

Alteraciones metabólicas asociadas a la menopausia

Dra. Liliana Fung,¹ Dra. Lilia Uzcátegui.²

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Caracas. Caracas-Venezuela. ²Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

CONTENIDO:

1. Cambios metabólicos y menopausia
2. Obesidad
3. Menopausia y diabetes
4. Terapia hormonal en la menopausia (THM) y lípidos
5. THM y otras endocrinopatías
6. Conclusiones

1. Cambios metabólicos y menopausia

1.1 Composición corporal

En relación a la composición corporal, en las mujeres es difícil separar los efectos celulares del proceso de envejecimiento normal (envejecimiento cronológico) de los de la menopausia (envejecimiento ovárico).

Estudios transversales y longitudinales (1-3) han demostrado que la transición premenopáusica a la posmenopáusica se asocia con un aumento en la circunferencia de la cintura, así como de la relación cintura-cadera, lo que sugiere que la menopausia aumenta la adiposidad abdominal independientemente del envejecimiento cronológico y la grasa corporal total. El porcentaje de masa grasa, la masa grasa troncal y la grasa visceral también aumentan en las mujeres no obesas a lo largo de la transición menopáusica (4). La redistribución de la grasa al abdomen resulta en una transición del patrón ginecoide a uno androide (5).

Además de los cambios en la distribución de grasa y masa grasa, la menopausia también se asocia con una disminución de la masa magra (6). El tejido muscular esquelético es un contribuyente importante de la sensibilidad a la insulina (7). Tanto el aumento de la grasa visceral como la disminución de la masa magra contribuyen a deteriorar la sensibilidad a la insulina. Por tanto, estos cambios en la composición corporal se asocian con resistencia a la insulina (RI) y son factores de riesgo que predisponen a las mujeres posmenopáusicas a desarrollar síndrome metabólico (SM) y diabetes

mellitus (DM) tipo 2, independientemente de la deficiencia estrogénica.

1.2 Efectos en el metabolismo de la glucosa e insulina

El efecto exacto de la menopausia sobre la homeostasis de la glucosa, independientemente del envejecimiento cronológico, ha sido revisado exhaustivamente y sigue siendo controversial (3, 8, 9). Algunos estudios han sugerido que las alteraciones de la glucosa que se observan alrededor de la menopausia se relacionan más con la edad cronológica que con el envejecimiento ovárico en sí. Sin embargo, otros autores han reportado que la deficiencia estrogénica tiene un rol fundamental, planteando que los estrógenos actúan directamente sobre receptores estrogénicos en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo para mejorar la sensibilidad a la insulina. También se ha sugerido que el impacto de la menopausia puede estar relacionado con cambios en el metabolismo de la insulina, posiblemente, cambios en la depuración de insulina en el hígado.

Por otra parte, los estudios sobre el efecto de la menopausia en la secreción de insulina son escasos. Walton y col. (10) sugieren que la menopausia altera la secreción pancreática de insulina. En mujeres posmenopáusicas, la disminución de la acción del E2 (estradiol) a través del RE (receptor estrogénico) α y RE β afecta la sobrevida y secreción de células β de los islotes pancreáticos, respectivamente. Sin embargo, en la menopausia, la disminución de la acción del E2 principalmente a través de RE α parece importante en la predisposición de las células β a las lesiones metabólicas que se ven agravadas por el envejecimiento y la menopausia (11-13).

Dada la importancia de la función de las células β pancreáticas en la regulación del metabolismo de la glucosa, incluso en el contexto de RI, es necesario seguir trabajando para aclarar el impacto de la menopausia en la función de los islotes. Los cambios en el aclaramiento y el metabolismo de la insulina hacen que esta evaluación sea particularmente difícil de interpretar (14).

1.3 Efectos en los lípidos

El mecanismo detrás de los cambios en el metabolismo de los lípidos durante la menopausia no está claro.

Durante la transición perimenopáusica, hay alteraciones en el metabolismo de los lípidos hacia un perfil más aterogénico con aumento del colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) y triglicéridos (TG) y disminución del colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad). Es bien conocido que la menopausia se acompaña de modificación en el riesgo cardiovascular. Durante la etapa reproductiva, la enfermedad coronaria tiene una incidencia menor en el sexo femenino, pero esta diferencia entre el hombre y la mujer disminuye y prácticamente desaparece en la etapa senil. La disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular se encuentra explicada en parte por los efectos hormonales de los estrógenos, sobre los lípidos (15). El estradiol estimula el catabolismo de las LDL, por aumento de la síntesis del receptor de las apolipoproteína B y E. Las HDL, particularmente HDL2 (anti-aterogénica), se incrementan por aumento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A-I y por disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los cambios menopáusicos en el metabolismo del HDL son más complejos que lo que muestra el HDL total, tienen partículas de HDL más grandes, encontrando bajos niveles de HDL2 y altos niveles de HDL3 (15-17).

Estudios transversales y longitudinales han demostrado aumento de 6 % - 25 % del colesterol total (CT), 11 % - 20 % del colesterol LDL (LDL-C), 9 % - 11 % de TG y 25 % - 50 % de lipoproteína(a) después de la menopausia, sin cambios importantes en el colesterol HDL (HDL-C), aunque algunos reportan disminución de 9 % en pacientes después de ooforectomía bilateral. Se describen cambios cualitativos de las fracciones lipoproteicas, como el enriquecimiento de las lipoproteínas con ácido oleico y TG, cambios que modifican el tamaño, grado de flotación, fluidez y movilidad de las partículas, haciéndolas aterogénicas (16, 17). La falta de estrógenos, se ha asociado con modificación de las LDL-C, haciéndolas más pequeñas, densas y susceptibles a la oxidación. Sin embargo, solo 14 % de las mujeres posmenopáusicas viran a un patrón β lipoproteico, cambiando la composición del LDL-C hasta en un 30 % - 49 % en mujeres posmenopáusicas, lo que se asocia a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (17,18). El aumento de los TG en la menopausia, se correlaciona con el aumento de la grasa abdominal y RI; siendo la hipertrigliceridemia (un factor no considerado en el *Score* de Framingham)

un factor de riesgo cardiovascular independiente en la mujer (15-19).

La declinación del estradiol que sigue a la menopausia, hace vulnerable a la vasculatura, para factores de riesgo de ECV, tales como las dislipidemias (17, 18, 20-22). En el estudio de salud de la mujer (*The Healthy Women Study*), el CT and LDL-C aumentaron mientras el HDL y HDL2 colesterol disminuyeron entre mujeres con un año de cese menstrual, comparadas con mujeres premenopáusicas, apareadas por edad. Interesantemente los estudios: Aterosclerosis de los Angeles y el SWAN *Heart Women*, demostraron que el efecto anti-ateroesclerótico de la HDL disminuyó en mujeres en edades alrededor de la menopausia (15,19, 21-23) y fue sugestivo de la posible relación de los cambios en el perfil de la subclase de las lipoproteínas observada durante la transición de la menopausia (16, 20, 23). Este cambio tiene un claro impacto negativo en el sistema cardiovascular.

2. Obesidad

La prevalencia de la obesidad ha aumentado a tasas alarmantes, convirtiéndose en un grave problema de salud pública mundial.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) (24), han creado un modelo de atención crónica, un marco de diagnóstico avanzado, pautas de atención y algoritmos de la práctica clínica para la asistencia racional de la obesidad. Este esfuerzo coordinado no se basa únicamente en el índice de masa corporal (IMC) como en los modelos anteriores, sino que también enfatiza un enfoque centrado en las complicaciones, que determina principalmente las decisiones terapéuticas y los resultados deseados. La enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD) es un nuevo término diagnóstico propuesto por AAEC/ACE para la obesidad que identifica explícitamente una enfermedad crónica, alude a una base fisiopatológica precisa, y evita los estigmas y la confusión relacionados con el uso diferencial y los múltiples significados del término obesidad. Este nuevo modelo de diagnóstico representa un paso muy importante para la unificación en la evaluación y tratamiento de la misma.

La prevalencia de la obesidad es mayor en la posmenopausia comparada con la premenopausia, y debe ser vista como una de las perturbaciones más importantes asociadas con la menopausia, ya que no solo es un problema médico sino también social y económico. La prevalencia de obesidad en los Estados Unidos entre las mujeres de 40 - 65 años se calcula en 65 %, y entre mujeres mayores de 65 años en casi 74 % (25).

La obesidad en la mujer menopáusica se ha relacionado con un incremento en el riesgo de SM, DM tipo 2, dislipidemia, hipertensión arterial y ECV, así como también aumento del riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio. Por otra parte, el exceso de peso es un factor de riesgo importante para trastornos de ansiedad, baja autoestima, depresión y disfunción sexual (26, 27). Se ha evidenciado que la obesidad también es un factor de riesgo independiente para síntomas menopáusicos más severos (28, 29, 30).

Los mecanismos del aumento de peso corporal durante la menopausia (usualmente obesidad abdominal) todavía no están completamente evidenciados. Algunos investigadores argumentan que la deficiencia estrogénica puede ser un importante factor desencadenante de la obesidad (31). Sin embargo, un aumento absoluto del peso en la mitad de la vida no es atribuible a la menopausia (32).

Los principales factores sugeridos incluyen: 1. Factores genéticos y epigenéticos 2. Factores relacionados con el envejecimiento cronológico 3. Factores hormonales: hipoestrogenemia, hiperandrogenemia, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) 4. Factores exógenos: inadecuados hábitos alimentarios, sedentarismo, fármacos, alteraciones del sueño, así como múltiples enfermedades (33).

Hay mucha evidencia de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) reduce la obesidad, disminuye la masa grasa abdominal con beneficios en el metabolismo de la glucosa y lípidos, conllevando a reducción del riesgo cardiovascular (34, 35). Actualmente, se están realizando dos estudios piloto para evaluar el efecto de un complejo de estrógeno selectivo según el tejido (Estrógenos conjugados/Bazedoxifeno) en la función metabólica con respecto a la homeostasis de la glucosa y

la sensibilidad a la insulina en mujeres posmenopáusicas obesas (36, 37).

Las recomendaciones de las sociedades científicas con respecto al estilo de vida en la menopausia enfatizan la importancia de combinar la dieta con el ejercicio. Debe también considerarse el uso de farmacoterapia o cirugía bariátrica en pacientes con indicación.

3. Menopausia y diabetes mellitus

3.1 Menopausia y riesgo de DM tipo 2

Las enfermedades crónicas del envejecimiento a menudo se presentan durante la mediana edad, a veces simultáneamente con la menopausia. La DM tipo 2, una enfermedad cada vez más prevalente, y la menopausia, una experiencia universal para las mujeres que viven lo suficiente, se relacionan en esta intersección fisiológica desafiando nuestra comprensión de cada condición y la influencia potencial de uno sobre el otro (38).

Una explicación propuesta para el aumento del riesgo de DM tipo 2 en mujeres de mediana edad es que representa la combinación de androgenicidad, adiposidad, RI, trastornos del sueño y depresión, factores que contribuyen independientemente a la DM (8). La evidencia argumenta a favor de que la deficiencia de E2 en la menopausia se asocia con aumento del riesgo de DM tipo 2. El estilo de vida (actividad física, alimentación), hipertensión arterial, dislipidemia, entre otros, son factores que también influyen en el riesgo.

Un estudio prospectivo reciente de 124 379 mujeres posmenopáusicas de 50-79 años de edad del estudio WHI (*Women's Health Initiative*) (39), concluyó que la exposición acumulativa de estrógenos (la diferencia entre la edad de la menarquia y el final del periodo menstrual) influye en el riesgo de DM tipo 2. El EPIC-InterAct (40), concluyó que la menopausia temprana se asocia con 32% más riesgo de DM tipo 2 en comparación con la menopausia que ocurre entre los 50 y 54 años. Otros autores han encontrado resultados similares (41). En adición, estudios en mujeres con menopausia postquirúrgica, también reportan un incremento del riesgo de DM tipo 2 (42,43).

Por tanto, la duración de la vida reproductiva ha surgido como una posible variable unificadora en la relación propuesta entre la menopausia precoz y el riesgo de diabetes. La menopausia prematura (edad <40 años) (41, 43) o temprana (edad <45 años) (39, 44, 45) se ha asociado con un mayor riesgo de DM tipo 2, mientras que la menopausia natural a la edad prevista de 50 años no parece conferir un mayor riesgo de diabetes en la mayoría, pero no en todas las poblaciones estudiadas. Por tanto, una mayor vigilancia (despistaje y detección de DM), está justificada en mujeres con menopausia natural o quirúrgica prematura o temprana.

3.2 Menopausia en mujeres con DM

Algunos estudios de cohorte sugieren que las mujeres con DM tipo 1 experimentan la menopausia a una edad más temprana (46 - 48). Sin embargo, otros estudios no han encontrado este hallazgo (49 - 51). En cuanto a la DM tipo 2, sus efectos sobre la edad de la menopausia son controversiales, se desconoce si estas diferencias reflejan las características de la población o la metodología del estudio.

3.3 Efectos de la THM en la homeostasis de la glucosa

A. Mujeres sin diabetes mellitus

Grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han sugerido que la THM reduce la incidencia de DM tipo 2 (52 - 56). Sorprendentemente, los mecanismos y las implicaciones clínicas de estos hallazgos aún son motivo de controversias. Es importante señalar que los estudios disponibles no se han diseñado para abordar el efecto de la THM en la prevención de la diabetes como un objetivo principal, por lo tanto, los datos existentes no son óptimos para evaluar adecuadamente el efecto de la THM en la prevención de la DM tipo 2. Por otra parte, las discrepancias en los estudios también surgen de las diferencias en los métodos utilizados para evaluar el mecanismo de las acciones antidiabéticas de la THM.

Mecanismos anti-diabéticos de la THM

La mayoría de los estudios sugieren que la THM disminuye la deposición de grasa abdominal (1), sin embargo, en otros ensayos la prevención de diabetes en mujeres con THM fue independiente de la reducción del

IMC y la circunferencia abdominal (55). La THM puede reducir la incidencia de diabetes al evitar el aumento en los valores de glucosa e insulina en ayunas, a través de la disminución de la producción hepática de glucosa (PHG).

Debe enfatizarse que la administración oral o transdérmica de estrógenos conjugados (EC) o E2 no imita la secreción ovárica cíclica de E2. Por lo tanto, el efecto antidiabético de la THM puede involucrar mecanismos que son similares o diferentes a los del E2 endógeno y no necesariamente reflejan los defectos observados durante la menopausia. Se necesitan nuevos estudios para evaluar los mecanismos de acción de la THM dependientes e independientes de insulina. Este beneficio anti-diabético se revierte cuando se suspende la TH.

Guías para el uso de THM y la prevención de DM

Debido al complejo equilibrio de riesgos y beneficios de la THM, y que su efecto en la prevención de la diabetes no se examinó como resultado primario en los ECA, la THM en la actualidad no es apropiada ni está aprobada por la FDA (*Food and Drugs Administration*).

Se debe insistir en el despistaje y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo de la glucosa en mujeres con factores de riesgo. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (58) para la prevención de DM tipo 2 incluyen modificación del estilo de vida, evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular, educación y seguimiento estricto. El tratamiento con metformina para la prevención de DM tipo 2 se debe considerar en pacientes con prediabetes, especialmente con IMC ≥ 35 kg/m², < 60 años, mujeres con DM gestacional previa y/o aumento de HbA1c a pesar de la intervención en el estilo de vida.

B. Mujeres con diabetes mellitus

La evidencia es consistente con un efecto beneficioso de la THM sobre el control glucémico en mujeres diabéticas. Un metaanálisis de ECA realizados entre 1966 y 2004 concluyó que, en las mujeres con diabetes, la TH oral es más eficaz que la transdérmica en reducir la RI y la glucosa en ayunas (56). Un segundo

metaanálisis de estudios publicados entre 1997 y 2011 llegó a conclusiones similares: la THM combinada se asoció con niveles más bajos de glucosa en ayunas y HbA1c (59).

Comparación de terapia estrogénica (TE) oral vs transdérmica y efectos del progestágeno en el metabolismo de la glucosa e insulina:

Se dispone de datos limitados para evaluar los efectos de las diferentes preparaciones de estrógenos y progestágenos y las vías de administración en mujeres con DM. Sin embargo, tanto la TE oral como la transdérmica pueden reducir la glucosa plasmática y mejorar la sensibilidad a la insulina.

La TE transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, lo cual permite una administración más fisiológica de la hormona en la circulación, sin los efectos secundarios de la TE oral en la síntesis hepática de triglicéridos, factores de coagulación y marcadores inflamatorios (60).

Por su metabolismo hepático, la TE oral promueve una mayor reducción en la proporción de colesterol LDL. Además, tiene un mayor efecto reductor de la RI que la TE transdérmica. La reducción más significativa de la glucosa plasmática por la TE oral probablemente se deba a una mejor supresión de la PHG (5, 56).

Hay poca literatura sobre el impacto de la THM en el control glucémico de pacientes con DM tipo 1. Incluso la literatura es conflictiva porque algunos estudios incluyen pacientes con DM tipo 1 y diabéticas tipo 2. Por otra parte, ningún estudio ha abordado las complicaciones micro o macrovasculares de la DM (61).

En muchos de los ECA los beneficios de los estrógenos fueron atenuados con la adición del progestágeno (56, 62). El acetato de medroxiprogesterona (AMP) y el levonorgestrel se asocian con atenuación del efecto beneficioso del estrógeno sobre la homeostasis de la glucosa, mientras que la progesterona micronizada, acetato de noretisterona y la didrogesterona tienen más probabilidades de ser neutrales (63 - 65). Con la mayoría de los progestágenos, la reversión del efecto

beneficioso del E2 o EC depende de la dosis.

Guías para el uso de THM en mujeres con DM

El asesoramiento de las mujeres con diabetes en relación con el uso de TH para los síntomas de la menopausia es un desafío debido a la escasez de pruebas que apoyan su seguridad. Recomendaciones para estrategias preventivas de salud cardiovascular, prevención de osteoporosis, despistaje y detección de cáncer, son de gran importancia en las mujeres con DM.

La decisión sobre la prescripción de THM es independiente del tipo de DM, sin embargo, una revisión de Cochrane en el 2013 (66), concluyó que hay falta de evidencia sobre la cual hacer una recomendación en pacientes con DM tipo 1.

En mujeres con DM, el uso de THM debe ser individualizado, teniendo en cuenta la edad, factores metabólicos y riesgo cardiovascular (la DM tipo 2 es considerada un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer) (61). Si se selecciona THM, se prefiere TE transdérmica debido a menor riesgo cardiovascular. En cuanto al progestágeno, se recomienda el uso de progesterona micronizada u otras progestinas metabólicamente neutras.

C. Perspectivas para el uso de THM

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (67) ha establecido un algoritmo para el abordaje de la menopausia que integra el puntaje de predicción de riesgo de ECV ateroesclerótica del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (68).

Dada la evidencia disponible, la perspectiva con respecto a THM y DM tipo 2 es la siguiente (14):

- Mujeres sin diabetes:

A.-En mujeres jóvenes (50 a 59 años y dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia), con histerectomía, la TE puede ser beneficiosa para la prevención de enfermedad coronaria y también puede reducir la incidencia de DM tipo 2.

B.-En mujeres jóvenes sin histerectomía, la THM estrógenos + progestágeno tiene efectos coronarios neutros o beneficiosos (1, 54). Se puede usar TE vía oral o transdérmica si el riesgo a 10 años de ECV ateroesclerótica es bajo (5 %), pero se prefiere TE transdérmica si el riesgo es moderado (5 % a 10 %), o en obesas, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos (ETV) (57).

- Mujeres con diabetes: en mujeres jóvenes con DM tipo 2, la THM mejora el control glucémico, y la TE oral proporciona mayor beneficio en la sensibilidad a la insulina que el E2 transdérmico en dosis equivalentes (56).

A.-En mujeres diabéticas con peso normal, se debe usar TE oral solo si el riesgo de ECV ateroesclerótica a 10 años es bajo (57).

B.-En mujeres con diabetes y un riesgo moderado de ECV ateroesclerótica, y/o en mujeres diabéticas obesas, se prefiere el E2 transdérmico, junto con un progestágeno que sea neutral en el perfil de coagulación y sensibilidad a la insulina.

Finalmente, en mujeres mayores (≥ 60 años o más de 10 años después del inicio de la menopausia), la THM solo debe iniciarse de forma individual y después de una cuidadosa consideración de otros factores de riesgo.

4. Terapia hormonal en la menopausia (THM) y lípidos

El nivel de CT en mujeres posmenopáusicas tiene un pico entre los 55 a 65 años de edad, cerca de una década más tarde, que en el hombre (23). En general, la THM reduce los niveles de LDL-C y lipoproteína(a) con incremento del HDL-C y TG. El incremento en esta última fracción es más pronunciado con la monoterapia con estrógenos y puede estar asociado con el enriquecimiento de las partículas de LDL-C con TG y con cambios adversos en su forma y mayor aterogenicidad (15). La terapia con progestinas tiende a atenuar la elevación de los TG, pero también aminora el incremento en HDL-C inducido por la suplementación con estrógenos. Por otro lado, los

polimorfismos del RE están íntimamente unidos a la magnitud de la respuesta del HDL-C a la THM. Si bien los efectos sobre las lipoproteínas podrían atenuarse con formulaciones de dosis baja, los cambios en el perfil lipídico con la THM no se traducen en ningún efecto benéfico, en los desenlaces cardiovasculares, como ha sido demostrado en los estudios controlados con placebo tanto en prevención primaria como secundaria (23).

Los estrógenos tienen mejores efectos sobre los vasos de mujeres jóvenes (50 - 59 años) que sobre los vasos de mujeres mayores, entendiéndose la importancia del inicio temprano de la TH. Los efectos beneficiosos vasculares de los estrógenos, solo se manifiestan cuando el endotelio vascular está indemne, la respuesta difiere dependiendo de la edad, tiempo desde la menopausia y estado de la arteria; pero cuando ya existe daño endotelial, los estrógenos pueden favorecer la inestabilidad de las placas, ateroscleróticas y mostrar efectos protrombóticos (15, 21, 69 - 73). 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. El aumento del riesgo de ECV ocurre principalmente en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal muchos años después del cese menstrual. No se registraron incrementos del riesgo, entre mujeres de 50 - 59 años o con menos de 10 años de menopausia, sino un efecto cardioprotector (RR: 0,56; (IC 95 %: 0,30 - 1,03); es la llamada ventana terapéutica de la TH.

Todos los principales ensayos de THM que usan EEC, incluido HERS, PEPI y WHI confirmaron que THM producía reducción del LDL-C, aumento del HDL-C, y un aumento de los TG en relación con el placebo (23, 71, 74). Así mismo, en el estudio HERS (EEC 0,625 mg /AMP 2,5 mg), al comparar el grupo de hormonas con placebo, el promedio de LDL-C disminuyó en 11 %, el promedio de HDL-C aumentó en 6 % y los niveles medios de TG aumentaron en 7 % (74). El estudio PEPI (EEC 0,625 mg ± AMP 2,5 mg o progesterona micronizada 200 mg) mostró que todos los tratamientos hormonales, mejoraron los lípidos en comparación con placebo (71). En el WHI (EEC 0,625 mg/AMP 2,5 mg), un subgrupo del estudio (8,6 % de los participantes) mostraron una reducción en LDL en 12,7 %, un aumento de HDL-C en 7,3 % y un aumento de TG en 6,9 % con THM, en relación con el placebo (23). En un subestudio

metabólico de 1 año del estudio HOPE de mujeres, con todos los regímenes hormonales (0,625 mg EEC; 0,625 mg EEC/2,5 mg AMP; 0,45 mg EEC; 0,45 mg de EEC/2,5 mg AMP; 0,45 mg EC/1,5 mg de AMP; 0,3 mg EEC; 0,3 mg EEC/1,5 mg AMP), el HDL-C aumentó en 5 % a 18 % en diferentes grupos de THM, y disminuyó el LDL-C 1,8 % - 10,9 % (16, 54).

Finalmente, en un metaanálisis de 107 ECA, con THM, el aumento general de HDL-C fue de 5,1 %, mientras que LDL-C disminuyó en 11 % comparado con placebo o sin tratamiento (75). En un análisis de subgrupos, estos efectos fueron más pronunciados con los agentes orales en comparación con E2 transdérmico y dependían de la dosis. En general, los agentes orales aumentaron los niveles de TG 6,0 %, mientras que E2 transdérmico no tuvo ningún efecto sobre TG.

4.1 Abordaje de las dislipidemias en la menopausia

Varios estudios han evaluado el impacto de la terapia hipolipemiente en prevención primaria y secundaria de ECV, pero pocos han incluido mujeres, usualmente en número reducido y los resultados no han sido reportados separadamente por sexo (19). El metaanálisis más reciente del CTT (*The Cholesterol Treatment Trialists*) indica que el beneficio, en general, es similar entre hombres y mujeres (76). En prevención primaria (23, 74, 76, 77), la evidencia del efecto protector de la terapia hipolipemiente en pacientes con riesgo alto, sin ECV previa ha sido demostrada en hombres, pero tal evidencia es menos contundente en la mujer. Un metaanálisis, que incluyó un grupo importante de mujeres en el estudio JUPITER, reportó 12 % de reducción de riesgo relativo (RRR) de mortalidad total con uso de estatinas. En prevención secundaria, hay más datos disponibles que avalan el uso de la terapia hipolipemiente en mujeres (15, 73, 75, 76). El metaanálisis del CTT (76) indica el beneficio en hombres y mujeres, por tanto, en prevención secundaria, está formalmente indicado (de no haber contraindicación) la terapia con estatinas, con las mismas recomendaciones y metas terapéuticas que para los hombres (76 - 79). Datos adicionales del estudio TNT demuestran el beneficio de dosis altas de estatinas comparada con dosis baja, en RRR de eventos cardiovasculares (CV) mayores en hombres y mujeres con enfermedad arterial coronaria (EAC) estable (77). El rol de otras drogas reductoras de lípidos que no

sean estatinas en prevención primaria y secundaria de EAC en mujeres, permanece indeterminado, en particular, ácido nicotínico, ezetimiba y fibratos, solos o en combinación con estatinas (15, 76 - 79). No existe ninguna diferencia en términos generales con las recomendaciones del tratamiento de las dislipidemias en las mujeres en relación con los hombres, pero existen ciertas particularidades a tomar en cuenta: I) Tratamiento con estatinas para prevención primaria de EAC en mujeres con alto riesgo. II) Las estatinas están indicadas en prevención secundaria en mujeres con las mismas indicaciones y metas a las establecidas en hombres.

La Asociación Canadiense, recomienda en mujeres ≥ 50 años de edad o en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo adicionales (EAC, hábito tabáquico, diabetes e hipertensión arterial), se les realice un perfil lipídico completo cada 1 a 3 años. La evaluación del riesgo cardiovascular usando el *Score* de Framingham, en mujeres de 50 a 75 años, con historia familiar de EAC prematura (para mujeres < 65 años), el parámetro de la edad debería ser modificado, debido a que incrementa el riesgo de un evento en 1,7 veces (79).

Siendo las dislipidemias, un factor de riesgo CV, se sugiere que las mujeres posmenopáusicas sean tratadas de acuerdo a las normas actuales, reconociendo las limitaciones existentes en la inclusión de las mismas en muchos de los grandes estudios clínicos, tanto en prevención primaria, como secundaria; así como implementar medidas no farmacológicas y farmacológicas que permitan tratamientos más eficientes.

5. THM y otras endocrinopatías

5.1 Hiperprolactinemia, menopausia y THM

La prolactina (PRL) es principalmente sintetizada y secretada por las células lactotropas de la hipófisis. La secreción de PRL se regula por la acción inhibidora de dopamina (DA), aunque otros neurotransmisores y los esteroides sexuales pueden modificar la liberación de la misma.

El estrógeno y la dopamina son los principales reguladores opuestos de las funciones del lactotopo. La dopamina, a través del receptor D2 (D2R) en los lactotopos, inhibe la proliferación celular y la secreción de prolactina, los estrógenos estimulan la secreción de PRL por un efecto directo en la transcripción de su gen, de forma dependiente de dosis y tiempo, e inducen la proliferación de los lactotopos y un aumento de los receptores de hormona estimuladora de tirotrópina (TRH), así como la disminución de la actividad dopaminérgica (80).

Los niveles de PRL y su ritmo circadiano disminuyen durante la perimenopausia (80). Los datos disponibles sobre el efecto de la menopausia en los niveles de PRL son contradictorios, sin embargo, muchos de los estudios han mostrado que cuando las pacientes con hiperprolactinemia pasan a la menopausia, tienen un cambio significativo de normalización de los niveles de PRL (81, 82). En posmenopáusicas que reciben sustitución con estrógenos, se puede notar una elevación en los niveles de PRL hasta alcanzar cifras parecidas a las observadas en mujeres jóvenes (80, 83).

La hiperprolactinemia causada por adenomas hipofisarios productores de PRL (prolactinomas) se observa principalmente en mujeres entre 20 y 40 años de edad, y no en mujeres menopáusicas. En el estudio de Shimon y col. (83), se observó que las mujeres menopáusicas con adenomas hipofisarios, presentaban tumores con dimensiones más grandes y más invasivos, en oposición a los microadenomas diagnosticados en pacientes más jóvenes. En otras series que incluyeron pacientes con macroprolactinomas, durante la menopausia, uno de cada tres tumores que habían disminuido desaparecían espontáneamente. Estos resultados probablemente se deben al efecto de la menopausia (82). En un estudio retrospectivo se evaluó el papel del estrógeno en mujeres con antecedentes de hiperprolactinemia y se encontró que, en un grupo de pacientes no tratados, los niveles de PRL disminuyeron espontáneamente durante la menopausia (83).

Las pacientes menopáusicas con hiperprolactinemia, suelen cursar con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico o incluso RI (aun en delgadas) (84). Es importante recordar los efectos de la hiperprolactinemia

sobre la mineralización ósea y la proliferación de osteoblastos (85). Las fracturas, son más comunes en mujeres menopáusicas con alta concentración de PRL secundaria a la presencia de adenomas hipofisarios (86, 87). Se ha encontrado que el nivel elevado de PRL en mujeres menopáusicas está relacionado a la disminución del metabolismo óseo y la osteoartritis (87), por la acción directa de la PRL sobre los osteocitos, en la movilización del calcio independiente de la vitamina D y de la paratohormona (PTH), (82, 85, 87); de ahí la importancia de conocer la existencia de esta afección en este periodo de la vida para iniciar el tratamiento específico. La terapia con fármacos tipo agonistas dopaminérgicos, en el tratamiento de la hiperprolactinemia en la menopausia, ha demostrado mejorar la densidad mineral ósea (DMO) (87). El tratamiento de mujeres después de la menopausia es similar al tratamiento de las mujeres jóvenes: los agonistas de la DA son los medicamentos de primera línea en la terapia de hiperprolactinemia. La respuesta a estos medicamentos varía; aproximadamente 95 % de los pacientes tratados con dosis estándar alcanzan los niveles normales de PRL, con disminución del tamaño del tumor o su desaparición (83, 88).

La menopausia parece tener un efecto beneficioso en la historia natural de la hiperprolactinemia, debido a la disminución de los niveles de estrógenos que acompañan al cese de la menstruación, no obstante, el uso THM puede generar incremento de la prolactina y debe considerarse en pacientes con historia de hiperprolactinemia desde la etapa reproductiva. En pacientes con microprolactinomas, no hay contraindicación para el uso de THM, sin embargo, en pacientes con macroprolactinomas debe considerarse el riesgo/beneficio.

5.2. Enfermedad tiroidea y menopausia

La incidencia de la mayoría de las enfermedades de la tiroides: hipotiroidismo, bocio nodular y cáncer es más alta entre las mujeres posmenopáusicas y de edad avanzada (89). Sin embargo, los relativamente pocos estudios que evalúan la relación entre menopausia y función tiroidea no han permitido clarificar, si la menopausia tiene un efecto en la tiroides independientemente del proceso de la edad. Con la edad los cambios con respecto a la función y fisiología de la

tiroides incluyen: reducción en la captación de yodo por la tiroides, disminución de la síntesis de tiroxina libre (T4L) y de triyodotironina libre (T3L) y del catabolismo de T4L, mientras hay un incremento de triyodotironina reversa (T3r); permaneciendo normal el nivel de la hormona estimulante del tiroides (TSH), con tendencia ocasional a estar en límites superiores (90).

El estatus tiroideo no está influenciado significativamente por el climaterio, sin embargo, la menopausia puede modificar la expresión clínica de algunas enfermedades tiroideas, en particular las de origen autoinmune. Aunque la función tiroidea no está directamente involucrada en la patogénesis de las complicaciones de la menopausia, la aterosclerosis coronaria y la osteoporosis pueden ser agravadas en presencia de hipertiroidismo o hipotiroidismo (91 - 93).

Ambas, la menopausia y la enfermedad tiroidea pueden manifestarse de manera similar. Así, por ejemplo, las oleadas de calor, sudoración, taquicardias, insomnio, irritabilidad, o los cambios de humor, ocurren en el caso de hipertiroidismo, mientras que la ganancia de peso, constipación, atrofia de la piel, cabello frágil, pueden ser síntomas del hipotiroidismo (91-93). Con la edad, se incrementa la prevalencia de hipofunción subclínica tiroidea, particularmente en mujeres posmenopáusicas, teniendo una incidencia de enfermedad tiroidea de alrededor de 2,4 % y de enfermedad tiroidea subclínica de, aproximadamente, 23,2 %. Entre el grupo con enfermedad tiroidea subclínica, 73,8 % fueron hipotiroideas y 26,2 % hipertiroides.

Deficiencia de hormona tiroidea (Hipotiroidismo):

En el cuidado de las mujeres peri y posmenopáusicas, es importante reconocer las manifestaciones clínicas cambiantes de la enfermedad tiroidea con la edad. El hipotiroidismo está también asociado con una serie de alteraciones endocrinas (hiperprolactinemia, hipercolesterolemia, RI, entre otras) y cardiovasculares. En el hipotiroidismo clínico está indicada la terapia con L-tiroxina, en el hipotiroidismo subclínico su uso es controversial. En mujeres que son tratadas con L-tiroxina, se requiere una cuidadosa titulación de dosis y monitoreo con el fin de prevenir las consecuencias adversas por exceso o déficit de la misma (91, 93, 94).

Debido a su efecto hepático de primer paso, la terapia con estrógenos orales produce aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que conlleva a elevación de las concentraciones totales de T3 y T4 y disminución de sus fracciones libres, lo cual debe ser considerado en mujeres que toman TE. Sin embargo, la coexistencia de enfermedad tiroidea no debe afectar la decisión de iniciar TH y el tratamiento debe ser conducido acorde a los estándares aceptados.

Exceso de hormona tiroidea (Hipertiroidismo):

Conlleva a alteración del metabolismo óseo con incremento del riesgo de osteoporosis y de ECV en posmenopáusicas. Los síntomas de exceso de hormona tiroidea incluyen nerviosismo, dificultad para dormir, pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor, aumento del tránsito intestinal, entre otros (95). En pacientes con sospecha clínica se debe evaluar función tiroidea e indicar tratamiento adecuado para evitar las complicaciones asociadas. La THM es importante para controlar la pérdida de masa ósea en pacientes con hipertiroidismo (95).

Finalmente, es importante enfatizar que se requiere precaución al diagnosticar y tratar disfunción tiroidea en mujeres que reciben estrógenos orales o moduladores selectivos del receptor de estrógenos.

5.3 Síndrome de ovario poliquístico y menopausia

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), aun cuando es frecuente durante la etapa reproductiva, tiene una prevalencia desconocida durante el climaterio y la menopausia. Las consecuencias del SOP se extienden hasta la posmenopausia, puesto que las mujeres con este problema, tienen un riesgo aumentado de desarrollar ECV y SM. Los estudios disponibles sugieren que el hiperandrogenismo característico de las mujeres con SOP persiste después de la menopausia, mejorando la producción de andrógenos, evaluados por concentraciones de testosterona (T) (96). Los andrógenos suprarrenales en el SOP permanecen altos hasta la menopausia, en la posmenopausia existe menor información en mujeres con SOP (97), no obstante, se describe, mayor índice de andrógenos libres (IAL), pero menor FSH y SHBG que los controles. Schmidt y col.

(97), observaron que la edad de la menopausia, el peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-cadera, LH, prolactina, androstenediona, dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), testosterona total (TT), estradiol y estrona fueron similares en SOP y controles. Curiosamente, las mujeres con SOP presentaban hirsutismo con mayor frecuencia, pero tenía menos síntomas climatéricos que los controles (96 - 98).

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y factores inflamatorios persisten en la etapa de transición de la menopausia. La RI y la disfunción de células β preceden a la intolerancia a la glucosa (ITG) y a la DM tipo 2. Las mujeres con SOP tienen un riesgo incrementado de padecer SM, pre-DM y diabetes tipo 2, en particular las obesas y si tienen familiares en primer grado con DM tipo 2 (99, 100). Incluso, en pacientes con SOP y sin obesidad, se ha observado un riesgo incrementado de 10,3 % para padecer pre-DM y de 1,5 % para diabetes (97, 99). Lo observado en la RI podría explicar los efectos adversos para la salud, como la DM y la HTA. La prevalencia de ITG y/o de DM-2 en mujeres con SOP se estima alrededor de 40 % (100).

Las mujeres con SOP, también muestran, mayor nivel de proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad, andrógenos e IAL (índice de andrógenos libres) que los controles (97, 100). La disfunción endotelial es el paso fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis. Los datos al respecto en SOP evidencian propensión a la ECV en estas mujeres con evidencia de disfunción endotelial, incluso desde edades tempranas, con hallazgos de elevación de la proteína C reactiva (PCR) y RI (84). En una serie controlada con 23 pacientes obesas y 20 no obesas, la endotelina-1 se consiguió elevada con respecto a los controles (101) y, en otra evaluación prospectiva de 50 pacientes, se consiguió disminución de adiponectina, menor dilatación arterial mediada por flujo y aumento del grosor de la íntima arterial (102), asociando el SOP con enfermedad arterial subclínica temprana (102, 103).

La obesidad, se observa en 50 % - 60 % de las mujeres con SOP (98, 99, 101), en particular de origen visceral, con RI/DM tipo 2, y andrógenos elevados a través de la menopausia. Las mujeres con SOP, presentan un

perfil metabólico desfavorable con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, a lo largo de la vida.

En la menopausia, es probable que una mujer con SOP tenga múltiples factores de riesgo cardiovascular durante varias décadas y, por tanto, está en riesgo de desarrollar enfermedades cardíacas, en especial aquellas que cursan con diabetes establecida y/o dislipidemia, con mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, ese perfil de riesgo cardiometabólico en mujeres con SOP en la pre y peri menopausia, no implica un aumento evidente de eventos cardiovasculares durante el periodo posmenopáusico (102, 103).

El SM y SOP parecen estar interrelacionados, siendo la obesidad un factor recíproco en la fisiopatología de ambas entidades (99, 100, 102); las mujeres con SOP parecen ser comúnmente afectadas por SM. La presencia de SOP altera el curso natural de la menopausia, afectando negativamente la calidad de la vida. Las pacientes con SOP están en el grupo de riesgo de trastornos psicológicos y del comportamiento y reducción de la calidad de vida, incluido un mayor riesgo de trastornos mentales (ansiedad, depresión), alteraciones de la alimentación y disfunción sexual (88).

El uso de TH en pacientes menopáusicas con SOP debe ser individualizada tomando en cuenta edad y factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos.

6. Conclusiones

- Los cambios hormonales que acompañan a la menopausia se asocian con aumento de la grasa abdominal, así como alteraciones en el metabolismo de la glucosa y lípidos.
- La obesidad en la mujer menopáusica se ha relacionado con un incremento en el riesgo de SM, DM tipo 2, dislipidemia y enfermedad CV, así como también aumento del riesgo de cáncer de mama, colon y endometrio.
- A medida que la DM tipo 2 se hace más prevalente, el cruce en la intersección de DM

con la menopausia se convierte cada vez más relevante para todos los profesionales de la salud.

- La evidencia sugiere que la menopausia natural o quirúrgica prematura o temprana incrementa el riesgo de DM tipo 2. Por tanto, una mayor vigilancia (despistaje y detección de DM), está justificada en estas pacientes.
- A pesar de que múltiples estudios han reportado menor riesgo de DM tipo 2 con la THM, actualmente NO se recomienda su uso para la prevención de DM tipo 2. Se debe insistir en las recomendaciones básicas para la prevención de DM tipo 2.
- En mujeres con DM previamente diagnosticada, el uso de la THM (en quienes cumplen con las indicaciones actuales para la misma) debe ser individualizada teniendo en cuenta la edad, factores metabólicos y riesgo cardiovascular. Si se selecciona THM en pacientes con DM, se prefiere TE transdérmica debido a menor riesgo CV. En cuanto al progestágeno, se recomienda el uso de progesterona micronizada u otras progestinas metabólicamente neutras.
- Es necesaria investigación adicional específica en mujeres con DM lo que permitirá el desarrollo de nuevas estrategias en el futuro.
- Siendo las dislipidemias, un factor de riesgo CV, se sugiere que las mujeres posmenopáusicas deben ser tratadas de acuerdo a las recomendaciones actuales.
- El uso THM puede generar aumento de la PRL y debe considerarse en pacientes con hiperprolactinemia.
- Se requiere precaución al diagnosticar y tratar disfunción tiroidea en mujeres que reciben estrógenos orales.
- En menopáusicas, con SOP el uso de TH debe ser individualizado tomando en cuenta la edad y factores de riesgo cardiometabólicos.

REFERENCIAS

1. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-s66.
2. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2404-2411.
3. Szmulowicz ED, Stuenkel CA, Seely EW. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5 (10): 553-558.
4. Abdunour J, Doucet E, Brochu M, Lavoie JM, Strychar I, Rabasa-Lhoret R, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause.* 2012; 19 (7): 760 - 767.
5. Poehlman E, Toth MJ, Gardner A. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995; 123 (9): 673-678.
6. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age- and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Metabolism.* 1995; 44 (3):369-373.
7. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 14 (3):173-194.
8. Kim C. Does menopause increase diabetes risk? Strategies for diabetes prevention in midlife women. *Womens Health (Lond).* 2012; 8 (2): 155-167.
9. Karvonen-Gutierrez CA, Park SK, Kim C. Diabetes and menopause. *Curr Diab Rep.* 2016; 16 (4): 20.
10. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23 (8): 466-473.
11. Liu S, Le May C, Wong WP, Ward RD, Clegg DJ, Marcelli M, et al. Importance of extranuclear estrogen receptor- α and membrane G protein-coupled estrogen receptor in pancreatic islet survival. *Diabetes.* 2009; 58 (10): 2292-2302.
12. Kilic G, Alvarez-Mercado AI, Zarrouki B, Opland D, Liew CW, Alonso LC, et al. The islet estrogen receptor- α is induced by hyperglycemia and protects against oxidative stress-induced insulin-deficient diabetes. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e87941.
13. Xu B, Allard C, Mauvais-Jarvis F. Estrogen complexes improve the unfolded protein response and prevent ER-stress induced beta cell failure in Akita mice. *Diabetes.* 2015; 64: A35.
14. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal Hormone Therapy and Type 2 Diabetes Prevention: Evidence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Endocr Rev.* 2017; 38 (3): 173-188.
15. Brito J, Márquez I, Feijoo J. Dislipidemias en la mujer. *Avances Cardiol.* 2014; 34 (Supl 2): S122-S127.
16. Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (9): 1628-1635.
17. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340 (23): 1801-1811.
18. Carr MC, Kim KH, Zambon A, Mitchell ES, Woods NF, Casazza CP, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med.* 2000; 48 (4): 245-250.
19. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (25): 2366-2373.
20. Posadas CR, Brito ZO. Alteraciones metabólicas en el climaterio. En: Carranza-Lira editores: Atención Integral del Climaterio. Mexico: Ed. Masson Doyma México, 2002:101-115.
21. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med.* 2007; 356: (25): 2591-2602.
22. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: The Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (11): 1352-1361.
23. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause.* 2011; 18 (4): 376-384.
24. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. *Endocr Pract.* 2017; 23 (3): 372-378.
25. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010; 303 (3): 235-421.
26. Jones G L, Sutton A. Quality of life in obese postmenopausal women. *Menopause Int.* 2008; 14 (1): 26-32.
27. Nappi RE, Verde JB, Polatti F, Genazzani AR, Zara C. Self-reported sexual symptoms in women attending

- menopause clinics. *Gynecol Obstet Invest.* 2002; 53 (3): 181-187.
28. Fernández-Alonso AM, Cuadros JL, Chedraui P, Mendoza M, Cuadros AM, Pérez-López FR. Obesity is related to increased menopausal symptoms among Spanish women. *Menopause Int.* 2010; 16 (3): 105-110.
 29. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 275 (3): 161-168.
 30. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: The Study of Women's Health across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2009; 170 (6): 766-774.
 31. Clegg DJ. Minireview: the year in review of estrogen regulation of metabolism. *Mol Endocrinol.* 2012; 26 (12): 1957-1960.
 32. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19 (2): 109-150.
 33. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauzalny.* 2017; 16 (2): 61–65.
 34. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2000; 133 (12): 933-941.
 35. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ.* 2012; 345: e6409-e6420.
 36. Mauvais-Jarvis F. Bazedoxifene/Conjugated Estrogens (BZA/CE) Improvement of Metabolism (BIM) [Consultado enero 2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02237079>
 37. Ravussin E. Raising Insulin Sensitivity in Post Menopause (RISE). [Consultado enero 2018] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02274571>
 38. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017; 20 (1): 11-21.
 39. LeBlanc ES, Kappahn K, Hedlin H, Desai M, Parikh NI, Liu S, et al. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause* 2017; 24 (1): 64-72.
 40. Brand JS, Van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw KT, et al. InterAct Consortium. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care* 2013; 36 (4): 1012-1019.
 41. Shen L, Song L, Li H, Liu B, Zheng X, Zhang L, et al. Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Diabetes Metab.* 2017; 43 (4): 345-350.
 42. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, Esparza S, Fajardo ME. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas* 1997; 28 (1): 35-45.
 43. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2014; 37 (3): 725-733.
 44. Monterrosa-Castro A, Blümel JE, Portela-Buelvas K, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study. *Climacteric.* 2013; 16 (6): 663-672.
 45. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Hsieh SD, Tsuji H, Saito K, et al. Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17). *Diabetes Care* 2013; 36 (12): 4007-4014.
 46. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes.* 2001; 50 (8): 1857-1862.
 47. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26 (4): 1016-1021.
 48. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (6): 2142-2148.
 49. Yarde F, van der Schouw YT, de Valk HW, Franx A, Eijkemans MJ, Spiering W, et al, on behalf of the OVADIA study group. Age at menopause in women with type 1 diabetes mellitus: the OVADIA study. *Hum Reprod.* 2015; 30 (2): 441-446.
 50. Kim C1, Cleary PA, Cowie CC, Braffett BH, Dunn RL, Larkin ME, et al, for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular

- complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care*. 2014; 37 (3): 701-708.
51. Sjöberg L, Pitkäniemi J, Harjutsalo V, Haapala L, Tiitinen A, Tuomilehto J, et al. Menopause in women with type 1 diabetes. *Menopause*. 2011; 18 (2): 158-163.
 52. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. PEPI Investigators. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care*. 1998; 21 (10): 1589-1595.
 53. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138 (1): 1-9.
 54. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1353-1368.
 55. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004; 47 (7): 1175-1187.
 56. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8 (5): 538-554.
 57. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 3975-4011.
 58. American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018; 41 (Suppl 1): S51-S54.
 59. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014; 30 (7): 350-361.
 60. Elkik F, Gompel A, Mercier-Bodard C, Kuttenn F, Guyenne PN, Corvol P, et al. Effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens on the level of plasma proteins and triglycerides in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 143 (8): 888-892.
 61. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Practice*. 2017; 23 (7): 869-880.
 62. 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 (6): 1176-1180.
 63. Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, Bender R, Weyer C, Hirschberger S, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause*. 1999; 6 (1): 36-42.
 64. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women. *Metabolism*. 2000; 49 (6): 742-747.
 65. Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 betaoestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104 (3): 298-304.
 66. Mackay L, Kilbride L, Adamson KA, Chisholm J. Hormone replacement therapy for women with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008613.
 67. Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause*. 2015; 22 (3): 247-253.
 68. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129 (25, Suppl 2): S49-S73.
 69. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27 (8): 994-1005.
 70. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endoc Metab*. 1991; 73 (5): 925-930.

71. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/ progestin interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995; 273 (3): 199-208.
72. Morato Hernández L, Malacara Hernández JM. Reemplazo hormonal en la menopausia Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006 14 (3):149-155.
73. Stachowiak G, Pertyński T, Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause; *Prz Menopauzalny* 2015; 14 (1): 59-64.
74. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 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 (7): 605-613.
75. Sayegh R, Awwad J. Five Decades of Hormone Therapy Research: The Long, The Short and The Inconclusive. In: Pal L, Sayegh R, eds. *Essentials of Menopause Management*. Switzerland: Springer Publishing; 2017.
76. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376 (9753): 1670-1681.
77. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 Update. *Circulation*. 2007; 115 (11): 1481-1501.
78. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013; 29 (2): 151-167.
79. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32 (14): 1769-1818.
80. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008; 37 (1): 67-99.
81. Pałubska S, Adamiak-Godlewska A, Winkler I, Romanek-Piva K, Rechberger T, Gogacz M. Hyperprolactinaemia – a problem in patients from the reproductive period to the menopause. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (1): 1-7.
82. Karunakaran S, Page RC, Wass JA. The effect of the menopause on prolactin levels in patients with hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54 (3): 295-300.
83. Shimon I, Bronstein MD, Shapiro J, Tsvetov G, Benbassat C, Barkan A. Women with prolactinomas presented at the postmenopausal period. *Endocrine* 2014; 47 (3): 889-894.
84. Tuzcu A, Bahceci M, Dursun M, Turgut C, Bahceci S. Insulin sensitivity and hyperprolactinemia. *J Endocrinol Invest*. 2013; 26 (4): 341-346.
85. Shibli-Rahhal A, Schelechte J. The effects of hyperprolactinemia on bone and fat. *Pituitary*. 2009; 12 (2): 96-104.
86. Mazziotti G, Mancini T, Mormando M, De Menis E, Bianchi A, Doga M, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011; 14 (4): 299-306.
87. Klibanski A, Greenspan SL. Increase in bone mass after treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *N Engl J Med*. 1986; 315 (9): 542-546.
88. Lacovazzo D, De Marinis L. Treatment of hyperprolactinemia in post-menopausal women: pros. *Endocrine* 2015; 48 (1): 76-78.
89. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny*. 2017; 16 (2): 33-37.
90. Del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric*. 2014; 17 (3): 225-234.
91. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2011; 17 (6): 949-954.
92. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007; 13 (1): 8-13.
93. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol*. 2003; 17 (1): 79-85.
94. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004; 363 (9411): 793-803.
95. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract*. 2011; 17 (3): 456-520.
96. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, Deligeorgiou E, Grigoriou O, Chrousos GP, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists after menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (3): 623-631.
97. Schmidt J, Brännström M, Landin-Wilhelmsen

- K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 2178-2185.
98. Laughlin G, Barret-Connors E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, ooforectomy and endogenous sex hormones levels in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (2): 645-651.
99. Markopoulos MC, Valsamakis G, Kouskouni E, Boutsiadis A, Papassotiriou I, Creatsas G, et al. Study of carbohydrate metabolism indices and adipocytokine profile and their relationship with androgens in polycystic ovary syndrome after menopause. *Eur J Endocrinol.* 2012; 168 (1): 83-90.
100. Margolin E, Zhomitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas.* 2005; 50 (4): 331-336.
101. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5592-5596.
102. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *Am J Med.* 2006; 119 (4): 356.e1-6.
103. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2562-2568.