

Riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y co-morbilidad durante el climaterio

Cardiovascular risk, metabolic syndrome and co-morbidity during the climacteric

Peter Chedraui¹

¹ Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador



PARA CITAR ESTE ARTÍCULO

Chedraui P. Riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y co-morbilidad durante el climaterio. Rev. Med. UCSG. ;24(1): 7-20.

DOI

<https://doi.org/10.23878/medicina.v24i1.1206>

CORRESPONDENCIA

peter.chedraui@cu.ucsg.edu.ec



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

Av. Carlos Julio Arosemena, Km 1,5. Guayaquil, Ecuador
Teléfono: +593 4 3804600
Correo electrónico: revista.medicina@cu.ucsg.edu.ec
Web: www.ucsg.edu.ec



© The Autor(s), 2023

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. To view a copy of this license visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y co-morbilidad durante el climaterio

Cardiovascular risk, metabolic syndrome and co-morbidity during the climacteric

Peter Chedraui¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Durante la transición a la menopausia, las mujeres aumentan de peso, en parte debido a la disminución de los niveles de estrógenos ováricos y también al envejecimiento. La obesidad se está convirtiendo a nivel mundial en un problema de salud pública. El aumento de peso en mujeres de mediana edad está relacionado con el desarrollo de diabetes, hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia, cáncer, entre otras condiciones que desmejoran la calidad de vida. Una condición importante es el síndrome metabólico que es un grupo de factores lipídicos y no lipídicos que aumentan el riesgo cardiovascular. Estos factores incluyen obesidad abdominal, niveles bajos de HDL-C y niveles elevados de triglicéridos séricos, glucosa en ayunas y/o presión arterial; con tres o más elementos necesarios para cumplir con el diagnóstico. La característica más importante del síndrome es la obesidad abdominal. Aunque los informes indican que la tasa del síndrome aumenta después de la menopausia femenina, como consecuencia de la aparición de varias de las características antes mencionadas, en general, ya durante la transición aumenta la prevalencia de este síndrome debido a cambios en los hábitos de vida y al hecho de que las mujeres aumentan el peso corporal. El síndrome metabólico se considera un estado pro-inflamatorio con alta secreción de adipocitocinas que posteriormente produce disfunción endotelial y aumenta la morbimortalidad cardiovascular y el riesgo de desarrollar diabetes. Este documento tiene como objetivo realizar una visión general que aborde el riesgo cardiovascular, el síndrome metabólico y las comorbilidades durante el climaterio femenino.

PALABRAS CLAVE

Climaterio, riesgo cardiovascular, co-morbilidad, síndrome metabólico.

ABSTRACT

During the menopausal transition women increase weight, in part due to decreasing levels of ovarian estrogens, and also due to aging. Obesity is becoming a worldwide public health issue. Weight increase in mid-aged women is related to the development of diabetes, hypertension, insulin resistance, dyslipidemia, cancer, among other conditions that impair quality of life. One important one is the metabolic syndrome which is group of lipid and non-lipid factors that increase cardiovascular risk. These factors include abdominal obesity, low HDL-C levels and high serum triglycerides, fasting glucose and/or blood pressure levels; with three or more items required to meet diagnosis. The most important feature of the syndrome is abdominal obesity. Although reports indicate that the rate of the syndrome increases after the female menopause, as a consequence of an emergence of several of aforementioned features, in general due to changes in lifestyle habits and the fact that women increase body weight during the menopausal transition much before menopause onset there seems to be an increase in the rate of the syndrome before the menopause. The metabolic syndrome is considered a pro-inflammatory state with high secretion of adipocytokines which subsequently produce endothelial dysfunction and increases cardiovascular morbidity and mortality and the risk of developing diabetes. This document aims at performing an overview addressing cardiovascular risk, the metabolic syndrome and co-morbidities during the female climacteric.

KEYWORDS

Climacteric, cardiovascular risk, co-morbidity, metabolic syndrome.

Introducción

La última menstruación denominada menopausia, demarca el final de la capacidad reproductiva de la mujer. Esta menopausia está inmersa en el climaterio, que es la fase de transición que va desde una etapa reproductiva activa a una inactivo extendiéndose años posterior en la postmenopausia. La progresiva disminución de la secreción estrogénica por parte de los ovarios (característica de la fase climatérica) conlleva a cambios en el ámbito bio-psico y social que desmejoran la calidad de vida femenina (1). Estos cambios y sus factores de riesgo han sido descritos en Ecuador tanto en mujeres climatéricas como en postmenopáusicas (2-8). El impacto negativo que el climaterio produce en las mujeres es mayor si se toma en cuenta que la edad de presentación de la menopausia en América Latina ocurre más tempranamente que países anglosajones, exponiéndolas mayor tiempo a la deprivación estrogénica (9).

Actualmente la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en hombres y mujeres tanto en países desarrollados como en los no desarrollados. A medida que la expectativa de vida ha mostrado una tendencia a incrementar en la última década, en ambos tipos de países, la prevalencia de ECV ha aumentado de manera similar. La deficiencia estrogénica, luego de presentarse la menopausia, puede directamente, pero no de manera conclusiva, relacionarse al aumento en la prevalencia de ECV entre mujeres, alcanzando tasas similares e incluso superiores que las presentadas en los hombres. Esto es cierto en países del Caribe y América Latina, incluso el Ecuador, donde la prevalencia de ECV en mujeres es mayor que en los hombres (280 por 100,000 vs. 267 por 100,000).

Durante la transición menopáusica surgen características relacionadas al síndrome metabólico (SM), las cuales incrementan el riesgo cardiovascular (RCV), tales como la obesidad, dislipidemias, diabetes, hiperinsulinismo e hipertensión (10), posiblemente, pero no del todo, relacionadas a la deficiencia estrogénica. Al menos estudios experimentales y observacionales así han demostrado que los estrógenos tienen un efecto protector cardiovascular. Pese a esto, la prevención con terapia hormonal de la menopausia (THM) aún sigue siendo controversial ya que la publicación en el año 2002 de los resultados del estudio Iniciativa de Salud de la Mujer (Women's Health Initiative [WHI]) (11), mostrando efectos negativos de un particular esquema de THM en

mujeres mayores, derrumbó las altas aspiraciones que existían sobre los efectos positivos de su uso en el climaterio y ha provocado un desconcierto tanto entre médicos como en pacientes, situación que dura hasta hoy (12).

El índice de masa corporal (IMC), la circunferencia abdominal, el colesterol total, el colesterol-HDL (HDL-C) y la hemoglobina glicosilada se deterioran con el cese de la función ovárica. Así mismo, el incremento en la prevalencia del SM en la postmenopausia es un hecho establecido en Ecuador (>40%) (4). El puntaje promedio de Framingham en éstas mujeres con SM fue significativamente superior que el obtenido en las que no sufren SM indicando por tanto un RCV aumentado. Se ha establecido que en América Latina también la prevalencia del SM es elevada (Estudio REDLINC II), estando en mayor riesgo de sufrirlo aquellas que tienen 5 o más años de menopausia (OR 1.32; IC 95%: 1.15-1.51) (13).

Estrógenos como protector cardiovascular: evidencia experimental

En animales de experimentación se ha observado que el RCV incrementa luego de la castración quirúrgica, situación que señala la importancia de los esteroides ováricos en el desarrollo de la aterosclerosis. Si alimentamos a conejas con una dieta rica en colesterol se observará la aparición de placas ateroscleróticas que cubrirán el 17% de la superficie aórtica. Si además las conejas son castradas la extensión de las placas alcanza el 47% de la pared arterial (14). Adams y colaboradores (15) han observado que la castración en monas luego alimentadas por treinta meses con una dieta moderadamente aterogénica incrementa la aterosclerosis en las arterias coronarias, carótidas e ilíacas.

Rosenberg y colaboradores [16] más de 25 años atrás demostraron que la menopausia en la mujer se asociaba a mayor riesgo de infarto del miocardio. Este riesgo fue mayor en mujeres menores de 35 años con menopausia quirúrgica (OR 7.2; IC 95%: 4.5-11.4). Otro estudio ha determinado que las mujeres que tuvieron su menopausia antes de los 45 años de edad tenían el doble de riesgo de infarto que aquellas que la presentaron después de los 50. En Chile, en mujeres de 46 a 55 años de edad hospitalizadas con un síndrome coronario agudo se observó que la menopausia aumentaba ocho veces el riesgo de patología coronaria (17).

Es biológicamente plausible el hecho que la menopausia aumente el riesgo coronario. Un estudio encontró que la castración en monas

incrementa de 15 a 20% los niveles séricos de colesterol total y de colesterol-LDL (LDL-C), fracciones importantes relacionadas a RCV (15). La castración en las conejas disminuye a menos de la mitad la capacidad plasmática antioxidante, incrementando el RCV al existir mayor posibilidad de oxidación del LDL-C y por lo tanto de aterogénesis (18). Por otro lado, se ha demostrado que el déficit de estrógenos en las ratas aumenta la producción de radicales libres y la disfunción endotelial.

Efectos de la THM en el riesgo de enfermedades crónicas Riesgo cardiovascular (RCV)

El endotelio vascular responde a las hormonas ováricas por un mecanismo mediado por los receptores estrogénicos (RE), especialmente alfa, aunque, se ha demostrado la presencia de ambos receptores tanto en el endotelio como en las células musculares lisas de las arterias (19). Los estrógenos son vasodilatadores a través de varios mecanismos: aumentan la síntesis de óxido nítrico (ON), un conocido vasodilatador y, disminuyen la producción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1, angiotensina II. Por otro lado, modulan la relajación arterial dependiente de acetilcolina tanto en humanos como en animales y producen un incremento de la producción de prostaciclina, siendo también inhibidores de los canales de calcio. Además de la vasodilatación, los estrógenos también intervienen en diversas etapas del proceso mismo de aterosclerosis (posible rol preventivo de ECV), favoreciendo la supervivencia de las células endoteliales (disminución de apoptosis celular) y la resistencia a la injuria. También son antioxidantes, reducen el paso de LDL al endotelio y disminuyen la síntesis de una serie de citoquinas pro-aterogénicas (20). Todos estos efectos endoteliales son capaces de explicar el efecto anti-aterogénico de los estrógenos, pero no debemos menoscabar la importancia que tienen los clásicos cambios que las hormonas ováricas producen en los niveles plasmáticos de los lípidos.

Diversos estudios clínicos también sugieren que los estrógenos tienen un efecto anti-aterogénico. Se ha observado que en usuarias postmenopáusicas de terapia estrogénica oral muestran menor grosor de la íntima de la arteria carótida y una regresión de 28% del tamaño de las placas ateroscleróticas carotídeas a los seis meses de tratamiento.

Hasta antes del 2002 cuando se presentaron los resultados del Estudio WHI, diversos estu-

dios de tipo observacional habían mostrado una reducción de alrededor del 50% en torno a riesgo coronario tanto en las mujeres usuarias de terapia estrogénica como en las usuarias de combinaciones de estrógenos y progesterona. Un meta-análisis ya había advertido que, aunque este efecto protector cardiovascular era claro, podrían existir sesgos en la mayoría de los estudios que invalidaran estos resultados prometedores. Las primeras dudas sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos surgieron con la publicación del estudio HERS, un ensayo clínico aleatorio que reclutó alrededor de tres mil mujeres, con una edad media de 67 años, portadoras de enfermedad coronaria, las que fueron tratadas con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona en forma combinada continua durante casi cuatro años. Se observó que estas mujeres no obtenían cardioprotección, e incluso en el primer año se apreciaba un incremento del riesgo. De igual manera se observó en las usuarias un incremento del riesgo tromboembólico y de enfermedad de la vesícula biliar. Como al seguimiento de esta cohorte se observó (luego de un aumento del riesgo durante el primer año) que los eventos coronarios disminuían progresivamente en los siguientes años, se planteó la hipótesis que si se continuaba el estudio por más de 4 años el riesgo global finalmente disminuiría. No obstante, cuando se publicaron los resultados del seguimiento a 6.8 años de la cohorte, se observó que la THM definitivamente no otorgaba una protección secundaria en pacientes coronarias. Simultáneamente el estudio WHI, diseñado para mostrar la protección primaria de enfermedad coronaria, no sólo no mostró el efecto protector que se esperaba, sino que determinó que las usuarias de THM presentaban un incremento del 29% del riesgo de enfermedad coronaria (11).

Un meta-análisis, que incluyó un total de 39,769 mujeres de 28 ensayos clínicos aleatorios, diseñado para evaluar el riesgo de enfermedades cerebrovasculares en usuarias de THM mostró que ésta se asociaba a un riesgo aumentado de padecer cualquier tipo de ictus (OR 1.3; IC 95%: 1.13-1.5), entre ellos los no fatales, los mortales o invalidantes y los isquémicos. No se encontró mayor riesgo de accidentes hemorrágicos o crisis isquémicas transitorias. Tampoco se observaron diferencias en el riesgo en las usuarias de terapias estrogénica sola o combinadas de estrógenos y progestinas (21).

En cuanto a riesgo de tromboembolismo venoso se sabe desde hace más de 10 años que

la THM aumenta el riesgo entre 2 a 5 veces. Un ensayo clínico aleatorio que dio seguimiento a 16,608 mujeres (50 a 79 años) por 5.6 años a las que se les administró estrógenos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona, mostró que el riesgo absoluto de las usuarias era de 3.5 por 1,000 personas-años en comparación con 1.7 por 1,000 personas-años observado en las mujeres controles (22).

En un reciente meta-análisis diseñado para evaluar los riesgos de trombosis venosa en usuarias de THM (embolia pulmonar incluida), mostró que el riesgo de un primer episodio trombótico variaba entre 1.22 (IC 95%, 0.76-1.94) a 4.50 (IC 95%, 1.30-15.1), siendo similar para trombosis venosa o embolia pulmonar (23). Este riesgo es mayor en el primer año de terapia (incremento de 6 veces), e incrementa más en usuarias de estrógenos con progestinas (que en las mujeres que usan estrógenos solos), en las que usan estrógenos a mayor dosis y en las que ingieren hormonas por vía oral (que las que usan la vía transdérmica). La edad, el sobrepeso y las trombofilias son cofactores que aumentan también el riesgo.

La diabetes mellitus ocupa un lugar importante como factor de RCV, sugiriendo algunos estudios un efecto beneficioso del uso de estrógenos sobre el riesgo de desarrollar la diabetes. En una analítica posterior de los datos del estudio HERS, se evaluó la evolución de 2,099 mujeres sin diabetes que fueron seguidas por cuatro años, observándose que la glicemia en ayunas aumentó significativamente entre las mujeres asignadas a placebo, pero no cambió en las usuarias de THM. La incidencia de diabetes bajó 35% en las usuarias (9.5% controles vs. 6.2% usuarias, RR: 0.65, [IC 95%, 0.5-0.9]). Este decremento no fue influenciado entre las usuarias por la baja de peso o disminución del perímetro abdominal. La THM no sólo disminuiría la incidencia de diabetes mellitus, sino que también mejoraría el control de la glicemia (niveles más bajos de hemoglobina glicosilada) como ha sido demostrado en una cohorte de 15,000 mujeres diabéticas usuarias de THM (con o sin progesterona asociada).

El estudio WHI

En el año 2002, después de un seguimiento promedio de 5.2 años, el estudio WHI fue interrumpido prematuramente (brazo estrógenos/progestágenos) debido a que los riesgos (aumento del 26% del riesgo de cáncer de mama invasivo, 29% del riesgo de eventos coronarios, 41% en el riesgo de ictus y un aumento del doble del

riesgo de tromboembolismo venoso), superaban los beneficios (disminución del 37% del riesgo de cáncer colorectal, 33% del riesgo de fractura de cadera y 24% del riesgo de fractura global). Las limitaciones de este estudio incluían tasas significativas de falta de cumplimiento y/o abandono; por ejemplo, tasas de abandono del 42% en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos y del 38% en el grupo que recibió placebo.

En el año 2004, el brazo de solo estrógenos conjugados del WHI (mujeres histerectomizadas) fue igualmente interrumpido luego de una media de casi 7 años, debido a que era poco probable demostrar cardioprotección y/o mayor riesgo de cáncer de mama si se continuaba hasta los nueve años planeados originalmente, pero sí existía riesgo de ictus para las pacientes que continuaran en el estudio, riesgo que era similar al demostrado en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos, detectándose 12 ictus más cada año por cada 10,000 mujeres tratadas con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados. A diferencia del estudio con estrógenos/progestágenos no se observaron efectos sobre el riesgo de cardiopatía coronaria ni de enfermedad tromboembólica venosa y se apreció una disminución del riesgo de fractura de cadera, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama y ninguna disminución del riesgo de cáncer de colon (24).

El Estudio WHI mostró que la THM oral de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona en mujeres mayores se vinculó a riesgos que superaban a los beneficios. Esto provocó un fuerte impacto en el uso de TH en postmenopáusicas a nivel mundial.

La THM aumenta el RCV/ crítica al estudio WHI

Es cierto que en el estudio WHI (estrógenos y progestinas) se concluyó que existía un aumento del riesgo coronario; sin embargo, esta observación no puede ser extrapolada a mujeres más jóvenes ni tampoco a aquellas mujeres que usan estrógenos por vía transdérmica. Se ha demostrado que el estrógeno conjugado por vía oral aumenta el riesgo trombótico al provocar en su paso hepático cambios de la hemostasis, favoreciendo la procoagulación y deteriorando la anticoagulación (25). Esto aumentaría el riesgo trombótico en mujeres de edad mayor, las cuales tienen más probabilidad de tener disfunción endotelial que favorece las obstrucciones agudas al flujo sanguíneo. Así, en vasos sanos las propiedades anti-trombóticas del endotelio evitan la interacción de las plaquetas

con la pared de vascular; pero cuando hay disfunción endotelial los factores protrombóticos predominan, conduciendo a la formación de trombos. En las mujeres jóvenes, en cambio, las modificaciones protrombóticas provocadas por los estrógenos orales no tendrían las mismas implicaciones ya que el endotelio es más probable que esté sano y sea más resistente a la trombosis. Se ha determinado que el riesgo coronario en mujeres que inician la THM en los diez primeros años de postmenopausia es menor en mujeres 20 años postmenopáusicas. Es interesante señalar el rol de la progestina con el mayor riesgo coronario. Una posible explicación es que la medroxiprogesterona aumenta de manera marcada la actividad procoagulante de los vasos sanguíneos (aumento de receptores de trombina en la pared vascular). Otro punto a tener en consideración es la proteína C reactiva (PCR). Se ha observado que la elevación de los niveles plasmáticos de este marcador inflamatorio se asocia a mayor inestabilidad y ruptura de placas aterocleróticas y mortalidad en pacientes infartados. En el estudio WHI se encontró que las usuarias de THM tenían niveles más altos de PCR y que estos niveles elevados implicaban un doble riesgo coronario, apuntando este hallazgo a un rol de la PCR en el mayor riesgo observado en el Estudio WHI.

En conclusión, la combinación de estrógenos conjugados orales y medroxiprogesterona aumenta el RCV en las mujeres mayores. El Estudio WHI sugiere que éste mayor riesgo pudiera deberse al tardío inicio de la THM. La disponibilidad de la evidencia actual ha hecho que, en lo referente a THM y RCV, ciertas entidades científicas como la NAMS (North American Menopause Society) y la IMS (International Menopause Society), hayan vertido la opinión reciente y consensuada de que la THM sea utilizada en mujeres más jóvenes como tratamiento de sus síntomas, en quienes el RCV podrían disminuir por el inicio temprano; el uso a largo plazo será el fruto de un análisis de riesgo beneficio (26).

Evaluación del riesgo cardiovascular durante el manejo clínico del climaterio después del WHI

Como ya se mencionó que la principal causa de muerte en mujeres es la ECV, todo médico que evalúa mujeres climatéricas debe estudiar los riesgos particulares que tiene cada paciente e iniciar el tratamiento de primera línea. Una evaluación del RCV se puede hacer con la Escala de Framingham, que puede estimar el riesgo coronario a 10 años, considerando sexo, edad,

colesterol total, HDL-C, presión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo.

Dentro de los principales factores de RCV figuran:

1. Hipertensión arterial (HTA)

Existe una relación directa entre HTA y RCV, así pues, en sujetos de 40 a 70 años de edad el riesgo comienza con una presión arterial de 115/75 mmHg y se incrementa al doble con cada aumento de 20 mmHg (sistólica) y 10 mmHg (diastólica). Una reciente publicación de consenso del Comité Nacional de Prevención, detección, evaluación y tratamiento de la HTA considera prehipertensos a los individuos con presión arterial sistólica de 120-139 mmHg y diastólica de 80-89 mmHg, siendo hipertensos aquellos con presiones iguales o superiores a 140/90 mmHg. Una vez hecho el diagnóstico el objetivo del tratamiento a corto plazo es mantener una presión arterial en cifras inferiores a 140/90 mmHg lo cual reducirá significativamente la morbimortalidad cardiovascular y renal. Pese que no es objetivo de esta revisión el detallar esquemas de tratamiento podemos brevemente señalar que el manejo de los prehipertensos consiste en lograr cambios en el estilo de vida: disminución de peso, ejercicio físico, dieta baja en sal y consumo moderado de alcohol. En pacientes hipertensos es necesario además un tratamiento farmacológico. Están indicados como fármacos de primera línea los diuréticos tipo tiazidas, ya sea como monoterapia inicial o asociados; la mayoría de las pacientes requieren dos o tres fármacos, usualmente se agrega enalapril, atenolol o nitrendipino.

2. Dislipidemia

Se ha determinado que la elevación de los niveles de colesterol, particularmente de la lipoproteína de baja densidad LDL-C, así como un bajo nivel de HDL-C aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Algunos datos indican que los niveles altos de triglicéridos por si solo son un factor de riesgo, independiente de los niveles de HDL-C. El tercer reporte del panel de expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sérico Elevado en Adultos (ATP III) recomienda como primer paso realizar un tamizaje en todo adulto mayor de 20 años que incluya colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos, luego de un ayuno de 9 a 12 horas. Si los valores son normales se deberá repetir cada 5 años (Tabla 1).

En pacientes con dislipidemia se deberá descartar enfermedades que alteren el perfil lipídico como son la diabetes mellitus y el hipotiroidismo.

mo. Luego, se indica tratamiento cuyo objetivo principal es bajar los niveles de LDL-C. La ATP III recomienda, primeramente, cambios en el estilo de vida que incluyan una dieta hipocalórica que logre una reducción de 10% del peso corporal y que sea baja en grasas saturadas y colesterol; esto puede reducir los niveles de colesterol en 10 a 15%. Se sugiere aumentar la actividad física, ya que treinta minutos al día de ejercicio reducen los niveles de LDL-C en 9.3% después de seis meses (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación del ATP III para lípidos

LIPOPROTEÍNA	EN MG/DL	CLASIFICACIÓN
LDL Colesterol	<100	Óptimo
	100 – 129	Cerca de lo óptimo
	130 – 159	Limítrofe
	160 – 189	Alto
	≥190	Muy alto
HDL Colesterol	<40	Bajo
	≥60	Alto
Colesterol total	<200	Deseable
	200- 239	Limítrofe alto
	>240	Alto
Triglicéridos	<150	Normal
	150 – 199	Limítrofe alto
	200 – 499	Alto
	≥500	Muy alto

En relación con los tratamientos farmacológicos, el tratamiento de primera línea son las estatinas.

hiperlipidemia, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando en todo el mundo; el NIH estima que más del 50% de americanos tienen sobrepeso u obesidad, 20% son obesos, muriendo 300,000 personas anualmente como consecuencia de la obesidad. El objetivo inicial del tratamiento es la reducción del 10% del peso basal durante los seis primeros meses de terapia. Se indicará una dieta de 1,200 a 1,500 kcal/día, con 30% de las grasas y disminución de carbohidratos. El ejercicio debe iniciarse lentamente e incrementarse gradualmente. La paciente puede comenzar caminando 30 minutos tres días a la semana y luego 45 minutos 5 días a la semana. Con este régimen perderá 100 a 200 calorías por día. Luego es necesario continuar indefinidamente con un programa para mantener el peso, consistente en dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida. Si fracasan estas medidas puede considerarse el uso de algunos fármacos como son: la sibutramina (inhibe la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina en el SNC) y el orlistat que inactiva las lipasas, lo que disminuye la absorción intestinal de grasas con la consiguiente reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso. Lo negativo, de este último es la eliminación de grasa en la defecación. Finalmente, en pacientes con obesidad severa, IMC ≥ 40, o en

Tabla 2. Indicaciones y metas terapéuticas en pacientes con LDL-C elevado (ATP III)

PRESENCIA DE	CAMBIO DE ESTILO DE VIDA SI LDL-C ES	INDICAR FÁRMACOS SI LDL-C ES	META DE LDL-C (MG/DL)
Enfermedad coronaria o equivalentes (1)	³ 100	³ 130 (100–129 fármaco opcional)	<100
≥2 Factores de riesgo (2)	³ 130	³ 160	<130
0–1 Factor de riesgo (2)	³ 160	³ 190 (160–189 fármaco opcional)	<160

(1) Equivalentes: otras enfermedades ateroscleróticas, diabetes mellitas.

(2) Factores de riesgo: hipertensión arterial, bajo HDL-C, antecedentes de enfermedad coronaria en parientes no ancianos y edad mayor de 65 años (mujeres).

3. Obesidad y sobrepeso

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en el año 1998 definió el sobrepeso como un Índice de Masa Corporal [IMC: Peso (kg)/talla (m)²] de 25-29.9 Kg/m² y la obesidad como un IMC ≥ 30 kg/m². Estas guías establecieron también que aquellos individuos mayores de 18 años con un IMC ≥ 25 Kg/m² tenían mayor riesgo para co-morbilidades secundarias como HTA,

pacientes con IMC ≥ 35 y co-morbilidades otra opción terapéutica es la cirugía gastrointestinal (restricción gástrica, banda gástrica vertical o bypass gástrico en Y de Roux).

4. Síndrome metabólico (SM)

Ha sido definido como una constelación de factores de riesgo lipídicos y no lipídicos que predisponen al individuo a desarrollar ECV (4).

Recientemente el tercer reporte del panel de expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sérico Elevado en Adultos (ATP III) ha establecido criterios diagnósticos para este síndrome cuando 3 o más de estos factores están presentes: obesidad abdominal (circunferencia abdominal igual o mayor de 88 cm en la mujer), triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 50 mg/dL, presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg y una glicemia basal ≥ 105 mg/dL. La Federación Internacional de Diabetes ha logrado un Consenso Mundial para definir este síndrome, parecido al de la ATP III excepto que la circunferencia abdominal diagnóstica es de 80 cm y el corte de glicemia basal es 100 mg/dL (27).

De acuerdo a la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, la prevalencia del SM entre adultos americanos fue del 22% (28), con tasas que incrementan con la edad y el sexo femenino especialmente en aquellas de origen hispánico, lo cual implica un aumento en el RCV 3.5 veces, 5 veces el de sufrir diabetes mellitus y 2.4 la mortalidad general. En un estudio transversal realizado en mujeres rusas actualmente viviendo en los EE.UU (60% postmenopáusicas), se halló que 25% tenían SM de acuerdo a la definición ATP III. Luego de control por la edad, el estado menopáusico siguió siendo un factor independiente que contribuyó al número de indicadores de riesgo de ECV. Utilizando los mismos criterios en Ecuador se ha establecido que 41.5% de mujeres postmenopáusicas tienen SM, con cifras de hiperglicemia del 16.6% e hipertensión del 38.8% dependientes de la edad (4). De igual manera en América Latina la prevalencia de SM es elevada, estando en mayor riesgo de sufrirlo aquellas que tienen 5 o más años de menopausia (13). Dos estudios italianos han determinado que la edad y la presentación de la menopausia son factores de riesgos independientes asociados al incremento de la prevalencia de hipertensión en mujeres de mediana edad (> 40 años, pre- y postmenopáusicas incluidas). Otros determinantes de presión elevada en estos estudios fueron el nivel educativo bajo, el sobrepeso y los hábitos sedentarios (29). Hábitos que incrementan el RCV en sujetos de países desarrollados como el tabaco y el alcohol, raza negra, antecedente de eventos cardiovasculares no fueron importantes en la muestra ecuatoriana.

Aunque ningún criterio diagnóstico de SM puede ser considerado como único en la predicción del RCV, la obesidad sin embargo parece

ocupar un sitio crucial. La obesidad, un factor modificable, ha demostrado una tendencia al incremento en América Latina y ha sido relacionada a la pobreza y el incremento en la prevalencia de diabetes e hipertensión, ambos relacionados directamente con la ECV. En la serie ecuatoriana, la obesidad abdominal afectó 54.2% de las mujeres y 83.7% de las afectadas con SM, incrementando el riesgo de presentar diabetes e hipertensión 2 veces, hallazgos que se correlacionan con los encontrados por otros (29).

El tratamiento del SM consiste básicamente en mejorar el estilo de vida, aumentando la actividad física a por lo menos 4 veces a la semana durante 30 minutos y reducir la ingesta calórica, de hidratos de carbono y de grasas saturadas; en caso de resistencia a insulina (HOMA mayor de 2.5) se puede asociar metformina de liberación lenta 1,000 mg/día. Igualmente, deben tratarse los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. Nuestra serie encontró que el sedentarismo incrementó el riesgo de presentar obesidad abdominal, por tanto, en esta específica población postmenopáusica la modificación de la dieta y estilo de vida podría tener un impacto sobre el RCV. Estas mujeres subsecuentemente participaron en un programa educativo intencionado a medir su conocimiento al respecto de la problemática e incentivar estilos de vida saludables, maneras costo-efectivas de disminuir el RCV en países en vías del desarrollo, donde la intervención farmacológica se ve ensombrecida por la pobreza y la falta de cobertura de salud universal (30).

5. Co-morbilidad y riesgo cardiovascular en la mujer climatérica

En el último quinquenio se ha ampliado el conocimiento sobre salud de la mujer climatérica y la prevalencia de condiciones co-mórbidas en mujeres peri- y postmenopáusicas. Dado que la THM ha dejado de ser la panacea, que todo lo previene y todo lo corrige, la precisión en el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones co-mórbidas es primordial (31).

5.1 Trastornos del sueño

Las mujeres sufren más trastornos del sueño que los varones a lo largo de toda la vida, especialmente durante la transición climatérica. La arquitectura del sueño modula la neuroendocrinología hipofisaria, la regulación del ciclo menstrual, la temperatura corporal y la aparición de bochornos. Al mismo tiempo estos bochornos y otros síntomas vasomotores

alteran el sueño. Las dificultades para iniciar el sueño o su fragmentación aumentan el RCV. Se ha comunicado que el 16% de las mujeres tienen problemas para dormirse y 41% se despiertan durante la noche. Además, las mujeres de mediana edad con mayor grado de felicidad tienen menor riesgo de trastornos del sueño, menos dificultad para dormirse y menos despertares de madrugada. Cuando se estudia la prevalencia del SM según la duración del sueño, su incidencia aumenta en las mujeres que duermen poco y en las que duermen más de 7-8 horas por la noche. Al mismo tiempo se han comunicado asociaciones entre la duración del sueño y la obesidad abdominal, hiperglicemia e hipertrigliceridemia (32). No menos importante es la asociación entre calidad del sueño y enfermedad coronaria, diabetes tipo 2 e hipertensión (33). Por lo tanto, las estrategias para mejorar el sueño nocturno incrementan la salud de la mujer climatérica.

La cohorte del WHI también proporciona datos interesantes sobre el sueño. Así, hay una asociación entre la duración del sueño e ictus isquémico. El riesgo relativo para ictus comparado con sueño de 7 horas/noche es 14% cuando se duerme 6 horas o menos, 24% para sueño de 8 horas, y 70% para sueño de 9 horas o más. Hay discordancias entre los datos del estudio WHI y otros que no se pueden explicar con la metodología o el estilo de vida.

La importancia de la duración del sueño como factor de RCV ha sido documentado mediante scanner de las arterias coronarias. Efectivamente, se ha visto que las calcificaciones coronarias aparecen en el 12% de casos a los 5 años, 27% en aquellas que durmieron menos de 5 horas/noche en comparación con 11% en las que durmieron 5-7 horas/noche y 6% de 7 horas/noche de sueño. Parece que dormir “un poco más” puede reducir las cifras de presión arterial. Por lo tanto, mejorar la calidad del sueño de las mujeres con síntomas climatéricos es beneficioso para reducir el RCV.

El síndrome de las piernas inquietas también se asocia con aumento del RCV. Este síndrome afecta de 5 al 10% de la población adulta y es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones. Las personas que tienen el síndrome tienen el doble de riesgo de padecer ictus y enfermedad cardíaca. Al igual que otros trastornos del sueño, el individuo se despierta por la noche y acumula fatiga, pérdida de memoria y problemas en la concentración intelectual. Cada vez que se producen los movimientos in-

voluntarios de las piernas, aumenta la presión arterial, se altera la secreción de las hormonas hipofisarias y la actividad neuronal. Mediante estudios de polisomnografía se ha demostrado que la cabergolina (un agonista dopaminérgico) mejora el síndrome.

Las mujeres climatéricas sufren otras condiciones co-mórbidas como depresión y estrés que alteran el mecanismo del sueño. Durante el sueño se libera prolactina y hormona del crecimiento y se reduce la secreción de cortisol (34). Además, el sueño de baja calidad altera las hormonas leptina y ghrelin que están implicadas en el origen de la obesidad y el RCV. El tratamiento con estrógenos puede mejorar la calidad del sueño, reduce su fragmentación e incrementa el reposo, tanto en mujeres con síntomas climatéricos como en las que no los tienen. El ejercicio puede mejorar la calidad del sueño en las mujeres postmenopáusicas sedentarias y con peso excesivo. La fitoterapia también puede mejorar los trastornos del sueño (35). Todas estas medidas reducen indirectamente el RCV y mejoran la calidad de vida.

5.2 Depresión

La depresión es mucho más frecuente en las mujeres que en los varones, puede tener una larga evolución, empezando en los años fértiles. Una encuesta demostró que las mujeres con función menstrual que sufren un episodio de depresión son más propensas a sufrir el SM (36). Además, la asociación entre depresión e hipertensión es muy fuerte. El estudio WHI ha proporcionado datos sobre la asociación depresión y RCV en mujeres controladas durante 4.1 años. Los síntomas depresivos afectaron a 15.8% de las mujeres y se asociaron significativamente al RCV. Además, el tratamiento anti-depresivo no mejora el RCV asociado a la depresión. Golden y colaboradores (37) sugieren que la depresión aumenta el riesgo de diabetes 2 y viceversa los pacientes con diabetes tipo 2 tiene mayor riesgo de depresión.

El riesgo de muerte relacionada al corazón aumenta después de haber padecido depresión. Un estudio holandés demostró que el riesgo de muerte de causa cardíaca se cuatricula en caso de depresión mayor a lo largo de un seguimiento de 54 meses en personas sin cardiopatías al inicio del estudio. Las personas con grados menores de depresión también tuvieron un riesgo elevado de mortalidad de causa cardíaca. Todos estos datos ponen de manifiesto la importancia de evaluar cuidadosamente la depresión y su

tratamiento. Posiblemente la depresión altera la secreción de cortisol, disminuye la variabilidad cardiaca, altera el sistema inmune y las plaquetas, y disminuye la resistencia a la insulina. Todos estos factores actuando de manera prolongada aumentan el RCV (38).

5.3 Estrés y factores psico-sociales

Ciertas conductas y actividades estresantes, los problemas afectivos y laborales pueden provocar disfunción ovárica situando a mujeres jóvenes en el terreno del RCV. El estrés causa alteraciones del humor y del comportamiento, agrava los síntomas climatéricos y altera el sueño (38). El estrés crónico altera la función hipotálamo hipofisaria, produce secreción de citoquinas y aumenta el RCV. Los estudios del laboratorio de Clarkson han puesto de manifiesto, hace tiempo, como el estrés en monas altera los mecanismos de retroalimentación hipofisogonadales. Cuando se retrasa el inicio de uso de THM (el equivalente a 6 años en la mujer) ésta ya no produce beneficio, y acelera en cambio el proceso de arterioesclerosis (15). Los animales sumisos de experimentación que no reciben anovulatorios desarrollan el doble de riesgo de esclerosis coronaria que los animales dominantes del mismo grupo. Estos estudios pusieron de manifiesto la influencia de los factores sociales sobre el proceso de arterioesclerosis. Las mujeres premenopáusicas con enfermedad coronaria tienen niveles de estradiol más bajos que el grupo control sin enfermedad. Aunque la ansiedad y la hostilidad no son predictivas de la enfermedad coronaria en la mujer, esos estados pueden aumentar el riesgo si existen otros factores como edad, historia de diabetes y niveles elevados de lípidos.

Los factores psicológicos se asocian a enfermedad cardiovascular e influyen en la función endotelial en mujeres premenopáusicas. Así, las mujeres con ansiedad o depresión en los años previos a la menopausia tienen menos vasodilatación con el paso de los años. La falta de THM también se asocia a menos capacidad de vasodilatación.

Las malas condiciones laborales también incrementan el RCV, aumentando el desarrollo de diabetes tipo 2 hasta en 4 veces en comparación con las condiciones de trabajo agradables (39). En la época del climaterio aumenta el síndrome de “burn out” que aumenta indirectamente el RCV a través de hipertensión, alteraciones del sistema inmune y favoreciendo el SM. El estado inflamatorio de bajo grado puede contribuir a

la aterosclerosis. Los niveles elevados de “burn out” incrementan los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), disminuyendo la interleuquina-4, que permiten explicar la inflamación sistémica y el RCV.

En la evaluación de la mujer climatérica hay que tener en cuenta estas circunstancias, el posicionamiento de la mujer en su entorno laboral familiar o fuera del hogar. La reducción de eventos estresantes, la co-morbilidad psicológica y el tipo de trabajo pueden considerarse intervenciones útiles para mejorar la salud femenina.

5.4 Insuficiencia de vitamina D

En los últimos años se ha acumulado información científica sobre la importancia de la vitamina D en el mantenimiento de la salud cardiovascular. La hipovitaminosis D se asocia con alteraciones del metabolismo de la glucosa, disfunción pancreática, alteraciones de las lipoproteínas, hipertensión, sobrepeso y obesidad (40). Las personas con peso excesivo pueden tener una baja autoestima y minimizan su exposición solar. Los niveles sanguíneos de vitamina D de las mujeres postmenopáusicas se acompañan de niveles bajos de insulina, aumenta el colesterol total y la LDL-C e hipertensión. Al mismo tiempo el estado depresivo se acompaña de hipovitaminosis. Se crea, así, un triángulo formado por bajos niveles de vitamina D, depresión y RCV.

En la cohorte de la Encuesta Nacional de Examinación de Salud y Nutrición (NHANES III) se ha demostrado que los niveles bajos de vitamina D da lugar a un 26% de aumento en el riesgo de muerte (41). Aunque los resultados no son significativos los autores propusieron que el déficit de vitamina D es un factor independiente de ECV. El déficit de vitamina D también produce aumento del riesgo de enfermedad arterial periférica. En la cohorte del estudio WHI controlada durante 7 años se estudió el efecto de la suplementación con 400 UI/día de vitamina D. Al final del seguimiento ese suplemento de vitamina D no redujo el riesgo de desarrollar diabetes en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, la dosis utilizada en ese estudio fue relativamente baja según el conocimiento actual, los datos de la población estaban sesgados y no se hicieron determinaciones de los niveles séricos de vitamina D. Pese a que se desconoce en la actualidad la dosis óptima para mantener la salud general, la complejidad de la ECV no se puede asignar exclusivamente a la hipovitaminosis

D, aunque puede ser un factor adyuvante cuando persiste tiempo prolongado.

5.5 Artritis reumatoide

Las inflamaciones crónicas como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso se asocian con aumento del RCV. La artritis reumatoide es una enfermedad multifactorial, que incluye factores genéticos, y es dos a tres veces más frecuentes en las mujeres que en los varones. La mayoría de mujeres con artritis reumatoide mejoran durante el embarazo y el uso de anovulatorios, posiblemente por cambios en las citoquinas. La transición menopáusica es un momento pico para el inicio de la artritis reumatoide, lo cual sugiere un vínculo entre las hormonas esteroides y la inmunidad. Parece que el tratamiento con andrógenos en la fase premenopáusica mejora la evolución (42).

Las mujeres con artritis reumatoide tienen una esperanza de vida reducida y un aumento en la mortalidad de origen cardiovascular en comparación con la población sin artritis. Además, la enfermedad cardiovascular y la artritis reumatoide se han asociado con dislipidemia, aumento de homocisteína, disminución de la sensibilidad a la insulina, y disfunción endotelial. Parece prudente una evaluación individual de la artritis reumatoide en el contexto de la mujer climatérica.

Conclusiones

1. La menopausia, y la progresiva declinación de la función ovárica, implica un incremento en el RCV debido al deterioro metabólico y el incremento en la prevalencia del SM. Siendo este último muy prevalente en Ecuador y toda América Latina.
2. El componente obesidad del SM es el eje por el que giran los demás y no solo incrementa el RCV sino que también deteriora la calidad de vida, por tanto se debe dar una especial relevancia a la evaluación de los factores de riesgo involucrados.
3. Los efectos negativos atribuidos a la THM se relacionan con el uso de estrógenos por vía oral y con la medroxiprogesterona. La investigación actual sugiere que estos efectos se pueden atenuar con el uso de la vía transdérmica para administrar los estrógenos y con el uso de progestinas “no medroxiprogesterona”.
4. Es importante señalar que pese a esto existe abundante evidencia que indica que los estrógenos evitan el desarrollo y el

progreso de la aterosclerosis y por consiguiente disminuye el RCV.

5. Dado que en el último quinquenio se ha ampliado el conocimiento sobre las comorbilidades que pueden potencialmente aumentar el RCV de la mujer climatérica, se deben incorporar el manejo de estas como parte del enfoque holístico de la mujer menopáusica.
6. El médico no debe dejar de incentivar estilos de vida saludable, sugiriendo dietas, aumento de la actividad física y abandono de hábitos nocivos como el tabaco y/o alcohol que son maneras costo-efectivas para disminuir el RCV, muy útiles en países en vías de desarrollo.
7. De igual manera el cuerpo médico debe incentivar a las autoridades de salud para que se incorporen a la atención primaria de salud programas de tamizaje de lípidos y los educativos a poblaciones femeninas en riesgo para que incrementen su conocimiento acerca del efecto de la menopausia sobre la salud y el RCV.

Conflicto de interés

Ninguno.

Financiamiento

Ninguno.

Referencias

1. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas*. 2005;51(3):236-245.
2. Hidalgo LA, Chedraui PA, Schwager G, Chavez P. Densidad mineral ósea en columna lumbar en una población de mujeres climatéricas Ecuatorianas. *Rev Ecuatr Ginecol Obstet*. 2003;10:288-291.
3. Hidalgo LA, Chedraui PA, Naveda C. Ultrasonido cuantitativo en radio y su correlación con los niveles séricos de osteocalcina en mujeres climatéricas. *Rev Ecuatr Ginecol Obstet*. 2004;11:213-218.
4. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(8):447-454.
5. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Quality of life among postmenopausal Ecuadorian women participating in a

- metabolic syndrome screening program. *Maturitas*. 2007;56(1):45-53.
6. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(3):161-168.
 7. Yáñez D, Castelo-Branco C, Hidalgo LA, Chedraui PA. Sexual dysfunction and related risk factors in a cohort of middle-aged Ecuadorian women. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(7):682-686.
 8. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2007;57(3):271-278.
 9. Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006;13(4):706-712.
 10. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404-2411.
 11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
 12. Blümel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause*. 2004;11(1):57-61.
 13. Royer M, Castelo-Branco C, Blumel JE, et al. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric*. 2007;10(2):164-170.
 14. Blümel JE, Castelo-Branco C, Sanjuán A, et al. A simplified method to quantitate atherosclerosis in the rabbit aorta. *Maturitas*. 2001;39(3):265-271.
 15. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis*. 1985;5(2):192-200.
 16. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(1):47-51.
 17. Blümel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Impacto de los factores de riesgo coronario en mujeres de edad media [Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes]. *Rev Med Chil*. 2001;129(9):995-1002.
 18. Blümel JE, Castelo-Branco C, González P, et al. Transdermal estrogens do not appear to modify the extent of lesional areas of aortic atherosclerosis in oophorectomized rabbits on a cholesterol-rich diet. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):303-308.
 19. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER) beta, but not ER alpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2713-2720.
 20. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2005;96(1):148-153.
 21. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7487):342.
 22. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-1580.
 23. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med*. 2005; 2 Suppl A:S18-27.
 24. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
 25. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, et al. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res*. 2005;116(1):1-13.
 26. Pines A. Postmenopausal hormone therapy: the way ahead. *Maturitas*. 2007;57(1):3-5.
 27. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF. 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome_def.pdf.
 28. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-359.
 29. Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia. Risk factors for high blood pressure in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas*. 2006;53(1):83-88.
 30. Barriga J, Castelo-Branco C, Chedraui P, Hidalgo L, Veas P. Educational and organizational interventions used to improve the knowledge of metabolic syndrome among postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(2):444-446.

31. Pérez-Lopez FR, Chedraui P, Gilbert JJ, Pérez-Roncero G. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1171-1186.
32. Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*. 2008;31(5):635-643.
33. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007;50(4):693-700.
34. Perez-Lopez FR, Robyn C. Studies on human prolactin physiology. *Life Sci*. 1974;15(4):599-616.
35. Juliá-Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarrió A, Pérez-López FR. Cimicifuga racemosa treatment and health related quality of life in postmenopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(1):21-26.
36. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2004;66(3):316-322.
37. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*. 2008;299(23):2751-2759.
38. Chedraui P, Pérez-López FR, Morales B, Hidalgo L. Depressive symptoms among climacteric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climacteric*. 2009;12(5):395-403.
39. Armon G, Shirom A, Shapira I, Melamed S. On the nature of burnout-insomnia relationships: a prospective study of employed adults. *J Psychosom Res*. 2008;65(1):5-12.
40. Pérez-López FR. Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;62(3):248-262.
41. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1629-1637.
42. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravetto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966:232-237.

