

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/315861252>

Ménopause, diabète, et risque cardiovasculaire : étude cas-témoins

Article in *Médecine des Maladies Métaboliques* · March 2017

DOI: 10.1016/S1957-2557(17)30048-2

CITATIONS

0

READS

214

6 authors, including:



Serge Halimi

University of Grenoble

655 PUBLICATIONS 7,383 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Continuous Medical Education [View project](#)



Caricature politique [View project](#)

Ménopause, diabète, et risque cardiovasculaire : étude cas-témoins

Menopause, diabetes mellitus, and cardiovascular risk: A case-control study

M. Gourine¹, K. Bentadj², S. Mostefa-Kara², A. Cherrak¹, S. Halimi³, M. Belhadj⁴

¹ Service de médecine interne, CHU d'Oran, Algérie.

² Clinique cardio-vasculaire Kara, Oran, Algérie.

³ Université Grenoble Alpes - Médecine Sciences (anciennement Université Joseph Fourier), Faculté de Médecine, Grenoble, France.

⁴ Service de médecine interne, EHU, Oran, Algérie.

Résumé

La ménopause, caractérisée par des changements hormonaux importants, est une période physiologique dans la vie des femmes. Ces modifications peuvent impacter sur le risque de survenue d'événement cardiovasculaire (ECV). Notre étude, de type cas-témoins, menée chez 714 patientes diabétiques de type 2 (DT2) a pour objectif d'étudier la relation entre l'âge de survenue de la ménopause et la survenue d'ECV dans une population de femmes DT2. Les cas sont représentés par des patientes ayant présenté un ECV ; les patientes témoins en sont indemnes. Les patientes de notre étude ont un âge moyen de $59,35 \pm 10,06$ ans ; 86 % d'entre elles sont ménopausées (614 patientes) ; leur diabète évolue, en moyenne, depuis $9,43 \pm 7,47$ ans. L'âge médian d'installation de la ménopause est de 49 ans ; 23,7 % des patientes ont été ménopausées avant l'âge de 45 ans. Notre étude confirme l'existence d'une association significative entre la ménopause précoce et le risque de survenue d'ECV. L'*odds ratio* (OR) en analyse univariée est estimé à 4,46 [intervalle de confiance à 95 %, IC 95 % : 2,56-7,74] ; $p < 0,001$, et à 2,54 [IC 95 % : 1,17-5,53] ; $p = 0,018$ après ajustement multiple.

Mots-clés : Femmes – diabète de type 2 – ménopause – évènement cardiovasculaire – risque cardiovasculaire – Algérie.

Summary

Menopause is a physiological period in life of women in the course of which they undergo important hormonal upheavals. It leads to a greater risk of cardiovascular event (CVE). Our multicenter case-control study aims to study the association between age at menopause and the risk of CVE in a type 2 diabetic population. The cases were represented by women who had previously a CVE; controls had not any CVE. Mean age of the studied population was 59.35 years old. Postmenopausal women represented 86 % of the 714 patients. Mean duration of diabetes was 9.47 years. The median age of onset of menopause was 49. Premature menopause, that occurred before 45 years old, was registered for 23.7 % of women. Our study displays a significant association between premature menopause and the risk of CVE. The unadjusted odds ratio (OR) was 4.46 [95 % confidence interval, 95 % CI: 2.56–7.74]; $P < 0.001$ for premature menopausal women as compared with not menopausal women. After multivariate analysis, premature menopause remained significantly associated to the risk of CVE (OR = 2.54 [95% CI, 1.17–5.53]; $P = 0.018$).

Key-words: Women – type 2 diabetes – menopause – cardiovascular event – cardiovascular risk – Algeria.

Correspondance

Mouna Gourine

Service de médecine interne
CHU d'Oran
Boulevard Docteur Benzerdjeb
Oran - Algérie
mouna.gourine@gmail.com

Introduction

- La ménopause, période physiologique dans la vie des femmes, est définie par un arrêt complet des menstruations depuis plus de 12 mois [1]. L'âge moyen de survenue est de 51 ans [2-4]. Cet état est accompagné de profondes modifications hormonales, aboutissant à une hypoœstrogénie définitive. La ménopause, dite précoce, s'installe avant l'âge de 45 ans, et témoigne d'une insuffisance ovarienne prématurée. Elle survient avant l'âge de 40 ans chez 1 % des femmes.
- Les femmes diabétiques de type 2 (DT2) ont, par ailleurs, un déséquilibre de la balance androgène-œstrogène qui favorise un état d'insulinorésistance, tel que celui rencontré dans le syndrome des ovaires polykystiques. Leurs taux d'androgènes sont en effet significativement plus élevés, notamment en présence d'un syndrome métabolique [5]. Ceci engendrerait des complications métaboliques participant au profil de risque cardiovasculaire (RCV) plus sévère de ces femmes, et annulant l'effet naturel de protection cardiovasculaire lié aux œstrogènes. Ainsi, les femmes DT2 perdraient le bénéfice de cette protection cardiovasculaire d'origine œstrogénique pendant leur vie génitale, et ce, malgré un bon fonctionnement ovarien.
- Notre étude a pour objectif d'étudier la relation entre l'âge de survenue de la ménopause et la survenue d'événement cardiovasculaire (ECV) dans une population féminine atteinte de DT2.

Patientes et méthodes

Type d'étude

Notre étude est de type cas-témoins, multicentrique, réalisée dans le cadre des consultations de diabétologie et de cardiologie de trois structures de santé à Oran (Algérie), entre janvier 2014 et juin 2015.

Population d'étude

– Les cas étaient représentés par les patientes DT2 âgées de plus de 30 ans ayant présenté un ECV. Les témoins étaient des patientes DT2 de plus de 30 ans indemnes d'ECV.

- Un ECV était considéré sur la base de la présence d'un antécédent documenté de syndrome coronarien aigu (SCA), de séquelles électriques d'infarctus du myocarde (IDM) silencieux, un angor confirmé par un test d'ischémie (échocardiographie de stress), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT), ou la présence d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.
- Ont été exclues les patientes DT2 présentant une grossesse ou une pathologie néoplasique.

Évaluation de la ménopause

Les patientes dont les dernières menstruations dataient de plus de 12 mois étaient considérées comme ménopausées. L'âge des dernières menstruations était enregistré. La ménopause a été considérée comme précoce sur la base d'une installation avant l'âge de 45 ans.

Facteurs étudiés

- Les facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) étaient systématiquement recherchés : hypertension artérielle (HTA), hérédité coronaire, tabagisme, sédentarité, dyslipidémie.
- Les paramètres anthropométriques étaient mesurés : poids (en kg) et taille (en mètre) pour le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) en kg/m², et le tour de taille (en cm).
- Les données biologiques étaient recueillies à partir des dossiers médicaux : moyenne des hémoglobines glyquées (HbA_{1c}) de l'année précédente, micro-albuminurie des 24 heures ; ou mesurées, en l'absence de données.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS® version 20.0.

- Une analyse descriptive a d'abord été conduite permettant le calcul des moyennes avec leur écart-type pour les variables quantitatives, et un calcul des proportions pour les variables qualitatives.
- Une analyse univariée a été réalisée afin de préciser les facteurs possiblement associés à la présence d'un ECV dans la population d'étude. Les interactions ont été testées au seuil de significativité de 0,05.

Les variables quantitatives susceptibles d'être colinéaires ont été testées à l'aide d'un test de Pearson. En cas de colinéarité, la variable la plus significative en univariée a été introduite dans le modèle initial.

- Les facteurs retenus dans le modèle final ont été obtenus par analyse multivariée au seuil de 0,05. La validité du modèle final obtenu a été testée à l'aide du test d'adéquation de Hosmer-Lemeshow.

Résultats

Caractéristiques de la population étudiée

- Au total, 714 patientes ont été incluses : 237 cas, et 477 témoins. L'âge moyen (\pm écart-type) des patientes est de 59,35 \pm 10,06 ans. Le diabète évolue depuis 9,43 \pm 7,47 ans. Leur IMC moyen est de 30,15 \pm 5,17 kg/m² (tableau I).

Tableau I. Analyse descriptive des variables quantitatives (n = 714).

Variables	Population d'étude*	Avec ATC ECV* n = 237	Sans ATC ECV* n = 477
- Âge (ans)	59,35 \pm 10,06	61,27 \pm 9,10	58,40 \pm 10,39
- Âge de la ménopause (ans)	47,56 \pm 5,10	45,69 \pm 4,97	48,57 \pm 4,88
- IMC (kg/m ²)	30,15 \pm 5,17	30,51 \pm 5,22	28,98 \pm 4,99
- Tour de taille (cm)	101,37 \pm 11,90	103,04 \pm 11,99	100,55 \pm 11,78
- Ancienneté du diabète (ans)	9,43 \pm 7,47	11,83 \pm 8,16	8,25 \pm 6,83
- HbA _{1c}	8,56 \pm 2,03	9,19 \pm 1,91	8,26 \pm 2,02

* Données présentées en moyenne \pm écart-type.

ATC ECV : antécédents d'événement cardiovasculaire ; IMC : indice de masse corporelle ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

– L'âge moyen d'installation de la ménopause est de $47,56 \pm 5,10$ ans. L'âge médian est de 49 ans. La ménopause précoce concerne 23,7 % des patientes (tableau I).

– Près de la moitié des patientes avec un ECV a été ménopausée avant l'âge de 45 ans. L'âge moyen de la ménopause dans ce groupe est significativement inférieur par rapport aux femmes sans ECV, et se situe à $45,69 \pm 4,97$ ans, versus $48,57 \pm 4,88$ ans chez les patientes témoins (tableau II).

Analyse en régression logistique

– **En analyse univariée**, la ménopause précoce est significativement associée au risque de survenue d'un ECV : *odds ratio* (OR) = 4,46 [intervalle de confiance à 95 %, IC 95 % : 2,56-7,74] ; $p < 0,001$ (tableau III).

– **En analyse multivariée**, après ajustement sur les différents FDRCV, dont l'âge, l'HTA, la sédentarité, l'hérédité coronaire, la dyslipidémie, l'IMC, et le tabagisme, la ménopause précoce est associée au risque de survenue d'un ECV (OR = 2,11 [IC 95 % : 1,01-4,42] ; $p = 0,048$). Après ajustement supplémentaire sur l'HbA_{1c} et l'ancienneté du diabète, puis sur la présence d'une atteinte rénale, l'OR est estimé respectivement à OR = 2,18 [IC 95 % : 1,03-4,63] ; $p = 0,04$, et OR = 2,54 [IC 95 % : 1,17-5,53] ; $p = 0,018$ (tableau III).

Discussion

• L'âge moyen de survenue de la ménopause dans notre population d'étude est estimé à 47,6 ans. Il est inférieur à l'âge moyen décrit dans la littérature, compris entre 48 et 52 ans, 51 ans le plus souvent [2-4]. L'âge de survenue de la ménopause est sous la dépendance de nombreux facteurs, à la fois liés au mode de vie, environnementaux, mais aussi génétiques.

Les facteurs génétiques, dont le rôle est très probable dans la programmation de la ménopause sont encore peu connus. Seuls quelques gènes ont été identifiés comme ayant un effet direct sur l'âge d'apparition de la ménopause [6, 7].

Tableau II. Analyse descriptive des variables qualitatives (n = 714).

Variables	Population d'étude (n, %)	Avec ECV (n, %)	Sans ECV (n, %)
• Ménopause			
– Non	100 (14)	21 (8,9)	79 (16,6)
– ≥ 45 ans	402 (56,3)	101 (42,6)	301 (63,1)
– < 45 ans	212 (23,7)	115 (48,5)	97 (20,3)
• HTA			
	453 (63,3)	94 (81,9)	258 (54,1)
• Hérité coronaire			
	164 (23,3)	92 (38,8)	72 (15,1)
• Dyslipidémie			
	349 (48,9)	164 (68,4)	187 (39,2)
• Sédentarité			
	466 (65,3)	201 (84,8)	255 (55,6)
• Tabagisme			
– Non	608 (89,2)	235 (99,2)	473 (99,2)
– Oui	6 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,8)
• Poids			
– normal	111 (15,5)	40 (16,9)	71 (14,9)
– surpoids	265 (37,1)	77 (32,5)	188 (39,4)
– obésité	338 (47,3)	120 (50,6)	218 (45,7)
• Albuminurie			
– < 30 mg/24 h	434 (60,8)	81 (34,2)	353 (74,0)
– 30 - 300 mg/24h	266 (37,3)	150 (63,3)	116 (24,3)
– ≥ 300 mg/24h	13 (1,8)	6 (2,5)	7 (1,5)

ECV : événement cardiovasculaire ; HTA : hypertension artérielle.

Tableau III. Régression logistique : étude de l'association entre la ménopause précoce et la survenue d'événement cardiovasculaire.

	OR	IC 95 %	p
• Ménopause précoce			
– Non	Réf	-	< 0,001
– Après 45 ans	1,27	0,74 – 2,15	
– Précoce	4,46	2,56 – 7,74	
• Ajustement sur l'âge			
– Non	Réf	-	< 0,001
– Après 45 ans	0,79	0,42 – 1,46	
– Précoce	2,92	1,57 – 5,40	
• Ajustement sur l'âge + FDRCV			
– Non	Réf	-	0,048
– Après 45 ans	0,64	0,30 – 1,34	
– Précoce	2,11	1,01 – 4,42	
• Ajustement sur âge + FDRCV + HbA_{1c} + ancienneté du diabète			
– Non	Réf	-	0,04
– Après 45 ans	0,70	0,33 – 1,48	
– Précoce	2,18	1,03 – 4,63	
• Ajustement supplémentaire sur l'albuminurie			
– Non	Réf	-	0,018
– Après 45 ans	0,82	0,38 – 1,79	
– Précoce	2,54	1,17 – 5,53	

– FDRCV : facteurs de risque cardiovasculaire = âge, hypertension artérielle, sédentarité, hérédité de maladie coronaire, dyslipidémie, tabagisme, et indice de masse corporelle (IMC).

– Ancienneté du diabète en classes de 5 ans (moins de 5 ans d'ancienneté ; de 5 à 10 ans ; de 10 à 15 ans ; ≥ 15 ans).

OR : *odds ratio* ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée.

Des données contradictoires sur l'influence de la consommation d'alcool [8, 9], l'allaitement maternel [10, 11], et la prise de contraceptifs [4, 9, 12], sur l'âge d'installation de la ménopause, sont également rapportés. En revanche, il a été confirmé que le tabagisme est un facteur associé à une installation prématurée de la ménopause, avancée en moyenne de 18 mois chez les femmes tabagiques [2, 9, 13]. Cette association n'a néanmoins pas pu être étudiée dans notre population d'étude, car très peu de patientes déclaraient fumer activement (0,8 %).

- Par ailleurs, la survenue précoce de la ménopause est associée à un RCV plus élevé [14]. Ceci est confirmé par une méta-analyse récente, qui estime à 25 % l'augmentation de risque de survenue de maladie cardiovasculaire (MCV) lorsque la ménopause survient avant 50 ans en comparaison avec les femmes dont l'âge de survenue de la ménopause est supérieur à 50 ans (risque relatif poolé, RRP = 1,25 [IC 95 % : 1,15-1,35]) [15]. Notre étude est concordante avec ces données, et retrouve une association significative de la ménopause précoce avec la survenue d'ECV, en analyse univariée avec un OR estimé à 4,46 ([IC 95 % : 2,56-7,74] ; $p < 0,001$), et en analyse multivariée avec un OR estimé à 2,54 ([IC 95 % : 1,17-5,53] ; $p = 0,018$), ajusté sur les principaux FDRCV : HbA_{1c}, ancienneté du diabète, et albuminurie des 24 heures (tableau III).

Le risque de survenue de maladie coronaire semble augmenter linéairement et de façon continue, de 3 %, à mesure que l'âge de survenue de la ménopause diminue [14]. Inversement, chaque année de gain avant la ménopause réduirait de 2 % le risque de survenue d'un ECV.

– Plusieurs théories ont été avancées. Dans un premier temps, l'hypo-œstrogénie installée lors de la période ménopausique a été considérée comme étant à l'origine de la progression de la fréquence de MCV chez la femme, rejoignant celle des hommes à la soixantaine [16]. Cependant, ceci n'a pas été confirmé par les essais cliniques utilisant les traitements hormonaux substitutifs. Pour autant,

certain auteurs persistent à affirmer que ces traitements ne seraient pas adéquats pour combler cette déficience, d'où l'absence d'effet bénéfique observé avec le traitement hormonal substitutif [17].

– D'autre part, on observe une différence de risque d'ECV selon que la ménopause soit naturelle ou chirurgicale. Le RCV associé est, non seulement augmenté chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes non ménopausées de même âge, mais il est encore plus élevé lorsqu'il s'agit d'une ménopause chirurgicale [18].

En effet, la *Nurses' Health Study* a souligné que le RCV chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale était doublé en comparaison aux femmes ayant eu une ménopause naturelle [14]. L'augmentation du risque serait liée à une déficience en testostérone, dont la production persiste dans les ovaires des femmes ménopausées [19]. Cette donnée a été également confirmée par la méta-analyse de Atsma *et al.*, qui estime le RRP de MCV à 4,55 [IC 95 % : 2,56-8,01] chez les femmes ayant subi une annexectomie bilatérale par rapport aux femmes dont la ménopause est survenue naturellement [15].

- Les modifications hormonales observées lors de la transition vers la ménopause sont également associées à une augmentation du tour de taille, de la glycémie, mais aussi à une baisse du HDL cholestérol (HDL-C)

[20]. Ainsi, de nombreuses perturbations métaboliques sont décrites au cours de la période péri-ménopausique, en comparaison aux femmes ménopausées ou en période d'activité génitale. Durant cette période, les taux de LDL cholestérol (LDL-C) sont plus élevés, ceux du HDL-C plus bas, et le nombre de particules LDL petites et denses élevé [21-24]. Ces modifications sont également observées lorsque l'on compare les femmes récemment ménopausées avec des femmes déjà ménopausées [21].

- De même, le statut hormonal des femmes peut également être influencé par leur profil de risque accru d'athérosclérose. Il a été suggéré, dans une étude prospective ayant inclus 695 femmes âgées de 34 à 55 ans, que la ménopause précoce pouvait être la conséquence d'un profil de risque accru d'athérosclérose pré-ménopausique plus sévère, responsable d'une ischémie ovarienne [25]. En effet, les femmes dont le taux de cholestérol ou la pression artérielle étaient plus élevés en période pré-ménopausique étaient aussi plus à risque de survenue de ménopause à un âge plus jeune. Ainsi, le calcul du score de risque de Framingham pouvait prédire l'âge de survenue de la ménopause des femmes. L'âge d'installation serait raccourci de 1,8 ans [IC 95 % : 0,72-2,72] pour toute augmentation de ce score de risque de de 1 % [25].

Les points essentiels

- Le diabète de type 2 (DT2) abroge les effets protecteurs naturels des oestrogènes chez la femme DT2 en période d'activité génitale.
- L'âge de survenue de la ménopause est un paramètre important à considérer dans l'estimation du risque cardiovasculaire des patientes DT2.
- La ménopause précoce, définie par un âge de survenue de la ménopause inférieur à 45 ans, est associée à un risque augmenté d'événements cardiovasculaires.
- Le syndrome métabolique, par le biais d'un état d'insulinorésistance, exerce une influence sur le profil hormonal des femmes.
- Le traitement hormonal substitutif n'apporte pas d'effets bénéfiques sur le risque cardiovasculaire des femmes ménopausées.
- La ménopause chirurgicale est associée à un risque cardiovasculaire encore plus élevé comparé à celui de femmes dont la ménopause est naturelle.

Conclusion

L'âge précoce de survenue de la ménopause constitue un élément important à considérer dans l'estimation du risque cardiovasculaire des patientes DT2. Le syndrome métabolique entraîne un état d'insulinorésistance, responsable de modifications hormonales. La ménopause précoce est associée à un risque augmenté d'événement cardiovasculaire. Des études prospectives permettant d'étudier le lien entre les modifications hormonales dues à la ménopause et celles induites par les facteurs d'insulinorésistance seraient particulièrement propices à une meilleure compréhension de leur rôle dans le développement de la maladie athéroscléreuse chez la femme.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

Références

- [1] World Health Organization (WHO). Research on the menopause. Report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series 670. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41526/1/WHO_TRS_670.pdf
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al; STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril* 2012;97:843-51.
- [3] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999;353:571-80.
- [4] Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989;42:1031-9 [Erratum in: *J Clin Epidemiol* 1990;43:537].
- [5] Golden SH, Ding Y, Szklo M, et al. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Epidemiol* 2004;160:540-8.
- [6] He C, Kraft P, Chasman DI, et al. A large-scale candidate gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum Genet* 2010;128:515-27.
- [7] van Asselt KM, Kok HS, Peeters PH, et al. Factor V Leiden mutation accelerates the onset of natural menopause. *Menopause* 2003;10:477-81.
- [8] Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, Reid DM. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas* 1997;26:21-5.
- [9] Celentano E, Galasso R, Berrino F, et al. Correlates of age at natural menopause in the cohorts of EPIC-Italy. *Tumori* 2003;89:608-14.
- [10] Goodman MJ, Grove JS, Gilbert F Jr. Age at menopause in relation to reproductive history in Japanese, Caucasian, Chinese and Hawaiian women living in Hawaii. *J Gerontol* 1978;33:688-94.
- [11] Dvornyk V, Long JR, Liu PY, et al. Predictive factors for age at menopause in Caucasian females. *Maturitas* 2006;54:19-26.
- [12] Van Noord PA, Dubas JS, Dorland M, et al. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997;68:95-102.
- [13] Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-74.
- [14] Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-6.
- [15] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
- [16] Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
- [17] Brown WV, Wenger N, Bittner V, Brinton E. Assessing and addressing risk of cardiovascular disease in perimenopausal and early postmenopausal women. *J Clin Lipidol* 2010;4:324-34.
- [18] Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
- [19] Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:186-91.
- [20] Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-75.
- [21] Pittha J, Auzký O, Kovář J, et al. et al. Changes in cardiovascular risk profile in women after menopause (Prague Pre and Post Menopausal Female study). *Cor Vasa (Prague)* 2014;56:e113-e117.
- [22] Campos H, McNamara JR, Wilson PW, et al. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-5.
- [23] Carr MC, Kim KH, Zambon A, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Investig Med* 2000;48:245-50.
- [24] Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2366-73.
- [25] Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976-83.