

SALUD CARDIOVASCULAR EN LA MENOPAUSIA

RESUMEN

El riesgo cardiovascular en la población femenina se maneja habitualmente de manera subóptima, con una clara tendencia a la subestimación. Más aún, en la etapa posmenopáusica, periodo en el que los eventos cardiovasculares se incrementan de manera significativa. Existen claras diferencias de género en la epidemiología, sintomatología, diagnóstico, progresión, y manejo del riesgo cardiovascular. Los elementos claves que deben ser tratados en la etapa posmenopáusica, sin duda, son la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, diabetes (prevención y control estricto). De estos, la hipertensión arterial es la condición clínica de máxima predicción pronóstica y que requiere de manera imperativa reducir la presión arterial. Existen estrategias de estratificación de riesgo cardiovascular, siendo de destacada importancia, el puntaje de Reynolds. El trabajo en equipo es de suma importancia, para una adecuada apreciación clínica del riesgo cardiovascular real en la población femenina.

PALABRAS CLAVE: Riesgo cardiovascular; Menopausia; Corazón y mujer; Lípidos y mujer; Hipertensión y mujer.

Cardiovascular health in menopause.

CARDIOVASCULAR RISK AND MENOPAUSE

ABSTRACT

Cardiovascular risk is poorly managed in women, especially during the menopausal transition when susceptibility to cardiovascular events increases. Clear gender differences exist in epidemiology, symptoms, diagnosis, progression, and management of cardiovascular risk. Key risk factors to be controlled in the peri-menopausal woman are hypertension, dyslipidemia, obesity, and other components of the metabolic syndrome, with the avoidance and careful control of diabetes. Hypertension is a particularly powerful risk factor and lowering of blood pressure is pivotal. There are some scores for risk stratification and Reynolds' is of relevant significance. Team work is of extreme importance in the optimal risk cardiovascular stratification in women, moreover in the perimenopausal period.

Key words: Cardiovascular risk; Menopause; Heart and women; Lipids and women; Hypertension and women.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es un problema que a menudo se reserva solo para el género masculino. La mayoría de las mujeres no percibe que la enfermedad cardiovascular sea de relevancia en su salud e informan que no están bien informadas de su riesgo⁽¹⁾.

Sin embargo, también existe carencia de conciencia en la comunidad médica para identificar los factores de riesgo cardiovascular y el subdiagnóstico consecuente; y, por tanto, no tratar apropiadamente al grupo en riesgo cardiovascular alto⁽²⁾. Y esto a pesar del hecho que las féminas, a lo largo de su vida, experimentan con mayor frecuencia eventos cardiovasculares e incapacidad que los hombres y

Félix Medina

Cardiólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia; Clínica Ricardo Palma; Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina, UPCH; Coordinador de cardiología de la clínica médica Cayetano Heredia

Correspondencia: Dr. Félix Álvaro Medina Palomino
medina-noriega@speedy.com.pe

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:85-92.

requerirán intervención para optimizar su supervivencia.

En Europa, 55 % de las mujeres morirá de enfermedad cardiovascular, en oposición a 43% de los hombres⁽³⁾. La enfermedad coronaria explica 23% de las muertes, el accidente cerebrovascular 18% y otras entidades cardiovasculares hasta un 15%⁽³⁾.

Muchas mujeres temen al cáncer y consideran que el de mama es la causa principal de mortalidad; sin embargo, este es solo responsable de 3% de muertes, aunque muestre considerable morbilidad (Tabla 1).

DIFERENCIAS ENTRE GÉNEROS

La epidemiología, los síntomas y la progresión de la enfermedad cardiovascular



Tabla 1. Causas de muerte en mujeres (Unión Europea)

Causa de muerte	Incidencia (%)
Enfermedad coronaria	24
Accidente cerebrovascular (stroke)	18
Otras entidades cardiovasculares	15
Cáncer	
Mama	3
Pulmón	2
Colorrectal	2
Estómago	1
Otros	9
Enfermedad respiratoria	6
Traumatismos e intoxicación	4
Otras	16

son diferentes en las mujeres. Típicamente, las mujeres son 10 años mayores que los varones cuando desarrollan enfermedad cardiovascular⁽⁴⁾. Aunque los eventos cardiovasculares ocurren infrecuentemente en las mujeres premenopáusicas, su incidencia se incrementa marcadamente después de los 45 a 54 años (periodo de la menopausia).

En general, ha descendido la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en los países desarrollados, como resultado de la promoción de la prevención primaria⁽⁵⁾.

A pesar de que mortalidad cardiovascular –ajustada a la edad– en el género masculino ha disminuido, sin embargo, en la población femenina existe un gradual incremento en la incidencia de los eventos cardiovasculares⁽⁶⁾. Más aún, el pronóstico también evidencia diferencias según el género. Por ejemplo, la mortalidad al año posterior a un infarto de miocardio en la mujer es mayor que en el hombre⁽⁷⁾; no obstante, el pronóstico de la insuficiencia cardiaca congestiva es mejor en las mujeres⁽⁸⁾.

También se dan marcadas diferencias en el patrón de angina estable (la mani-

festación más común de la enfermedad coronaria). Nuevos casos de angina pectoris como presentación inicial son más comunes en las mujeres, con una incidencia de angina no complicada igual durante y posterior a la menopausia, aún excediendo a la de los hombres^(9,10).

Los hombres debutan a menudo con un evento agudo, bien como infarto de miocardio o muerte súbita, en todos los grupos etáreos. Después de la menopausia, la incidencia de infarto de miocardio –en las mujeres– también se incrementa; aunque las cifras absolutas permanecen menores a la de la población masculina, hasta la octava década. La angina a menudo es considerada benigna en mujeres; y, a pesar de que el compromiso del árbol arterial coronario es mínimo o no obstructivo, la morbilidad es alta⁽¹¹⁾.

DIFERENCIAS EN LOS FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo se dividen en no modificables y modificables (Tabla 2).

Uno de los mecanismos de la diferencia en incidencia de la enfermedad cardio-

vascular entre hombres más jóvenes y mujeres premenopáusicas está explicado por el efecto cardioprotector del estrógeno endógeno. Los niveles plasmáticos disminuidos de estrógeno pueden explicar alguno de los cambios desfavorables en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, que ocurren rápidamente durante la transición de la menopausia y la etapa inmediata posterior⁽¹²⁾. Modificaciones similares se observa en las mujeres que presentan insuficiencia ovárica prematura, con una edad media de 31 años, y en aquellas durante la transición menopáusica natural, con una edad media de 52 años⁽¹²⁾.

La presencia de hipertensión arterial refleja la prevalencia de enfermedad cardiovascular, con un incremento de la prevalencia en las mujeres posmenopáusicas⁽¹³⁾. La hipertensión arterial es un sólido factor de riesgo entre los 40 y 69 años; cada diferencia de la presión arterial sistólica convencional del orden de 20 mmHg está asociada con una duplicación de la tasa de mortalidad secundaria a accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica coronaria y otras etiologías vasculares⁽¹⁴⁾.

TABACO Y ANTOCONCEPCIÓN ORAL

Los riesgos asociados con el tabaquismo, medido por ambas condiciones como exposición corriente o acumulada, son consistentemente mayores en mujeres que en los hombres y no dependen de la edad⁽¹⁵⁾.

La coexistencia de tabaquismo y anticoncepción oral puede incrementar el número de casos de infarto de miocardio que ocurra en las mujeres mayores de 35 años⁽¹⁶⁾. Sin embargo, al margen del empleo de los anticonceptivos, el tabaco explica la mayor parte del exceso de riesgo⁽¹⁷⁾.



Tabla 2. Factores de riesgo claves

No modificable	Modificable
Edad	Hipertensión arterial
Género	Dislipidemia
Herencia	Obesidad
	Intolerancia a la glucosa
	Tabaco
	Diabetes mellitus
	Sedentarismo

El riesgo incrementado de trombogénesis asociado con el tabaco parece estar afectado por el incremento de la agregación plaquetaria y los cambios degenerativos en el endotelio vascular⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

En las mujeres que emplean anticonceptivos orales que contienen menos de 35 ug de etinilestradiol, hubo un significativo incremento de los niveles de fibrinógeno y fibrinopéptido A, tanto en fumadoras como en no fumadoras⁽²⁰⁾. A diferencia de las no fumadoras, las fumadoras no tienen el incremento compensatorio de la actividad de la antitrombina III, dejando libre los efectos procoagulantes de la anticoncepción⁽²¹⁾. Así, el empleo de anticonceptivos orales por las mujeres saludables y no fumadoras no está asociado con un incremento significativo en la tasa de infarto de miocardio⁽²²⁾. A pesar de este incremento poco significativo, debe observarse con especial atención la prescripción de anticoncepción oral en las fumadoras mayores de 34 años y más aún en las mayores de 39 años de edad⁽²³⁾.

El empleo de anticonceptivos orales también está asociado con el incremento de accidentes cerebrovasculares isquémicos, especialmente en grandes fumadores; sin embargo, el riesgo incrementado debe estar considerado dentro del contexto de riesgo cardiovascular muy bajo de enfermedad cardiovascular, en esta población. En un estudio británico, por

ejemplo, se observó que 5 880 mujeres requerían recibir anticoncepción oral por un año, para que se encontrara un caso extra de accidente cerebrovascular⁽²⁴⁾.

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia es otro factor de riesgo modificable para la enfermedad cardiovascular. El colesterol elevado es un factor de riesgo significativo para un infarto al miocardio, en ambos géneros. El riesgo relativo es similar y se incrementa de igual forma con la edad⁽²⁵⁾.

El descenso del LDL colesterol hasta muy reciente ha sido el objetivo primario en la prevención de enfermedad cardiovascular⁽²⁶⁾. Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de HDL-colesterol correlacionan inversamente con la incidencia de la enfermedad cardiovascular⁽²⁷⁾; una elevación de HDL-colesterol confiere cardioprotección. En contraste, el riesgo inherente a los triglicéridos es significativamente mayor para las mujeres, y disminuye con la edad⁽²⁵⁾.

DIABETES MELLITUS

La prevalencia de diabetes se incrementa con la edad y es mayor en las mujeres añosas que en la población masculina del mismo segmento etáreo⁽²⁸⁾. Los niveles altos de testosterona en mujeres incrementa la aparición de diabetes, mientras que el riesgo es menor en hombres⁽²⁶⁾. También, se ha observado que las mujeres con diabetes gestacional están

más propensas a desarrollar diabetes mellitus posteriormente⁽²⁹⁾.

La diabetes mellitus incrementa sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽³⁰⁾.

Series europeas han encontrado que las mujeres con diabetes más a menudo presentan infarto de miocardio, con elevación del segmento ST, que las no diabéticas, observando además una mayor mortalidad hospitalaria⁽³¹⁾. Aunque el estudio EUROASPIRE, basado en una serie de 4 437 pacientes con enfermedad coronaria, reveló que la prevalencia de diabetes conocida, diabetes de *novo* e intolerancia a la glucosa fue similar entre hombres (46%) y mujeres (47%)⁽³²⁾. El riesgo relativo de muerte por enfermedad coronaria y el infarto de miocardio no fatal atribuible a la diabetes fue mayor en mujeres^(33,34). Un reciente metaanálisis de 22 estudios encontró que el riesgo relativo para enfermedad coronaria asociada a diabetes es 50% mayor en mujeres⁽³³⁾.

ADIPOSIDAD

La adiposidad es un poderoso predictor de muerte cardiovascular; incrementándose el riesgo relativo conforme aumenta el índice de masa corporal⁽³⁵⁾. EUROASPIRE mostró que la obesidad y la obesidad central (perímetro abdominal de 88 cm en mujeres y 102 cm en hombres), es más prevalente en las mujeres (70%) que en los hombres (46%) con enfermedad coronaria⁽³⁶⁾. La adiposidad central está asociada con la transición menopáusica⁽³⁷⁾.

Aún una modesta ganancia de peso durante la adultez, independiente de la actividad física, está asociada con un mayor riesgo de muerte en las mujeres; un índice de masa corporal mayor que 25 y menos de 3,5 horas de ejercicio por

**Tabla 3. Definiciones en el síndrome metabólico**

Parámetro	(IDF)	(AHA / NHLBI)	(ATP)
Obesidad	P. abdominal \geq 80 cm	P. abdominal $>$ 90 cm	P. abdominal \geq 100
Triglicéridos basales	\geq 150 mg/dL	\geq 150 mg/dL	$<$ 50 mg/dL
Colesterol HDL sérico	$<$ 40 mg/dL, $<$ 50 mg/dL	\leq 50 mg/dL	\leq 50 mg/dL
Hipertensión	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg	PAS \geq 130 mmHg PAD \geq 85 mmHg
Intolerancia a la glucosa	Glicemia $>$ 100 mg/dL	Glicemia $>$ 100 mg/dL	Glicemia $>$ 100 mg/dL

semana contribuirán con el 59% de las muertes cardiovasculares⁽³⁸⁾.

SÍNDROME METABÓLICO

Existe una serie de definiciones para el diagnóstico del síndrome metabólico, de acuerdo a las diferentes organizaciones científicas internacionales (Tabla 3).

En términos generales, la coexistencia de tres o más factores constituye el síndrome e incrementa la probabilidad de que se desarrolle diabetes mellitus, así como el riesgo de mortalidad coronaria y cardiovascular.

En base a las definiciones aceptadas por la Federación Internacional de Diabetes y el Programa Nacional de Educación para el Colesterol (versión 2001), el registro de la comunidad europea (EUROSPIRE) encontró que 56 y 72% de las mujeres, respectivamente, tenían síndrome metabólico, a diferencia de 40 y 59 %, respectivamente, de los hombres⁽³⁶⁾.

Del mismo modo, con la edad en ascenso, los niveles de la lipoproteína de baja densidad (LDL colesterol) y de la lipoproteína (a) se hacen mayores en las mujeres que en los hombres⁽³⁹⁾.

La hiperactividad simpática y el incremento de la inflamación, con el enveje-

cimiento de las mujeres, parecen estar relacionados con la prevalencia incrementada del síndrome metabólico⁽⁴⁰⁾.

La preeclampsia es un factor de riesgo adicional para el síndrome metabólico⁽⁴¹⁾, y la preeclampsia incrementa significativamente el riesgo de enfermedad coronaria subsecuente⁽⁴²⁾.

INACTIVIDAD FÍSICA

El sedentarismo, definido como el gasto de menos de 10% del ingreso calórico diario en el desarrollo de las actividades, de moderada a elevada intensidad, es altamente prevalente en las mujeres de mediana edad^(43,44).

La inactividad física es un factor contribuyente bien reconocido; así, el incremento del índice de masa corporal es un factor de riesgo adicional para la enfermedad coronaria, especialmente en mujeres. El sedentarismo, que a menudo se combina con la depresión, es un factor contribuyente importante para la enfermedad coronaria⁽⁴⁵⁾.

LA MENOPAUSIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La incidencia anual de enfermedad cardiovascular varía de acuerdo al estatus menopáusico⁽⁴⁶⁾.

La ganancia de peso ocurre frecuentemente en las mujeres perimenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal⁽⁴⁷⁾. Esto principalmente se atribuye al incremento de la grasa corporal, que se concentra en el abdomen (androide) más que la subcutánea (ginecoide). El índice de masa corporal incrementado tiende a reducir la sensibilidad a la insulina y aumenta la presión arterial sistólica, especialmente en las mujeres⁽⁴⁸⁾.

El descenso de los niveles séricos de la lipoproteína colesterol de alta densidad y el incremento de la lipoproteína colesterol de baja densidad, contribuyen significativamente en la enfermedad coronaria⁽⁴⁹⁾.

Ascensos en la presión arterial sistólica y diastólica coinciden con la menopausia⁽¹³⁾; y, actualmente, la presión sistólica es considerada como el predictor más importante de eventos cardiovasculares, más que la diastólica⁽⁵⁰⁾.

Más aún, existe un grado leve de resistencia a la insulina en las mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal, circunstancia que incrementa los mayores niveles de glucosa plasmática⁽⁵¹⁾.



Figura. Puntaje de riesgo cardiovascular de Reynolds

Por todo ello, es que debe atenderse con especial interés -además de documentar la deficiencia estrogénica- la terapia antihipertensiva, la alteración del balance lipídico y la intolerancia a la glucosa.

CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER PERIMENOPÁUSICA

La identificación de los factores de riesgo es crucial antes de embarcarse en la terapia de reemplazo hormonal y es por ello, que los pacientes deben ser monitorizados regularmente, a fin de identificar la emergencia de cualquier factor de riesgo cardiovascular. Desafortunadamente, esto último es más difícil de implementar en la población femenina, así como que participen en programas de despistaje⁽⁵²⁾.

En particular, la determinación de la presión arterial -siguiendo los lineamientos internacionales- debe realizarse en cada

consulta médica⁽⁵³⁾. Las pacientes merecen especial atención en búsqueda de la presencia del síndrome metabólico, dislipidemia, hiperglicemia en ayunas o intolerancia a la glucosa. Se debe registrar una meticulosa historia clínica personal, cubriendo la posibilidad de diabetes mellitus gestacional e hipertensión arterial, el consumo de tabaco o alcohol, así como la historia familiar de enfermedad cardiovascular.

Se ha descrito múltiples cartillas de evaluación para la prevención primaria, como SCORE, Framingham, entre otros. Pero, estos esquemas de estratificación de riesgo tienden a sobreestimar o subestimar el verdadero riesgo cardiovascular⁽⁵⁴⁾. El esquema recientemente descrito -Reynolds⁽⁵⁵⁾- tiene destacada aproximación y de manera práctica se hace aplicable en la población específicamente femenina. Se ha

comunicado que este puntaje rescata hasta un 30% de las mujeres previamente categorizadas en un rango inferior. Lo más interesante al respecto, es que emplea -además de los factores de riesgo convencionales o tradicionales- un nuevo marcador de inflamación sistémica, como es la proteína C reactiva www.reynoldsriskscore.org (Figura 1).

La prescripción cuidadosa de los fármacos para una terapia antihipertensiva intensiva brinda una estrategia costo-efectiva en términos de los eventos prevenidos en las pacientes con categoría de 10% de riesgo cardiovascular global, en un término de 5 años⁽⁵⁶⁾.

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA PERIMENOPAUSIA

Adicionalmente a los factores comprendidos en el síndrome metabólico y



la diabetes mellitus tipo 2, existen varios mecanismos – a nivel molecular-propuestos y que tienen rol en el incremento de la enfermedad hipertensiva durante la etapa de menopausia⁽⁵⁷⁾. Al respecto, se ha informado sobre el incremento del estrés oxidativo, niveles de endotelina, actividad del sistema nervioso simpático y actividad plasmática de renina. La disfunción endotelial resultante ocasiona cambios del tono vasomotor, rigidez arterial, remodelación vascular e inflamación, que finalmente contribuyen en la enfermedad aterosclerótica, así como el daño en los órganos vitales⁽⁵⁸⁾.

Por otro lado, la probabilidad de que la presión arterial se incremente con la terapia de reemplazo hormonal en las menopáusicas hipertensas es baja⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, la mayoría de las mujeres requerirá terapia farmacológica para lograr los niveles meta de la presión arterial.

A pesar de que la reducción de la presión arterial *per se* es lo más importante, también merece una consideración especial el tipo de antihipertensivo a emplear.

Debido a la excesiva actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) durante la menopausia, los bloqueantes del SRAA son particularmente apropiados⁽⁵⁷⁾. Estos agentes son de elección en diabetes mellitus y pueden prevenir la aparición de diabetes de *novo*⁽⁶⁰⁾.

Finalmente, se reconoce la necesidad de emplear -en muchos casos- terapia antihipertensiva combinada. En ese sentido, recientemente se publicó el beneficio superior en el grupo femenino con una asociación de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II y un calcioantagonista⁽⁶¹⁾.

CONTROL DE LA DISLIPIDEMIA EN LA MENOPAUSIA

Las recomendaciones sobre el manejo de las anomalías lipídicas no señalan diferencias entre los géneros⁽⁶²⁾.

Los cambios en los estilos de vida son útiles, pero muchas de las pacientes ameritarán la intervención farmacológica, siendo las estatinas de primera elección. La meta depende del grupo de riesgo, habiéndose establecido que para el grupo de máximo riesgo cardiovascular (prevención secundaria) un nivel objetivo de LDL colesterol inferior a 70 mg/dL. En la menopausia, de manera similar, y dependiendo de la categoría de riesgo, está justificada la dieta con o sin estatinas.

En conclusión, solo una aproximación agresiva en la identificación y manejo de todos los factores de riesgo cardiovascular es esencial e impactará significativamente en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Solo un trabajo coordinado entre ginecólogos, cardiólogos e internistas y todo aquel médico que trate mujeres menopáusicas, mostrará los mejores resultados y, por ende, la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF, Hill MN. Awareness, perception, and knowledge of heart disease risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. Arch Fam Med. 2000;9(6):506-15.
- 2 Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, population-based view of a clinical phenomenon. Gen Med. 2004;1(1):29-40.
- 3 Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. 2da edición. England : British Heart Foundation, 2005.
- 4 Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. J Am Coll Cardiol. 2006;47(9):1741-53.
- 5 Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. Circulation. 2004;109(9):1101-7.
- 6 Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet. 1999;353(9164):1547-57.
- 7 Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hananta G, Gueret P, Lablanche JM, Blanchard D, Genes N, Danchin N. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. Eur Heart J. 2006;27(11):1282-8.
- 8 Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). Circulation. 2001;103(3):375-80.
- 9 Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyörälä K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. Acta Med Scand. 1985;218(1):19-26.
- 10 Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J. 1986;111:383-90.
- 11 Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005;293(4):477-84.
- 12 Senöz S, Direm B, Gulekli B, Gokmen O. Estrogen deprivation, rather than age, is responsible for the poor lipid profile and carbohydrate metabolism in women. Maturitas. 1996;25(2):107-14.
- 13 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23.
- 14 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13. Erratum en: Lancet. 2003;361(9362):1060.



- 15 Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998;316(7137):1043-7.
- 16 Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 2):S349-56.
- 17 Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, Gentry EM. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA*. 1987; 258(10): 1339-42.
- 18 Rangemark C, Benthin G, Granstrom EF, Persson L, Winell S, Wennmalm A. Tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in women stratified by age. *Circulation*. 1992;86(5):1495-500.
- 19 Dotevall A, Rångemark C, Eriksson E, Kutti J, Wadenvik H, Wennmalm A. Cigarette smoking increases thromboxane A2 formation without affecting platelet survival in young healthy females. *Thromb Haemost*. 1992;68(5):583-8.
- 20 Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol*. 1994 ;160(1):154-62.
- 21 Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception*. 1994;49(6):579-92.
- 22 Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1997;349(9060):1202-9.
- 23 Keeling D. Combined oral contraception and the risk of myocardial infarction. *Ann Med*. 2003;35:413-8.
- 24 Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives: an updated analysis of a cohort study. *BJOG*. 1998;105(8):890-6.
- 25 Jonsdóttir LS, Sigfússon N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002;9(2):67-76.
- 26 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2003;24(17):1601-10.
- 27 Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R; Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):195-211.
- 28 Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, Wild SH. Diabetes prevalence in England, 2001—estimates from an epidemiological model. *Diabet Med*. 2006;23(2):189-97.
- 29 Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Molenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E, Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55(3): 792-7.
- 30 World Health Organization. WHO study group. Technical Series 844, Génova; WHO; 2004
- 31 Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003;91(12):1466-9, A6.
- 32 EUROASPIRE I and II Group: European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet*. 2001;357(9261):995-1001.
- 33 Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1737-45.
- 34 Sprafka JM, Burke GI, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care*. 1991;14(7):537-43.
- 35 Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*. 2006;332(7533):73-8.
- 36 Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keit U, Wood D, De Baker G; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia*. 2004;47(7):1257-65.
- 37 Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Leherth P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*. 2004;7(4):375-89.
- 38 Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2694-703.
- 39 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
- 40 Kaaja RJ, Poyhönen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens*. 2006;24(1):131-41.
- 41 Kaaja R, Laivuori H, Pulkki P, Tikkanen MJ, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? *Metabolism*. 2004;53(11):1433-5.
- 42 Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiology*. 2004; 93(6):805-8.
- 43 Bernstein MS, Morabia A, Sloutkis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health*. 1999;89(6):862-7.
- 44 Castelo-Branco C, Blumel JE, Roncagliolo ME, Haya J, Bolf D, Binfa L, Tacla X, Colodrón M. Age, menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged Chilean women. *Maturitas*. 2003;45(3):205-12.
- 45 Lukkariinen H, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among women with coronary artery disease. *Heart Lung*. 1998;27(3):189-99.
- 46 Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85(4):447-52.
- 47 Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, De Simonne L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39(2):125-32.
- 48 Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism*. 1995;44(9 Suppl 3):15-7.
- 49 Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggjula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321(10):641-6.
- 50 Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res*. 2005;28(5):385-407.
- 51 Lindheim SR, Buchanan TA, Duffr DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ. Comparison of estimates of insulin sensitivity in



- pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig.* 1994;1(2):150-4.
- 52 Bartys S, Baker D, Lewis P, Middleton E. Inequity in recording of risk in a local population-based screening programme for cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(1):63-7.
- 53 O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2005;23(4):697-701.
- 54 Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, Gambacciani M, Hadji P, Kaaja R, Mikkola T, Palacios S, Preston R, Simon T, Stevenson J, Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J.* 2007;28(16):2028-40.
- 55 Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611-9. Erratum en: *JAMA.* 2007;297(13):1433.
- 56 Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ.* 2003;327(7426):1264. Erratum en: *BMJ.* 2004;328(7433):209.
- 57 Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension.* 2004;43(5):918-23.
- 58 Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension.* 2005;46(1):185-93.
- 59 Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2004;49(3):189-203.
- 60 Ibrahim MM. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2006;20(2):101-8.
- 61 Dählöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
- 62 National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP - ATP III). *Circulation.* 2002;106:3143-421.