

ELŻBIETA MĄDRO¹, TERESA MAŁECKA-MASSALSKA²

Nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej u kobiet w okresie premenopauzy – aspekty hormonalne i patofizjologiczne

Streszczenie

Premenopauza (perimenopauza) jest to okres przejściowy trwający około 5 lat poprzedzający wystąpienie ostatniej miesiączki. Stanowi przejście między okresem rozrodczym, a menopauzą. Obejmuje okres bezpośrednio przed menopauzą, kiedy pojawiają się pierwsze kliniczne, hormonalne i biologiczne objawy zbliżającej się ostatniej miesiączki, oraz pierwszy rok po menopauzie. Choroby, które mogą wystąpić podczas premenopauzy, spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi i hormonalnymi charakterystycznymi dla tego okresu. Są to: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, osteoporoza.

Wyniki ostatnich badań rzucają nowe światło na rolę tkanki tłuszczowej. Ta tkanka jest wysoce aktywnym hormonalnie gruczołem wydzielania wewnętrznego produkującym szereg biologicznie czynne peptydy, które wykazują miejscowe i ogólnoustrojowe działanie. Głównymi komórkami tłuszczowymi są adipocyty, które wydzielają bioaktywne substancje takie jak: leptyna, adiponektyna, rezystyna, wistafina, omentyna, adipsyna, PAI-1, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α), angiotensynogen, interleukina 6 oraz lipaza lipoproteinowa. Otyłość brzuszna i wzrost masy tkanki tłuszczowej prowadzą do rozwoju insulinoodporności. Istnieją mechanizmy hormonalne regulujące relacje między tkanką tłuszczową i tkanką kostną. Ghrelina jest hormonem, który reguluje energetyczną równowagę organizmu oraz ma pobudzający wpływ na tkankę kostną. Osteoblasty wykazują ekspresję receptorów ghreliny, która stymuluje ich proliferację i różnicowanie. Dotychczas nieznanym jest wpływ ghreliny na kości. Stwierdzono, że nocne stężenia ghreliny korelują z BMD (mineralna gęstość kości) u kobiet.

Artykuł opisuje hormonalne i patofizjologiczne aspekty zaburzeń (nadciśnienie, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, osteoporoza), jakie pojawiają się u kobiet w okresie premenopauzy.

Słowa kluczowe: premenopauza, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej, otyłość brzuszna, osteoporoza.

Hypertension, lipids and carbohydrate disorders among women in perimenopause – hormonal and pathophysiological aspects

Abstract

Perimenopause is a transitional period lasting approximately 5 years and preceding final menstrual menses. In other words, it is transition between reproductive age and menopause. It is the period directly before menopause when the first clinical, hormonal and biological symptoms of approaching final menses appear or the first year after menopause. Diseases which may appear during perimenopause are caused by metabolic and hormonal disturbances characteristic for this period. They are: hypertension, lipid and carbohydrate disorders, osteoporosis.

The results of last studies give new insight into the role of the adipose tissue. This tissue is the highly hormonally active gland of internal secretion producing a number of biologically active peptides which can have local as well as systemic effects. Main cells adipose are adipocytes which secrete bioactive substances such as: leptin, adiponectin, resistin, visfatin, omentin, adipsin, PAI-1, TNF- α , angiotensinogen, interleukin 6, lipoprotein lipase. Abdominal fat and adipose tissue increase are responsible for the development of insulin resistance. There are hormonal mechanisms regulating correlations between adipose and bone tissue. Osteoblasts show expression of receptors for ghrelin, which stimulates their proliferation and differentiation. Effects of ghrelin on bones are not known yet. It was stated that nocturnal ghrelin concentration correlates with BMD (bone mineral density) among women.

The article describes the hormonal and pathophysiological aspects of disorders (hypertension, lipid and carbohydrate disorders, osteoporosis), which appear among women in perimenopause.

Key words: premenopauze, arterial hypertension, lipid and carbohydrate disorders, abdominal obesity, osteoporosis.

¹ Hematology Department, Institute of Hematology and Transfusiology, Warsaw, Poland

² Physiology Department of Medical University, Lublin, Poland

Premenopauza (perimenopauza) jest to okres przejściowy trwający około 5 lat poprzedzający wystąpienie ostatniej miesiączki. Stanowi przejście między okresem rozrodczym, a menopauzą [1-3]. Obejmuje okres bezpośrednio przed menopauzą kiedy pojawiają się pierwsze kliniczne, hormonalne i biologiczne objawy zbliżającej się ostatniej miesiączki oraz pierwszy rok po menopauzie.

Według międzynarodowej terminologii zaproponowanej w 2001 roku przez STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) wyróżniamy dwa stadia perimenopauzy:

Stadium 2 jest to wczesny okres przejścia menopauzalnego, w którym występuje zmienność długości cyklu miesięczkowego powyżej 7 dni.

Stadium 1 jest to późny okres przejścia menopauzalnego, „wypadanie „ dwu kolejnych cykli i brak miesiączki co najmniej przez 60 dni. Zwykle dotyczy to kobiet w 45 do 48-49 roku życia [4,1]. Jednak u około 8 % kobiet okres premenopauzy występuje znacznie wcześniej, przed ukończeniem 40 roku życia [5-9].

Ze względu na różnorodność objawów, różnice osobnicze oraz brak jednolitego schematu wygasania czynności pęcherzyków w jajnikach, okres ten jest uważany za najtrudniejszy w życiu kobiety.

Fizjologicznie liczba pęcherzyków jajnikowych obniża się w sposób liniowy u kobiet do 38 roku życia, potem proces ten przebiega już znacznie szybciej. W tym przypadku obserwowano dużą zmienność osobniczą, zależną nie tylko od rasy [6,8,9].

Wielu autorów uważa, że okres okołomenopauzalny jest najbardziej uciążliwy dla kobiet ze względu na brak jednolitego schematu wygasania czynności jajników, a tym samym jednorodnego obrazu klinicznego. Często pierwszym zwiastunem wygasających czynności rozrodczych są zmiany w cyklu miesięczkowym oraz w różnym stopniu nasilone objawy napięcia przedmiesiączkowego. W tym czasie około 10% kobiet przestaje miesiączkować, u pozostałej większości występują objawy zbliżającej się menopauzy.

Do objawów premenopauzy należą:

- uderzenia gorąca
- poty nocne
- bóle głowy
- trudności w koncentracji i zapamiętywaniu
- zaburzenia rytmu snu
- zmniejszenie napędu fizycznego
- wzmożone napięcie nerwowe, drażliwość
- zaburzenia sfery psychicznej do depresji włącznie
- uczucie „kołatania serca” lub faktyczne zaburzenia rytmu serca
- zaburzenia libido
- dolegliwości związane z zatrzymywaniem płynów
- dolegliwości ze strony układu moczowo-płciowego, a przede wszystkim suchość pochwy

Choroby towarzyszące, które mogą rozwinąć się zwłaszcza w okresie okołomenopauzy są spowodowane towarzyszącymi zaburzeniami metabolicznymi i hormonalnymi tego okresu. Do najczęściej występujących należą zaburzenia gospodarki lipidowej i węglowodanowej, nadciśnienie tętnicze, osteoporoza [10-14].

Początkowym aspektem występowania menopauzy są wahania poziomu estrogenów w organizmie. Przyjmuje się,

że w ostatnich latach poprzedzających wystąpienie ostatniej miesiączki stężenie estradiolu nie obniża się stopniowo, ale utrzymuje się na stosunkowo prawidłowym poziomie około 6-12 miesięcy przed ustaniem wzrostu i zmian czynnościowych pęcherzyków jajnikowych [5,15-19].

Z wiekiem jajniki stają się coraz mniej wrażliwe na stymulujące działanie gonadotropin, co powoduje wzrost stężenia hormonu folikulotropowego (FSH). Obniża się natomiast wydzielanie inhibiny jajnikowej przez komórki ziarniste. Dzięki ujemnemu sprzężeniu zwrotnemu inhibina wpływa na wydzielanie FSH przez przysadkę mózgową [14,16,20]. Oznaczenie poziomu FSH może być pośrednią metodą kliniczną oceny inhibiny jajnikowej [14,20]. Istotne obniżenie wydzielania tej substancji przez pęcherzyki jajnikowe następuje u kobiet po 40 roku życia.

Utrzymujące się, wspomniane wyżej, dość wysokie stężenie FSH stymuluje jajniki, co w konsekwencji prowadzi do skrócenia cyklu miesięczkowego. Na początku okresu okołomenopauzalnego może dochodzić do skrócenia fazy folikularnej, przy prawidłowym czasie trwania fazy lutealnej. Cykl ulega skróceniu do 21-24 dni, ale nadal występuje owulacja.

W miarę trwania okresu okołomenopauzalnego dochodzi do dalszego wzrostu poziomu FSH, co powoduje występowanie nieregularnych cykli owulacyjnych, które pojawiają się co 21 do 45 dni. Obfitość krwawień i czas trwania cyklu mogą się zmniejszać, ale mogą też ulegać zwiększeniu [1,4,6,16].

Zaburzenia czynności jajników prowadzą w konsekwencji do zmniejszenia stężenia estrogenów, aż do chwili, gdy stymulacja jest zbyt mała, aby doszło do uwolnienia hormonu luteinizującego (LH) przez przedni płat przysadki mózgowej. Wydzielanie LH nie podlega regulacji w układzie ujemnego sprzężenia zwrotnego z inhibinami jajnikowymi. W związku z tym brak inhibin jajnikowych po menopauzie nie jest bodźcem do wydzielania LH, natomiast bardzo gwałtownie reagują na to układy związane z produkcją i wydzielaniem FSH. W końcu rzadko występująca owulacja może prowadzić do zaburzenia równowagi między estrogenami, a progesteronem i w konsekwencji do przerostu endometrium. Tkanki przerośniętego endometrium charakteryzują się kruchością i skłonnością do krwawień.

Jak wynika z doniesień wielu autorów terapia dwuskładnikowa wydaje się lepszą metodą leczenia krwawień tego okresu niż cykliczne włączanie wstawek progestagenów [4,19].

W okresie premenopauzy jak i samej menopauzy dochodzi do zmiany rozkładu tkanki tłuszczowej. W miejsce otluszczenia gynoidalnego charakterystycznego dla wieku rozrodczego, w którym tkanka tłuszczowa odkłada się na udach i biodrach, pojawia się otluszczenie anroidalne, gdzie nadmiar tkanki tłuszczowej gromadzi się w tkance podskórnej brzucha. Jest to otyłość brzuszna, uznawana obecnie za niezależny czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy [21-23], a więc choroby niedokrwiennej serca i innych chorób układu krążenia [15,17,24].

Zaobserwowano, że zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego rośnie wraz ze wzrostem masy ciała [15,18,25-27]. Wieloletnia obserwacja Framingham Heart Study wykazała, że zapadalność na chorobę niedokrwinną serca jest 2,5 razy wyższa u kobiet z otyłością [27].

Wyniki ostatnich badań wprowadziły nowe spojrzenie na rolę tkanki tłuszczowej. Tkanka ta jest wysoce aktywnym hormonalnie gruczołem wydzielania wewnętrznego wytwarzającym szereg aktywnych biologicznie peptydów, wykazujących działanie zarówno miejscowe jak i ogólnoustrojowe. Głównymi komórkami tkanki tłuszczowej są adipocyty, które wydzielają substancje bioaktywne takie jak: [25,28-33] leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna, omentyna, adiposyna, PAI-1, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF α), angiotensynogen i interleukina 6 (IL-6) oraz lipaza lipoproteinowa. Adipocyty posiadają wiele receptorów, które umożliwiają interakcje tkanki tłuszczowej z układami: dokrewnym, nerwowym, odpornościowym i kostnym. Wśród receptorów ulegających ekspresji w komórkach tkanki tłuszczowej rozpoznano następujące: dla insuliny, glukagonu, tyreotropiny (TSH), hormonu wzrostu, gastryny/cholecystokininy-B, peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), receptory typu 1 i 2 dla angiotensyny II (AT 1 i AT2), receptory jądrowe dla glikokortykoidów, witaminy D, hormonów tarczycy, androgenów, estrogenów, progesteronu, receptory dla cytokin: leptyny, IL-6, TNF α , receptory dla katecholamin: β 1, β 2, β 3, α 1, α 2 receptory dla rezystyny [23,25,29,30,34].

Otyłość brzuszna i wzrost masy tkanki tłuszczowej są odpowiedzialne za rozwój insulinooporności. Międzynarodowe Towarzystwo Diabetologiczne (IDF) w 2005 roku ogłosił nową definicję zespołu metabolicznego, gdzie jednym z istotnych elementów jest otyłość brzuszna [10,35-39].

Podstawowym i prostym do oceny parametrem otyłości brzusznej jest obwód pasa zróżnicowany pod względem płci i położenia etnicznego (M>94 cm, K>80 cm).

Jednym z białek o istotnym znaczeniu dla rozwoju otyłości i jej powikłań jest wytwarzana przez adipocyty adiponektyna, hormon polipeptydowy, który w swojej budowie posiada sekwencje homologiczne do kolagenu VIII i X oraz do składowej dopełniacza C1q. Adiponektyna działa za pośrednictwem dwóch receptorów błonowych: Adipo R1 i Adipo R2. Pierwszy z nich występuje w tkance tłuszczowej i w mięśniach, drugi natomiast w wątrobie. Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają: insulina i agoniści receptora PPAR γ , a hamują: TNF α i agoniści receptora PPAR α [23,25,30,33].

Istnieją też wspólne hormonalne mechanizmy regulujące relacje między tkanką tłuszczową i kostną. Hormonem, który reguluje bilans energetyczny organizmu i pośredniczy we wpływie na kość jest grelina [40-42]. Osteoblasty wykazują ekspresję receptorów dla greliny, która stymuluje ich proliferację i różnicowanie [10,11,14]. Działanie greliny na kości jest jeszcze stosunkowo słabo poznane. Stwierdzono, że nocne stężenia greliny korelują z BMD (bone mineral density - gęstość mineralna kości) u kobiet [43-46]. Znacznie większe znaczenie dla masy kostnej u kobiet z otyłością w okresie perimenopauzy i menopauzy ma aktywność hormonalna trzustki. Wraz ze wzrostem masy ciała narasta insulinooporność, czemu przeciwdziałają trzustka poprzez zwiększenie wydzielania insuliny, preptyny [47] i amyliny [48,49]. Insulina jest jednym z najbardziej istotnych hormonów anabolicznych regulującym masę kości. Osteoblasty posiadają receptory zarówno dla insuliny jak i dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, insulin-like growth factor).

Inne ważne powiązanie tkanki tłuszczowej z tkanką kostną kontrolują estrogeny. Jest to szczególnie istotne u kobiet w okresie okołomenopauzy jak i po menopauzie, gdy pod wpływem aromatazy dochodzi w tkance tłuszczowej do przemiany androstendionu w estron. Na podstawie wielu badań wykazano dodatnią korelację stężenia estradiolu [19,50,51] z BMD. Niedobór estrogenów nasila resorpcję kostną, ponieważ estrogeny bezpośrednio pobudzają osteoblasty i hamują osteoklasty. Estrogeny hamują również wytwarzanie proresorbcyjnie działających cytokin, głównie interleukiny IL-6 i IL-1. Ważnym białkiem ochronnym jest osteoprotegryna (OPG), której stężenie obniża się przy niedoborze estrogenów. Zmniejszenie ilości endogennych estrogenów przyczynia się również do zwiększenia dobowej utraty wapnia, co w konsekwencji prowadzi do względnej resorpcji kości nad jej tworzeniem [14,19,52].

Kobiety z insulinoopornością mają najczęściej nieco zwiększoną produkcję hormonów jajnikowych, a zmniejszoną wątrobową produkcję globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG, sex hormone-binding globulin), co w konsekwencji zwiększa biodostępność wolnych estrogenów [7,19]. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia, że w przypadku insulinooporności, a co za tym idzie hiperinsulinemii, BMD jest zazwyczaj prawidłowe lub nawet nieznacznie podwyższone. Bezpośredni wpływ insuliny na kości odbywa się prawdopodobnie przy udziale również innych hormonów [49]. Najważniejszym z nich wydaje się być wydzielana wraz z insuliną amyлина. Jest to peptyd zbliżony w swej budowie do kalcytoniny. Stymuluje on bezpośrednio proliferację osteoblastów, natomiast działa hamująco na osteoklasty. Podobne, anaboliczne działanie na kości ma prawdopodobnie również preptyna [47].

Zwiększenie obszaru tkanki tłuszczowej brzusznej u kobiet postępuje progresywnie wraz z wiekiem około 2,36 cm²/rok [53]. Wraz ze zwiększonym odkładaniem się tłuszczu w organizmie dochodzi do zaburzeń lipidowych. Najbardziej niekorzystny jest wzrost stężenia cholesterolu LDL i lipoproteiny Lp(a). LP (a) jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej serca [7,12,19,53-55].

Rozwój insulinooporności i hiperinsulinemii sprzyja zwiększeniu aktywności układu współczulnego i rozwojowi nadciśnienia tętniczego. Mechanizm powstawania nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie menopauzy jest złożony. Nie zależy wyłącznie od spadku poziomu estrogenów i nadmiaru tkanki tłuszczowej brzusznej. Istotne znaczenie ma również spadek syntezy białek, m.in. kolagenu i elastyny stanowiących główne elementy ultrastruktury komórkowej i przestrzeni pozakomórkowej. W komórkach mięśni zmniejsza się ilość wody i potasu, wzrasta natomiast ilość wody w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Prowadzi to do zmniejszenia podatności i elastyczności ściany naczyń tętniczych oraz aorty i co za tym idzie, wzrostu obciążenia następczego mięśnia sercowego. Następują zmiany natriurezy ciśnieniowej, nasila się resorpcja zwrotna sodu i wody w kanalikach nerkowych [19,24,26,53]. U kobiet z nadwagą lub otyłością potrzebne jest wyższe średnie ciśnienie tętnicze, aby wydalić porównywalną ilość sodu. Prowadzi to do hiperfiltracji kłębuszkowej, proliferacji mięśni gładkich w naczyniach, a tym samym sprzyja dalszemu wzrostowi ciśnienia tętniczego i rozwojowi zmian miażdżycowych.

Nasilona aktywność układu współczulnego stymuluje resorbcję zwrotną sodu w cewce nerkowej bliższej i dalszej i pośrednio wpływa również na zwiększenie uwalniania reniny przez nerki, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego zatrzymywania sodu [34,56-58]. U osób otyłych występuje zwiększona aktywność reninowa osocza, podwyższony poziom angiotensynogenu w surowicy krwi, zwiększona aktywność konwertazy angiotensyny oraz osoczowego stężenia angiotensyny II [15,17,29,31,34,58]. Wszystkie te mechanizmy powodują dalszy wzrost nadciśnienia tętniczego.

Dlatego tak istotnym elementem w profilaktyce i leczeniu nadciśnienia tętniczego są metody nefarmakologiczne. W zaleceniach międzynarodowych ekspertów zwraca się szczególną uwagę na redukcję masy ciała w celu obniżenia ciśnienia tętniczego krwi. Szacuje się, że utrata 10 kg masy ciała powoduje spadek ciśnienia skurczowego o około 5-20 mm Hg [7,59].

Według The Six Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [19,59] przed wdrożeniem leczenia farmakologicznego zaleca się zmianę stylu życia kobietom z nadciśnieniem tętniczym:

- ograniczenie spożycia soli do 100 mmol sodu dziennie (około 6g NaCl)
- ograniczenie spożycia alkoholu do 15 ml dziennie
- przy nadwadze redukcję masy ciała
- zwiększenie aktywności fizycznej (30-45 min dziennie)
- zapewnienie odpowiedniej podaży potasu w diecie (około 90 mmol dziennie)
- zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i magnezu w diecie
- zaprzestanie palenia tytoniu
- zmniejszenie spożycia tłuszczów nienasyconych i obniżenie stężenia cholesterolu.

Praca prezentowana na Międzynarodowej Konferencji pt. "Zdrowie Publiczne wyzwaniem XXI wieku", Lublin, 20-22 października 2010 r.

PIŚMIENNICTWO:

1. Mc Kinlay SM. The normal menopause transition an overview. *Maturitas* 1996; 23:137-45.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lipincott Williams and Wilkins, Baltimore 1999.
3. Speroff L. The perimenopausal transition. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 900:375-92.
4. Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Am J Hum Biol*. 1992; 4:37-46.
5. Avis NE, McKinlay SM. The Massachusetts Women's Health Study: an epidemiologic investigation of the menopause. *J Am Med Womens Assoc*. 1995;50(2):45-9.
6. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age of menopause. *J Clin Epidemiology* 1989; 42:1031-8.
7. Pertyński T. Kobieta w wieku okołomenopauzalnym i pomenopauzalnym. *Medycyna po Dyplomie* 1997; 6:13-8.
8. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Bailliere's Clinical Endocrinology and metabolism*. 1993; 7:1-15.
9. Stanford JL. Factors influencing the age of natural menopause. *J Chron Dis*. 1987; 40:995-1002.
10. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. Osteoporoza, Białystok: Osteoprint; 1994

11. Murphy S, Khaw KT, Sneyd MJ, Compston. Endogenous sex hormones and bone mineral density among community-based postmenopausal women. *Postgrad Am Med J* 1992; 68:908-13.
12. Reaserch on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO, Genewa, 1996.
13. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *New Engl J Med* 1986; 314:1676-87.
14. Setkiewicz T, Połać I, Stachowiak G, Jędrzejczak S, Romanowicz-Makowska H, Surkont G, Pertyński T. Wpływ drogi podania hormonalnej terapii zastępczej na priming neutrofilii TNF- α . *Prz Menopauz* 2004; 6:63-7.
15. Broda G. Epidemiologia chorób układu krążenia u kobiet. *Kardiol Pol*. 2000; 52:S6-9.
16. Burger HG, Dudley E, Manners P, Groome N, Robertson DM. Early follicular phase serum FSH as a function of age: the roles of inhibin B, inhibin A and estradiol. *Climacteric* 2003; 3:17-24.
17. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:522-9.
18. Hulley S, Grady D, Busk T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
19. Pertyński T. Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. *Urban & Partner* 2004; 26:313-22.
20. Hee J, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal pattern of gonadotropins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas* 1993;18:9-20.
21. Kahn B, Flier J. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473-81.
22. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson M, Kannel D, Vassan R. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:305-12.
23. Krysiak R, Okopień B, Herman ZS. Tkanka tłuszczowa - nowy narząd wydzielania wewnętrznego. *Przegl Lek* 2005; 62:919-23.
24. Januszewicz A. Nadciśnienie tętnicze. Zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2007.
25. Bellanger TM, Bray GA. Obesity related morbidity and mortality. *J La State Med Soc* 2005; 157(1):S42-9.
26. Chiang B, Perlman L, Epstein F. Overweight and hypertension. A review. *Circulation* 1996; 39:403-21.
27. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67(5):968-77.
28. Cornish J, Callon KE, Bava U, Lin C, Naot D, Hill BL, Grey AB, Broom N, Myers DE, Nicholson GC, Reid IR. Leptin directly regulated bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002;175:405-15.
29. Hall J. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41:625-33.
30. Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32:895-914.
31. Sharma A. Is there rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004; 44:12-9.
32. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinol* 1999; 140:1630-8
33. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331:166-74.
34. Hall J. Pathophysiology of obesity hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:139-47.
35. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.
36. DeNiro W, Tchernof A, Dionne I, Toth M, Ades P, Sites C, Poehlman E. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes* 2001; 24(5):925-32.
37. Eckel R, Grundy S, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28

38. Jarrett RJ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;366:1922.
39. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf
40. Delhanty PJD, Eerden BCJ, Velde M. Ghrelin and unacylated ghrelin stimulate human osteoblast growth via mitogen-activated protein kinase pathways in the absence of GHS-R1a. *J Endocrinol* 2006; 188:37-47.
41. Maccarinelli G, Sibilia V, Torsello A. Ghrelin regulates proliferation and differentiation of osteoblastic cells. *J Endocrinol* 2005; 184:249-56.
42. Weiss LA, Langenberg C, Barrett-Conor E. Ghrelin and bone: is there an association in older adults? The rancho Bernardo study. *J Bone Mineral Res* 2006; 21:752-7.
43. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fonnebo V, Joakimsen RM. Features of the metabolic syndrome and risk of non-vertebral fractures: the Tromso study. *Osteoporos Int* 2006; 17:426-32.
44. Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Johanne Sogaard A. The Tromso Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:1330-8.
45. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol* 1998; 147:3-16.
46. Reid IR. Relationship between fat and bone. *Osteoporosis Int* 2008; 19:595-606.
47. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, Chan VA, Grey AB, Naot D, Buchanan CM, Cooper GJ, Reid IR. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(1):E117-22.
48. Cornish J, Callon KE, Cooper GJS, Reid IR. Amylin stimulates osteoblast proliferation and increases mineralized bone volume in adult mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 2007:133-9.
49. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, Barlet JP. Amylin and bone metabolism in streptozocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res* 2001; 16:958-65.
50. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheum* 2006; 2:35-43.
51. Zhao LJ, Jiang H, Papasian CJ, Maulik D, Drees B, Hamilton J, Deng HW. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23:17-29.
52. Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in woman's life. *Int J Fertil* 1996; 41:85-9.
53. Monografia: Otyłość, spojrzenie kardiometaboliczne, Kraków: DANBERT; 2008.
54. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systemic review. *Hypertension* 2005; 45:1035-41.
55. Kim CJ, Jang HC, Cho DH, Min YK. Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14:275-81.
56. Engeli S, Bohnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the rennin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005; 45:356-62.
57. Esler M. The symptomatic system of hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13:99-105.
58. Frederich R, Kahn B, Pech M. Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. *Hypertension* 1992; 19:339-44.
59. The 7 Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.

Informacje o Autorkach

Dr n. med. ELŻBIETA MĄDRO – asystent, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie; dr n. med. TERESA MAŁECKA-MASSALSKA – adiunkt, Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie.

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Elżbieta Mądro
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii
ul. Gandhi 14, 02-776 Warszawa
tel. kom.: +696 011 994
e-mail: ela.madro@interia.pl