Шапиро — Уилка. Сравнение переменных выполнялись при помощи критерия Вилкоксона, сравнение групп — критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера (различия считали значимыми при значениях $p < 0,05$). Надежность используемых статистических оценок принималась не менее 95%. Данные при условии нормального распределения представлены в работе в виде среднего и стандартного отклонения, $M \pm \sigma$, а при распределении показателя, отличном от нормального, — в виде медианы и квартильного диапазона, Me (25%; 75%).

Результаты. У пациенток с преждевременной менопаузой КС легкой степени встречался у 17 человек (38,64%), КС средней и тяжелой степеней у 20 (45,45%) и у 7 (15,91%) женщин соответственно; у пациенток с ранней менопаузой КС легкой степени был нами установлен у 24 (34,78%) женщин, КС средней и тяжелой степеней соответственно у 29 (42,03%) и у 16 (23,19%) пациенток; у женщин с естественной своевременной менопаузой КС легкой степени отмечен у 36 (47,37%) пациенток, КС средней степени у 30 (39,47%) женщин, тяжелой степени у 10 (13,16%) пациенток.

При детальном анализе компонентов ММИ нами установлено, что по мере повышения возраста у женщин статистически значимо увеличивается доля метаболических изменений по сравнению с нейровегетативными ($p < 0,05$) и психоэмоциональными нарушениями ($p < 0,05$).

Среди всего контингента обследованных нами женщин нормальные показатели липидного обмена зафиксированы в 26,46% ($n=50$) случаев, при этом согласно результатам нашего исследования наиболее распространенными среди атерогенных дислипидемий были ДЛП типа IIA (33,33%); статистически значимых отличий в частоте встречаемости ДЛП IV и IIB типов нами не установлено (21,16 и 19,05% соответственно, $p=0,336$).

Проведенный нами статистический анализ изменений содержания холестерина и его субфракций,

а также величин рассчитанных индексов (ИА, АИП, АпоВ/Апо-А1, ХсЛПНП/ХсЛПВП) у женщин с эстрогенодефицитом по мере увеличения их биологического возраста представлен в таблице.

Так, с увеличением возраста нами зафиксировано отчетливое повышение показателя ТГ: динамика возрастания была статистически значимой во всех возрастных группах, как между пациентками 1-й и 2-й групп ($p=0,011$), так и среди женщин 2-й и 3-й групп ($p=0,001$).

При корреляционном анализе выявлено увеличение атерогенных фракций холестерина по мере повышения возраста пациенток, а именно: наличие положительной связи сильной силы между возрастом и уровнем ХсЛПНП ($r=0,72$, $p=0,001$), средней положительной связи между возрастом и значением ХсЛПОНП ($r=0,44$, $p=0,001$).

Проведенный статистический анализ (см. таблицу) не выявил значимых различий между пациентками 2-й и 3-й групп для показателей ОХс ($p=0,111$) и ХсЛПНП ($p=0,064$). Наряду с этим отмечалось повышение уровней ОХс и ХсЛПНП у женщин 3-й группы по отношению к пациенткам 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$).

В ходе исследования выявлены высокие и умеренные взаимосвязи показателя ОХс с расчетными параметрами ХсЛПНП ($r=0,88$, $p < 0,002$) и ИА ($r=0,41$, $p < 0,002$), что свидетельствует о возрастании ОХс у значительной части пациенток за счет увеличения атерогенного ХсЛПНП на фоне пониженных значений ХсЛПВП. Установленный нами факт высокой корреляции концентраций ОХс с ХсЛПНП ($r=0,91$, $p < 0,001$) у пациенток рассматриваемых групп является закономерным, исходя из того что большая часть сыровоточного холестерина находится в составе ХсЛПНП.

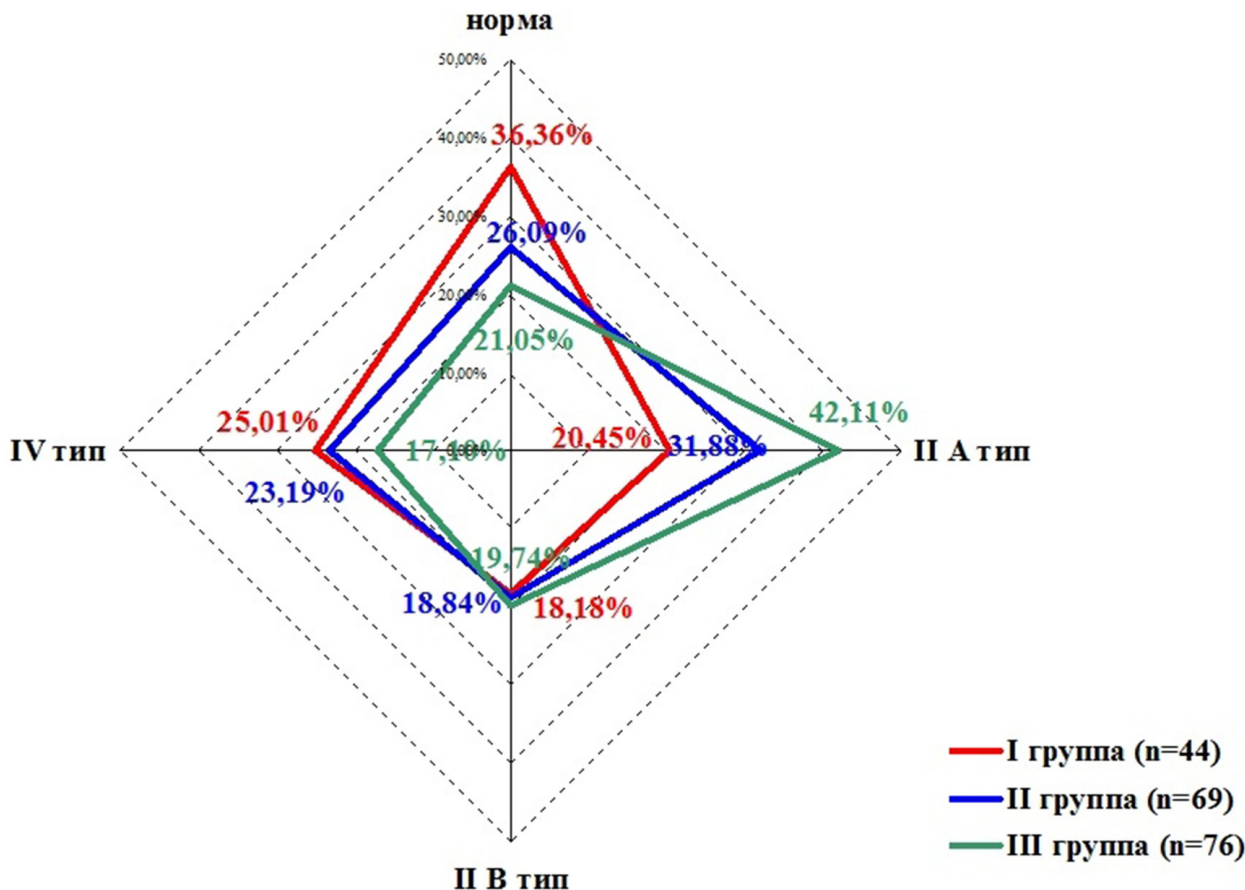
Согласно результатам проведенного исследования (см. таблицу) по мере увеличения возраста у женщин с эстрогенодефицитом отмечается незначительное понижение значений ХсЛПВП ($p=0,117$).

В ходе исследования установлено, что атерогенный индекс плазмы с возрастом увеличивался с $-0,17 \pm 0,09$ у женщин 1-й группы до $0,09 \pm 0,47$ и $0,14 \pm 0,21$ у пациенток 2-й и 3-й групп соответственно ($p < 0,05$). Тем не менее множественные сравнения

Параметры липидного профиля у пациенток с эстрогенодефицитом в зависимости от возраста

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=69)	3-я группа (n=76)	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Триглицериды, ммоль/л	1,02±0,44	1,49±0,80	1,63±0,45	0,011	0,001	0,001
ОХс, ммоль/л	4,8±0,62	5,7±1,03	6,1±0,81	0,003	0,111	0,001
Хс ЛПНП, ммоль/л	2,81±1,13	3,81±0,81	4,17±0,55	0,001	0,064	0,001
Хс ЛПВП, ммоль/л	1,52±0,36	1,20 ±0,27	1,18±0,28	0,117	0,117	0,117
Хс ЛОНП, моль/л	0,47±0,21	0,68±0,36	0,75±0,42	0,002	0,011	0,012
ХсЛПНП/ ХсЛПВП	1,85	3,18	3,53	0,008	0,002	0,001
АИП	-0,17±0,09	0,09±0,47	0,14±0,21	0,001	0,084	0,001
ИА	2,16 (3,20; 4,27)	3,75 (3,31; 5,13)	4,17 (3,65; 5,31)	0,009	0,001	0,011
АпоВ/АпоА	0,65 (0,54; 0,72)	0,76 (0,58; 0,88)	0,78 (0,57; 0,89)	0,012	0,102	0,002
АпоА, мг/дл	142,2±12,5	144,4±11,8	151,6±19,6	0,003	0,001	0,005
АпоВ, мг/дл	92,4±14,1	109,6±16,2	118,8±17,9	0,013	0,019	0,016

Примечание: p_{1-2} — статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 1-й группы по отношению к аналогичному показателю у пациенток 2-й группы; p_{2-3} — статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 2-й группы по отношению к аналогичному показателю у пациенток 3-й группы; p_{1-3} — статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 1-й группы по отношению к аналогичному показателю у пациенток 3-й группы



Сравнительный анализ структуры дислипидемии по D. Fredrickson у пациенток рассматриваемых групп.
Примечание: $\chi^2=10,165$, $p=0,026$.

не показали существенной разницы между значениями АИП у лиц в возрастных группах 40–45 лет и более 45 лет ($p=0,084$).

Обращает на себя внимание тот факт (рисунок), что по мере увеличения возраста у пациенток исследуемых групп отмечается изменение структуры атерогенных дислипидемий в сторону уменьшения доли ДЛП IV типа и увеличения ДЛП II A типа, при этом снижается количество пациенток, имеющих нормальные показатели липидного обмена ($\chi^2=10,165$, $p=0,026$). Так, в возрастной группе менее 40 лет атерогенные нарушения липидного обмена отсутствовали в 36,36% случаев, в возрастном периоде 40–45 лет в 26,09% и возрасте более 45 лет в 21,05% случаев.

Обсуждение. При оценке степени тяжести климактерических расстройств нами получены данные, свидетельствующие о наличии у большинства обследованных женщин климактерического синдрома легкой и средней степеней выраженности.

Обращает на себя внимание тот факт, что частота встречаемости КС тяжелой степени была статистически значимо выше у женщин в возрастной группе 40–45 лет по сравнению с пациентками как моложе 40 лет ($p<0,05$), так и старше 45 лет ($p<0,05$).

Проведенный анализ частоты и структуры атерогенных изменений у рассматриваемого контингента пациенток подтвердил имеющиеся литературные данные о потенцирующей роли дефицита эстрогенов в развитии атерогенных изменений [1–6, 10].

Вместе с тем при эстрогенодефиците у женщин по мере увеличения их биологического возраста наряду со статистически значимым повышением показателей ОХс, ТГ, ХсЛПНП, ХсЛПОНП нами не полу-

чено ожидаемого снижения уровня ХсЛПВП. Данный факт не особо согласуется с рядом научных работ, в которых менопауза ассоциируется со снижением значений ХсЛПВП: высказываются предложения, что изолированные низкие значения ХсЛПВП сами могут быть основными факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в постменопаузе [11], и даже встречаются сведения, свидетельствующие, что для любого 1,0 мг/дл (0,026 ммоль/мл) увеличения ХсЛПВП имеется 3%-ное снижение риска развития ИБС и 4,7%-ное снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Установленное в ходе проводимой работы статистически значимое возрастание значений атерогенного ХсЛПНП по мере увеличения возраста женщин при относительно стабильных значениях протективного ХсЛПВП объясняет и постепенное повышение значений ИА, соотношения ХсЛПНП/ХсЛПВП среди женщин с эстрогенодефицитом при увеличении их биологического возраста.

Более того, с одной стороны, выявленная нами взаимосвязь ОХс крови с уровнем ТГ ($r=0,43$, $p<0,001$) обуславливает возможность развития у женщин комбинированных ДЛП, а с другой стороны, физиологические особенности, характерные для эстрогенодефицитного состояния на фоне инволюционных процессов старения детерминируют высокую распространенность ДЛП. Возможно, поэтому выявленные нами особенности в структуре дислипидемий у женщин с гипозэстрогенией не отличались от общепопуляционных тенденций: по мере увеличения возраста у женщин преобладала дислипидемия II A типа по Фредриксену.

Заключение. У женщин на фоне гипоэстрогении расстройства липидного обмена отмечаются в 73,54% случаях, причем по мере повышения возраста уменьшается количество пациенток, имеющих нормальные показатели липидного спектра сыворотки крови, а также изменяется структура атерогенных дислипидемий в сторону уменьшения доли ДЛП IV типа (с 25,01% до 17,1%; $p=0,002$) и увеличения ДЛП типа IIA (с 20,45% до 42,11%; $p=0,002$).

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что при эстрогенодефицитном состоянии по мере увеличения возраста женщины нарастает выраженность атерогенных дислипидемий, но не меняется их фенотипическая характеристика. Вероятно, данный факт обусловлен тем, что структура дислипидемий определяется прежде всего генетической детерминированностью нарушений липидного обмена.

Конфликт интересов. Представленное исследование выполнено в рамках диссертационной работы И.В. Нейфельд на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

References (Литература)

1. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16 (2): 203–204.
2. Kim ES, Menon V. Status of women in cardiovascular clinical trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 279–283.
3. Neufeld IW, Zhirnyakov AI, Skupova IN. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2012; 2 (12): 994–996. Russian (Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скупова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2012; 2 (12): 994–996.)
4. Smiley DA, Khalil RA. Estrogenic compounds, estrogen receptors and vascular cell signaling in the aging blood vessels. *Curr Med Chem* 2009; 16 (15): 1863–1887.
5. Smetnik WP. *Medicine menopause*. Yaroslavl: Litera, 2006; 848 p. Russian (Сметник В.П. *Медицина климактерия*. Ярославль: Литера, 2006; 848 с.)
6. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65 (2): 161–166.
7. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 49–57.
8. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011; 124 (3): 199–205.
9. Friedwald WT, Levy RJ, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
10. Dobiášová M. AIP-atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice. *Vnitr Lek* 2006; 52 (1): 64–71.
11. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovascular Research* 2002; 53 (3): 538–549.
12. Okonofua EE, Lawal A, Bamgbose JK. Features of Menopause and Menopausal age in Nigerian women. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31 (4): 341–345.