

## Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen **11**  
Volume

Número **2**  
Number

Abril-Junio **2003**  
April-June

*Artículo:*




### Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

Otras secciones de  
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in  
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



## Artículo de revisión

# Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas

Juan Manuel Malacara\*

\* Instituto de Investigaciones Médicas.  
Universidad de Guanajuato

Correspondencia:  
Juan Manuel Malacara  
20 de Enero 929. 37320 León Gto.  
Tel y fax: 477-716-8354

Fecha de recepción: 30-Julio-2003  
Fecha de aceptación: 05-Agosto-2003

### Abreviaturas:

WHI: Women's health initiative  
NHS: Nurses' health study  
PEPI: Postmenopausal estrogen/progestin intervention  
HERS: Heart and estrogen/progestin replacement study  
IL-6: Interleucina-6  
PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1  
tPA: Activador del plasminógeno tisular  
LP(a): Lipoproteína (a)  
PCR: Proteína C reactiva  
TNF: Factor de necrosis tumoral  
RANK: activador del receptor del factor nuclear- $\kappa$ B  
RANKL: Ligando de RANK  
OPG: Osteoprotegerina  
C-LDL: Lipoproteínas del colesterol de baja densidad  
C-HDL: Lipoproteínas del colesterol de alta densidad  
SHGB: Globulina transportadora de hormonas sexuales

### Resumen

Se revisan los avances recientes en el estudio de la menopausia, la que se considera una adaptación relacionada con el papel de las abuelas. En los países industrializados hay tendencia a vivir más años. Las mujeres obesas en la postmenopausia tienen una significativa estrogenización de origen extraglandular. La interacción de los estrógenos en la menopausia con el síndrome metabólico es compleja, pero el resultado global sobre la resistencia a la insulina es neutral. En cuanto al riesgo cardiovascular, los estudios en sección transversal, o prospectivos observacionales, reportan beneficio, pero los prospectivos azarizados, reportan aumento del riesgo. El estudio WHI puso de manifiesto que el grupo de mujeres tomando estrógenos más progestina, se suspendiera por mayor mortalidad cardiovascular y por mayor frecuencia de cáncer mamario, pero las conclusiones son limitadas, pues la edad media de las mujeres fue 63 años y eran asintomáticas. Los efectos del tratamiento hormonal sobre los marcadores de inflamación no son claros. Los síntomas físicos y emocionales dependen además del hipoestrogenismo, de factores biológicos, sociales y ambientales. Los estrógenos ofrecen beneficios sobre los síntomas físicos, pero sobre los emocionales sólo en casos particulares. Los andrógenos pueden ser otro recurso de tratamiento. Respecto a la osteoporosis, ha surgido la importancia del receptor de estrógenos- $\alpha$ , la osteoprotegerina y el gen de la aromatasa. Se concluye que el balance de riesgos y beneficios del tratamiento de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas debe incluir análisis de factores individuales, muy variados.

**Palabras clave:** Menopausia, estrógenos, terapia hormonal de reemplazo, riesgo cardiovascular, andrógenos, bochornos, depresión.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003; 11(2)Abril-Junio. 61-72.

### Abstract

*Recent advances on menopause are reviewed. Menopause is considered as an adaptation related with grandmothers' role on children's survival. A tendency toward a later age at menopause appears in industrialized, but not in developing countries. Postmenopausal obese women may have significant estrogen exposure resulting from peripheral conversion of androgens. The complex interaction of estrogens deprivation with the metabolic syndrome probably results in a neutral effect on insulin resistance. The influence of hormone replacement in cardiovascular risk is reported to be beneficial in cross-sectional as well as in prospective observational studies. In prospective randomized studies, however, increased risk is reported. The estrogen-progestin arm of the Women's Health Initiative Study was stopped because of increased cardiovascular and breast cancer risk. However, women in the study had a mean age of 63, and were asymptomatic. The effect of hormone therapy on markers of inflammation is not consistent. At postmenopause physical and emotional symptoms depend on estrogen deprivation, and on other biological, social and environmental factors. Estrogen treatment provides relief for physical symptoms, but are useful to control emotional symptoms only in selected cases. Androgens are another therapeutic alternative. For osteoporosis, the polymorphisms of estrogen receptor, osteoprotegerin, and the aromatase gene have interesting perspectives to identify women at risk. It was concluded that the risk-benefit balance for treatment at this stage of women's life, depend on careful evaluation of factors in each case.*

**Key words:** Menopause, estrogens, hormone replacement therapy, cardiovascular risk, androgens, hot flashes, depression.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2003; 11(2)Abril-Junio. 61-72.

## ¿POR QUÉ HAY MENOPAUSIA?

La menopausia corresponde al último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad del ovario, y se identifica una vez que han transcurrido 12 meses de amenorrea. Ocurre sólo en la especie humana. Siendo el cese brusco de la función del ovario universal en la mujer, se piensa tiene un valor adaptativo importante. Se cree que la adaptación está relacionada con la prolongada dependencia del infante con su madre, y que no tiene similar con otras especies.<sup>1</sup> La teoría más aceptada, sobre la naturaleza de la adaptación se relaciona con la función de las abuelas, decisiva para la sobrevivencia de los nietos, que no podrían ayudar si tuvieran sus propios hijos pequeños.<sup>2</sup> En algunos mamíferos como las leonas y los babuinos, especies con una amplia cooperación familiar, también disminuye la función del ovario de una manera relativamente rápida.<sup>3</sup>

## LA EDAD DE LA MENOPAUSIA

La menopausia aparece cerca de los 50 años, aunque la media de la edad varía entre las diversas poblaciones. Utilizando la metodología adecuada, con un procedimiento acumulativo (método de *Status Quo*) con regresiones sea tipo logit o probit,<sup>4</sup> se obtienen cifras medias en las poblaciones estudiadas que varían entre 47 y 51 años.

La edad de la menarquia muestra una tendencia secular hacia una edad más temprana. Se consideraba que la edad de la menopausia no tenía una tendencia al cambio, sin embargo, al examinar datos recientes, esto debe cuestionarse. En los Estados Unidos se estimó, en 1966 una media de 49.7 años<sup>5</sup> y en 1980 de 50.5<sup>6</sup> y en un estudio multiétnico muy reciente ahora la edad es de 51.4 años.<sup>7</sup> En Finlandia se reportó en 1961 la edad de 49.8,<sup>8</sup> y en Holanda en 1997, la edad 50.1 años.<sup>9</sup> Esto muestra la tendencia en los países industrializados hacia una edad progresivamente más tardía. En los países en desarrollo, el proceso es más temprano y sin tal tendencia. Así, la menopausia en Marruecos es 1-3 años más temprana que en los países industrializados.<sup>10</sup> El significado adaptativo de estas diferencias es un enigma interesante.

En nuestro país, desde 1990, hemos encontrado repetidas veces la edad de la menopausia entre 48.2 y 48.5 años.<sup>11-13</sup> Recientemente efectuamos un estudio colaborativo en 7,632 mujeres en poblaciones urbana y rural de los estados de Coahuila, Guanajuato y Yucatán, y obtuvimos medias de la edad que oscilaron entre 47.3 y 49 años, siendo el tipo de población un importante factor determinante de este proceso.<sup>14</sup>

## Factores asociados con la edad de presentación de la menopausia

Se ha estudiado la influencia de diversos factores ambientales, y el **tabaquismo** es el único consistentemente asociado con adelanto de la menopausia.<sup>15</sup> También se ha sugerido que las **condiciones socioeconómicas** adversas se asocian con una menopausia temprana.<sup>16</sup> En estudios en diversas poblaciones del mundo, se reporta de manera inconstante la influencia de otros factores. De los factores **ginecoobstétricos**, la edad de la menarquia, no muestra asociación con la edad de la menopausia. Se propone que la *paridad* y el *tiempo de lactancia* así como el uso prolongado de *anticonceptivos* retardan la menopausia, aunque los reportes no son consistentes.<sup>6,7,17</sup> Entre los factores **alimentarios** se reporta, que el vegetarianismo, retrasa el proceso.<sup>18</sup>

Desde hace varios años se observó que la edad de la menopausia es un rasgo familiar y étnico, lo que indica la influencia de factores **genéticos**. Ahora las evidencias son muy sólidas, en un estudio en gemelas mono- y dicigóticas mostró que los factores genéticos explican la mayor parte de la variación en la edad de la menopausia tanto natural como quirúrgica.<sup>19</sup> Nuestro estudio realizado en distintos grupos étnicos de la República Mexicana, mostró edades diferentes en distintos grupos, lo que apoya este concepto.<sup>14</sup>

## HORMONALES SEXUALES DURANTE LA POSTMENOPAUSIA

Esta es una época de transición, en que aumenta progresivamente la esperanza de vida. Así, la mujer pasa una proporción progresivamente mayor de su vida en la etapa postmenopáusica. La **disminución de estrógenos**, se supone, juega un papel relevante sobre distintos aspectos de la salud de la mujer, por ejemplo, el *riesgo cardiovascular*, *pérdida de masa ósea*, *cánceres mamario y endometrial*, *síntomas físicos y emocionales*, *el síndrome metabólico* (con diabetes mellitus e hipertensión arterial) y otras menos frecuentes como el cáncer del colon.

Antes de estudiar estos problemas deben examinarse las condiciones hormonales en la postmenopausia. Debe recordarse que *no siempre* hay *deprivación total de estrógenos*. Nuestro grupo reportó en 1990, que una proporción significativa de mujeres en clara postmenopausia tenía cifras de FSH inferiores a 30 UI/L,<sup>12</sup> principalmente las mujeres obesas. Esto significa que el hipoestrogenismo y el hipergonadotropismo no son constantes en la menopausia. Ya entonces había evidencias en la literatura de que las mujeres postmenopáusicas obesas tienen exposición significativa a estrógenos. Por ejemplo, ellas tienen menos

osteoporosis<sup>20</sup> y mayor frecuencia de cáncer mamario.<sup>21</sup> En estudios posteriores confirmamos la relación inversa entre índice de masa corporal y los niveles de FSH, y los niveles mayores de estrona o estradiol de las mujeres obesas, lo cual ha sido confirmado por otros grupos.<sup>22</sup>

### **Fuentes inadvertidas de estrógenos en la postmenopausia**

La indicación de tratamiento de reemplazo hormonal en la postmenopausia, no puede ser igual para todas, debe ser como un vestido hecho a la medida para cada mujer. El grado de estrogenización debe ser el primer elemento a considerar. Este tema es relevante aún dejando de lado la posible exposición a estrógenos ambientales o *xenoestrógenos* (lo que debe ser tema de estudio especial).<sup>23</sup> Debe examinarse el **origen extraglandular** de los estrógenos, que ofrece dos aspectos: los estrógenos que alcanzan la circulación, y los estrógenos producidos en el sitio de acción. Ambos son producidos a partir de la conversión de precursores andrógenos, principalmente androstendiona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (SDHEA). En este proceso es clave la enzima **aromatasa** (P450<sub>arom</sub>), localizada en diversos tejidos como el tejido adiposo, nervioso, óseo y otros.<sup>24</sup> La aromatasa del tejido adiposo es una fuente significativa de estrógenos en la mujer postmenopáusica obesa.<sup>25</sup> La mayor exposición de estrógenos en esta situación se demostró administrando antiestrógenos.<sup>26</sup>

Labrie ha denominado la producción *in situ* de estrógenos: *intracrinología*. Es importante mencionar que en este proceso, no se detectan en la circulación las hormonas activas aunque sí sus metabolitos.<sup>27</sup> Esto se ha estudiado con detalle en el sistema nervioso central, donde la acción de los andrógenos requiere su conversión a estrógenos *in situ*. Así regulan, la diferenciación sexual, la conducta sexual, la secreción de las gonadotropinas y funciones neurales básicas como la diferenciación y plasticidad neuronal.<sup>28</sup> Se sospecha que este proceso es también importante en la glándula mamaria, el hueso y el endotelio vascular y tal vez otros.

### **Andrógenos durante la postmenopausia**

No sólo las hormonas ováricas modifican el daño vascular, los andrógenos tienen también un efecto en este proceso, pero la información aún no es completa. Respecto al papel de los andrógenos en el hombre, se han informado tanto efectos adversos como benéficos. En las mujeres postmenopáusicas, se encontró que la *disminución de testosterona* se asocia con *aumento de riesgo cardiovascular* independiente de otros factores.<sup>29</sup> En congruencia con lo anterior, en los pacientes diabéticos, la

concentración de testosterona libre se asocia inversamente con el grosor de la íntima-media carotídea.<sup>30</sup> El efecto de la testosterona no parece ser directo sobre la pared vascular, sino que ahí se convierte a estradiol por acción de la aromatasa.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (S-DHEA) podrían ser también importantes en la postmenopausia.<sup>31</sup> Su secreción disminuye desde los 40 años de edad, y ello puede ser un componente en el perfil de riesgos. Además de ser precursor de andrógenos y posiblemente estrógenos, DHEA parece tener efectos directos. Se reporta que estimula la actividad del *receptor activado por el proliferador peroxisomal (PPAR-γ)*. Por este mecanismo disminuye la producción de triglicéridos y la diferenciación de los adipocitos, con ello disminuye la cantidad de grasa.<sup>32</sup> Esto permite proponer que la administración de DHEA junto con estrógenos serían una alternativa lógica en el reemplazo hormonal en la postmenopausia.<sup>31</sup>

### **EL SÍNDROME METABÓLICO Y MENOPAUSIA**

Hace 15 años Raven propuso el "síndrome X", o "síndrome metabólico"<sup>33</sup> como un cúmulo de condiciones resultantes de la resistencia a la insulina y la obesidad central, incluyendo el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias, y el daño vascular resultante de estas alteraciones. Hasta ahora, no es claro si este conjunto de entidades es un *síndrome*. Es posible sean un grupo de entidades que comparten estrechamente factores etiológicos, como la obesidad<sup>34</sup> y la inflamación<sup>35</sup> (ver adelante). La sobrealimentación, principalmente con exceso de grasas saturadas y la vida sedentaria, favorece ambas situaciones. Estos factores explican el severo incremento de esta condición tanto en sociedades industrializadas como en otras "en transición" como la nuestra. Además de los factores ambientales, los genéticos son relevantes, pues los gemelos unicigóticos, tienen mayor concordancia de hipertensión arterial y dislipidemia que los dicigóticos.<sup>36</sup> Se trata de explicar la epidemia mundial del síndrome metabólico con dos teorías de adaptación. La del **gen ahorrador** que propone la selección de un gen de alta eficiencia metabólica con mejor adaptación en las sociedades pre-industriales, pero que resulta desventajoso bajo sobrealimentación y vida sedentaria, pues lleva a obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2.<sup>37</sup> La segunda es la teoría de **los orígenes fetales de la enfermedad del adulto** propone que la desnutrición o estrés prenatal (que llevan a bajo peso al nacer), inducen cambios de *programación adaptativa*.<sup>38</sup> Estos cambios incluyen la inducción de varias enzimas, entre ellas la 11β-hidroxilasa, que altera el balance cortisol-cortisona y amplifica la acción de los glucocorticoides.<sup>39</sup>

En algunas mujeres aumenta el **peso corporal** alrededor del tiempo de la menopausia con acumulación central de grasa, lo que favorece la aparición del síndrome metabólico. Pero ello no ocurre en todas. Cuando ocurre, el aumento de peso se relaciona mejor con la edad que con la menopausia.<sup>40</sup> Los estrógenos favorecen la acumulación de grasa en cadera y muslos, en cambio los andrógenos favorecen la remoción de grasa del área intraabdominal.

En cuanto a los **lípidos**, en la transición a la menopausia aumenta el colesterol-LDL, especialmente de partículas densas y pequeñas.<sup>41</sup> La disminución del colesterol-HDL no parece ser independiente de la edad, pero sí el aumento de los triglicéridos en la postmenopausia.

### **Reemplazo hormonal, resistencia a la insulina y diabetes**

Es importante saber si la menopausia modifica la **resistencia a la insulina**. No hay consenso sobre ello. Algunos estudios muestran aumento,<sup>42</sup> pero otros no encuentran cambio, si corrige para la edad y el aumento de peso.<sup>43</sup> Los efectos de las hormonas del ovario sobre la acción de la insulina son complejos, actúan en distintas vías metabólicas, pero no es claro su efecto neto sobre el metabolismo de los carbohidratos. En general, las mujeres son, bajo condiciones similares, más sensibles a la insulina.<sup>44,45</sup> Sin embargo, un estudio epidemiológico reciente, mostró que la resistencia a la insulina, evaluada por el modelo homeostático se asocia con los niveles de estradiol, el estradiol biodisponible y la testosterona biodisponible. Aunque ajustando para los índices de adiposidad, sólo se asocia con el estradiol biodisponible. Los niveles de SHBG también se asocian con resistencia a la insulina.<sup>46</sup>

El efecto de la terapia hormonal de reemplazo, sobre el metabolismo de los carbohidratos es también controvertido. Esto se debe en parte al gran número de preparaciones y dosis. En la mayoría de los estudios valorando la sensibilidad a la insulina con pinzado de insulina euglicémico, o tolerancia a la glucosa oral o i.v., la sensibilidad no cambió, usando estradiol solo,<sup>34,35,47-50</sup> o combinado con progestinas.<sup>51-55</sup> En otros estudios, en cambio disminuyó la sensibilidad a la insulina, por ejemplo con altas dosis de estradiol (2 mg) combinada con acetato de noretisterona,<sup>52</sup> u otras progestinas a dosis habituales.<sup>55</sup> Aparentemente las vías oral<sup>27,47,48,50,51</sup> y transdérmica<sup>47,51,53,56</sup> no ofrecen diferencias. En contraste, otros estudios muestran que los estrógenos mejoran la sensibilidad a la insulina, tanto por vía oral<sup>54,56-58</sup> como transdérmica.<sup>54,55,57</sup> Se puede resumir que en la postmenopausia, los efectos de la terapia hormonal de reemplazo, tienden a ser neutrales, o incluso favorecen la sensibilidad a la insulina.

Estas consideraciones son importantes al plantear el uso de hormonas en pacientes diabéticas. Es interesante la observación de que los estrógenos conjugados y el acetato de medroxiprogesterona disminuyeron los niveles de hemoglobina glucosilada en mujeres normales de 40 y 49 años, y no la modificaron en las mayores de 49 años.<sup>59</sup>

### **MENOPAUSIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

La mujer antes de la menopausia tiene menos riesgo cardiovascular que el hombre. En los años posteriores desaparece paulatinamente esta aparente protección, lo que apoyó el concepto de que los estrógenos protegen contra el daño vascular.<sup>60</sup> En la postmenopausia aumenta el grosor de la media-intima de la carótida.<sup>61</sup> Diversas acciones fisiológicas de los estrógenos apoyan este efecto protector, por ejemplo disminuyen el colesterol-LDL y aumentan el HDL,<sup>62</sup> mejoran la función endotelial y disminuyen la resistencia vascular.<sup>63</sup> Los estudios en sección transversal han apoyado que el tratamiento con estrógenos, especialmente con estrógenos solos, disminuyen el riesgo cardiovascular.<sup>64</sup> El *Nurses Health Study* que fue de tipo prospectivo observacional (cada mujer decidió el uso de hormonas), mostró reducción sustancial de la mortalidad cardiovascular entre las usuarias de combinaciones de estrógenos más progestágenos.<sup>65</sup> Resultados similares se encontraron con la prevención secundaria a largo plazo, aunque a corto plazo aumentó el riesgo coronario.<sup>66</sup>

En el estudio PEPI, la progestina no alteró la capacidad de los estrógenos en disminuir el colesterol LDL,<sup>67</sup> aunque disminuyó su capacidad para aumentar el HDL.<sup>68</sup> El efecto fue claro en mujeres que no tomaban estatinas, pero no hubo diferencia en quienes sí las tomaban.

Los estudios en sección transversal, tienen un sesgo importante: el de *asignación al tratamiento* (las pacientes que deciden tomar hormonas, se cuidan mejor, lo que permite sean más sanas). Por tal motivo, en la última década se iniciaron estudios prospectivos, cegados y con asignación al azar. En dos de ellos se midió la progresión del engrosamiento de la media íntima de la carótida por sonografía. El estudio EPAT en 222 mujeres mostró disminución de la progresión de la aterosclerosis con el tratamiento con estradiol micronizado respecto al placebo.<sup>69</sup> En cambio en el estudio ERA, en 309 mujeres no mostró diferencias en la progresión de enfermedad coronaria establecida, bajo el tratamiento con placebo, estrógenos solos, o estrógenos con acetato de medroxiprogesterona. La conclusión fue que el reemplazo con estrógenos más progestágeno no es útil para la prevención secundaria.<sup>70</sup> La misma conclusión se alcanzó en el estudio ESPRIT, en el que se buscó prevenir el reinfarcto en 1,015 mujeres.<sup>71</sup>



## El Estudio Women's Health Initiative (WHI)

En 1993 se inició un estudio prospectivo, cegado y aleatorizado del efecto de la terapia hormonal, directamente sobre los eventos adversos y la mortalidad. Se incluyeron cerca de 30,000 mujeres a dos brazos de estudio, uno con estrógenos solos y el otro con estrógenos más acetato de medroxiprogesterona. En julio de 2002, sorprendió a la opinión pública que el comité de seguridad del WHI suspendió el grupo tratado con estrógeno más progestágeno después de un promedio de 5.2 años, por exceso de riesgo. En este grupo ingresaron 16,608 mujeres, y se encontró exceso de riesgo para cáncer mamario (índice de riesgo, *hazard ratio*, HR) de 1.26 (I.C. 95% 1.00-1.59), para eventos cardiovasculares fue 1.29 (1.02-1.63) y para eventos cerebrovasculares fue 1.41 (1.07-1.85). A cambio, se encontró protección para cáncer de colon y recto, HR = 0.63 (0.43-0.92) y para fractura de cadera HR = 0.66 (0.45-0.98). El HR de mortalidad global fue de 1.15 (1.03-1.28). Para el grupo tratado se calculó un exceso de 31 muertes, pero se evitaron 11. Es decir, del total de 321 muertes en grupo tratado se atribuyeron al tratamiento un exceso de 20 decesos.<sup>72</sup>

## Reflexiones sobre los hallazgos del WHI

Es necesario puntualizar las limitaciones del estudio. La primera es que la edad promedio de las voluntarias fue muy alta: 63 años. La segunda es que se incluyeron sólo personas sin síntomas. Estas características no son representativas de las mujeres que reciben terapia hormonal. Respecto al primer punto, desde 1995 el *Nurses Health Study* informó que las mujeres mayores de 60 años, tratadas por más de 5 años con reemplazo hormonal tienen mayor riesgo de cáncer mamario.<sup>73</sup> Debe recordarse además que desde hace varios años, se propone que las progestinas pueden favorecer el cáncer mamario.<sup>74</sup> En julio de 2003, aún continúa el brazo del estudio del WHI con estrógenos solos, cuyos resultados se esperan con interés.

Es relevante la recomendación de que en los grandes estudios se analicen los subgrupos.<sup>75</sup> Por ejemplo, de las 8 muertes adicionales por cáncer mamario en el grupo tratado, no sabemos los antecedentes familiares y de otros factores de riesgo que pudieron no quedar balanceados en los grupos. Sería interesante examinar otros subgrupos, por ejemplo aquellos con o sin exposición a estrógenos de origen extraglandular. Sería interesante examinar subgrupos con diferente producción de precursores, con diferentes *polimorfismos del gen de la aromatasa*, y del receptor de los estrógenos (ver *osteoporosis*), factores determinantes de diferente exposición a estrógenos.

## MENOPAUSIA Y MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN

El estudio WHI reporta aumento de la mortalidad cardiovascular, a pesar de la *reducción en los niveles de colesterol LDL y aumento en el colesterol HDL*. Esto obliga a revisar otros mecanismos del daño arterial. En años recientes se han acumulado evidencias de un papel de la inflamación en la aterogénesis y en la resistencia a la insulina.<sup>76,77</sup> Estos procesos patológicos son precedidos por elevación de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR) (medida por métodos ultrasensibles), interleucina-6 (IL-6), lipoproteína(a) (Lp(a)), el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y otros. El concepto de inflamación y daño vascular despertó gran interés considerando que la tercera parte de los eventos cardiovasculares ocurre en ausencia de factores de riesgo tradicionales.

En el proceso inflamatorio, el evento primario sería la elevación de IL-6, producida por macrófagos y monocitos, que es un potente inductor de la producción de reactantes de fase aguda en el hígado, tales como la PCR, además de triglicéridos y fibrinógeno con mayor riesgo de infarto coronario.<sup>78</sup> IL-6 también se asocia con mayor riesgo de inicio de diabetes mellitus.<sup>79</sup> Los marcadores de fase aguda aumentan con la obesidad y disminuyen con la reducción de peso.<sup>80</sup> Esta vía de la inflamación, conduce tanto a la diabetes como al daño vascular, y representa una de las avenidas de investigación más atractivas para el futuro inmediato.<sup>81</sup>

La asociación de IL-6 y PCR con la menopausia es difícil de evaluar, debido al aumento de grasa abdominal, lo que explica la elevación de ambas.<sup>82</sup> Aunque, otros han encontrado aumento de IL-6 tanto en la menopausia natural,<sup>83</sup> como la quirúrgica.<sup>84</sup>

El efecto del tratamiento hormonal, no sigue un patrón constante. Los estrógenos orales solos aumentan la PCR, en correlación con el índice de masa corporal.<sup>85</sup> Este aumento se asocia con aumento del IL-6. En cambio los niveles de homocisteína y de LP(a) disminuyen.<sup>86</sup> Por su parte los estrógenos transdérmicos no inducen cambios en PCR o IL-6.<sup>87</sup> Incluso hay reportes de que disminuyen los niveles de IL-6.<sup>88</sup>

Los resultados anteriores no ofrecen un patrón consistente del efecto de las hormonas de reemplazo en la postmenopausia sobre el proceso inflamatorio asociado al daño cardiovascular o la resistencia a la insulina. Continúan los enigmas que no permiten compaginar los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y epidemiológicos. Por ello, la evaluación del balance riesgo-beneficio debe esperar nueva información.

## Hipertensión arterial

También ha preocupado el efecto de los esteroides ováricos sobre la tensión arterial. El consenso actual sin

embargo, es que no hay efecto adverso. Un estudio efectuado en nuestro grupo en mujeres con hipertensión arterial marginal, tratadas con estrógeno y prasterona por vía inyectable, no mostró efecto adverso alguno.<sup>89</sup> En otros estudios se ha observado disminución de la tensión arterial en las mujeres postmenopáusicas normotensas tratadas con dosis fisiológica de estradiol.<sup>90</sup> En el estudio PEPI se reporta que la terapia hormonal de reemplazo tiene un efecto neutral sobre la tensión arterial.<sup>67</sup>

## SÍNTOMAS FÍSICOS Y EMOCIONALES EN LA PERI Y POSTMENOPAUSIA

Una proporción importante de mujeres sufre síntomas que afectan severamente su calidad de vida. Lamentablemente, se presta poca atención a este problema, que representa un volumen importante en la práctica médica, y una afección severa para la mujer. Los síntomas físicos como bochornos y sequedad vaginal se atribuyen directamente a la deficiencia de estrógenos. En cambio los síntomas emocionales, siendo indudablemente más frecuentes en esta etapa de la vida, no se relacionan fácilmente con los cambios hormonales.

La creencia común de que los síntomas físicos y emocionales desaparecen con los años ha sido cuestionada por los resultados del estudio HERS,<sup>91</sup> pues en 2,763 mujeres con edad media de 67 años la frecuencia de bochornos fue 16%, de sequedad vaginal 26%, de irritación genital 10%, y de trastornos del sueño 55 a 53%. Hallazgos similares reportaron Bromberger y cols<sup>92</sup> con 24.1% de estrés psicológico en mujeres de diversas etnias.

No se han definido bien las condiciones hormonales asociadas con los **bochornos**. Según un reporte, antes de la postmenopausia, se asocian con estrógenos bajos y FSH elevada. Durante la postmenopausia se asociaron con elevación de TSH más aumento de FSH y disminución de S-DHEA. Los niveles altos de andrógenos predicen mejoría de los bochornos, al año.<sup>93</sup>

La asociación de los **síntomas emocionales** (estado de ánimo depresivo, angustia, trastornos del sueño, malestar general) con la disminución de estrógenos, no es consistente. El problema es que intervienen factores emocionales propios de esta edad, los más importantes son dos. Uno es el entorno familiar de esta etapa: La mujer puede vivir el *síndrome del nido vacío*, por la ausencia de los hijos que se alejan y devalúan la autoridad materna. Por otra parte, la relación con la pareja se dice vive la crisis del *reencuentro*, como resultado del alejamiento de los hijos.

Otro factor importante es psicosocial. La mujer madura de la sociedad tradicional, después de haber terminado la delicada labor de crianza de los hijos, tiene dificultades para integrarse a su entorno con labores con otro tipo de productividad y sociales. Ello explica que la baja

escolaridad y la vida en medio rural, se asocian con síntomas de la menopausia, como mostró claramente nuestro estudio en 3 estados de la República.<sup>14</sup> Wise y cols confirman esta perspectiva, pues encuentran que las situaciones socioeconómicas adversas, y los pocos logros educacionales en el curso de la vida de la mujer se asocian con una entrada acelerada a la perimenopausia.<sup>94</sup>

Se debate si la **depresión** se asocia o no con la exposición a estrógenos. Es importante diferenciar el *estado de ánimo depresivo*, del cuadro psiquiátrico de *depresión mayor*. No se ha encontrado asociación de esta última con la menopausia.<sup>95</sup> En nuestros estudios la depresión se asocia con los niveles de FSH que reflejan falta de estrógenos.<sup>96</sup> En Holanda, se encontró aumento significativo de las calificaciones de depresión en la transición de la pre- a la perimenopausia y de la peri- a la postmenopausia.<sup>97</sup> En cambio, en otro estudio en sección transversal, los síntomas depresivos se asociaron con otros síntomas (alteraciones del sueño, cambios del estado de ánimo y la memoria), pero no con el estado menopáusico.<sup>98</sup>

Con lo anterior surge la pregunta. ¿Es útil la terapia hormonal para mejorar los síntomas físicos y emocionales? En cuanto a los síntomas vasomotores y genitourinarios, la terapia hormonal es altamente efectiva. Pero los síntomas emocionales, dependen de diversos factores, por tanto su utilidad varía según el componente hormonal en cada caso. En algunos la mejoría es muy importante. La mejoría del estado de ánimo depresivo se obtiene tanto con estrógenos orales como transdérmicos.<sup>99,100</sup> Algunos advierten que la progesterona y los progestágenos pueden tener un efecto adverso sobre el estado de ánimo.<sup>101</sup>

Un reporte colateral al estudio WHI, concluye que el tratamiento con estrógenos y progestágeno, indujo después de un año, una mejoría estadísticamente significativa, aunque "no significativa clínicamente" de los trastornos del sueño, funcionamiento físico y dolores corporales.<sup>102</sup> A pesar de la magnitud del estudio, la relevancia de estos resultados es objetable, debido a que se estudiaron *voluntarias sin síntomas*. En este problema es muy importante estudiar *mujeres con síntomas atribuibles a la menopausia*. El artículo de Hays y cols subraya la trascendencia de las experiencias anecdóticas.<sup>102</sup> La siguiente ilustra la perspectiva de las usuarias de hormonas: Una periodista al conocer los resultados del WHI, dice en la editorial de un periódico prestigioso: "*¿quitarme las hormonas?*" *Sólo sobre mi cadáver. (Take Away My Hormones? Over My Dead Body. Tabitha M. Powledge Special to The Washington Post. July 16, 2002).*

Recientemente ha retornado el interés por el uso de **andrógenos** para tratar la pérdida del interés sexual. Hay evidencias de su influencia benéfica sobre los síntomas en la menopausia. El ovario es una fuente significativa de testosterona, y después de la ooforectomía en la

mujer premenopáusicas, disminuye en 50%.<sup>103</sup> Se ha descrito asociación entre disminución de la libido y los niveles circulantes de testosterona y de S-DHEA.<sup>104</sup> Shifren y cols encontraron efecto benéfico de la testosterona transdérmica sobre la función sexual y la sensación de bienestar en pacientes que se sometieron a histerectomía y ooforectomía.<sup>105</sup> También ha sido reportado beneficio con el uso de ciproterona.<sup>106</sup>

**Otro tema interesante es** el posible efecto de los estrógenos sobre la memoria y las funciones cognitivas. Estudios en sección transversal<sup>107</sup> y prospectivos aleatorizados<sup>108</sup> reportan que mejora la función cognoscitiva tanto en mujeres normales como con enfermedad de Alzheimer.<sup>109</sup> También se reporta mejora la memoria no verbal y la atención.<sup>110</sup> Estas propuestas tienen sustento experimental, pues los efectos de los estrógenos sobre la diferenciación y plasticidad neural están bien establecidos.<sup>111</sup> Sin embargo, desde el punto de vista clínico, existen numerosos problemas metodológicos para identificar los efectos sobre las funciones cognitivas. Urge mayor información sobre este punto.

## OSTEOPOROSIS

Después de la menopausia se pierde progresivamente masa ósea, y aumenta el riesgo de fracturas. La más grave, la del cuello del fémur, pone en peligro la vida. Las microfracturas en los cuerpos vertebrales disminuyen la estatura y causan dolor. La deficiencia de estrógenos es un importante factor de osteoporosis.<sup>112,113</sup> Por ello, las situaciones que disminuyen la producción de estrógenos, son factores de riesgo de osteoporosis, como la menarquia tardía, ciclos menstruales largos, menopausia precoz etc. El tratamiento con estrógenos, disminuye el riesgo de osteoporosis.<sup>114</sup> En un estudio, se propone que en la postmenopausia son necesarios niveles relativamente bajos de estradiol, > de 5 pg/mL para mantener la densidad ósea.<sup>115</sup> Este hallazgo es muy importante en la práctica: se requieren sólo dosis bajas de estrógenos para proteger contra la osteoporosis, lo cual ha sido confirmado en un estudio.<sup>116</sup> Además hay relación lineal del riesgo de fracturas y el nivel de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Las mujeres con SHBG en el quintil alto tenían el triple de riesgo de fractura, que las del quintil bajo. Se cree que el aumento de SHBG disminuye la biodisponibilidad de estrógenos y andrógenos.

Intervienen otros factores en la densidad mineral en la mujer. Desde hace muchos años se conoce la influencia del aporte de calcio, los niveles de  $1\alpha$ , 25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, el ejercicio y el efecto gravitatorio, el estado nutricional, la hormona del crecimiento, la insulina, IGF-1 y otros. A pesar de los años dista de ser clara la influencia de cada uno de ellos, bajo condiciones normales.

La osteoporosis depende en gran medida de factores genéticos. La historia familiar de osteoporosis predice baja densidad ósea. Los estudios en gemelos mono- y dicigóticos sugieren que la variabilidad de genotipo óseo es determinado genéticamente en un 50 a 70%.<sup>117</sup> La lista de genes candidatos en la osteoporosis es larga, incluyendo receptores a hormonas como la paratiroidea, calcitonina, el receptor sensor de calcio, y los receptores  $\alpha$ - y  $\beta$ - de estrógenos.

También se incluyen los genes de diversas citocinas, proteínas asociadas al hueso y otras.<sup>118</sup> Entre las proteínas asociadas al hueso se ha señalado la influencia de una proteína de sostén (COLIA-1).<sup>119</sup> Sin embargo, la atención más reciente se enfoca al *receptor de estrógenos- $\alpha$* , a una citocina: la *osteoprotegerina* y a la *aromatasa*.

### Polimorfismo del receptor de estrógenos

De los dos tipos de receptores de estrógenos: alfa (ER $\alpha$ ) y beta (ER $\beta$ ), el más importante en los tejidos reproductivos es el ER $\alpha$ . El ER $\beta$  participa en la diferenciación y plasticidad del sistema nervioso central. Se han encontrado dos polimorfismos importantes del ER $\alpha$ : el Pvull, con sus genotipos PP, Pp y pp y el Xba con sus genotipos XX, Xx y xx. Se propone que éstos determinan distinta sensibilidad a los estrógenos. Por ejemplo, en los hombres mayores de 53 años, los genotipos PP y Pp tienen de 2 a 5 veces más áreas ateroscleróticas que los pp.<sup>120</sup> El papel del polimorfismo del receptor de estrógenos en la osteoporosis, no es claro. Un estudio realizado en Japón, sugiere un papel importante.<sup>121</sup> Pero en reporte posterior se encontró asociación del genotipo pp con menor densidad ósea, sólo en mujeres premenopáusicas.<sup>122</sup>

### La osteoprotegerina

La integridad del hueso depende de un continuo remodelado. En este proceso participan de manera preponderante diversas citocinas que dirigen el balance entre osteoblastos y osteoclastos.<sup>123</sup> Recientemente se descubrieron tres miembros de la superfamilia de TNF y su receptor con un papel clave en este proceso: el activador del receptor del factor nuclear- $\kappa$ B (RANK), su ligando (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). El RANKL actúa sobre RANK, activando los osteoclastos, e inhibiendo su apoptosis (lo que favorece la destrucción ósea). Pero OPG que es una citocina, inhibe la interacción de ambos, actuando como señuelo del receptor, y con ello frena la osteoclastogénesis. Se reporta que el polimorfismo del gen promotor de la osteoprotegerina (209 G-A y 245 T-6) tiene una correlación muy estrecha con la densidad ósea, y por lo tanto explica una parte importante de la variabilidad genética de la densidad mineral.<sup>124</sup> Además



los niveles circulantes de OPG, que podrían reflejar su producción ósea, correlacionan negativamente con los marcadores de reabsorción ósea.<sup>124</sup> En esta forma aparece un nuevo actor en el proceso de conservación de la masa ósea, que interactúa con los niveles de estrógenos. Incluso se ha explorado su utilidad terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>125</sup>

### **Polimorfismo del gen de la aromatas**

La aromatas, enzima que convierte los andrógenos a estrógenos, se encuentra presente en los osteoblastos y en otros tejidos periféricos. Su actividad se encuentra bajo control de hormonas como glucocorticoides,  $1\alpha$ , 25 dihidroxivitamina  $D_3$  y las quimocinas. Esto indica que la producción de estrógenos *in situ* está sujeta a regulación. Se han descrito mutaciones y polimorfismos que afectan la actividad de la aromatas, y con ello la estrogenización de los tejidos periféricos. Por ejemplo, se han encontrado polimorfismos con ganancia de función que producen ginecomastia prepuberal.<sup>126</sup> Un polimorfismo con repetición simple de tetranucleótidos en el intron 4 del gen de la aromatas, se asoció con menor frecuencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas de Italia.<sup>127</sup> Esto ofrece nuevas perspectivas para el estudio y manejo del problema de la osteoporosis, y para una mejor comprensión de la regulación de la exposición de los diversos tejidos a los estrógenos, de una manera directa en el órgano meta.

### **CONCLUSIONES**

La naturaleza y función de la menopausia, como un proceso de adaptación ha despertado varias interrogantes con impacto en la salud de la mujer madura. Las propias condiciones hormonales en esta época de la vida son poco conocidas, dado que la exposición a los estrógenos, varía debido a la producción extraglandular de la hormona, por la acción de la aromatas. Deben estudiarse mejor las modificaciones de los riesgos: cardiovascular, pérdida ósea, neoplasias mamaria y endometrial, así como su efecto en los síntomas físicos y emocionales en la postmenopausia, con el uso de reemplazo hormonal. El balance riesgo-beneficio no puede generalizarse, sino que debe partir de una evaluación individual, considerando los diversos factores en cada problema. Contra lo que pudiera pensarse, los criterios sobre el tratamiento hormonal de reemplazo no están definidos. Es claro que el uso de estrógenos con progestina, por más de 5 años representa mayor riesgo en mujeres mayores de 60 años. El beneficio de las hormonas para tratar los síntomas es muy evidente en algunas pacientes. La diabetes y la hipertensión no son una contraindicación para su uso. El riesgo cardiovascular y la pérdida ósea se pueden ma-

nejar con estatinas y difosfonatos, respectivamente. Pero, el costo de estos medicamentos los hace inaccesibles para la mayoría de las mujeres. Es importante conocer el efecto diferente de diversas progestinas, el efecto de los estrógenos solos y de los andrógenos en estudios clínicos prospectivos y aleatorizados.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Partridge L. Menopause for thought. *Nature* 1993; 364: 286-6.
2. Hawkes K, O'Connell, Bluton Jones NG, Alvarez H, Charnov EL. Grandmothering menopause, and the evolution of human life stories. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 1336-39.
3. Packer C, Tatar M, Collins A. Reproductive cessation in female animals. *Nature* 1997; 392: 807-11.
4. WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990's. *A report of the WHO scientific group*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1996; 866: 1-79.
5. MacMahon B, Worcester J. *Age at menopause*. United States 1960-1962 vital and health statistics, data from the National Health Survey Series 11 No. 19. NHI 1966.
6. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age of menopause. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 17-39.
7. Gold EB, Bromberg J, Crawford S, Samuels S, Greendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 865-74.
8. Hauser GA, Obiri JA, Valaer M, Erb M, Müller T, Remen V. Der einfluss des menarchealter auf das manopausaalter. *Gynecologia* 1961; 152: 279-84.
9. Van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, Boerma H, te Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertility and Sterility* 1997; 68: 95-102.
10. Reynolds RF, Obermeyer CM. Correlates of the age at natural menopause in Morocco. *Ann Hum Biol* 2003; 30(1): 97-108.
11. García-VA, Nava L, Malacara JM. La edad de la menopausia en la población urbana de la ciudad de León, Gto. *Rev Invest Clin (Méx)* 1987; 39: 329-32.
12. Velasco E, Malacara JM, Cervantes F, Díaz de León J, Dávalos G. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: correlation with diverse factors. *Fertil Steril* 1990; 53: 56-60.
13. López-López R, Huerta R, Malacara JM. Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause* 1999; 6: 174-78.
14. Malacara JM, Canto de Cetina T, Bassol S, González N, Cacique L, Vera-Ramírez ML, Nava LE. Symptoms at pre- and postmenopause in rural and urban women from three States of Mexico. *Maturitas* 2002; 43: 11-19.
15. Willet W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651-88.

16. Wise LA, Krieger N, Zierler S, Harlow BL. Lifetime socioeconomic position in relation to onset of perimenopause. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(11): 851-60.
17. Cooper GS, Baird DD, Darden FR. Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population based study of women aged 35-49 years. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1159-65.
18. Armstrong KB, Brown JB, Clarke HT, Crook DK, Hahmel R, Masarei et al. Diet and reproductive hormones. A study on vegetarian and non-vegetarian menopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 761-7.
19. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1875-80.
20. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med* 1976; 136: 298.
21. de Waard F, Cornelis JP, Aoki K, Yoshida M. Breast cancer incidence according to weight and height in two cities of the Netherlands and in Aichi Prefecture, Japan. *Cancer* 1977; 40: 1269-75.
22. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4025-30.
23. McLachlan JA. Environmental signaling: What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocr Rev* 2001; 22: 319-41.
24. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Boon WC, Robertson K, Britt K, Speed C, Jones M. Aromatase-A brief overview. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 93-127.
25. Bulun S. Aromatase in ageing women. *Sem Reprod Endocrinol* 1999; 17: 349-58.
26. Malacara JM, Fajardo ME, Nava LE. Gonadotropins at menopause: the influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids* 2001; 62: 559-67.
27. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: Intractinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2403-09.
28. Roselli CE, Resko JA. Cytochrome P450 aromatase (CYP19) in the non-human primate brain: distribution, regulation, and functional significance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 79(1-5): 247-53.
29. Kaczmarek A, Reczuch K, Majda J, Banasiak W, Ponikowski P. The association of lower testosterone level with coronary artery disease in postmenopausal women. *Int J Cardiol* 2003; 87(1): 53-7.
30. Fuki M, Kitawaga Y, Nakamura N, Kadono M, Hirata C, Ichio N, Wada K, Hasegawa G, Yosikawa T. Association between serum testosterone concentrations and carotid concentrations in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1869-73.
31. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin S-H, Pelletier G. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 152-82.
32. Kajita K, Ishizuka T, Mune T, Miura A, Ishizawa M, Kanoh Y, Kawai Y, Natsume Y, Yasuda Y. Dehydroepiandrosterone down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in adipocytes. *Endocrinology* 2003; 144: 253-59.
33. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
34. Maison P, Byrne CD, Hales CN, Day NE, Wareham NJ. Do different dimension of the metabolic syndrome change together over time? *Diabetes Care* 2001; 24: 1758-63.
35. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619-1623.
36. Selby JV, Newman B, Quiroga J, Christian JC, Austin MA, Fabsitz RR. Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA* 1991; 265: 2079-84.
37. Diamond J. The double puzzle of diabetes mellitus. *Nature* 2003; 423: 599-602.
38. Gluckman PD. Editorial: Nutrition, glucocorticoids, birth size and adult disease. *Endocrinology* 2001; 142: 1689-90.
39. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama M, Morton NM, Mullins JJ, Secki JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-70.
40. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 322-26.
41. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang YF. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001; 32: 1104-11.
42. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, Lobo RA. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1994; 1: 150-54.
43. DeNino WF, Tchroff A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, Poehlman ET. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 2001; 24: 925-32.
44. Yki-Järvinen H. Sex and insulin sensitivity. *Metabolism* 1984; 33: 1011-15.
45. Nuutila P, Knuuti MJ, Mäki M et al. 1995 Gender and insulin sensitivity in the heart and in skeletal muscles. Studies using positron emission tomography. *Diabetes* 44: 31-6.
46. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the postmenopausal estrogen/progestin intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1646-52.
47. O'Sullivan AJ, Ho KK. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1783-88.
48. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frölich M, Kluff C, Krans HMJ. Short-term oestrogen replacement therapy improves

- insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia* 1997; 40: 843-49.
49. Andersson B, Mattsson L-ÅG, Hahn L. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638-43.
  50. Cagnacci A, Tuveri F, Cirillo R, Setteneri AM, Melis GB, Volpe A. The effect of transdermal 17-beta-estradiol on glucose metabolism of postmenopausal women is evident during the oral but not the intravenous glucose administration. *Maturitas* 1997; 28: 163-67.
  51. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2402-07.
  52. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause* 1999; 6: 36-42.
  53. Godsland IF, Gangar K, Walton C. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
  54. Lindheim SR, Duffy DM, Kojima T, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62: 1176-80.
  55. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril* 1993; 60: 664-67.
  56. Cagnacci A, Soldano R, Carriero PL, Paoletti AM, Fioretti P, Melis GB. Effects of low doses of transdermal 17- $\beta$ -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1396-1400.
  57. Colacurci N, Zarcone R, Mollo A et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose metabolism. *Panminerva Med* 1998; 40: 18-21.
  58. Raudaskoski T, Tomas C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 540-45.
  59. Okada M, Nomura S, Ikoma Y, Yamamoto E, Ito T, Mitsui T, Tamakoshi K, Mizutani S. Effect of postmenopausal hormone replacement therapy on HbA<sub>1c</sub> levels. *Diabetes Care* 2003; 26: 1088-92.
  60. Gohlke-Barwolf C. Coronary artery disease: is menopause a risk factor? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(Suppl 1): 177-83.
  61. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998; 29: 1116-21.
  62. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
  63. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H, Ohama K, Chayama K, Oshima T. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001; 37: 651-7.
  64. Skafar DF, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3913-18.
  65. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 15: 453-61.
  66. Grodstein F, Manson JAE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1-8.
  67. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
  68. Oparil S, Levin RL, Chen YF. Sex hormones and the vasculature. In: Sowers JR, ed. *Endocrinology of the vasculature*. Totowa: Humana Press 1996: 225-38.
  69. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu C-R, Liu C-H, Azen SP. Estrogen in the prevention of atherosclerosis a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 939-53.
  70. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 522-29.
  71. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention for reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 2001-08.
  72. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
  73. Colditz GA, Hankinson S, Hunter DJ, Willett WC, Manson JA, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
  74. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy in breast cancer risk: estrogen vs estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 328-32.
  75. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley S. Subgroup interactions in the heart estrogen/progestin replacement study. Lessons learned. *Circulation* 2002; 105: 917-22.
  76. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2470-78.
  77. Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26: 1619.
  78. Ridker P, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentrations of interleukin-6 and the risk of future



- myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-72.
79. Pradham AD, Manson JE, Buring JE, Ridker P. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-34.
  80. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Pohelman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-69.
  81. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
  82. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman E. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002; 77: 128-35.
  83. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, Gaggero P, D'Auria A, Ardovino I, Puca G, Molinari A. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002; 41: 187-92.
  84. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, Lacanna R, Sassanelli E, Selvaggi L, Carozzo M. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 157-60.
  85. Barinas-Mitchell E, Cushman M, Meilahn EN, Tracy RP, Kuller LH. Serum levels of C-reactive protein are associated with obesity, weight gain, and hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1094-1101.
  86. Yildirim A, Aybar F, Tokgozoglu L, Yarali H, Kabakci G, Bukulmez O, Sinici I, Oto A. Effects of hormone replacement therapy on plasma homocysteine and C-reactive protein levels. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 54-8.
  87. Clarke S, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofield P. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 1056-63.
  88. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zarate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune responses. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 114-17.
  89. Kornhauser C, Malacara JM, Garay ME, Pérez-Luque EL. The effect of hormone replacement therapy on blood pressure and cardiovascular risk factors in menopausal women with moderate hypertension. *J Hum Hypertension* 1997; 11: 405-11.
  90. Cagnacci A, Rovati L, Zanni A, Malmusi S, Facchinetti F, Volpe A. Physiological doses of estradiol decrease nocturnal blood pressure in normotensive postmenopausal women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: 1355-60.
  91. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6): 1209-18.
  92. Bromberger JT, Meyer PM, Kravitz HM, Sommer B, Cordal A, Powell L, Ganz PA, Sutton-Tyrrell K. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study. *Am J Public Health* 2001; 91: 1435-42.
  93. Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flashes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002; 30(41): 69-77.
  94. Wise LA, Krieger N, Zierler S, Harlow BL. Lifetime socioeconomic position in relation to onset of perimenopause. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 851-60.
  95. Dennerstein L. Well being, symptoms and the menopausal transition. *Maturitas* 1996; 23: 147-57.
  96. Huerta R, Mena A, Malacara JM, Diaz de León J. Symptoms at the menopausal and premenopausal years: their relationship with insulin, glucose, cortisol, FSH, prolactin, obesity and attitudes towards sexuality. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 851-64.
  97. Maartens LW, Knottnerus JA, Pop VJ. Menopausal transition and increased depressive symptomatology: a community based prospective study. *Maturitas* 2002; 42: 195-200.
  98. Bosworth HB, Bastian LA, Kuchibhatla MN, Steffens DC, McBride CM, Skinner CS, Rimer BK, Siegler IC. Depressive Symptoms, menopausal status, and climacteric symptoms in women at midlife. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63: 603-08.
  99. Cagnacci A, Volpe A, Arangino S. Depression and anxiety in climacteric women: role of hormone replacement therapy. *Menopause* 1997; 4: 206-11.
  100. Carranza-Lira S, Valentino-Figueroa ML. Estrogen therapy for depression in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 35-8.
  101. Pearlstein TB. Hormones and depression: what are the facts of premenstrual syndrome, menopause and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 646-63.
  102. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JAE, Patterson PE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG. For the women's health initiative investigators effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-54.
  103. Hughes CL Jr, Wall LL, Creasman WT. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after menopause. *Gynecol Oncology* 1991; 40: 42-5.
  104. Guay AT, Jacobson J. Decreased free testosterone and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) levels in women with decreased libido. *Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl 1: 129-42.
  105. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA, Jones KP, Daugherty CA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Eng J Med* 2000; 343: 682-88.
  106. Paoletti AM, Floris S, Mannias M, Orrù M, Crippa D, Orlandi R, Del Zompo M, Melis GB. Evidence That Cyproterone Acetate improves psychological symptoms and enhances the activity of the dopaminergic system in postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 608-12.
  107. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen replacement therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-95.
  108. Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL, Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Steffens DC et al. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: The Cache County Study. *Neurology* 2001; 57: 2210-6.

109. Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, Plymate SR. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001; 57: 605-12.
110. Smith YR, Giordani B, Lajiness-O'Neill R, Zubieta JK. Long-term estrogen replacement is associated with improved nonverbal memory and attentional measures in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001; 76: 1101-7.
111. Bi R, Foy MR, Vouimba RM, Thompson RF, Baudry M. Cyclic changes in estradiol regulate synaptic plasticity through the MAP kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13391-5.
112. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2: 1151-54.
113. Greenspan SL, Maitland LA, Myers ER, Krasnow MB, Kido TH. Femoral bone loss progresses with age: a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1959-65.
114. Wu F, Ames R, Clearwater J, Evans MC, Gamble G, Reid IR. Prospective 10-year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002; 56(6): 703-11.
115. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-8.
116. Genant HK, Lucas J, Weiss S et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2609-15.
117. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 1999; 20: 788-804.
118. Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin polymorphisms associated with postmenopausal osteoporosis. *Risk J Clin Med Endocrinol Metab* 2002; 87: 4078-84.
119. McGuigan FE, Armbrrecht G, Smith R, Felsemberg D, Reid DM, Ralston SH. Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COLIA 1 genotyping: A prospective, population based study in men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 91-6.
120. Lehtimäki T, Kunnas TA, Mattila KM, Perola M, Penttilä A, Koivula T, Karhunen PJ. Coronary artery wall atherosclerosis in relation to the estrogen receptor 1 gene polymorphism: an autopsy study. *J Mol Med* 2002; 80: 176-80.
121. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306-11.
122. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L, Sirisriro R, Komindr S. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in premenopausal women but not in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 487-93.
123. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
124. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4470-75.
125. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi M, Leese PT, Dunstan CR. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 348-60.
126. Statakis CA, Vottero A, Brodie A, Kirschner LS, DeAtkine D, Lu Q, Yue W, Mitsiades CS, Flor AW, Chrousos GP. The aromatase excess syndrome is associated with feminization in both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1348-57.
127. Masi L, Becherini L, Gennari L, Amedi A, Colli E, Falchetti A, Farci M, Silvestri S, Gonnelli S, Brandi ML. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2263-69.