



## Reemplazo hormonal en la menopausia

# Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia

Lourdes Morato Hernández, Juan Manuel Malacara Hernández

### CAMBIOS HORMONALES EN LA MENOPAUSIA

El cese de la función ovárica es un proceso endocrino establecido genéticamente. El envejecimiento ovárico incluye tanto el cese de la función reproductiva como la producción de estrógenos, progesterona, andrógenos e inhibina afectando la retroalimentación hipotálamo-hipofisaria. La reducción de los esteroides sexuales ocasiona signos y síntomas, cambios en tejidos estrógeno-dependientes y efectos metabólicos, hematológicos y cardiovascular. La disminución de las hormonas ováricas modifica el eje hipotálamo-hipofisario.<sup>1</sup>

### GONADOTROPINAS Y ESTRÓGENOS

Tradicionalmente se considera que la elevación de FSH es el indicador más específico de la menopausia, y se considera la cifra de 30 UI/L como el límite para señalar la pérdida de la función ovárica. Esto es parcialmente cierto, pues debe considerarse una limitación de este concepto: La producción extraglandular de estrógenos.

En un estudio realizado hace algunos años, fue sorprendente encontrar que hasta el 10% de las mujeres en una etapa avanzada de la postmenopausia tenían cifras de FSH inferiores a 30 UI/L.<sup>2</sup> Los niveles de FSH, mostraron una relación *positiva* con el tabaquismo y *negativa* con el índice de masa corporal. Estos hallazgos fueron confirmados por otros autores.<sup>3</sup> Esto significa que las mujeres obesas en la menopausia tienen una exposición significativa a estrógenos. Tal situación se explica por la *producción extraglandular de estrógenos*, a partir de precursores androgénicos suprarrenales, que son aromatizados en tejidos periféricos, principalmente el adiposo. La producción periférica de estrógenos activos no se refleja fielmente en los niveles circulantes de estradiol y estrona, ya que son metabolizados parcialmente en el interior de la célula en el proceso llamado "intracrinología".<sup>4</sup> Éstos tienen importancia práctica en la valoración de la mujer

en la peri- y postmenopausia. Desde hace muchos años hay evidencias de un estado de estrogenización relativa en las mujeres postmenopáusicas obesas: Tienen mayor riesgo de cáncer mamario y menor pérdida de masa ósea. Una repercusión de ello es que hay menos indicación de reemplazo hormonal en las mujeres obesas.

### CAMBIOS ENDOCRINOS EN LA PERIMENOPAUSIA

En la perimenopausia inicia el deterioro de la función ovárica y ocurren síntomas y signos de intensidad variable lo que refleja cambios en la secreción hormonal. Esta etapa inicia de tres a ocho años antes de la menopausia y concluye un año después de ella.<sup>5-8</sup> Algunos estudios indican que el primer signo del envejecimiento ovárico es la elevación de los niveles de FSH en fase folicular temprana con aumento en la duración y disminución de la frecuencia de los pulsos de LH.<sup>9,10</sup> Pero, muestreando cada minuto se encuentran pulsos de alta frecuencia, con un perfil y niveles diferentes en mujeres obesas y no obesas, lo cual confirma la importancia de la exposición a los estrógenos de producción extraglandular en la postmenopausia.<sup>11</sup>

Los estudios transversales y longitudinales demuestran que al aumentar la edad aumentan los niveles de FSH. Esto es más acelerado en los 10 meses previos a la menopausia. El incremento promedio es de 3% por año, dos años antes de menopausia.<sup>12-14</sup>

En el *cuadro 1* se esquematiza esta transición. Los ciclos en las primeras fases de la perimenopausia son ovulatorios, pero en ocasiones la fase lútea es insuficiente y por tanto los ciclos son cortos. Hay anovulación en 5% de las mujeres con ciclos regulares pero llega hasta 50% en la perimenopausia por lo cual hay retrasos menstruales. Los niveles de progesterona en la fase lútea en esta etapa es menor que en las mujeres eumenorreicas jóvenes.<sup>15</sup>

## ANDRÓGENOS

### Testosterona

Los andrógenos de la mujer provienen de la suprarrenal y el ovario. En la postmenopausia, permanece la función de las células hiliares, importante fuente de andrógenos. Se propone que el exceso de LH induce mayor secreción de andrógenos, responsables del aumento de vello facial de la mujer madura. Sin embargo tal aumento no es consistente. Bancroft y Cawood<sup>16</sup> encontraron los niveles de testosterona total asociados a los de FSH y el índice de masa corporal. La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) tiene relación negativa con el índice de masa corporal y positiva con los niveles de estrógenos.

### ANDROSTENODIONA Y DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) EN LA POSTMENOPAUSIA

Aunque la DHEA es un esteroide muy abundante, no se ha establecido su papel en la salud de adulto maduro. La androstendiona tiene potencia androgénica significativa, pero la de DHEA es pobre, de hecho no se le conoce un receptor específico. Pero, en la postmenopausia estos precursores, se convierten a estrógenos y andrógenos activos en los tejidos periféricos. Por ello la actividad androgénica también puede ser significativa, aunque no se refleje en la medición de esteroides bioactivos circulantes.<sup>17,18</sup> La producción de andrógenos en la corteza suprarrenal disminuye en la edad madura tanto en la mujer como el hombre, de manera lenta y progresiva y en una magnitud variable. Por ello se propone el fenómeno de *adrenopausia* en ambos sexos, cuyo significado clínico y requerimientos de tratamiento no han sido definidos. No en todas las mujeres de edad avanzada disminuyen los andrógenos suprarrenales. Pero si ello ocurre puede disminuir la libido sexual, con alteraciones del estado de ánimo y cambios en la composición corporal, con acumu-

lación de grasa, pérdida de masa muscular y atrofia de piel.<sup>19</sup>

Independientemente de los posibles efectos directos de la DHEA, su administración lleva a una rápida conversión a andrógenos activos, especialmente glucurónido de androstandiol.<sup>20</sup> Algunos estudios han mostrado efectos benéficos de la DHEA, como disminución de la grasa visceral y subcutánea y de la resistencia a la insulina en hombres y mujeres ancianos.<sup>21</sup> Además la DHEA puede aumentar la densidad ósea y la maduración vaginal sin afectar al endometrio de la mujer postmenopáusica, actuando por su conversión *in situ*. Además puede aumentar la libido sexual y la sensación de bienestar. Experimentalmente inhibe la producción de células cancerosas en la mama. También se propone que DHEA, tienen efectos neurotrófico, sobre la organización neocortical y de protección contra la neurotoxicidad de los aminoácidos excitatorios.<sup>22</sup> Administrando en un diseño azarizado 25 mg diarios de DHEA, no se encontraron efectos benéficos en la sexualidad y el estado de salud subjetivo,<sup>23</sup> aunque no se evaluaron la composición corporal ni la función endotelial. Otros estudios aleatorizados, utilizando 50 mg al día no demostraron beneficio.<sup>24</sup>

En los casos en que disminuye DHEA su administración o de otro andrógeno tendrían indicación lógica. Sin embargo no hay criterios para indicar tratamiento de reemplazo con andrógenos. El consenso de Princeton planteó tres criterios principales para el tratamiento con andrógenos: 1) Alteración de la libido o de la sensación de bienestar general; 2) Función ovárica normal o tratamiento de reemplazo hormonal en la menopausia; 3) Niveles de andrógenos inferiores al cuartil inferior para las mujeres normales.<sup>25</sup> Estos criterios son útiles, pero hace falta mayor experiencia para establecer criterios más sólidos.

En resumen, el uso de DHEA en la en postmenopausia no tiene consenso unánime, a pesar de que existen varias preparaciones con este compuesto en el mercado. Las evidencias para indicar su tratamiento son insuficien-

**Cuadro I.** Etapas de la perimenopausia.

	Fase A	Fase B	Fase C	Fase D	Fase E
Duración	2-6 meses	2-6 meses	1-2 años	1-2 años	1 año
FSH	Normal	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
LH	Normal	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada
Estradiol	Elevado	Elevado	Normal	Normal	Disminuido
Inhibina	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Ciclos menstruales	Regulares con sangrado abundante	Regulares cortos	Irregulares	Irregulares	Amenorrea

tes, pero tampoco lo contraindican. Es posible que las discrepancias de los estudios se deban a diferencias de estrogenización y androgenización basal y interacción de otras hormonas como hormona del crecimiento y (IGF-I).

### HORMONA DE CRECIMIENTO

Al avanzar la edad los niveles de hormona de crecimiento se reducen en magnitud variable. Ello significa hay una *somatopausia* tanto en la mujer como en el hombre. También se reducen IGF-1 e IGFBP,<sup>26</sup> lo que explica en parte la reducción de masa muscular y de masa ósea, y el aumento de la adiposidad central. La sustitución con hormona de crecimiento recombinante revierte estos cambios. Sin embargo, el beneficio se pierde al suspender tratamiento. Por ello sólo se indica en individuos de edad avanzada con fragilidad, o con catabolismo en recuperación como en la desnutrición, quemaduras o caquexia por otras enfermedades. En el futuro podría ser útil la hormona liberadora de hormona de crecimiento, que aplicada en mujeres postmenopáusicas durante tres meses aumenta la hormona de crecimiento e IGF-1, disminuye la adiposidad central y mejora la ejecución física, pero hacen falta más estudios para recomendar su uso clínico.<sup>27</sup>

La secreción de prolactina también se modifica, aumentan sus niveles, pero disminuyen la amplitud, frecuencia y duración los pulsos especialmente los nocturnos. Estos cambios se explican por la disminución de estradiol y el envejecimiento *per se*.<sup>28,29</sup> En el *cuadro II* se resumen los hallazgos hormonales en la premenopausia y postmenopausia.

### CAMBIOS METABÓLICOS EN LA POSTMENOPAUSIA

El proceso de envejecimiento natural, la adquisición de hábitos dañinos como el sedentarismo y el tabaquismo así como el hipoestrogenismo contribuyen a la aparición de factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis en las mujeres postmenopáusicas. Los estudios observacio-

nales y los prospectivos muestran los efectos metabólicos y hematológicos de los esteroides sexuales, endógenos y exógenos. Estas hormonas modifican la expresión de los factores de riesgo cardiovascular; según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de México, la prevalencia de los factores de riesgo es mayor en mujeres mayores de 50 años.<sup>30</sup> Aunque la incidencia y mortalidad por ECV es menor en México que en los países nórdicos, Norteamérica y Europa, la tendencia es de aumento notable en las últimas décadas.<sup>31,32</sup>

### EFFECTO DE ESTEROIDES SEXUALES EN EL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

En el D.F. la mujer antes de la quinta década de la vida tiene niveles de colesterol total y colesterol LDL son más bajos que en los varones. Después niveles son más altos que en ellos,<sup>33</sup> como ocurre en otras poblaciones. En la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, los valores de colesterol total y LDL fueron superiores en las postmenopausia que en la premenopausia.<sup>34</sup> Estudios transversales y longitudinales han demostrado aumento de 6-25% del colesterol total, 11-20% de colesterol- LDL, 9-11% de triglicéridos y 25-50% de Lp(a) después de la menopausia, sin cambios importantes en el colesterol-HDL, aunque algunos reportan disminución de 9% con la ooforectomía bilateral. También hay importantes cambios cualitativos de las fracciones lipoproteicas como el enriquecimiento de las lipoproteinas con ácido oleico, depleción de ácido y enriquecimiento con triglicéridos, cambios que modifican el tamaño, grado de flotación, fluidez y movilidad de las partículas haciéndolas aterogénicas.<sup>35</sup> Recientemente se reportó que la falta de estrógenos modifica las lipoproteínas de baja densidad, haciéndolas más pequeñas, densas y susceptibles a la oxidación. Sin embargo sólo un 14% de las mujeres postmenopáusicas viran a un Patrón B lipoproteico. Las mujeres obesas con resistencia a la insulina o hiperlipidemias primarias presentan más cambios con la privación estrogénica y con la sustitución con estrógenos, por ello se requiere valorar de manera

**Cuadro II.** Cambios hormonales en la pre y postmenopausia.

	Nivel circulante (pg/mL)		Tasa de producción (mg/dL)		Tasa de depuración metabólica (L/24 h)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Estradiol	35-500	13-18	40-675	12	1,350	910
Estrona	30-200	30-60	65-450	45-55	2,210	1,600
Estriol	7-12	6	—	—		
Testosterona	325	250	250	150	600	600
Androstenodiona	1,500	800-900	3	1.6	1,800	1,800

Modificado de Judd HL y cols.

individual el efecto del nuevo estatus hormonal y si requiere de tratamiento sustitutivo.<sup>36,37</sup>

El efecto de los estrógenos y progestinas sobre el metabolismo de lípidos y lipoproteínas dependen del tipo, dosis, vía de administración, tiempo de exposición y otras patologías. En 15 estudios clínicos que utilizaron 0.625 mg al día de estrógenos equinos conjugados o un estrógeno oral equivalente durante al menos tres meses disminuyeron el colesterol 6%, y colesterol-LDL y Apo B de 12%. En cambio aumentaron triglicéridos y VLDL 15-40%, colesterol-HDL 13%, a expensas de la fracción HDL<sub>2</sub> (30%) y apo A117%. Apo E se reduce en 9%.<sup>38</sup>

Los esteroides por vía oral, alcanzan la circulación portal e inducen la síntesis de lipoproteínas, en cambio por vía parenteral este paso no ocurre. Por ello el estradiol parenteral requiere un mínimo de 440 pmol/L y un periodo mínimo de 3 a 6 meses para tener efecto en el metabolismo de lípidos. Así la vía parenteral no modifica la síntesis de VLDL y no tiene efecto en los triglicéridos.<sup>39</sup> Las progestinas, también tienen efecto en el metabolismo lipoproteico. La progesterona micronizada es la progestina más inerte a nivel metabólico.

El efecto del tratamiento de estrógenos más progestinas ha sido controversial, de acuerdo a algunos estudios la adición de progestinas revierte el efecto benéfico sobre lípidos y lipoproteínas, sin embargo otros como el PEPI demostraron que sólo se atenúa el efecto benéfico de estrógenos, particularmente sobre el colesterol HDL.<sup>40</sup>

En resumen, los efectos de los estrógenos en el metabolismo de lipoproteínas son:

- Aumento en el número de receptores para LDL, esto reduce niveles de Col-LDL sin incremento las partículas lipoproteínas intermedias (IDL).
- Aumento en la actividad de la 7 alfa-hidroxilasa, enzima que aumenta la utilización de colesterol para síntesis de ácidos biliares, reduciendo los niveles de colesterol.
- Disminución en la conversión de VLDL a LDL.
- Aumento en la secreción de VLDL grandes que son depuradas directamente por el hígado.
- Aumento en la síntesis hepática de triglicéridos.
- Aumento en la síntesis de apoB de las VLDL.
- Aumento en la síntesis de apoA1.
- Disminución de la actividad de la lipasa hepática, lo que aumenta Col-HDL y mantiene niveles de IDL.

Los estrógenos solos, progestinas solas o el tratamiento combinado reducen las concentraciones Lp(a) en un 25-50%. Las progestinas, sobre todo las de acción androgénica, favorecen la resistencia a la insulina. Pero como se mencionó, la terapia combinada sólo atenúa el efecto benéfico de estrógenos.

La tibolona, progestina con acción adicional en los receptores de estrógenos, progesterona y andrógenos, administrada más de cuatro meses reduce los triglicéridos en 57%, de colesterol total, colesterol LDL y LP(a), sin embargo también reduce el colesterol HDL y apo AI. El Estudio LIFT mostró una tendencia de tibolona a aumentar los eventos cerebrovasculares en mujeres de edad avanzada. Hallazgo similar al obtenido con el tratamiento combinado en el WHI. No se conoce el efecto en mujeres de menor edad, que sí utilizan terapia de sustitución.<sup>41,42</sup>

El raloxifeno, modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM), de segunda generación tiene acción agonista estrogénica sobre el metabolismo de lípidos. En un estudio prospectivo reduce los niveles de colesterol LDL de 5 a 15%, dependiendo de la dosis. Su efecto aparece los primeros tres meses de tratamiento y persiste después de 24 meses. Sin cambios en el colesterol-HDL y triglicéridos. Aunque los niveles de colesterol HDL no se modificaron, se elevó la subfracción de colesterol HDL<sub>2</sub>. También se reducen los niveles de apo B y Lp(a).<sup>43</sup>

## EFFECTO DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN VARIABLES HEMATOLÓGICAS

En un estudio longitudinal se observó que en la postmenopausia se elevan las concentraciones de Tms ( $p < 0.008$  vs no menopáusicas), selectina-p, IAP ( $p < 0.05$ ), y la sustitución con estrógenos equinos conjugados a dosis de 0.625 mg durante seis semanas reduce Tms ( $p < 0.05$ ), Selectina-p, IAP y fVW ( $p = 0.002$ ).<sup>44,45</sup>

Los eventos aterotrombóticos tienen un patrón circadiano paralelo al patrón diurno de actividad fibrinolítica. Esto explica el mayor número de eventos coronarios en las primeras horas del día. Los estrógenos a dosis de sustitución en mujeres postmenopáusicas aumentan la capacidad fibrinolítica al reducir los niveles del IAP y el antígeno del activador del plasminógeno tisular. La reducción de IAP rebasa al 50% a las 8:00 horas, es decir, se reduce el pico matutino, y los niveles del antígeno del activador del plasminógeno se reducen en 19% y se mantienen bajos durante todo el día. Ambos efectos benéficos mejoran la trombólisis. La adición de progestinas no revierte el efecto benéfico.<sup>46</sup>

Aunque los estrógenos orales aumentan los niveles del factor VII, IX y X dependiente de dosis, los efectos se neutralizan con niveles bajos de fibrinógeno. La dosis usada en terapias de sustitución no aumenta el riesgo de un estado de hipercoagulabilidad. El estudio de Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (ARIC) encontró que el tratamiento estrogénico solo y combinado con progestina disminuye la concentración de fibrinógeno, antitrombina III y los estrógenos solos aumentan el factor VII. Las progestinas no revierten el efecto benéfico.

La tibolona aumenta la actividad fibrinolítica y reduce los niveles de IAP y el antígeno del activador del plasminógeno tisular. No se demuestran cambios en los niveles de fibrinógeno, dímero -d- de fibrina, factor VII y los fragmentos de protrombina.

## EFFECTO DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

Los esteroides sexuales modifican el metabolismo de la glucosa e insulina. El efecto sobre los carbohidratos depende si la tolerancia a la glucosa es o no normal, además de la vía de administración, dosis y adición de qué tipo y dosis de progestinas. En mujeres con tolerancia normal a la glucosa, los estrógenos por vía oral o parenteral inducen efectos favorables como aumentan el transporte y utilización muscular de glucosa, promueven el depósito de glucógeno, suprimen la gluconeogénesis y aumento de la secreción de insulina. Sin embargo, por vía oral tiene efectos adversos como la reducción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).<sup>47</sup>

La sustitución estrogénica no modifica la sensibilidad a la insulina evaluada con clamp euglicémico en mujeres con peso y tolerancia a los carbohidratos normales.<sup>48</sup> Según la Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas la prevalencia de diabetes mellitus es de 19.3% en sujetos de 55 a 59 años, pero en mujeres postmenopáusicas con obesidad central es de 23.5%.<sup>49</sup> No hay pruebas claras de que la menopausia induzca resistencia a la insulina, sin embargo algunos datos sugieren que en la postmenopausia aumentan los niveles de insulina y glucosa en ayuno. Se ha demostrado que en esta etapa hay inhibición tardía y menos efectiva de la producción hepática de glucosa y menor secreción de insulina. Las mujeres con antecedentes de macrosomías, diabetes gestacional o portadoras de ovarios poliquísticos tienen alto riesgo de mayor deterioro en la sensibilidad a la insulina durante el climaterio.

Los cambios metabólicos en la postmenopausia contribuyen al desarrollo del síndrome metabólico (SM), que aumenta su frecuencia y explica en parte, la aceleración de la enfermedad cardiovascular. Esta etapa aumenta 60% el riesgo de síndrome metabólico aún al ajustar variables de confusión como edad, índice de masa corporal, estado socioeconómico e inactividad física.<sup>50</sup> La obesidad es más frecuente en las mujeres y alcanza el nivel más alto entre 45 y 65 años. Dos de tres mujeres en esta etapa son obesas y por tanto con alta probabilidad de SM. Las mujeres al envejecer ganan peso a una tasa de 0.55 kg/año, ganan grasa corporal 0.41 kg/año y pierden tejido magro a razón de 0.11 kg/año. No hay cambios del metabolismo basal con la edad antes de los 48 años, pero a partir de en-

tonces disminuye 4 a 5% por década.<sup>51</sup> Las mujeres que hacen actividad física regular ganan más masa muscular y menos grasa. La reducción de producción de estrógenos se acompaña de aumento de grasa corporal intraabdominal sobre todo los primeros dos años. Las usuarias de terapia hormonal tienen comparativamente, mayor masa muscular y distribución de tejido adiposo en la región femoroglútea. En la perimenopausia hay más ganancia de peso de distribución central, atribuida a aumento de cortisol por hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y aumento en la relación cortisol-DHEA por la adrenopausia.<sup>52,53</sup> Contra la creencia de las mujeres ("el tratamiento de reemplazo hormonal me engordará!!...") el estudio prospectivo PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial) mostró que las mujeres con placebo tuvieron un ligero aumento de peso (0.81 kg) en comparación con quienes recibieron reemplazo (0.02 kg). Las mujeres con exceso de grasa intraabdominal tienen mayor mortalidad cardiovascular y más anomalías metabólicas. La terapia hormonal favorece la redistribución de grasa de tipo premenopáusico.<sup>54</sup>

No se pueden atribuir todas estas anomalías sólo a la privación hormonal, sino también a la carga genética y al proceso de envejecimiento *per se*, así como a los hábitos dañinos como la inactividad física y el consumo excesivo de calorías y grasas saturadas. Es posible concluir que en la postmenopausia es obligatorio evaluar el estado metabólico de la mujer y detectar los factores de riesgo que favorecen la tan temida enfermedad cardiovascular.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Durante la menopausia el cambio hormonal más importante es la disminución de estrógenos que sin embargo es menos severa en las mujeres obesas, debido a la producción extraglandular de estrógenos. Este elemento debe ser tomado en cuenta en la decisión de prescribir reemplazo hormonal.
2. Considerando lo anterior, la elevación de FSH en la postmenopausia puede ser menos pronunciada en las mujeres obesas.
3. La naturaleza de la adrenopausia y la utilidad de la administración de dehidroepiandrosterona en la mujer madura son temas controvertidos, sobre los cuales no hay evidencias suficientes para hacer una recomendación consensuada.
4. La instalación de la somatopausia ocurre en distintas edades, pero el uso de hormona de crecimiento recombinante sólo se recomienda en personas que están en etapa de recuperación de un estado catabólico por otra patología.

5. En el transcurso de la postmenopausia aumentan colesterol total, colesterol-LDL y los triglicéridos, y otros cambios de características aterogénicas, pero sin cambios apreciables en el colesterol-HDL.
6. Los cambios de los lípidos en la postmenopausia pueden ser revertidos en cierta medida por estrógenos y progestinas, pero los cambios dependen de dosis, vía de administración y esquema de tratamiento.
7. El tratamiento con reemplazo hormonal produce diversos cambios en los factores de coagulación y la fibrinólisis, pero a las dosis usuales no aumentan el riesgo de hipercoagulabilidad.
8. Durante la postmenopausia aumenta la frecuencia de la obesidad central y aumenta la frecuencia de la resistencia a la insulina. Algunos de estos cambios revierten parcialmente con el reemplazo hormonal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Wise PM, Smith MJ, Dubal DB. Neuroendocrine influences and repercussions of the menopause. *Endoc Rev* 1999; 20: 243-8.
2. Velasco E, Malacara JM, Cervantes F, Díaz de León J, Dávalos G, Castillo J. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: Correlation with diverse factors. *Fertil Steril* 1990; 53: 56-60.
3. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal Transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endoc Metab* 1995; 80: 3537-45.
4. Labrie F, Luu-The V, Labrie C. Endocrine and Intracrine Sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endoc Rev* 2003; 24: 152-182.
5. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 245-255.
6. van Zonneveld P, Scheffer GJ. Hormones and reproductive ageing. *Maturitas* 2001; 38: 83-94.
7. Morato HL. Cambios endocrinos en la perimenopausia y la postmenopausia. En: S. Carranza-Lira: Atención Integral del Climaterio. Ed. Masson-Doyma, México, 2002: 25-37.
8. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol* 1981; 14: 245-255.
9. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 116-24.
10. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate JH, exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-6.
11. Huerta R, Malacara JM, Fajardo ME, Nava LE, Bocanegra A, Sánchez J. High frequency FSH and LH pulses in obese menopausal women. *Endocrine* 1997; 7: 281-286.
12. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during the menstrual cycle of older women. *J Clin Endoc Metab* 1976; 42: 629-36.
13. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL. 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 Endoc Metab* 1999; 84: 4025-30.
14. Prior JC. Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998; 19: 397-428.
15. Santoro N, Brown JR, Adel T. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1495-501.
16. Bancroft J, Cawood EH. Androgens and the menopause: a study of 40-60 year old women. *Clin Endoc (Oxf)* 1996; 45: 577-87.
17. Arlt W, Justl HG, Callies F. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: Pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1928-1934.
18. Labrie F, Luu-The V, Labrie C. Endocrine and Intracrine Sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. *Endocr Rev* 2003; 24: 152-182.
19. Arlt W. Androgen Therapy in women. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 1-11.
20. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013-1020.
21. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endoc Metab* 2003; 88: 3190-3195.
22. Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-S protect Hypocampal neurons against excitatory amino-acid induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 85: 1842-1867.
23. Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men. A randomized study Controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2243-2248.
24. Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 361-376.
25. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G. Female androgen insufficiency: The Princeton Consensus Statement on definition, classification and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77: 660-665.
26. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14: 20-29.
27. Judd HL, Lucas WE, Judd GE. Endocrine function of the postmenopausal ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020-1024.
28. Urban RJ. Neuroendocrinology of aging in the male and female. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 921-31.
29. Katznelson L, Riskind PN, Saxe VC. Prolactin pulsatile characteristics in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 761-764.
30. Valles V. Factores de Riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. Encuesta Nacional de Enfermedades

- des Crónicas. *Rev Inst Nal Nutr Salvador Zubirán* 1994; 5: 20.
31. Lozano-Ascencio R, Escamilla JA, Escobedo de la Peña J, López-Cervantes M. Tendencia de la mortalidad por cardiopatía isquémica en México, de 1950 a 1985. *Salud Pública Mex* 1990; 32: 406.
  40. Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-2411.
  32. Lerman GI, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome Metabólico en México. *Rev Endoc Nutr* 2004; 12: 109-122.
  33. Posadas RC, Yamamoto KL, Tapia CR. *Epidemiología de las dislipidemias en México*. En: C. Posadas R: Dislipidemias y Aterosclerosis, Edit. Interamericana, 1995: 117.
  34. Valles V. Factores de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Rev Inst Nal Nutr Salvador Zubirán* 1994; 5: 20.
  35. Morato HL, Lerman GI. *Dislipidemias en el climaterio femenino y en ancianos*. En: C. Posadas R. Dislipidemias y Aterosclerosis. Ed. Interamericana, 1995: 159-170.
  36. Morato HL. *Dislipidemias*. Alteraciones de la coagulación. En: JM Septián G. Climaterio: Estudio, diagnóstico y tratamiento. Edit. Intersistemas México, pp.: 106-112.
  37. Posadas CR, Brito ZO. *Alteraciones metabólicas en el climaterio*. En: S. Carranza-Lira: Atención Integral del Climaterio, Ed. Masson Doyma México, 2002: 101-115.
  38. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endoc Metab* 1991; 73: 925-31.
  39. La Rosa JC. Metabolic effects of estrogens and progestins. *Fert Ster* 1994; 62 (suppl 2): S140.
  40. 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: 199-204.
  41. Mosca L. Estrógenos y aterosclerosis. *Aterosclerosis* 1999; 2(1).
  42. Grobbee DE. LIFT study to continue as planned. *BMJ* 2005; 331: 843.
  43. Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on NO concentrations, endothelin 1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscl Throm Vasc Biol* 2001; 21: 1512-5.
  44. Lip GYH, Blann AD, Jones AF. Effects of HRT on hemostatic factors, lipid factors and endothelial function in women undergoing surgical menopause. *Am H J* 1997; 134: 764.
  45. Tonstad S, Ose L, Gorberts C. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolemia among postmenopausal women. *J Int Med* 1995; 238: 39.
  46. Kats RJ, Hsia J, Walker P. Effects of hormonal replacement therapy on the circadian pattern of atherotrombotic risk factors. *Am J Cardiol* 1996; 78: 876.
  47. Hernández JS, Rodríguez CS, Pérez E. *Tratamiento de las alteraciones metabólicas durante el climaterio*. En: S. Carranza-Lira: Atención Integral del Climaterio. Ed. Masson-Doyma, México, 2002: 223-247.
  48. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brele FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism; a review of their main aspects. *Maturitas* 1995; 21: 171-178.
  49. Hernández-Ono A, Monter-Carreola G, Zamora González J. Association of visceral fat with coronary risk factors in a population-based sample of postmenopausal women. *Int J Obes* 2002; 26: 33-9.
  50. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35: 76-81.
  51. Arriero PJ, Goran MI, Poehlman ET. Resting metabolic rate is lower in females compared to males. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2514-2520.
  52. Guo SS, Zeller C, Cameron CW. Aging, body composition and lifestyle: The Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405-411.
  53. Crawford SL, Casey VA, Avis NE. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7: 96-104.
  54. Crawford SL, Casey VA, Avis NE. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7: 96-104.