

Insuliiniresistenssi naisilla

Dos. Risto Kaaja, Erikoislääkäri, Naistenklinikka, HYKS

LT Seija Korhonen, Erikoislääkäri, Mikkeli

Yhteydenotto:

Dos Risto Kaaja, NKL, HUS,
Haartmaninkatu 2, 00290 Helsinki
E-mail: risto.kaaja@hus.fi

Tärkein tieto

Insuliiniresistenssi ja siihen liittyvä metabolinen oireyhtymä ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä

Taipumus metaboliseen oireyhtymään tulee raskauden aikana ilmi pre-eklampsiana ja gestaatiidiabeteksena

Insuliiniresistenssi on yksi keskeisiä mekanismeja munasarjojen monirakkulaoireyhtymässä (PCOS)

Insuliiniresistenssiin keventäminen laihduttamalla, liikuntaa lisäämällä , lääkityksellä (esim. metformiini, insuliiniherkistäjät), mutta valitsemalla myös verenpainelääke, joka ei pahenna insuliiniresistenssiä, vaikutetaan suotuisasti useaan ateroskleroosin vaaratekijään.

Insuliiniresistenssi on ilmiö, jossa kohde-elimen (lihas, maksa, rasvakudos) vaste fysiologisille insuliinipitoisuuksille on heikentynyt. Alkuvaiheessa luurankolihasen ja rasvakudoksen insuliinivälitteinen glukoosinsiirto on heikentynyt, minkä lisäksi insuliinin maksan glukoosin tuottoa rajoittava vaikutus hiipuu (1. Satiel ja Kahn 2001). Perimmäinen syy, miksi insuliinin signaali kohdesolussa ei etene normaalisti on vielä selvittämättä, mutta useiden tekijöiden kuten runsaiden vapaiden rasvahappojen, hyperinsulinemian, sytokiiniin, angiotensiini 2:n on todettu rajoittavan normaalia signaalien kulkua ja lisäävän insuliiniresistenssiä (2. Gual ym 2005). Obesiteetti, erityisesti keskivartalolihavuus on keskeisessä asemassa insuliiniresistenssin ja metabolisen oireyhtymän kehittymiselle naisilla, erityisesti, jos syntymäpaino on ollut pieni (Rancho Bernardo Study, 3. Yarbrough ym 1998).

Insuliiniresistenssi on fysiologista kuukautisten alkaessa (menarche) sekä raskauden jälkimmäisellä puoliskolla. Patologisena ilmiönä insuliiniresistenssi korostuu gestatiidiabeteksena ja preeklampsiana sekä raskauden ulkopuolella munasarjojen monirakkulaoireyhtymänä ja metabolisena oireyhtymänä. Tuolloin muutkin elinjärjestelmät voivat aktivoitua (sympaattinen hermosto, reniini-angiotensiinijärjestelmä).

Metabolisen oireyhtymän kriteerit vaihtelevat jonkin verran tutkimuksesta toiseen. DECODEn (Diabetes Epidemiology: COllaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe) mukaan henkilöllä on metabolinen oireyhtymä, jos hänellä on diabetes tai glukoosi-intoleranssi sekä kaksi seuraavista kolmesta vaaratekijästä: ylipaino (painoindeksi vähintään 30 kg/m^2), kohonnut verenpaine (diastolinen verenpaine vähintään 90 mmHg tai systolinen verenpaine vähintään 140 mmHg) ja rasva-aineenvaihdunnan häiriö (plasman triglyseridipitoisuus vähintään 1,7 mmol/l tai plasman HDL-kolesterolipitoisuus enintään 1,0 mmol/l naisilla). Näillä kriteereillä mitaten metabolisen oireyhtymän esiintyvyys on naisilla suurempi kuin miehillä 60 ikävuoden jälkeen (Tuomilehto J, henkilökohtainen tiedonanto).

Metabolinen oireyhtymä on naisen tärkein ateroskleroosin vaaratekijäkausauma.

Fysiologinen insuliiniresistenssi

Insuliiniherkkyys laskee ensi kerran kuukautisten alkamisen yhteydessä lisääntyneen kasvuhormoni- ja sukupuolihormonisynteesin (erityisesti androgeeni) kautta (4. Lindgren ym 1990, 5. Livingstone ja Collison 2002). Sen jälkeen se laskee raskauden viimeisellä kolmanneksella (Taulukko 1, ref 6-16). Sokerin sieto heikkenee, mikä mahdollistaa sikiön tasaisen sokerinsaannin. Insuliiniresistenssin taustalla ovat lukuisat hormonit kuten laktogeeninen ja kasvua edistävät hormonit, progesteroni, kortisoli, prolaktiini sekä vapaat rasvahapot, PPAR (peroksisomi proliferator –activated receptors), leptiini, TNFa (tumor necrosis factor), adiponektiini ja resistiini (17. Ryan 2003).

Insuliiniresistenssi ja sympaattisen hermoston aktivoituminen raskauden aikana

Pre-eklampsiaa insuliiniresistenssi syvenee ja sympaattinen hermosto aktivoituu, mikä on osoitettu lihastasolla mittaamalla sympaattisen hermoston aktiiviteettia mikroneurografialla (18. Schobel ym 1996), sydäntasolla pulssivaihtelua seuraamalla (19. Yang ym 2000) ja määrittämällä plasman noradrenaliinipitoisuuksia sekä vuorokauden ympäri (20. Kaaja ym 1999), että ortostaattisen kokeen yhteydessä (21. Kaaja ym 2004). Insuliiniresistenssin ja sympaattinen hermosto ovatkin kiinteässä vuorovaikutussuhteessa toisiinsa (22. Julius ym 1994). Hyperinsulinemian on todettu lisäävän sympaattisen hermoston "trafiikkaa" lihastasolla (23. Berne ym 1992, ref 74). Toisaalta sympaattisen hermoston aktivoituminen voi monella eri mekanismilla heikentää insuliinivälitteistä sokerin hyväksikäyttöä sekä maksassa, rasvakudoksessa että tärkeimmässä eli lihaksessa (24,25).

On ilmeistä, että tämä sympaattisen hermoston aktivoituminen ja sen indusoimat muut vasokonstriktioivat hormonit (mm endoteliini) on yksi keskeinen mekanismi, jolla hypertensio kehittyy preeklampsiaa. Signaali tälle sympaattisen hermoston aktivoitumiselle voi tulla istukasta (istukkaperäinen preeklampsia) tai metabolista tietä liittyen insuliiniresistenssiin ja inflammatioon (äitiperäinen preeklampsia).

Gestaatiidiabeteksessä insuliiniresistenssi tuo esille heikentyneen insuliinierityksen (haiman beetasolufunktio), sillä korostunutta insuliiniresistenssiä ei kaikissa tutkimuksissa ole voitu vahvistaa (Taulukko 1).

Insuliiniresistenssi raskauden jälkeen

Essentiaalisen verenpainetaudin on jo pitkään todettu olevan insuliiniresistenttinen tila (26. Ferranini ym 1987). Tästä vuorovaikutussuhteesta on oiva esimerkki tuoreessa Jouko Saramiehen väitöskirjassa tehty havainto, jonka mukaan loppuraskauden (viikon 20 jälkeen) systolisen verenpaineen (> 120 mmHg) ja missä tahansa raskauden vaiheessa mitatun kohonneen verenpaineen (\geq 140 mmHg) lisäävä poikkeavan glukoosiainevaihdunnan vaaraa 2.7-4 kertaiseksi. Riski kasvoi jopa 15-kertaiseksi, jos samalla naisella oli verenpaine koholla yli 40-vuotiaana toteutetun seulonnan yhteydessä. (27. Saramies 2004).

Preeklampsian sairastaneilla on hyperinsulinemiaa sekä hyperandrogenismia vielä 17 vuotta hypertensiivisen raskauden jälkeen (28,29. Laivuori ym 1996 ja 1998). Raskaus voi siis paljastaa taipumuksen metaboliseen oireyhtymään ja näin ennakoida tulevan kardiovaskulaaritaudin (koronaaritauti) kehittymistä. Suomessa pre-eklampsian esiintyvyys on suurimmillaan pohjois-Suomessa, jossa synnyttäneillä naisilla oli myös enemmän diabetesta, glukoosi-intoleranssia kuin etelä-Suomessa ja pre-eklampsian sairastamiseen liittyi kohonnut kolesteroli, painoindeksi, verenpaine ja diabetes tai glukoosi-intoleranssi (30. Kaaja ym 2005). Edellemainitun perusteella ei siis ole yllättävää, että hypertensiiviseen raskauden on todettu lisäävän vaaraa sairastua sepelvaltimotautiin (31. Sattar ja Greek 2002, 32. Haukkamaa ym 2004) ja aivohalvaukseen (33. Wilson ym 2003, Rodie ym 2004).

Munasarjojen monirakkuloireyhtymä (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)

PCOS on yleisin hedelmällisessä iässä olevien naisten reproduktion häiriötila. Tyypillisiä piirteitä ovat liiallinen karvan kasvu, akne, kuukautisten epäsäännöllisyys tai puuttuminen ja heikentynyt hedelmällisyys. Taudin perimmäinen syy on epäselvä, mutta taustalla on lisääntynyt androgeenieritys, joka on ovariaalista ja/tai lisämunuaisperäistä. Lisääntynyt lisämunuaisperäinen androgeenien tuotto on seurausta lähinnä yleistyneestä adrenokortikaalisesta herkistymisestä ACTH stimulaatiolle, muuttuneesta pituitaarista vasteesta CRH:lle tai lisääntyneestä sensitiviteetistä ACTH:lle (34. Franks). Insuliiniresistenssillä on myös keskeinen osuus taudin kehitymisessä, sillä sen seurauksena kehittyvä hyperinsulinemian on todettu stimuloivan munasarjaperäistä androgeenintuotantoa (35. Book ja Dunaif 1999). Myös hyvät hoitotulokset insuliiniherkyyttä lisäämällä (mm metformiini) tukevat insuliiniresistenssin tärkeää merkitystä koireyhtymässä (36. Schröder ym 2004)

PCOS:n esiintymisluvut vaihtelevat sen mukaan miten diagnoosi on asetettu; 4-10 prosentin luokkaa (34. Franks 1995; 37. Knochenhauer ym 1998) ja jos ultraäänilöydös on sisällytetty diagnoosiin, on

prevalenssiluvut yleensä korkeammat (38. Balen ja Michelmore 2002). PCO yksittäisenä löydöksenä on varsin yleinen terveessä väestössä, 10- 33 %:lla eri tutkimusten mukaan. Huomattava osa (30-50 %) PCO-potilaista on ylipainoisia (34. Franks 1995). Kuitenkin pääosalla PCOS naisista on todettu ylipainosta riippumaton eriasteinen insuliiniresistenssi , samoin kuin usein beetasolujen dysfunktio. Insuliiniresistenssiä ei kuitenkaan todeta kaikilla PCOS naisilla. Tuoreessa 161 PCOS naisen joukossa (39. Apridonidze ym 2005) 43 % täytti myös metabolisen oireyhtymän kriteerit. Naisilla joilla oli sekä MBO ja PCOS oli useammin acanthosis nigricans löydöksiä, korkeampi vapaa testosteroni ja matalampi SHBG. Löydökset ovat samansuuntaiset kuin suomalaisessa väestöotoksessa (40,41. Korhonen ym 2001,2003), jossa vajaalla 20%:lla PCOS naisista kehittyi metabolinen oireyhtymä. Näyttääkin siltä että geeniperimä ja elämäntapa vaikuttaa voimakkaasti siihen, kehittykö PCOS naiselle myöhemmässä vaiheessa myös metabolinen oireyhtymä (Kuvio 1).

Onko PCOS-naisilla enemmän sepelvaltimotautia ?

PCOS-naisilla esiintyy normaalia enemmän glukoosiaineenvaihdunnan häiriöitä (glukoosi-intoleranssia 31-35%:lla ja tyyppi 2 DM 7.5-10%), hypertensiota, lipidihäiriöitä (36. Schröder ym 2004). Ateroskleroosin merkinä on tutkittu koronaariarterian kalsifikaatiota (CAC) (electron beam computed tomography) ja todettu sen olevan lisääntynyt 30-40 vuotiailla PCOS naisilla verrattuna kontrolleihin (42,43. Christian ym 2003, Talbott ym 2004). Endoteelidysfunktioita on PCOS-naisilla todettu terveisiin naisiin verrattuna (44. Meyer ym 2005). On yllättävää, että pitkittäistutkimuksissa ei ole todettu lisääntynyttä kuolleisuutta kardiovaskulaarisairauksiin PCOS-naisilla (36. Schröder ym 2004, 45. Pierpoint 1998; 46. Wild 2000). Tämä voi selittyä sillä, että tutkittavat naiset ovat olleet näissä tutkimuksissa vielä verraten nuoria (alle 55 v) ja että kaikilla PCOS-naisille ei kehity metabolista oireyhtymää.

Onko naisen metabolinen oireyhtymä erilainen kuin miehellä ?

Metabolisen oireyhtymän osakomponentit näyttävät olevan jkv erilaisia naisilla ja miehillä. Tuoreen ranskalaistutkimuksen mukaan obesiteetilla, vyötärön ympärysmittalla ja matalalla HDL-kolesterolilla oli merkittävämpi osuus naisen metabolisessa oireyhtymässä kuin miehen oireyhtymässä. Verenpainetauti sen sijaan oli harvemmin mukana naisilla kuin miehillä (47. Dallongeville ym 2004). Tämä saattaa vaihdella etnisyyden mukaan, sillä kiinalaisen tutkimuksen mukaan puolestaan verenpainetauti liittyi metaboliseen

oireyhtymään vain naisilla (48. Chen ym 2000). Metabolisen oireyhtymän haitallisuus lienee suurempi naisilla kuin miehillä, sillä C-reaktiivisen proteiinin (CRP) kohoaminen eri metabolisen oireyhtymän osakomponenttien yhteydessä on voimakkaampaa naisilla kuin miehillä (49. Nakanishi ym 2005). Kohonneen CRP:n on todettu naisilla ennustavan aivo- ja sydäninfarktia sekä tyypin2 diabetesta (50. Ridker ym 2003).

Insuliiniresistenssi kasvaa vaihdevuosien jälkeen

Estrogeenipuutos vaikuttaa hitaasti insuliiniherkkyyden laskuun, mitä kuvastaa tutkimustulosten ristiriitaisuus (Taulukko 2, Ref 51-56)). Se tapahtunee normaalivartalolisella naisella hitaasti, kunnes viskeraalirasvan määrä on saavuttanut miesten vastaavan määrän (n 60-vuotiaana, 57. DeNino ym 2001). Painon nousulla näyttää olevan suurempi vaikutus insuliiniherkkyyden laskuun kuin menopaussistatuksella (58. Guthrie ym 2001).

Vaihdevuosien aikaan myös inflammatiomarkkerit (CRP ja interleukiini-6, IL-6) lisääntyvät (59. Pfeilshifter ym 2002), tosin kaikissa tutkimuksissa eroa pre- ja postmenopausaalinaisten välillä ei ole todettu (60. Sites ym 2002). Inflammaatiopotentialin nousu liittyyneeseen insuliiniresistenssiin (61. Pradhan A ym 2003). Inflammaatiota kuvaava herkkä C-reaktiivinen proteiini (CRP) on sitä korkeampi, mitä useamman metabolisen oireyhtymän komponentin nainen omaa, mikä myös lisää sydän- ja verisuonitapahtumien vaaraa (50. Ridker ym 2003). Samaan voi myös liittyä tukostaipumusta lisäävä PAI-1:n (plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori-1) korkeammat plasmapitoisuudet (62. Gebara ym 1995) sekä sympaattisen hermoston lisääntynyt aktiivisuuden lisääntyminen (63. Matsukawa ym 1998). Postmenopausaalihypertension syntyyn vaikuttavat edellämainittu sympaattisen hermoston aktivoituminen, suurentunut insuliiniresistenssi sekä menopausin jälkeen kehittyvä relatiivinen hyperandrogenismi. Tämän viimeksimainitun on todettu koe-eläintöissä aktivoivan reniini-angiotensiinijärjestelmää ja aiheuttavan oksidatiivista stressiä, mistä seuraa hypertension kehittyminen (64. Reckelhoff ja Fortepiani 2004).

Insuliiniresistenssin ennaltaehkäisy ja hoito

Hormonihoidon vaikutuksesta insuliiniresistenssiin on vähän hyvin tehtyjä pitkäaikaistutkimuksia. Tähän mennessä julkaistuissa tutkimuksissa tulokset ovat ristiriitaisia eikä hormonihoido näytä yksinään juuri vaikuttavan insuliiniresistenssiin (65. Sites ym 2005, 66. Duncan ym 1999, 67. Os ym 2005)

Gestaatiidiabeteksen ja hypertensiivisen raskauden (preeklampsian) sairastaneita tulisi seurata ja hoitaa suurentuneen metabolisen oireyhtymävaaran vuoksi. Sokerirasitus tulisi uusaa kaikille gestatiidiabeteksen sairastaneille esim. 6 viikkoa synnytyksen jälkeen kuten ADA suosittaa. Tarvitsemme kuitenkin kunnan tutkimusnäyttöä raskaudenaikaisten ja sen jälkeisten sokerirasitusarvojen ennustearvosta. Pre-eklampsian sairastaminen, erityisesti toistuvana lisää sepelvaltimovaaraa merkittävästi. Tämän vuoksi näiden potilaiden seuraaminen, ylipainoon ja vähäiseen liikkumiseen puuttuminen,

Insuliiniresistenssin vaaraominaisuus kasvaa, kun se stimuloi sympaattista hermostoa ja reniiniangiotensiinijärjestelmää ja lisää inflammaatiota. Tämän vuoksi puuttuminen useaan eri "noidankehän" kohtaan antanee parhaimman tuloksen sekä ateroskleroosin preventiossa että hoidossa (Kuvio 2). PCOS naisilla jo viiden prosentin painonlasku parantaa insuliiniresistenssiä ja hyperandrogenismia. Ylipainoisten PCOS naisten ensisijainen hoito onkin laihduttaminen, liikunta ja dieetti. Metformiinin käyttö on yleistynyt sekä ylipainoisilla mutta myös hoikilla PCOS naisilla; se laskee sekä insuliinin että androgeenien seerumitasoja. Verenpainelääkitystä valittaessa B-salpaajaa tulisi välttää tai käyttää selektiivistä B-salpaajaa pienellä annoksella ja pääverenpainelääke olisi reniini-angiotensiinijärjestelmää jarruttava (Kuvio 2 Ref 68-76).

Kirjallisuutta:

1. Saltie AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414: 799-806.
2. Gual P, Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. *Biochimie* 2005;87:99-109.
3. Yarbrough D, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard D. Birth weight, adult weight, and Girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1652-58.
4. Lindgren FG, Dahlqvist S, Efendic S, Persson B, Skottner. Insulin sensitivity and glucose-induced insulin response changes during adolescence. *Acta Paediatr Scand* 1990;79(4):431-436.
5. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci* 2002;102:151-166.
6. Agardh C-D, Åberg A, Nordén NE. Glucose levels and insulin secretion during a 75g glucose challenge test in normal pregnancy. *J Intern Med* 1996;240(5):303-309.
7. Seely EW, Carrol JA, Goodfriend TL, Tao QF, Graves W. Digitalis-like factor response to hyperinsulinemia in human pregnancy, a model of insulin resistance. *J Human Hypertens* 2002;16:851-856.
8. Chen X, Scholl TO, Leskiw MJ, Donaldson MR, Stein TP. Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistance and dietary fat intake during normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5963-68.
9. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999;48:892-896..

10. Kaaja R, Tikkanen M, Viinikka L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin and urinary excretion of prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gyn* 1995;85(3):353-356.
11. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4678-84.
12. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20(9):1470-75.
13. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women in normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(4):1008-14.
14. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, Jacob E et al. TNF-[alpha] is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51(7):2207-13.
15. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic beta-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21(3):403-408.
16. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M. et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997;20(11):1717-23.
17. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet* 2003;362:1777-1778.
18. Schobel HP, Fischer T, Heusser K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia – a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996;335:1480-1485.

19. Yang C, Chao T-C, Kuo T, Yin C-S, Chen H. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of HR. *Am J Physiol Circ Physiol* 2000;278:H1269-H1273.
20. Kaaja R, Moore P, Yandle T, Ylikorkala O, Frampton C, Nicholls G. Diurnal patterns of vasoactive hormones in early stage of pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 1999;18:173-187.
21. Kaaja R, Leinonen A, Moore P, Yandle T, Frampton CM, Nicholls MG. Effect of changes in body posture on vasoactive hormones in preeclamptic women. *J Human Hypertens* 2004;18:789-794.
22. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension; the chicken-and-egg question. *J Hypertens* 1994;12:495-502.
23. Berne C, Fagius J, Pollare T, Hjemdahl P- The sympathetic response to euglycaemic hyperinsulinemia. Evidence from microelectrode nerve recordings in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35:873-9.
24. Klein J, Fasshauer M, Ito M, Lowell BB, Benito M, Kahn CR. B3-adrenergic stimulation differentially inhibits insulin signaling and decreases insulin-induced glucose uptake in brown adipocytes. *J Biol Chem* 1999;49:34795-34802.
25. Lillioja S, Young AA, Culter CL et al. Skeletal muscle capillary density and fibre type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987;80:415-424.
26. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorco MA, Oleggini M, Graziadei L. ym. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.

27. Saramies J. Tyypin 2 diabeteksen riskitekijät ja poikkeavan glukoosiainevaihdunnan seulonta perusterveydenhuollossa. Väitöskirja (<http://herkules oulu.fi/isbn9514276027/>)
28. Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2908-2911.
29. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E-M, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:344-47.
30. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur J Heart J* 2005;26:44-50.
31. Sattar N, Greer I. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk. Opportunities for intervention and screening ? *BMJ* 2002;325:157-160.
32. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol* 2004;93:805-808.
33. Wilson B, Watson MS, Prescott GJ ym. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003; 326:645-849.
34. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-861.
35. Book C-B, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3110-6.

36. Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Med* 2004; 36:426-39.
37. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, ym. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *JCEM* 1998;83:3078-3082.
38. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod* 2002;17:2219-2227.
39. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ ym. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):1929-35.
40. Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L ym. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:289-296.
41. Korhonen S, Hippeläinen M, Vanhala M ym. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *Fertil Steril* 2003;76:1327-1334
42. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, ym. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2003;88:2562-8.
43. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, ym. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2004;89:5454-61.

44. Meyer C, McGrath BP, Cameron J. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *JCEM* 2005
45. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ ym. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998;51:581-586.
46. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2000b;8:231-241.
47. Dallongeville J, Cottel D, Arveiler D ym. The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2004;48:43-50.
48. Chen CHm Lin KC, Tsai ST, Chou P. Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese, *American Journal of Hypertension* 2000; 13:846-53.
49. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. C-reactive protein concentration is more strongly related to metabolic syndrome in women than in men: the Minoh study. *Circulation Journal* 2005;69: 386-91.
50. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk for incident cardiovascular events. *Circulation* 2003;107:391-397.
51. Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes* 2000;23(6):801-806.
52. Lasco A, Alvaro S, Frisina N, Di Benedetto A, Denzso G, Cucinotta D. Long-term transdermal estrogen therapy improves lipid profile but not insulin resistance in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000;23(3):422-424.

53. O'Shaughnessy IM, Kasdorf GM, Hoffmann RG, Kalkhoff RK. Does ageing intensify the insulin resistance of human obesity? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1075-81.
54. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, Lobo RA. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Int Soc Gynecol Investig* 1994;1(2):150-154.
55. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effect of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993;23(8):466-73.
56. Proudler AJ, Felton CV, Stevenson C. Ageing and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations to intravenous glucose in postmenopausal women. *Clinical Science*. 1992;83(4):489-94.
57. DeNino JR, Ball M, Dudley EC ym. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001; 24:925-932.
58. Guthrie JR, Ball M, Dudley EC, Garamszegi CV, Wahlqvist ML, Dennerstein L, Burger HG. Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study. In *J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:646-651.
59. Pfeilschifter J, Kodits R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokines activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23:90-119.
60. Sites CK, Toth MJ, Cushman M ym. Menopause related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002; 77:128-135.

61. Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, Manson JAE, Ridker PM. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003;23:650-655.
62. Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P ym, Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1995; 91:1952-1958.
63. Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol* 1998; 275:R1600-R1604.
64. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanism responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004;43:43:918-923.
65. Sites CK, L'Hommedieu D, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 2701-07.
66. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN ym. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2402-07.
67. Os I, Os A, Abdelnoor M, Larsen A, Birkeland K, Westheim A. Insulin sensitivity in women with coronary heart disease during hormone replacement therapy. *Journal of Women's Health* 2005;14: 137-45.
68. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries : parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003;18:1929-32.

69. Velazquez EM, Mendoza R, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;46:647-54.
70. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626-32.
71. Kohno K, Matsuoko H, Takenaka K ym. Depressor effect by exercise training is associated with amelioration of hyperinsulinemia and sympathetic overactivity. *Internal Medicine* 2000; 39:1013-9.
72. Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *American Journal of Hypertension* 2004;17:223-7.
73. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A ym. Rosiglitazone improves, while glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 215-22.
74. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *Journal of Hypertension* 1999; 17: S29-35.
75. Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *Int J Clin Pract* 2004b; Supplement 139; March 2004:26-32.
76. Grassi G, Seravalle G, Dell'Óro R et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003;21:1761-1769.

