

Menopause, Sindroma Metabolik dan Terapi Hormon***Menopause, Metabolic Syndrome and Hormone Therapy***

Jatmiko Susilo¹, Indah Kurniawati², Dedi Haswan³, Al Hajar Fuadatus Zurroh⁴,
Neli Diah Pratiwi⁵

^{1,2,3,4,5} Program Studi SI Farmasi, Universitas Ngudi Waluyo, Ungaran, Indonesia

Korespondensi Email: jmikosusilo@gmail.com

Article Info*Article History*

Submitted, 2025-01-28

Accepted, 2025-02-14

Published, 2025-03-29

*Keywords: Estrogen,
Hormone Therapy,
Insulin Resistance,
Metabolic Syndrome*

Kata Kunci: Estrogen,
Resistensi Insulin,
Sindroma Metabolik,
Terapi Hormon

Abstract

Estrogens play a crucial role in protecting against insulin resistance (IR) by regulating metabolic processes that govern energy balance and mitigating inflammation. In postmenopausal women, the decline in estrogen levels significantly increases the risk of developing insulin resistance. This decline leads to impaired insulin action and secretion, paving the way for persistent hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertension, and obesity—key components of metabolic syndrome (MetS). These factors not only elevate the risk of cardiometabolic disorders but also substantially increase the likelihood of developing Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD). The protective benefits of estrogen against insulin resistance are critical, especially as these benefits diminish with menopause. However, they can be restored through hormone replacement therapy, presenting an effective strategy for mitigating these health risks. This review underscores the vital protective role of estrogen regarding insulin resistance as part of metabolic syndrome and emphasizes the importance of hormone therapy in developing proactive preventive strategies. To build on this understanding, a comprehensive search was conducted across PubMed, using MeSH terms like “Metabolic Syndrome,” “Estrogen,” “Menopause,” “Insulin Resistance,” “Type 2 Diabetes Mellitus,” “Cardiovascular,” “Dyslipidemia,” and “Hormone Therapy.” Out of 200 articles, 168 were identified as relevant to the topic, focusing on studies published between 2015 and 2025, ultimately narrowing down to 102 significant articles. This extensive research lays the groundwork for enhancing preventive measures in women’s health.

Abstrak

Estrogen dapat melindungi dari perkembangan resistensi insulin (IR) dengan memodulasi proses metabolisme yang terlibat dalam keseimbangan energi dan menurunkan regulasi dan/atau menekan peradangan. Kadar estrogen yang berkurang pada wanita pascamenopause meningkatkan resiko IR. Gangguan kerja insulin dan/atau

sekresi insulin berkontribusi terhadap perkembangan dan keberlanjutan hiperglikemia, hiperlipidemia, hipertensi, dan obesitas, yang merupakan ciri khas sindroma metabolik (MetS), dengan konsekuensi utama berkembangnya gangguan kardiometabolik, berupa peningkatan resiko yang signifikan terhadap perkembangan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dan/atau penyakit kardiovaskuler (PKV). Perlindungan terhadap IR ini didorong oleh hormon estrogen, yang cenderung menghilang dengan timbulnya menopause tetapi dapat dibangun kembali dengan terapi penggantian hormon. Tinjauan ini mengevaluasi pengetahuan terkini tentang peran protektif estrogen terkait dengan IR yang merupakan komponen dari suatu kondisi yang dikenal sebagai MetS dan kaitannya dengan terapi hormon untuk mendorong pengembangan strategi pencegahan yang lebih efektif. Sebanyak 200 artikel PubMed dipilih menggunakan istilah MeSH seperti: “Sindrom Metabolik”, “Estrogen”, “Menopause”, “Resistensi Insulin”, “Diabetes Melitus tipe 2”, “Kardiovaskuler”, “Dislipidemia” dan “Terapi Hormon”. Seleksi relevansi dengan topik 168 artikel, seleksi tahun terbit (2015 – 2025) terpilih 102 artikel

Pendahuluan

Hormon estrogen terlibat dalam reproduksi wanita dan pria, serta berbagai sistem biologis lainnya termasuk sistem neuroendokrin, vaskular, rangka, dan imun (Hamilton *et al*, 2017). Oleh karena itu, hormon ini juga terlibat dalam berbagai penyakit dan kondisi seperti infertilitas, osteoporosis (Cheng *et al*, 2022), endometriosis, obesitas, penyakit kardiovaskular (PKV) (Kan *et al*, 2024), hilangnya neuron dari otak yang dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif, keseimbangan, dan ekspresi penyakit Alzheimer (Hara *et al*, 2015), degenerasi makula dan pembentukan katarak (Garrett *et al*, 2020), dan berbagai kanker kolorektal (Amitay *et al*, 2022), kanker payudara (Bhardwaj *et al*, 2019), sebagai akibat dari keadaan kekurangan estrogen.

Sindroma metabolik (MetS) merupakan kombinasi dari beberapa gangguan yang saling berhubungan yang ditandai dengan hipertensi, hiperinsulinemia, hiperglikemia, disglukemia, dislipidemia, obesitas, dan IR (Katsimardou *et al*, 2020; Fahed *et al*, 2022), yang dapat mengakibatkan munculnya komplikasi vaskular dan neurologis, penyakit hati berlemak non-alkohol (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD), dan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular (PKV) (McCracken *et al*, 2018).

Individu dengan MetS memiliki kemungkinan tiga kali lebih menderita stroke atau serangan jantung, lima kali lebih rentan untuk mengembangkan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan dua kali lebih mungkin meninggal karena kondisi ini jika dibandingkan dengan individu tanpa MetS (Jaspers *et al*, 2020; Abbasian *et al*, 2016) terutama disebabkan oleh aterosklerosis progresif, yang dipercepat oleh komponen pro-inflamasi dan pro-koagulasi dari MetS.

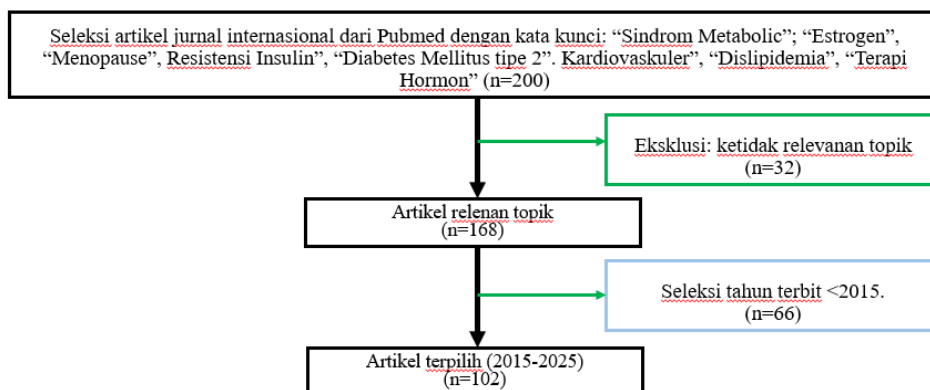
Insidensi MetS global mempengaruhi 20-30% dari populasi dewasa (Abbasian *et al*, 2016). *Internasional Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan 25% populasi dunia mengidap MetS (O'Neill & O'Driscoll, 2015) dan populasi Asia diperkirakan 12-37% dan Eropa 12-26% (Ranasinghe *et al*, 2017), meskipun perkiraan ini sangat bervariasi tergantung pada usia, etnis, dan jenis kelamin dari populasi yang diteliti (Dhondge, *et al*. 2024)

Penyebab mendasar MetS bersifat kompleks dan melibatkan kombinasi unsur genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Tingginya angka obesitas, terutama obesitas perut, DMT2, meningkatnya RI, seiring dengan bertambahnya usia dan adipositas sentral merupakan mekanisme patofisiologis utama yang menjelaskan peningkatan prevalensinya (Jurcut, 2017). Organisasi kesehatan dunia telah menetapkan tujuan pada tahun 2030 untuk “mengurangi sepertiga kematian dini akibat PTM melalui pencegahan dan pengobatan” (WHO, 2023).

Menopause atau defisiensi estrogen, telah dikaitkan dengan MetS, namun mekanisme pensinyalan estrogen berdampak pada MetS belum dipahami dengan baik. Selama menopause, perubahan komposisi tubuh dan homeostasis energi meningkatkan lemak visceral dan RI, yang keduanya juga merupakan predisposisi MetS pada wanita. Oleh karena itu, memahami efek menopause dan terapi hormon menopause (THM) pada komponen MetS sangat penting untuk pencegahan kondisi ini pada wanita. Tinjauan ini membahas efek menopause pada disfungsi metabolik dengan fokus khusus pada komponen MetS. Kami juga meninjau efek THM pada homeostasis metabolik dan membahas kemajuan terapi pengobatan menopause baru pada fungsi metabolisme.

Metode

Penulisan artikel tinjauan ini didasarkan pada penelusuran menggunakan PubMed sebagai basis data. Sebanyak 200 artikel PubMed dipilih menggunakan istilah MeSH seperti: “Sindrom Metabolik”, “Estrogen”, “Menopause”, “Resistensi Insulin”, “Diabetes Mellitus tipe 2”, “Kardiovaskuler”, “Dislipidemia” dan “Terapi Hormon”. Seleksi relevansi dengan topik 168 artikel, seleksi tahun terbit (2015 – 2025) terpilih 102 artikel



.Gambar 1 Sistematika penelusuran artikel

Hasil dan Pembahasan

Defisiensi Estrogen Masa Menopause

Menopause merupakan hilangnya fungsi ovarium yang berkaitan dengan usia dan penurunan steroid gonad. Secara tradisional, menopause didefinisikan sebagai tidak adanya menstruasi tanpa sebab lain selama 12 bulan berturut-turut. Transisi menopause (TM) ditandai dengan perubahan hormon ovarium, ketidakaturan siklus menstruasi (El Khoudary *et al*, 2019). Menopause merupakan faktor risiko potensial untuk mengembangkan RI tanpa memandang usia, mungkin karena berkurangnya estrogen yang bersirkulasi. Selama masa TM, penurunan kadar estrogen dan perubahan rasio testosteron terhadap estrogen berbanding lurus dengan munculnya MetS (Ali Hamza *et al*, 2022). Penelitian sebelumnya telah melaporkan peningkatan risiko MetS sebesar 60% pada wanita pascamenopause dan peningkatan kejadian MetS selama periode pascamenopause (Ou *et al*, 2023).

Penelitian telah menunjukkan bahwa 17β -estradiol (estradiol, E2), bentuk utama estrogen ovarium pramenopause, berperan aktif dalam tindakan metabolisme (Nie *et al*,

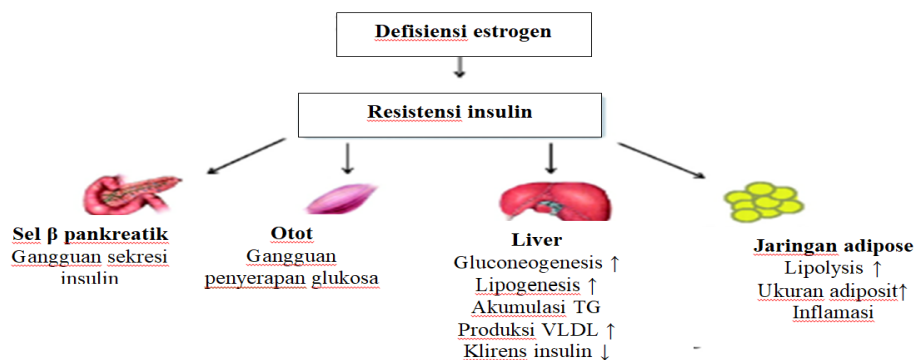
2022). Pascamenopause terjadi perubahan drastis pada lingkungan hormonal endogen, dengan penurunan E2. Kadar estron (E1) yang beredar relatif lebih tinggi dibandingkan E2. E1 sebagian besar diproduksi oleh konversi androgen di jaringan perifer, dan dapat juga diubah dari E2 oleh 17 β - Hidroksisteroid dehidrogenase. Sekresi E1 juga menurun pascamenopause atau hampir setara dengan 1/3 pramenopause (Qureshi *et al*, 2020). Sedangkan dalam periode pra-menopause, E2 disintesis secara primer dan bervariasi di ovarium selama siklus menstruasi. Perempuan pramenopause memiliki kadar oksida nitrit (*nitrite oxide*, NO) yang lebih tinggi, yang melindungi jantung dan menghambat proliferasi otot polos pada penyakit jantung (Gourdy *et al*, 2018).

Pada masa peri-menopause, folikel ovarium mengalami penipisan menyebabkan penurunan produksi E2. Pascamenopause, karena menipisnya folikel ovarium, produksi estrogen sangat berkurang, dan produksi estrogen ekstraovarian menjadi dominan (May-Panloup *et al*, 2016). Selama periode ini, estrogen plasma utama adalah E1, yang kurang efektif dibandingkan E2 (Qureshi *et al*, 2020). Selama menopause, terjadi penurunan E2 dan peningkatan FSH. Kedua hormon ini bertanggung jawab atas keseimbangan energi, selain itu E2 memengaruhi pengaturan penyimpanan lipid dan metabolisme dalam jaringan adiposa. Oleh karena itu, penurunan E2 selama menopause dapat berkontribusi pada laju metabolisme yang lebih lambat, penurunan aktivitas fisik, dan konsumsi lebih banyak kkal (energi). Namun, hasil efek menopause pada obesitas tidak konsisten (Greendale, *et al*, 2019)

Hal yang berbeda ketika perempuan berada pada masa pascamenopause, lebih rentan mengalami penambahan berat badan dan lemak (obesitas) dan memiliki resiko lebih tinggi terkena PKV aterosklerotik serta memiliki profil lipid plasma aterogenik karena konsentrasi TC, *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) yang lebih besar dalam sirkulasi, produksi *very low-density lipoprotein* (VLDL), dan kemampuan yang lebih besar untuk menghilangkan TG-VLDL (Palmisano *et al*, 2018). Pada periode ini, karena penurunan antioksidan E2, lebih mungkin menderita OS dibandingkan perempuan usia reproduksi, dan kejadian PKV meningkat (Díaz *et al*, 2019).

Penurunan estrogen secara signifikan meningkatkan kadar ALB, ini lebih mungkin mengalami MetS dan RI, yang dianggap sebagai faktor resiko PKV (Keck & Taylor, 2018). OS juga merupakan penyebab utama banyak patologi kardiovaskular (termasuk iskemia/reperfusi (I/R), penyakit jantung hipertensi, dan gagal jantung) yang berkaitan dengan usia (Xu *et al*, 2019). Tingkat prediktor independen resiko PKV, Apo-B, ApoA-I dan ApoAII, juga meningkat selama menopause (Anagnostis *et al*, 2016).

Beberapa jalur sinyal lain termasuk *apoptosis signal-regulating kinase* (ASK1)-p38 MAPK (ASK1-p38 MAPK), ASK1-SAPK/JNK, dan *apoptosis signal-regulating kinase-Nuclear factor kappa- β* (ASK1-NFk β) terlibat dalam menopause. ASK1 merupakan pusat sinyal fisiologis yang sensitif mengatur respons terhadap ROS dan jaringan sinyal yang mendorong penuaan dan penyakit OS melalui regulasi p38 MAPK, dengan mekanisme menyeimbangkan tingkat OS. Penghambatan OS menunda penuaan (Papaconstantinou, 2019).



Gambar 2 Pengaruh estrogen pada sel- β pankreatik, otot, liver dan jaringan adipose (Niva & Ossie, 2018)(Guo, *et al*. 2022)

Otot merupakan lokasi utama pembuangan glukosa mencakup hingga 70% penyerapan glukosa jaringan setelah asupan kalori dan konversi menjadi glukosa. Dalam kondisi kelebihan kalori kronis, jaringan otot mengumpulkan asam lemak *intramyocellular*, seperti diasilgliserol, yang menandakan kelebihan energi dalam sel. Diasilgliserol mengaktifkan protein kinase C *theta* (PKC- ϵ), yang menurunkan sinyal insulin proksimal. Dengan hasil penurunan translokasi transporter glukosa tipe 4 (*glucose transporter type 4*, GLUT4) ke membran sel dan penurunan penyerapan glukosa oleh jaringan otot. Kelebihan glukosa dalam darah dialihkan ke hati untuk dimetabolisme atau disimpan (Samuel & Shulman, 2016; Petersen & Shulman, 2018).

Ketika otot rangka mengembangkan RI, kelebihan glukosa dalam darah akan dialihkan ke hati. Ketika jaringan hati merasakan kelebihan substrat energi, terutama dalam bentuk diasilgliserol, proses yang mirip dengan yang terjadi di otot rangka terjadi. Di dalam hati, kandungan diasilgliserol mengaktifkan PKC- ϵ , yang menurunkan sinyal insulin proksimal. Kelebihan glukosa memasuki hepatosit melalui jalur yang tidak bergantung pada insulin yang merangsang lipogenesis *de novo* melalui dorongan substrat, yang menciptakan lebih banyak asam lemak dari surplus glukosa. Kelebihan asam lemak disimpan di hati atau sebagai lipid ektopik di seluruh visera. Selain itu, perubahan inflamasi yang dimediasi imun berkontribusi terhadap lipolisis berlebih dari jaringan adiposa, yang diesterifikasi ulang oleh hati dan selanjutnya menambah ALB yang bersirkulasi dan pengendapan lipid ektopik. Sebaliknya, penekanan glukoneogenesis yang dimediasi insulin normal tidak berfungsi, dan hati terus membuat lebih banyak glukosa, menambah hiperglikemia (Samuel & Shulman, 2016; Petersen, & Shulman, 2018)

Di dalam liver, RI dapat meningkatkan lipogenesis, yang mengakibatkan perkembangan NAFLD (Santoleri & Titchenell, 2019). NAFLD melibatkan penumpukan lemak di hati, dan dikenal sebagai komponen utama MetS (Galmés-Pascual *et al*, 2020). Gangguan metabolisme lipid menyebabkan penumpukan lipid berlebih pada jaringan non adiposa, yang mengganggu sinyal insulin dan meningkatkan hiperplasia sel- β , akibatnya, glukolipotoksisitas sel- β yang diinduksi RI mengganggu respons sekresi insulin yang efektif, yang selanjutnya memperburuk RI serta regulasi glukosa dan lipid (De Paoli *et al*. 2021).

Jaringan adiposa merupakan organ dengan fungsi endokrin aktif yang terlibat dalam pengaturan keseimbangan energi dan homeostasis glukosa melalui berbagai jalur sinyal metabolik yang menargetkan otak, hati, otot rangka, pankreas, dan organ lainnya. Kegagalan insulin untuk menekan lipolisis pada jaringan adiposa yang resisten terhadap insulin, terutama jaringan adiposa viseral, meningkatkan sirkulasi ALB. Kadar ALB yang lebih tinggi secara langsung memengaruhi metabolisme hati dan otot, yang selanjutnya memperburuk RI pada jaringan ini dan berkontribusi terhadap disfungsi sel- β yang disebabkan oleh lipotoksisitas (Samuel & Shulman, 2016; Petersen, & Shulman, 2018). ER- β mungkin berperan penting dalam mengatur jalur metabolisme dan fungsi jaringan adiposa (Savva & Korach-André, 2020).

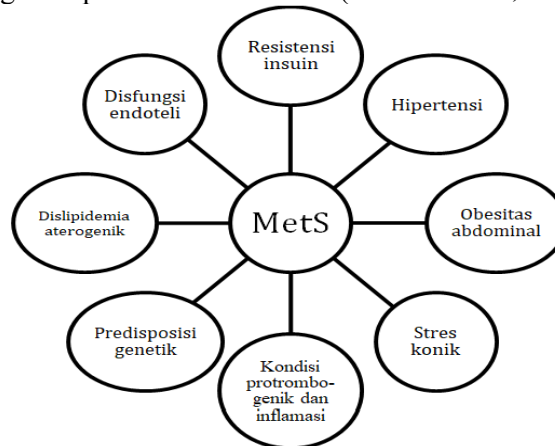
Sindroma metabolik

Sindroma metabolik (*Metabolic Syndrome*, MetS) merupakan sebutan untuk sekumpulan kondisi berikut: hiperglikemia, dislipidemia aterogenik, RI, hipertensi arteri sistemik, dan obesitas sentral/abdomen (WHO, 2023). Secara umum disepakati bahwa MetS merupakan kombinasi dari tiga atau lebih komponen yaitu lingkaran pinggang yang besar, peningkatan trigliserida (TG), *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) yang rendah, peningkatan tekanan darah, dan peningkatan glukosa darah puasa (Nolan *et al*, 2017).

Sindroma metabolik dan komponen-komponen penyusunnya menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada wanita yang lebih tua dibandingkan dengan pria, mungkin karena faktor-faktor seperti TM, penuaan ovarium, fluktuasi hormonal, dan peningkatan indeks massa tubuh (IMT) (Gurka *et al*, 2016). Defisiensi estrogen telah terbukti menjadi

faktor kunci dalam perkembangan MetS pada wanita pascamenopause (Coyoy *et al*, 2016; Morselli *et al*, 2017).

Resistensi insulin, disfungsi jaringan adiposa, dan inflamasi kronis telah diusulkan sebagai komponen dasar patogenesis MetS (Guess *et al*, 2023). Dalam keadaan normal, peningkatan tiba-tiba kadar glukosa serum memicu sekresi insulin dari sel- β pankreas, yang mendorong penyerapan glukosa seluler melalui transporter glukosa. Namun, pada orang yang mengalami IR, jaringan kurang sensitif terhadap peningkatan insulin akut ini, sehingga mengakibatkan kadar glukosa serum yang lebih tinggi dan hiperinsulinemia (Swarup *et al*, 2024). Gangguan sekresi insulin dan sinyal insulin yang abnormal mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa, penumpukan lemak, kardiotoksitas, dan inflamasi kronis, yang merupakan ciri khas MetS (Rochlani *et al*, 2017).



Gambar 3 Faktor resiko MetS (Gluvic *et al*, 2017).

Obesitas visceral merupakan komponen penting lain dari MetS. Hasil survei menunjukkan prevalensi pada orang dengan berat badan normal sekitar 5%, berlebih (22%) dan obesitas (60%) (Gluvic *et al*, 2017). Pada individu obesitas, jaringan adiposa terutama melepaskan zat pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), *interleukin-6* (IL-6), leptin, resistin, visfatin, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), dan angiotensin II (AngII), sebaliknya, pada individu dengan tubuh ramping, jaringan adiposa melepaskan adipokin anti-inflamasi seperti omentin (OMEN)-1, *transformation growth factor- β* (TGF- β), IL-10, IL-4, IL-13, antagonis reseptor IL-1 (IL-1R α), adiponektin, dan apelin (Khanna *et al*, 2022).

Asam lemak bebas (ALB) yang dilepaskan oleh jaringan adiposa meningkatkan RI dan menghambat sekresi insulin dari sel- β pankreas (Rochlani *et al*, 2017). ALB yang tinggi menghambat penyerapan glukosa pada otot rangka dan meningkatkan glukoneogenesis hati dan sintesis lipid dengan menginduksi protein kinase. Baik RI maupun ALB berperan besar dalam patogenesis hipertensi, keadaan protrombotik, dan inflamasi kronis (Fahed *et al*, 2022). Jaringan adiposa visceral juga mengeluarkan beberapa metabolit aktif dan sitokin pro-inflamasi, protein C-reaktif, leptin, dan resistin, yang menginduksi inflamasi kronis, suatu kemungkinan mekanisme komplikasi MetS (Chait & den Hartigh, 2020).

Sitokin inflamasi selanjutnya meningkatkan RI pada otot rangka, hati, dan jaringan adiposa dengan menghambat jalur pensinyalan insulin. Sitokin ini, terutama TNF- α , meningkatkan IR dengan menonaktifkan reseptor insulin pada otot rangka, selanjutnya mengaktifkan sitokin inflamasi dan meningkatkan trombogenesis dengan meningkatkan kadar fibrinogen (Ridker, *et al*. 2017) IR dan OS sistemik yang disebabkan oleh obesitas memicu proses inflamasi, yang berpuncak pada fibrosis jaringan dan, akibatnya, PKV (Fahed *et al*, 2022). Peran penting permeabilitas usus menempatkan mikrobioma

sebagai kontributor utama terhadap proses inflamasi yang mendasari gangguan metabolik (Potrykus *et al*, 2021).

Bukti penelitian menunjukkan adanya komponen genetik yang dapat diwariskan pada berbagai bagian MetS. Kandidat gen ini telah dibagi menjadi beberapa kelompok dan antara lain mencakup gen penyebab obesitas monogenik (leptin, gen reseptor melanokortin), pengatur metabolisme ALB (seperti adiponektin, lipase) mempengaruhi *peroxisome proliferator-activated receptor γ* , (PPAR γ) yang meningkatkan sensitivitas insulin, mempengaruhi metabolisme lipid (*claudin-36*, CD36), dan apolipoprotein E (Apo-E), serta berhubungan dengan inflamasi (TNF- α , dan *C-reactive protein*, CRP) (McCracken *et al*, 2018).

Adiponektin memainkan peran penting dalam MetS, DM, obesitas, dan aterosklerosis. Gangguan pada reseptor adiponektin, mengganggu kapasitas adiponektin untuk mengikat dan meningkatkan metabolisme glukosa dan lipid mengakibatkan adanya transisi dari metabolisme glukosa aerobik ke jalur anaerobik oksidasi glukosa, mengubah penyerapan ALB oleh otot rangka dan menginduksi peroksidasi lipid dan disfungsi mitokondria. Kaskade ini akhirnya mengarah ke RI. Sementara adiponektin biasanya meningkatkan penyerapan ALB oleh otot rangka dan biogenesis mitokondria, stres oksidatif (*oxidative stress*, OS) dan mitokondria dapat mengurangi kemampuannya dalam pemanfaatan glukosa dan peningkatan asam lemak. Kadar adiponektin yang beredar menunjukkan korelasi terbalik dengan kadar glukosa, insulin, TG, kandungan lemak hati, dan indeks masa tubuh (IMT) (Berezin *et al*, 2020).

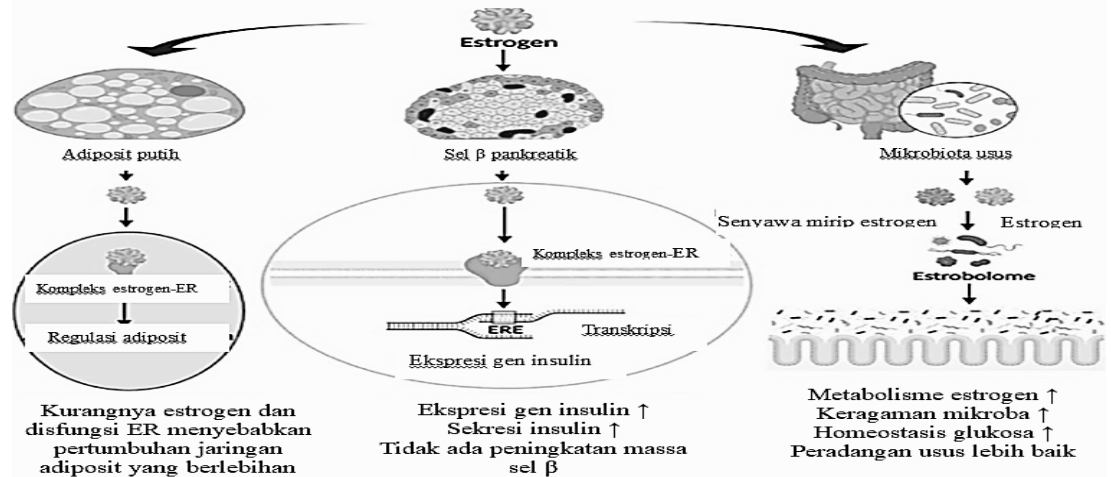
Biomarker OS, mencakup biomarker peroksidasi lipid, oksidasi protein dan asam amino, dan oksidasi DNA, biomarker ini beresiko mengganggu jalur pensinyalan seluler, yang menyebabkan peningkatan kadar penanda inflamasi, peroksida lipid, dan radikal bebas, yang mengakibatkan kerusakan sel dan manifestasi klinis MetS (Masenga *et al*, 2023).

Resistensi insulin merupakan komponen dari suatu kondisi yang dikenal sebagai MetS, yang secara signifikan meningkatkan resiko berkembangnya gangguan kardiometabolik, yang terjadi ketika jaringan perifer, termasuk jaringan adiposa, otot rangka, dan hati, tidak merespons insulin dengan tepat, yang menyebabkan penyerapan glukosa tidak efektif (De Paoli *et al*, 2021).

Peran Estrogen pada Diabetes Mellitus

Pada manusia, empat estrogen telah diidentifikasi: estron (E1), 17 α -estradiol (E2), yang memiliki dua isomer: 17 α -E2 dan 17 β -E2), estriol (E3), dan estetrol (E4) (Buscato *et al*, 2021). E2 merupakan estrogen dominan pada perempuan selama reproduksi. Pascamenopause, digantikan oleh E1 yang disintesis di jaringan adiposa dari dehidroepiandrosteron adrenal. E3, terbentuk dari E1 melalui 16 α -hidroksilasi, merupakan estrogen utama yang bersirkulasi selama kehamilan. Pada gilirannya, E4 merupakan estrogen yang diproduksi oleh hati janin dan oleh karena itu, hanya terdeteksi selama kehamilan. Selanjutnya, tingkat E3 dan E4 dapat diabaikan pada laki-laki dewasa dan perempuan tidak hamil (Buscato *et al*, 2021).

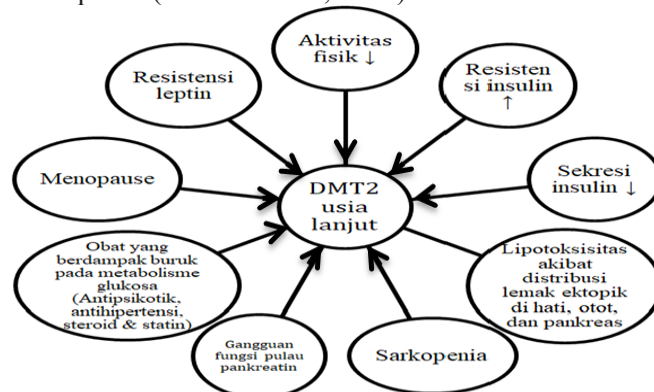
Estrogen mengerahkan efek fisiologisnya melalui dua sub tipe *reseptor estrogen* (ER), ER α dan ER β yang termasuk dalam keluarga reseptor inti dari faktor transkripsi yang diaktifkan ligan. ER α terutama diekspresikan di jaringan reproduksi, ginjal, tulang, jaringan adiposa putih, dan hati, sedangkan ER β diekspresikan di ovarium, prostat, paru-paru, saluran pencernaan, kandung kemih, sel hematopoietik, dan sistem saraf pusat (SSP) (Min *et al*. 2015).



(ER: estrogen receptor, ERE: estrogen responsive element)

Gambar 4 Pengaruh estrogen terhadap berbagai aktivitas metabolisme yang berhubungan dengan DMT2 (Singh *et al.*, 2022).

Pada wanita pascamenopause, insiden DM meningkat. Peningkatan IR, penurunan efektivitas glukosa (EG), dan fase pertama sekresi insulin (*first phase of insulin secretion*, FPIS) serta fase kedua sekresi insulin (*second phase of insulin secretion*, SPIS), merupakan empat faktor terpenting yang memicu intoleransi glukosa dan diabetes (faktor diabetogenik). IR dan FPIS tidak berubah selama perimenopause. Peningkatan SPIS dapat mengimbangi penurunan EG, yang mungkin menjadi salah satu alasan tingginya insiden DM pada wanita menopause (Freeman *et al.*, 2023).



Gambar 5 Faktor resiko DMT2 pada lanjut usia (Mitrakou *et al.*, 2017)

Resistensi insulin diidentifikasi sebagai respons biologis yang terganggu dari jaringan target terhadap stimulasi insulin. Perkembangan IR biasanya mengakibatkan gangguan pembuangan glukosa ke jaringan yang resisten terhadap insulin, terutama otot rangka, yang mengakibatkan peningkatan kompensasi dalam produksi insulin sel beta dan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia yang dihasilkan selanjutnya berkontribusi terhadap IR, siklus ini berlanjut hingga aktivitas sel beta pankreas tidak dapat lagi memenuhi permintaan insulin akibat IR, ketidak seimbangan antara permintaan insulin dan produksi insulin, meningkatkan kadar glikemik sehingga mengakibatkan hiperglikemia ke tingkat yang konsisten dengan DMT2 (Freeman *et al.*, 2023). Secara klinis, hiperinsulinemia yang terkait dengan asupan kalori berlebih mendorong disfungsi metabolik, konsekuensi ini meliputi hiperglikemia, hipertensi, dislipidemia, hiperurisemia, peningkatan penanda inflamasi, disfungsi endotel, dan keadaan protrombotik. Perkembangan IR dapat menyebabkan MetS, NAFLD, dan DMT2 (Freeman *et al.*, 2023).

Dislipidemia diabetik bermanifestasi melalui peningkatan TG, penurunan HDL-c, dan banyaknya partikel *small dense-LDL* (SdLDL). Individu dengan DM menunjukkan preferensi untuk lipoprotein yang diperkaya TG di seluruh spektrum lipoprotein, termasuk LDL-c (Hirano *et al*, 2022). HDL-c memberikan efek perlindungan terhadap aterosklerosis, apoptosis, dan peradangan, serta menghambat oksidasi LDL-c. Selain itu, memfasilitasi transportasi kolesterol terbalik, membantu dalam pembuangan kolesterol dari arteri dan pengangkutannya ke hati. ApoA1, konstituen utama HDL-c, memainkan peran penting dalam menjaga keseimbangan kolesterol seluler, serta berkontribusi secara signifikan terhadap fungsi kekebalan tubuh dan memiliki sifat anti-platelet. Sebaliknya, ApoB terdapat pada permukaan protein aterogenik seperti LDL-c dan VLDL-c (Reynoso-Villalpando *et al*, 2019).

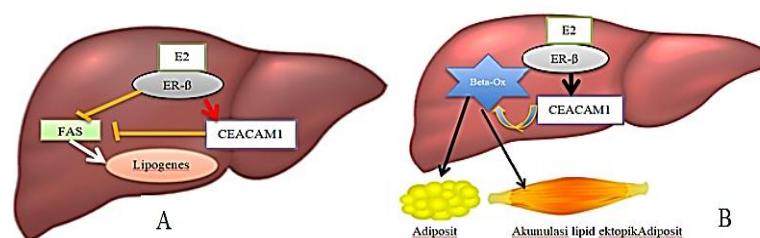
Peran Estrogen pada Profil Lipid

Temuan utama mengenai perbedaan profil lipid pada wanita menunjukkan bahwa perubahan yang tidak menguntungkan pada profil lipid pada wanita pascamenopause beresiko lebih besar terkena PKV (Ambikairajah *et al*, 2019) yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas (Lee *et al*, 2017). Pada masa perimenopause, biasanya terjadi perubahan resiko PKV. Terjadinya MetS pada wanita pascamenopause 2–3 kali lebih mungkin terjadi dibandingkan pada wanita premenopause (Ambikairajah *et al*, 2019). Wanita pascamenopause terjadi perubahan profil lipid berupa penurunan kadar HDL-c dan peningkatan nilai TG dan LDL-c sekitar 10–15% (Choi *et al*, 2015), serta peningkatan IMT dan obesitas perut menunjukkan resiko obesitas sentral sekitar 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita premenopause. (Silva, *et al*. 2021).

Akumulasi lipid berlebihan yang berhubungan dengan obesitas menyebabkan perubahan metabolisme adiposit, yang antara lain menyebabkan disfungsi mitokondria dan stres ER terkait (Woo *et al*, 2019). Estrogen melindungi terhadap OS dan menurunkan oksidasi LDL-c dan memiliki efek langsung pada jaringan arteri dan memodulasi reaktivitas pembuluh darah melalui sintesis NO dan prostaglandin (PG)

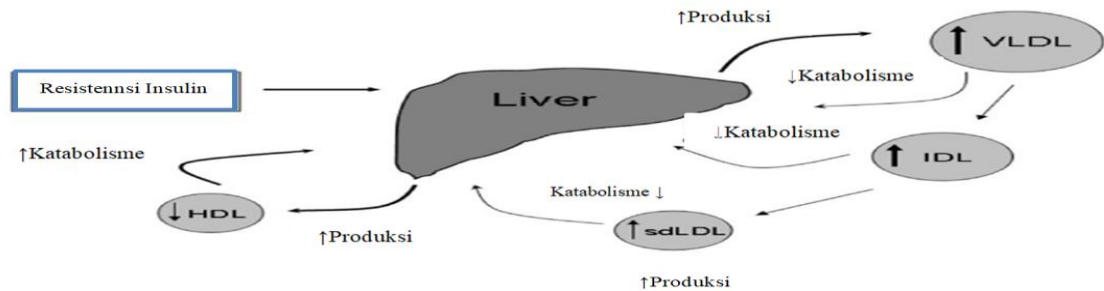
Studi epidemiologi menemukan kadar TC, LDL-c, TG, dan Apo-B yang lebih besar pada perempuan pascamenopause dibandingkan dengan perempuan pramenopause (Ambikairajah *et al*, 2019), hasil yang tidak konsisten ditemukan untuk HDL-c (Fernandez & Morillo, 2016). Penelitian lain melaporkan bahwa periode perimenopause dikaitkan dengan peningkatan kolesterol total, LDL-c, TG, dan rasio TC/HDL-c dan peningkatan terbesar dalam kadar HDL-c diamati pada perimenopause akhir dan awal pascamenopause (El Khoudary *et al*, 2016).

Estrogen diketahui memainkan peran protektif dengan mengatur metabolisme lipid dalam adiposit dan hepatosit memodulasi konsentrasi zat lipid dalam plasma (Ambikairajah *et al*, 2019). Pada tingkat sel, estrogen mengatur produksi mRNA untuk protein tertentu, di antaranya terdapat protein yang terlibat dalam metabolisme lipid dan di jaringan adipose, mempunyai efek langsung pada lipoprotein lipase (LPL) dan *hormone-sensitive lipase* (HSL). Sebaliknya aksi tidak langsung berhubungan dengan stimulasi pelepasan hormon lain yang meningkatkan aktivitas HSL (Richard *et al*, 2020).



Gambar 6 Mekanisme metabolisme lipid di liver (Ahmed, *et al*. 2022)

Gambar 6 menunjukkan bahwa estrogen menginduksi ekspresi dan fosforilasi *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule* (CEACAM1) sehingga menghambat aktivitas *fatty acid synthase* (FAS) dan mencegah lipogenesis hati. Estrogen memperbaiki homeostasis energi dengan meningkatkan oksidasi lipid dan pengeluaran energi, dan mendorong kerja insulin dengan meningkatkan pembuangan glukosa yang distimulasi insulin dan menekan produksi glukosa hepatic. Estrogen memperbaiki homeostasis metabolik dengan meningkatkan produksi *fibroblast growth factor 21* (FGF21) hepatic (Ahmed, *et al.* 2022).



Gambar 7. Dislipidemia aterogenik dan perubahan metabolisme lipoprotein terkait dengan DMT2

Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan produksi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL); penurunan laju katabolik lipoprotein densitas menengah (*intermediate density lipoprotein*, IDL) dan lipoprotein densitas rendah kecil dan padat (sdLDL); peningkatan produksi lipoprotein densitas tinggi (HDL) yang diimbangi oleh peningkatan katabolisme.

Peran Estrogen pada Penyakit Kardiovaskuler

Laki-laki lebih sering sakit dan didiagnosis dengan PKV lebih awal daripada wanita premenopause. Laki-laki menderita penyakit jantung coroner (PJK) beberapa tahun lebih cepat dibandingkan perempuan. Insiden PKV pada wanita meningkat secara signifikan (Stanhewicz *et al.*, 2018), setelah menopause ketika kadar estrogen menurun (Newson, 2018). Namun, perempuan lebih sering memiliki plak yang stabil dan lebih sering mengalami lesi mikrovaskular dibandingkan laki-laki (Harvey *et al.*, 2015). Peran protektif terhadap PKV pada wanita selama usia subur diyakini setidaknya sebagian terkait dengan E2 karena kadar E2 endogen dan ekspresi ER sangat bervariasi antara jenis kelamin. Meskipun demikian, penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak mempengaruhi hasil pengobatan hipertensi (Paduszyńska *et al.*, 2020).

Peran protektif estrogen pada PKV dikaitkan dengan penurunan fibrosis, stimulasi angiogenesis dan vasodilatasi, peningkatan fungsi mitokondria dan pengurangan ROS, OS dan fibrosis (Iorga *et al.*, 2017). Dalam kondisi fisiologis, *reactive oxygen species* (ROS) yang terkait dengan penuaan terutama berasal dari disfungsi mitokondria. Rendahnya produksi ROS berperan penting dalam sel endotel vaskular, yang terlibat dalam produksi NO, regulasi apoptosis sel, dan transduksi sinyal (Nakamura *et al.*, 2019). ROS dapat mengaktifkan jalur *p38-Mitogen activated Protein kinase* (p38-MAPK) dan *stress-activated protein kinase pathway/c-Jun N-terminal kinase* (SAPK/JNK) sehingga memediasi terjadinya PKV (Papaconstantinou, 2019).

Mekanisme ini menyebabkan E2 membatasi remodeling jantung dan mengurangi hipertrofi jantung. Meskipun penggunaan E2 sebagai agen terapeutik untuk penggunaan manusia masih kontroversial, menargetkan ER spesifik dalam sistem kardiovaskular dapat membuka pilihan terapeutik baru dan mungkin lebih aman untuk menggunakan E2 guna melindungi sistem kardiovaskular (Iorga *et al.*, 2017).

Resiko meningkat secara signifikan di usia paruh baya, yang mengganggu menopause. Pengamatan ini menunjukkan bahwa TM berkontribusi terhadap peningkatan resiko penyakit jantung (El Khoudary *et al.*, 2020). Penelitian jangka panjang terhadap

wanita menopause telah memberikan pemahaman yang lebih baik tentang hubungan antara TM dan PKV, bahwa pola perubahan hormon seks endogen dan perubahan yang tidak menguntungkan dalam distribusi lemak tubuh, lipid, dan lipoprotein, serta ukuran struktural dan fungsional kesehatan pembuluh darah selama periode TM (El Khoudary, 2017). Hasil ini menyoroti periode TM sebagai waktu yang bersamaan dengan resiko PKV, yang menggarisbawahi pentingnya pemantauan kesehatan dan potensi intervensi di usia paruh baya (El Khoudary *et al*, 2020). Bukti epidemiologi menunjukkan bahwa faktor resiko paling umum untuk PKV pada wanita menopause adalah obesitas sentral, dislipidemia aterogenik, intoleransi glukosa dan hipertensi (Anagnostis & Goulis, 2019).

Perubahan kadar hormon dalam sistem pembuluh darah dan perubahan metabolisme yang terjadi seiring bertambahnya usia mungkin secara langsung dipengaruhi oleh peningkatan tekanan darah, yang lebih umum terjadi pada wanita pascamenopause (Maas *et al*, 2021). Namun, belum jelas apakah hal ini merupakan konsekuensi dari proses penuaan, yang mengurangi fleksibilitas pembuluh darah, atau karena menopause (Anagnostis *et al*, 2019). Di samping itu, faktor merokok, aktivitas fisik rendah atau obesitas perlu diperhitungkan.

Jaringan adiposa, tempat penyimpanan energi, juga merupakan organ endokrin yang menghasilkan adipokin seperti leptin, resistin, adiponektin, dan IL-6 (Paduszyńska *et al*, 2020). Leptin merupakan salah satu biomarker faktor inflamasi yang diduga berperan dalam berinteraksi dengan dinding arteri (Bielecka-Dabrowa *et al*, 2020). Reseptor leptin terdapat di aorta dan pembuluh darah, dan kadarnya berhubungan dengan jumlah jaringan adiposa. Penelitian menunjukkan bahwa kadar leptin yang lebih tinggi dalam plasma menyebabkan obesitas, hipertensi, dan penyakit jantung lainnya (Bielecka-Dabrowa *et al*, 2020).

Sebuah meta-analisis mengkonfirmasi bahwa wanita dengan menopause dini (< 45 tahun) memiliki resiko hipertensi arteri yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita dengan menopause > 45 tahun (Anagnostis *et al*, 2020). Hal ini mungkin disebabkan oleh penurunan kadar estrogen, yang pada gilirannya menyebabkan produksi faktor vasokonstriktor, yaitu endotelin dan angiotensinogen, serta rasio estrogen terhadap androgen yang lebih rendah selama menopause.

Terapi Hormon

Estrogen endogen merupakan pengatur penting metabolisme lipid dan menghambat Inflamasi, pertumbuhan sel pembuluh darah, dan perkembangan plak pada perempuan pramenopause (Guijarro, & Cosin-Sales, 2021). Penelitian telah menunjukkan bahwa pengobatan E2 meningkatkan parameter metabolisme dan memperlambat penuaan pada tikus jantan tanpa menyebabkan feminisasi yang signifikan (Mondal *et al*, 2023). Kadar E1 yang lebih tinggi berhubungan dengan pelebaran yang dimediasi aliran brakialis yang lebih tinggi (fungsi endotel yang lebih baik) (Thurston *et al*, 2018).

Estradiol, E2, telah diketahui memberikan efek kardioprotektifnya dengan mengikat reseptor nuklir ER α dan ER β . Berbagai macam penelitian telah menyoroti beberapa efek menguntungkan dari pengobatan E2 pada sistem kardiovaskular. Efek tersebut dikaitkan dengan berkurangnya fibrosis, berkurangnya OS, peningkatan fungsi mitokondria, pelemahan hipertrofi jantung, dan stimulasi angiogenesis dan vasodilatasi (Iorga *et al*, 2017).

Selama masa pascamenopause terjadi perubahan drastis pada lingkungan hormonal endogen dengan penurunan E2. Kadar E1 yang beredar relatif lebih tinggi dibandingkan E2, ini dikaitkan dengan plak yang lebih stabil (Cortés *et al*, 2020), dan fungsi endotel yang lebih baik (Thurston *et al*, 2018), sebaliknya, kadar E1 yang lebih rendah dikaitkan dengan peningkatan semua penyebab kematian di kalangan perempuan pascamenopause (Nie *et al*, 2022), hal ini membuktikan pentingnya estrogen pada PKV. Sekresi E1 menurun pascamenopause dan setara dengan hampir 1/3 pramenopause (Qureshi *et al*, 2020).

Sebelum menopause, kadar LDL-c plasma lebih rendah dan kadar HDL-c lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki pada usia yang sama. Setelah menopause, kadar LDL-c meningkat, umumnya melebihi tingkat laki-laki dengan usia yang sama, dengan pergeseran ke ukuran partikel yang lebih kecil, lebih padat, dan berpotensi lebih aterogenik, dan kadar HDL-c menurun (Manafa *et al*, 2015). Serum TG dan LDL-c menunjukkan peningkatan yang signifikan secara statistik pada wanita menopause dibandingkan dengan subjek premenopause. Pada saat yang sama, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam HDL-c, VLDL-c, dan TC (Manafa *et al*, 2015).

Lipoprotein (a) [Lp(a)] merupakan faktor resiko PKV, dan stroke iskemik berulang (Nie *et al*, 2022), penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang serupa dari THM pada Lp(a) dengan van Dam-Nolen *et al*, (2021), dan diyakini konsentrasinya meningkat setelah menopause. Peningkatan Lp(a) merupakan faktor resiko bahkan pada kadar LDL-c yang sangat rendah. Lp(a) yang tinggi dikaitkan dengan mikrokalsifikasi dan makrokalsifikasi katup aorta. Lp(a) terdiri dari dua komponen: partikel mirip LDL dan apolipoprotein(a) [Apo(a)] (Kronenberg *et al*, 2022),

Penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa THM memainkan peran positif dalam profil lipid pada perempuan pascamenopause (Nii *et al*, 2016). Penelitian juga menunjukkan bahwa terapi hormon dengan E2 memberikan lebih banyak manfaat dalam penurunan kadar TG jika dibandingkan dengan kelompok non THM (Ki *et al*, 2016), sedangkan *conjugated equine estrogen* (CEE) menunjukkan efek yang lebih baik dalam menurunkan kadar HDL-c dan LDL-c (Pu *et al*, 2017). Sediaan oral lebih efektif menurunkan kadar LDL-c dibandingkan transdermal, sekaligus meningkatkan konsentrasi TG (Nie *et al*, 2022).

Terapi hormon menopause dapat menurunkan konsentrasi TC, LDL-c, dan Lp (a) secara signifikan. Estrogen yang diberikan secara oral mengurangi kadar LDL-c dan meningkatkan kadar HDL-c pada perempuan pascamenopause dengan kadar lipid awal normal atau tinggi (Guijarro, & Cosín-Sales, 2021). Penurunan kadar LDL-c mungkin disebabkan oleh percepatan konversi kolesterol hati menjadi asam empedu, penurunan sintesis kolesterol, dan penurunan absorpsi kolesterol intestinal dan peningkatan ekspresi reseptor LDL pada permukaan sel, sehingga meningkatkan pembersihan LDL-c dari plasma. (Feingold, 2024).

Pada dosis terapeutik, estrogen menurunkan kadar Lp(a) plasma hingga 30% pada perempuan pascamenopause dengan kelebihan Lp(a) plasma dan dapat memodulasi dislipidemia terkait menopause pada perempuan. Penambahan progestin dapat mengurangi atau bahkan menghilangkan efek estrogen pada HDL-c (Eraikhuemen *et al*, 2021). Peningkatan kadar apoA-I setelah penggantian dengan estrogen saja disebabkan oleh peningkatan produksi apoA-I dan bahwa penambahan progestin melawan peningkatan kadar dan laju produksi apoA-I yang dimediasi oleh estrogen. ApoA-I merupakan faktor utama komponen protein HDL, memediasi pembuangan dan ekskresi kelebihan kolesterol, sehingga mengurangi beban lipid di dinding pembuluh darah (Rhee *et al*, 2017).

Beberapa studi melaporkan peran protektif estrogen pada penyakit liver kronis dan ini telah diterima secara luas dan dikonfirmasi dalam studi eksperimental menggunakan model tikus yang diovariectomi. Namun, dalam beberapa studi klinis, peningkatan kadar estrogen juga terlibat dalam penyakit liver kronis (Ezhilarasan, 2020). Namun, uji klinis yang mengonfirmasi manfaat kardioprotektif terapi hormone dalam pencegahan primer belum diakui. Selain itu, data terbaru menunjukkan bahwa terapi hormone oral dan transdermal, dalam cara yang bergantung pada dosis dan terlepas dari formulasi, dapat meningkatkan resiko tromboemboli dan stroke (Oliver-Williams *et al*, 2019).

Terapi hormon merupakan salah satu perawatan paling efektif yang tersedia untuk meredakan gejala menopause. Namun, resiko terapi harus dipertimbangkan dalam konteks resiko yang melatar belakangi yang disebabkan oleh bertambahnya usia dan komorbiditas. Jika tidak ada komorbiditas dan faktor resiko stroke (seperti PKV, DM dan hipertensi tidak terkontrol baik), dan *venous thromboembolism*, VTE, (obesitas morbid, gangguan

pembekuan darah), serta wanita pascamenopause yang bergejala namun sehat berusia di bawah 60 tahun dan/atau dalam 10 tahun sejak menopause dimulai merupakan kandidat sangat baik untuk terapi hormon (Flores *et al*, 2021).

Penggunaan THM dikaitkan dengan kadar glukosa puasa yang lebih rendah, kolesterol total, tekanan darah sistolik, indeks massa tubuh, lingkar pinggang, dan rasio pinggang-pinggul di antara wanita penderita DM dan non-DM. Pada wanita non-diabetes, penggunaan THM 'pernah' dikaitkan secara negatif dengan prevalensi MetS, sebaliknya pengguna saat ini memiliki prevalensi MetS yang lebih rendah. Durasi penggunaan THM yang lebih lama dikaitkan dengan penurunan prevalensi MetS. Penelitian Kim *et al*, (2019) menunjukkan bahwa penggunaan THM dikaitkan secara negatif dengan prevalensi MetS di antara wanita pascamenopause. Efek terapi hormon menopause bervariasi berdasarkan faktor klinis (usia, waktu sejak menopause, dan status komorbiditas) dan berdasarkan jenis terapi hormon, dosis, dan rute pemberian (Flores *et al*, 2021).

Simpulan

Estrogen berperan dalam pengaturan homeostasis metabolisme. Defisiensi estrogen, seperti yang terlihat pada wanita pascamenopause, sangat terkait dengan perkembangan IR dan gangguan pankreas, hati, otot serta jaringan adiposa, yang merupakan organ-organ utama yang berperan mempengaruhi risiko MetS. MetS secara signifikan meningkatkan risiko berkembangnya gangguan kardimetabolik berupa serangan jantung, stroke, DM, resistensi insulin, dan NAFLD. Terapi sulih hormon menunjukkan potensi perlindungan terhadap sindroma metabolik (MetS) yang lebih baik pada wanita pascamenopause.

Meskipun pemberian terapi sulih hormon menunjukkan hasil yang positif, namun pemantauan intervensi diperlukan agar efektivitas pencegahan dan penurunan risiko MetS, melalui menentukan dosis, durasi, dan jenis terapi hormon individual yang optimal.

Daftar Pustaka

- Abbasian M, Ebrahimi H, Delvarianzadeh M, Norouzi P, F. M. (2016). Association between serum uric acid (SUA) levels and metabolic syndrome (MetS) components in personnel of Shahroud University of Medical Sciences. *Diab Metab Syn*, 10(3), 132–136.
- Ahmed, F., Kamble, P. G., Hetty, S., Fanni, G., Vranic, M., Sarsenbayeva, A., *et al* (2022). Ahmed, F., Kamble, P. G., Hetty, S., Fanni, G., Vranic, M., Sarsenbayeva, A., *et al*. *J. Clin Endocrinol. Metab*, 107(5), E1879–E1889.
- Ali Hamza, M., Abdulhameed, A., & Ali Mansour, A. (2022). Total Testosterone to Estradiol Ratio as a Predictor Marker of Metabolic Syndrome in Males. *Archives of Razi Institute*, 77(1), 351–357.
- Ambikairajah A., Walsh E, & Cherbuin N. (2019). Lipid Profile Differences during Menopause: a Review with Meta-Analysis. *Menopause* 26 (11), 1327–1333.
- Amitay, E. L., Niedermaier, T., Alwers, E., Chang-Claude, J., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2022). Reproductive Factors and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study. *JNCI Cancer Spectrum*, 6(4), Pkac042.
- Anagnostis, P., & Goulis, D. G. (2019). Menopause and its Cardiometabolic Consequences: *Current Perspectives*. *Cur Vasc Pharmacol*, 17(6), 543–545.
- Anagnostis, P., Paschou, S. A., Katsiki, N., Krikidis, D., Lambrinouadaki, I., & Goulis, D. G. (2019). Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now?. *Curr Vasc Pharmacol*, 17(6), 564–572.
- Anagnostis, P., Stevenson, J. C., Crook, D., Johnston, D. G., & Godsland, I. F. (2016). Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations. *Clin Endocrinol*, 85(5), 733–740.
- Anagnostis P, Bitzer J, Cano A, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, *et al* (2020). Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide,. *Maturitas*, 135, 82-88.

- Berezin AE, Berezin AA, & Lichtenauer, M. (2020). Emerging Role of Adipocyte Dysfunction in Inducing Heart Failure Among Obese Patients With Prediabetes and Known Diabetes Mellitus. *Frontiers Cardiovasc Med*, 7, 583175.
- Bhardwaj, P., Au, C. C., Benito-Martin, A., Ladumor, H., Oshchepkova, S., Moges, R., et al (2019). Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Mol Biol*, 189, 161–170.
- Bielecka-Dabrowa, A., Bartlomiejczyk, M. A., Sakowicz, A., Maciejewski, M., & Banach, M. (2020). The Role of Adipokines in the Development of Arterial Stiffness and Hypertension. *Angiology*, 71(8), 754–761.
- Buscato, M.; Davezac, M.; Zahreddine, R.; Adlanmerini, M.; Métivier, R.; Fillet, M.; et al (2021). Estetrol prevents Western diet-induced obesity and atheroma independently of hepatic estrogen receptor α . *Am. J. Physiol. Metab.* 320, E19–29.
- Buscato M, Davezac M, Zahreddine R, Adlanmerini M, Métivier R, Fillet M, et al (2021). Estetrol prevents Western diet-induced obesity and atheroma independently of hepatic estrogen receptor α . *American journal of physiology. Endocrinol Metab*, 320(1), E19–E29.
- Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers Cardiovasc Med*, 7, 22.
- Cheng, C. H., Chen, L. R., & Chen, K. H. (2022). Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int. J. Mol Sci*, 23(3), 1376.
- Choi, Y., Chang, Y., Kim, B. K., Kang, D., Kwon, M. J., Kim, C. W., et al (2015). Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas*, 80(4), 399–405.
- Cortés YI, Barinas-Mitchell E, Suder Egnot N, Bhasin S, Jasuja R, Santoro N, et al (2020). Associations of Endogenous Sex Hormones with Carotid Plaque Burden and Characteristics in Midlife Women. *J. Clin Endocrinol Metab*, 105(4), 1126–1136.
- Coyoy A, Guerra-Araiza C, & Camacho-Arroyo I. (2016). Metabolism Regulation by Estrogens and Their Receptors in the Central Nervous System Before and After Menopause. *Hormone Metab Res = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 48(8), 489–496.
- De Paoli M, Zakharia A, Werstuck, & Geoff H. (2021). The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data,. *Am. J. Pathol*, 191, (9), 1490-1498.
- Dhondge, R. H., Agrawal, S., Patil, R., Kadu, A., & Kothari, M. (2024). A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management. *Cureus*, 16(8), E67428.
- Díaz A, López-Grueso R, Gambini J, Monleón D, Mas-Bargues C, Abdelaziz K, et al (2019). Sex Differences in Age-Associated Type 2 Diabetes in Rats, Role of Estrogens and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 1 - 13.
- El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D., et al &. (2020). Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(25), E506–E532.
- El Khoudary, S. R., Wang, L., Brooks, M. M., Thurston, R. C., Derby, C. A., & Matthews, K. A. (2016). Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *J. Clin. Lipidol*, 10(4), 962–969.
- El Khoudary S. R. (2017). Gaps, limitations and new insights on endogenous estrogen and follicle stimulating hormone as related to risk of cardiovascular disease in women traversing the menopause: A narrative review. *Maturitas*, 104, 44–53.

- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, *et al.* (2019). The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.*;26(10):1213–27.
- Eraikhuemen, N., Lazaridis, D., & Dutton, M. T. (2021). Emerging Pharmacotherapy to Reduce Elevated Lipoprotein(a) Plasma Levels. *Am. J. Cardiovasc Drugs : Drugs, Devices, and Other Interventions*, 21(3), 255–265.
- Ezhilarasan D. (2020). Critical role of estrogen in the progression of chronic liver diseases. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International : HBPD INT*, 19(5), 429–434.
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, *et al* (2022). Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(2), 786.
- Feingold KR. (2024). *Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2024 Jan 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>.*
- Fernandez ML, & Murillo, A. G. (2016). Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Healthcare (Basel).*;4(1):20.
- Flores, V. A., Pal, L., & Manson, J. E. (2021). Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine Rev.* 42(6), 720–752.
- Freeman, A. M., Acevedo, L. A., & Pennings, N. (2023). *Insulin Resistance. In StatPearls. StatPearls Publishing.*
- Min J. Karin DW. & Jan-Ake G. (2015). Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 29.
- Galmés-Pascual BM, Martínez-Cignoni MR, Morán-Costoya A, Bauza-Thorbrügge M, Sbert-Roig ., Valle A, *et al.* (2020). 17β-estradiol ameliorates lipotoxicity-induced hepatic mitochondrial oxidative stress and insulin resistance. *Free radical biology & medicine*, 150, 148–160. *Free Radical Biol Med.*, 150, 148–160.
- Garrett, J., Valluri, S., Mendonca, M. S., Bigsby, R. M., Lopez, J., Caperell-Grant, A., *et al.* (2020). The Protective Effect of Estrogen Against Radiation Cataractogenesis is Dependent Upon the Type of Radiation. *Radiation research*, 194(5), 557–565. *Radiation Res*, 194(5), 557–565.
- Glivic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, *et al.* (2017). Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*, 15(1), 30–39.
- Gourdy, P., Guillaume, M., Fontaine, C., Adlanmerini, M., Montagner, A., Laurell, H., *et al.* (2018). Estrogen receptor subcellular localization and cardiometabolism. *Mol. Metab*, 15, 56–69.
- Greendale, G. A., Sternfeld, B., Huang, M., Han, W., Karvonen-Gutierrez, C., Ruppert, K., *et al.* (2019). Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*, 4(5), E124865.
- Guess J, Beltran TH, & Choi YS. (2023). Prediction of Metabolic Syndrome in U.S. Adults Using Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance. *Metab. Syndr Related Disorders*, 21(3), 156–162.
- Guijarro, C., & Cosin-Sales, J. (2021). LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Colesterol LDL y aterosclerosis: evidencias. Clinica e Investigacion En Arteriosclerosis : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 33 Suppl 1, 25–32.
- Guo, F., Bostean, G., Berardi, V., Velasquez, A. J., & Robinette, J. W. (2022). Obesogenic environments and cardiovascular disease: a path analysis using US nationally representative data. *BMC Public Health*, 22(1), 703.
- Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, & DeBoer MD. (2016). Progression of Metabolic

- Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *Journal of the American Heart Association*, 5(8), E003609.
- Hamilton, K. J., Hewitt, S. C., Arao, Y., & Korach, K. S. (2017). Estrogen Hormone Biology. *Curr Topics Dev Biol*, 125, 109–146.
- Hara, Y., Waters, E. M., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2015). Estrogen Effects on Cognitive and Synaptic Health Over the Lifecourse. *Physiological Reviews*, 95(3), 785–807.
- Harvey, R. E., Coffman, K. E., & Miller, V. M. (2015). Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Women's Health (London, England)*, 11(2), 239–257.
- Hirano T, Kodera R, Hirashima T, Suzuki N, Aoki E, Hosoya M, et al. (2022). Metabolic Properties of Low-density Lipoprotein (LDL) Triglycerides in Patients with Type 2 Diabetes, Comparison with Small Dense LDL-Cholesterol. *J. Atheroscler Thrombosis*, 29(5), 762–774.
- Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, & Eghbali M. (2017). The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Diff*, 8(1), 33.
- J., P. (2019). The Role of Signaling Pathways of Inflammation and Oxidative Stress in Development of Senescence and Aging Phenotypes in Cardiovascular Disease. *Cells*. 8(11):1383.
- Jaspers Faijer-Westerink, H., Kengne, A. P., Meeks, K. A. C., & Agyemang, C. (2020). Prevalence of metabolic syndrome in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 30(4), 547–565.
- Jurcut R. (2017). Factorii de risc cardiovasculari. In: Ginghina C., editor. In *Mic Tratat de Cardiologie. 2nd ed. Editura Academiei Romane; Bucharest, Romania: 175–189.*
- Kan, Y., Peng, Y. L., Zhao, Z. H., Dong, S. T., Xu, Y. X., Ma, X. T., et al. (2024). The impact of female sex hormones on cardiovascular disease: from mechanisms to hormone therapy. *Jo Ger Cardiol : JGC*, 21(6), 669–681.
- Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, & Athyros V. (2020). Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*, 16(1), 12–18.
- Keck C, & Taylor M. (2018). Emerging Research on the Implications of Hormone Replacement Therapy on Coronary Heart Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 20(12), 57.
- Khanna, D., Welch, B. S., & Rehman, A. (2022). *Pathophysiol Obesity. In StatPearls. StatPearls Publishing.*
- Ki, E. Y., Hur, S. Y., Park, J. S., Do Han, K., & Park, Y. G. (2016). Differences in the lipid profile and hormone replacement therapy use in Korean postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2012. *Arch Gynecol Obstet*, 294(1), 165–173.
- Kim, J. E., Choi, J., Park, J., Lee, J. K., Shin, A., Park, S. M., et al. (2019). Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*, 121, 76–82.
- Kronenberg, F., Mora, S., Stroes, E. S. G., Ference, B. A., Arsenault, B. J., Berglund, L., et al. (2022). Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*, 43(39), 3925–3946.
- Newson L. (2018). Menopause and cardiovascular disease. *Post Reproductive Health*, 24(1), 44–49.
- Lee, J. S., Chang, P. Y., Zhang, Y., Kizer, J. R., Best, L. G., & Howard, B. V. (2017). Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diab*

Care 40 (4), 529–537.

- Maas, A. H. E. M., Rosano, G., Cifkova, R., Chieffo, A., van Dijken, D., Hamoda, H., *et al.* (2021). Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*, 42(10), 967–984.
- Manafa P.O, Aguiyi N.C, Onyenekwe C.C, Chukwuma G.O.Okeke C.O., Ihim AC. *et al.* (2015). Comparative assessment of lipid profile in pre-menopausal and menopausal women in new nigerian., *Eur Scientific J.*; 11, (30), 88-100.
- Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, & Kirabo A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol Sci.*, 24(9), 7898.
- May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM, Desquiret-Dumas V, Ferré-L'Hotellier V, Morinière C, *et al.* (2016). Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum. Reprod. Update*, 22(6), 725–743.
- McCracken E, Monaghan M, & Sreenivasan S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 36(1), 14–20.
- Mitrakou A, Katsiki N, & Lalic NM. (2017). Type 2 Diabetes Mellitus and the Elderly: An Update on Drugs Used to Treat Glycaemia. *Curr Vasc Pharmacol*, 15(1), 19–29.
- Mondal, S. A., Mann, S. N., van der Linden, C., Sathiaselan, R., Kamal, M., Das, S., *et al.* (2023). Metabolic benefits of 17 α -estradiol in liver are partially mediated by ER β in male mice. *BioRxiv :Preprint Server Biol.*, 2023.03.25.534216.
- Morselli E, Santos RS, Criollo A, Nelson MD, Palmer BF, & Clegg DJ. (2017). The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. *Endocrinol*, 13(6), 352–364.
- Nakamura, T., Naguro, I., & Ichijo, H. (2019). Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. *Bioch Biophys Acta. Gen. Subj*, 1863(9), 1398–1409.
- Nie G, Yang X, Wang Y, Liang W, Li X, Luo Q, *et al.* (2022). The Effects of Menopause Hormone Therapy on Lipid Profile in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacol*, 13, 850815.
- Nii S., Shinohara K., Matsushita H., Noguchi Y., & Watanabe K., W. A. (2016). Hepatic Effects of Estrogen on Plasma Distribution of Small Dense Low-Density Lipoprotein and Free Radical Production in Postmenopausal Women. *J. Atheroscler. Thromb.* 23 (7), 810–818.
- Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear, JW, & Reading SA, D. L. (2017). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Preventive Med Rep* 7, 211–215.
- O'Neill S, & O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev : An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(1), 1–12.
- Oliver-Williams, C., Glisic, M., Shahzad, S., Brown, E., Pellegrino Baena, C., Chadni, M., *et al.* (2019). The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Human Reproduction Update*, 25(2), 257–271.
- Ou, Y. J., Lee, J. I., Huang, S. P., Chen, S. C., Geng, J. H., & Su, C. H. (2023). Association between Menopause, Postmenopausal Hormone Therapy and Metabolic Syndrome. *J. Clin Med.*, 12(13), 4435.
- Paduszyńska, A., Banach, M., Maciejewski, M., Dąbrowa, M., & Bielecka-Dąbrowa, A. (2020). The outcomes of hypertension treatment depending on gender in patients over 40 years of age. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Rev*, 19(4), 174–178.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev.*, 98(4), 2133–2223.
- Potrykus, M., Czaja-Stolc, S., Stankiewicz, M., Kaska, Ł., & Małgorzewicz, S. (2021). Intestinal Microbiota as a Contributor to Chronic Inflammation and Its Potential

- Modifications. *Nutrients*, 13(11), 3839.
- Pu, D., Tan, R., Yu, Q., & Wu, J. (2017). Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric : The Journal of the International Menopause Society*, 20(6), 583–591.
- Qureshi R, Picon-Ruiz M, Aurrekoetxea-Rodriguez I, Nunes de Paiva V, D’Amico M, Yoon H, *et al.* (2020). The Major Pre- and Postmenopausal Estrogens Play Opposing Roles in Obesity-Driven Mammary Inflammation and Breast Cancer Development. *Cell Metab*, 31(6), 1154–1172.E9.
- Qureshi R, Picon-Ruiz M, Aurrekoetxea-Rodriguez I, Nunes de Paiva V, D’Amico M, Yoon H, *et al.* (2020). The Major Pre- and Postmenopausal Estrogens Play Opposing Roles in Obesity-Driven Mammary Inflammation and Breast Cancer Development. *Cell Metab.*, 31(6), 1154–1172.E9.
- Ranasinghe, P., Mathangasinghe, Y., Jayawardena, R., Hills, A. P., & Misra, A. (2017). Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*, 17(1), 101.
- Reynoso-Villalpando, G. L., Sevillano-Collantes, C., Valle, Y., Moreno-Ruiz, I., Padilla-Gutiérrez, J. R., & Del Cañizo-Gómez, F. J. (2019). ApoB/ApoA1 ratio and non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio are associated to metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus subjects and to ischemic cardiomyopathy in diabetic women. *Endocrinol Diab Nut*, 66(8), 502–511.
- Rhee, E. J., Byrne, C. D., & Sung, K. C. (2017). The HDL cholesterol/apolipoprotein A-I ratio: an indicator of cardiovascular disease. *Curr Op Endocrinol, Diabetes, and Obesity*, 24(2), 148–153.
- Richard AJ, White U, Elks CM, & Stephens JM. (2020). *Adipose Tissue: Physiology to Metabolic Dysfunction*. [Updated 2020 Apr 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.*, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK>.
- Ridker, PM. MacFadyen, JG. · Thuren, T. Everett, BM. Libby, P. Glynn, R. (2017). Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet*; 390, (10105), 1833 – 1842.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovas Dis*, 11(8), 215–225.
- Niva S. & Ossie S. (2018). Women’s higher health risks in the obesogenic environment: a gender nutrition approach to metabolic dimorphism with predictive, preventive, and personalised medicine. *EPMA J., The*. 4.1.1-12.
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22.
- Santolero, D., & Titchenell, P. M. (2019). Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 7(2), 447–456.
- Savva, C., & Korach-André, M. (2020). Estrogen Receptor beta (ER β) Regulation of Lipid Homeostasis-Does Sex Matter?. *Metabolites*, 10(3), 116.
- Silva, T. R., Oppermann, K., Reis, F. M., & Spritzer, P. M. (2021). Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(7), 2149.
- Singh V, Park YJ, Lee G, Unno T, Shin, JH. (2022). Dietary regulations for microbiota dysbiosis among post-menopausal women with type 2 diabetes. *Critical Rev Food Sci Nut*, 63(29), 9961–9976.
- Stanhewicz, A. E., Wenner, M. M., & Stachenfeld, N. S. (2018). Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan. *American journal of physiology. Heart Circ Physiol*, 315(6),

H1569–1588.

- Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, & Zeltser R. (2024). *Metabolic Syndrome*. [Updated 2024 Mar 7]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>.*
- Thurston R. C., Bhasin S., Chang Y., Barinas-Mitchell E., Matthews K. A., Jasuja R., et al. (2018). Reproductive Hormones and Subclinical Cardiovascular Disease in Midlife Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 3070–3077.
- van Dam-Nolen D. H. K., van Dijk A. C., Crombag G. A. J. C., Lucci C., Kooi M. E., Hendrikse J., et al. (2021). Lipoprotein(a) Levels and Atherosclerotic Plaque Characteristics in the Carotid Artery: The Plaque at RISK (PARISK) Study. *Atheroscler.* 329, 22–29.
- Wang, C. Y., Wu, C. Z., Chen, F. Y., Pei, D., & Huang, L. Y. (2023). Changes in insulin resistance, glucose effectiveness, and first and second phases of insulin secretion in women aged 45-60 years old in Taiwan. *J. Chinese Med Assoc.: JCMA*, 86(10), 897–901.
- Wang, X., Magkos, F., & Mittendorfer, B. (2011). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J. Clin Endocrinol Metab*, 96(4), 885–893.
- WHO. (2023). *Noncommunicable diseases (Internet)*. [cited 2023 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- Woo, C. Y., Jang, J. E., Lee, S. E., Koh, E. H., & Lee, K. U. (2019). Mitochondrial Dysfunction in Adipocytes as a Primary Cause of Adipose Tissue Inflammation. *Diabetes Metab. J.* 43, 247–256.
- Xu, T., Ding, W., Ji, X., Ao, X., Liu, Y., Yu, W., & Wang, J. (2019). Oxidative Stress in Cell Death and Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cellular Long*, 9030563.