

# EDITORIAL

## EDITORIAL

1. Editor, The Peruvian Journal of Gynecology and Obstetrics

ORCID iD: 0000-0002-3168-6717

Conflicts of interest: None with this paper

Received: 6 June 2017

Accepted: 30 June 2017

Correspondencia:

✉ [jpachecoperu@yahoo.com](mailto:jpachecoperu@yahoo.com)

Citar como: Pacheco-Romero J. From the Editor on Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions - The U.S. Preventive Services Task Force draft recommendation statement. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(3):301-307

## From the Editor on Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions - The U.S. Preventive Services Task Force draft recommendation statement

### Del Editor sobre la Terapia hormonal de reemplazo para la prevención primaria de enfermedades crónicas – Borrador del documento de recomendación del Grupo de Trabajo de los Servicios de Prevención de los EE UU

José Pacheco-Romero, MD, PhD, MSc, FACOG<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

On May 16, 2017, the U.S. Preventive Services Task Force requested comments on a draft recommendation statement and a draft evidence review on menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. Based on its review of the evidence, the Task Force recommends against the use of combined estrogen and progestin for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women. Based on this document, we present a short review on estrogen physiology during menopause and subsequent recommendations by specialized institutions on estrogen and progestin hormone therapy for the prevention of chronic cardiovascular, vasomotor, neurological and osteoporotic symptoms.

**Keywords:** Menopause; Estrogen Hormone Therapy; Women Chronic Conditions.

#### RESUMEN

En 16 de mayo de 2017, el Grupo de Trabajo de Servicios de Prevención de los EE UU solicitó comentarios a una declaración de recomendación y revisión de la evidencia sobre la terapia hormonal para la menopausia en la prevención primaria de enfermedades crónicas. Basado en la revisión de la evidencia, el Grupo de Trabajo hace la recomendación contra el uso combinado de estrógeno y progestágeno para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas. A partir de este documento, se realiza una breve consideración sobre la fisiología hormonal estrogénica durante la menopausia y las recomendaciones subsecuentes por instituciones especializadas sobre la terapia hormonal con estrógenos y progestágenos para la prevención de la sintomatología crónica cardiovascular, vasomotora, neurológica y osteoporótica.

**Palabras clave.** Menopausia; Terapia Hormonal Estrogénica; Condiciones Crónicas de la Mujer



On May 16, 2017, the U.S. Preventive Services Task Force requested comments on a draft recommendation statement and a draft evidence review on menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions. Based on its review of the evidence, the Task Force recommends against the use of combined estrogen and progestin for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women<sup>(1)</sup>.

Menopause consists of the cessation of menstruation and results from aging of the ovaries and oocyte depletion. The consequent estrogen deficiency becomes evident in the estrogen-influenced tissues. This deficiency results in early and late menopausal symptoms in the woman. Not long ago, estrogenic hormone replacement therapy was considered the logical treatment for hot flashes and neurovegetative symptoms and for the prevention of late complications such as cardiovascular disease, osteoporosis and senile dementia, among others<sup>(2)</sup>. The Women's Health Initiative study<sup>(3)</sup> changed our trend of frequent estrogen use in postmenopausal women to a cautious attitude because of the increase in breast cancer and cardiovascular events by hormone therapy (HT). The recommendation was to not consider HT for the primary prevention of cardiovascular diseases or Alzheimer disease dementia<sup>(4)</sup>. Reconsideration of the WHI studies by the North American Menopause Society<sup>(5)</sup> and the International Menopause Society<sup>(6)</sup> concluded that current evidence supports the use of hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women when the balance of potential benefits and risks is favorable for the individual woman. And "rational use" of HT may reduce total mortality when initiated near the menopause.

With the background that menopausal hormone therapy plays an important role in the clinical management of menopausal symptoms, the purpose of the RTI International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center study<sup>(1)</sup> is to update the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force on the effectiveness of hormone therapy in reducing risks for chronic conditions, its adverse effects, and differences among population subgroups. Data sources were MEDLINE, the Cochrane Library, and Embase for English-language articles (through August 1, 2016). ClinicalTrials.gov, HSRProj, the World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform, and NIH REPORTER were searched for unpublished literature.

El 16 de mayo de 2017, el Grupo de Trabajo de los Servicios de Prevención de los EE UU solicitó comentarios a una declaración de recomendación y revisión de la evidencia sobre la terapia hormonal para la menopausia en la prevención primaria de enfermedades crónicas. Basado en la revisión de la evidencia, el Grupo de Trabajo recomienda no usar la combinación de estrógeno y progestágeno para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas<sup>(1)</sup>.

La menopausia consiste en la cesación de la menstruación y resulta del envejecimiento de los ovarios y la merma de ovocitos. La deficiencia estrogénica consecuente se hace evidente en los tejidos de influencia del estrógeno. Esta deficiencia resulta en síntomas menopáusicos tempranos y tardíos en la mujer. No hace mucho tiempo, la terapia de reemplazo hormonal estrogénica era considerada el tratamiento lógico para los bochornos y los síntomas neurovegetativos y para la prevención de las complicaciones tardías tales como las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, demencia senil, entre otras<sup>(2)</sup>. Los resultados de la Iniciativa de Salud de las Mujeres -WHI<sup>(3)</sup> modificaron nuestra predisposición de uso extenso de estrógenos en la mujer posmenopáusica a la de su empleo con precaución, debido al aumento del cáncer de mama y de eventos cardiovasculares por el uso de la terapia hormonal (TH). La recomendación fue no considerar la TH para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares o la demencia en la enfermedad de Alzheimer<sup>(4)</sup>. La reconsideración de los estudios WHI por la Sociedad Norteamericana de la Menopausia<sup>(5)</sup> y la Sociedad Internacional de la Menopausia<sup>(6)</sup> han devenido en que la evidencia actual respalde el uso de la TH en las mujeres peri y posmenopáusicas cuando el equilibrio de los riesgos y beneficios potenciales es favorable para la mujer individual. Y el 'uso racional' de la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inicia cerca de la menopausia.

Con el fondo de que la terapia hormonal para la menopausia tiene un rol importante en el manejo clínico de los síntomas de la menopausia, el propósito del estudio del Instituto del Triángulo de Investigación-RTI internacional-Centro de Estudio de Prácticas Basadas en la Evidencia de la Universidad de Carolina del Norte<sup>(1)</sup> es actualizar la evidencia para el Grupo



In addition, reference lists of pertinent review articles and studies meeting inclusion criteria were revised. Randomized, placebo-controlled trials that provide information about the primary prevention of chronic conditions with hormone therapy and report health outcomes were included.

Seventeen trials met eligibility criteria. The Women's Health Initiative (WHI) was the largest study, and its population corresponded to the target population the most. There were statistically significant differences between women using hormone therapy and women taking placebo regarding risks for some conditions. Women using only estrogen had lower risks (per 10 000 women over 6.8 to 7.2 years) for diabetes (137 fewer cases) and fractures (382 fewer cases). However, risks (per 10 000 women over 5.4 to 7.1 years) were increased for gallbladder disease (378 more cases), stroke (79 more cases), and venous thromboembolism (78 more cases). The risk for urinary incontinence (1 261 more cases per 10 000 women) was increased during a 1-year follow-up. Women using estrogen plus progestin therapy experienced lower risks (per 10 000 women during 5.0 to 5.6 years) for colorectal cancer (33 fewer cases), diabetes (77 fewer cases), and fractures (222 fewer cases) than those on placebo. Risks (per 10 000 women over 4 to 5.6 years) for invasive breast cancer (52 more cases), coronary heart disease (41 more cases), probable dementia (88 more cases), gallbladder disease (259 more cases), stroke (53 more cases), and venous thromboembolism (120 more cases) were increased compared with women taking placebo. The risk for urinary incontinence (876 more cases per 10 000 women) was increased during a 1-year follow-up.

The conclusions were that women undergoing hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions experience some beneficial effects but also an increase in risks for harms. Although some evidence suggests that the starting time of hormone therapy can modify the risk-benefit profiles, particularly those for cardiovascular events, the available evidence is contradictory and insufficient to draw firm conclusions<sup>(1)</sup>.

Fifteen years after the WHI's findings, suggestions on HT use are now similar to those recommended then. There have been numerous re-evaluations of the WHI study, trying to find errors, lapses, failures in design and methods, biases in statistics and calculations. Throughout this time, gynecolo-

de Trabajo de Servicios de Prevención de los EE UU sobre la efectividad de la terapia hormonal para reducir los riesgos de enfermedades crónicas, efectos adversos y las diferencias entre los subgrupos de población. Las fuentes de datos fueron MEDLINE y la Biblioteca Cochrane, y Embase para los artículos en lengua inglesa (hasta el 01 de agosto de 2016). Se realizó búsqueda de literatura inédita en ClinicalTrials.gov, HSRProj, en la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales de la Organización Mundial de la Salud, y el NIH RePORTER. Además, se revisó las listas de referencias de artículos de revisión pertinentes y los estudios que cumplieran los criterios de inclusión. Se incluyó los ensayos aleatorios controlados con placebo que proveían información sobre la prevención primaria de enfermedades crónicas con la terapia hormonal y los resultados en la salud.

17 ensayos de calidad cumplieron los criterios de elegibilidad. La Iniciativa de Salud de las Mujeres fue el estudio más grande y más aplicable a la población objetivo. Las mujeres que usaban estrógeno solo tuvieron riesgos estadísticamente significativos menores (por 10 000 mujeres en 6,8 a 7,2 años) para la diabetes (137 casos menos) y fracturas (382 casos menos) que las mujeres que tomaban placebo. Sin embargo, los riesgos (por 10 000 mujeres en 6,8 a 7,1 años) aumentaron de manera estadísticamente significativa la enfermedad de la vesícula biliar (378 casos más), derrame cerebral (79 casos) y tromboembolismo venoso (78 casos). El riesgo para la incontinencia urinaria (1 261 casos más por 10 000 mujeres) aumentó durante el seguimiento de 1 año. Las mujeres que usaban terapia de estrógeno más progestágeno experimentaron menor riesgo estadísticamente significativo (por 10 000 mujeres en 5,0 a 5,6 años) de cáncer colorrectal (33 menos casos), diabetes (77 casos menos) y fracturas (222 casos menos) que aquellas con placebo. Los riesgos (por 10 000 mujeres en 4 a 5,6 años) para cáncer de mama invasivo (52 más casos), enfermedad coronaria (41 más casos), probable demencia (88 casos más), enfermedad de la vesícula (259 casos más), derrame cerebral (53 más casos) y tromboembolismo venoso (120 casos más) aumentaron significativamente en comparación con las mujeres que tomaban placebo. El riesgo de incontinencia urinaria (876 más casos por 10 000 mujeres) aumentó durante el seguimiento de 1 año.



gists have been concerned about what to say to our patients. And women in the fifties and over continue expecting encouraging news to prevent aging and its consequences.

Nature gives the human being an expectancy of years to live that has gradually increased from around 40 in the 1940s to around 80 at present. According to the World Health Organization, 71.4 years was the average life expectancy at birth for the global population in 2015<sup>(7)</sup>, 64 years in Peru<sup>(8)</sup>. And there is over a 50% chance that by 2030, female life expectancy will break the 90 years barrier, a level that was deemed unattainable by some at the turn of the 21st century (9). This has been possible because of improvements in health-care, nutrition, treatments for various diseases, less vicious habits, new vaccines and antibiotics, better treatments for cancer and infections, and preventive measures for cardiovascular diseases, metabolic syndrome and diabetes mellitus. It is important to remember that good nutrition, regular exercise, adequate sleep, and avoidance of bad habits are essential for living longer (10). And if this lifestyle starts during childhood, results should be optimal.

Extending the concept of subjective life expectancy by correcting for expected quality of life, people would expect to reach the 80s, but health-related quality of life (HRQoL) expectations point to a continuous decline after the 70s<sup>(11)</sup>.

Not much is written about nutrition in the elder woman. What women and doctors should be aware of is that the negative effects of high basal mass index (BMI) accounted for about 4 million deaths and 120 million disability-adjusted life-years worldwide in 2015, nearly 70% of deaths that were related to high BMI were due to cardiovascular disease, and over 60% of those deaths occurred among obese persons<sup>(12)</sup>. On the other hand, the global pandemic of physical inactivity has been associated to 5.3 million deaths per year. A study that optimized the wide usage of Apple iPhone smartphones with built-in accelerometry (Argus smartphone application developed for Azumio) to measure 68 million days of physical activity in 717 517 people in 111 countries across the globe, reported an unequal distribution of activity among countries. Inequality was a better predictor of obesity prevalence in the population than average activity volume. Activity decreased with increasing age and BMI, and was lower in females than

Las conclusiones fueron que las mujeres sometidas a terapia hormonal para la prevención primaria de enfermedades crónicas experimentan algunos efectos beneficiosos pero también aumentan los riesgos de daños. Aunque cierta evidencia sugiere que la sincronización del inicio de la terapia hormonal puede modificar los perfiles de riesgo/beneficio, particularmente los de eventos cardiovasculares, la evidencia disponible es contradictoria e insuficiente para establecer conclusiones firmes<sup>(1)</sup>.

Quince años después de los resultados de la WHI, las sugerencias actuales sobre el uso de la TH son similares a lo recomendado entonces. Ha habido numerosas reevaluaciones del estudio WHI, tratando de encontrar errores, lapsos, fallas en el diseño y métodos, sesgos en las estadísticas y cálculos. En el medio, los ginecólogos hemos estado preocupados sobre qué decir a nuestras pacientes. Y las mujeres en los cincuenta y más años continúan esperando noticias alentadoras sobre cómo prevenir el envejecimiento y sus consecuencias.

La naturaleza proporciona al ser humano una esperanza de años para vivir, que ha aumentado gradualmente de alrededor de 40 en los 1940 a alrededor de 80 en la actualidad. Según la Organización Mundial de la Salud, 71,4 años fue la esperanza media de vida al nacer de la población mundial en 2015<sup>(7)</sup>, 64 años en el Perú<sup>(8)</sup>. Y hay más de un 50% probabilidad de que en 2030, la esperanza de vida femenina romperá la barrera del año 90, un nivel que parecía inalcanzable por algunos a la vuelta del siglo XXI<sup>(9)</sup>. Esto ha resultado de mejoras en salud, nutrición, tratamientos para diversas enfermedades, menos hábitos viciosos, nuevas vacunas y antibióticos, mejores tratamientos para el cáncer y las infecciones, medidas preventivas para las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus. Es importante recordar que la buena nutrición, el ejercicio regular, suficiente sueño y mantenerse alejado de los malos hábitos son los hechos importantes para vivir más tiempo<sup>(10)</sup>. Y si este estilo de vida comienza en la infancia, los resultados serán óptimos.

Al ampliar el concepto de esperanza de vida subjetiva y corregirlo por la calidad de vida esperada, la gente esperaría llegar a los 80 años, pero con continua disminución de las expectativas de calidad de vida saludable después de los 70 años<sup>(11)</sup>.



males<sup>(13)</sup>. This study presents a new paradigm for population activity studies by demonstrating that smartphones can deliver new insights about key behaviors. Women could benefit most from interventions to promote physical activity.

Several papers about the association of vasomotor and depressive symptoms have been published. A questionnaire-based, cross sectional study of 1 534 women showed that 34% of Australian older women had vasomotor symptoms (VMS), 6% had moderate-to-severe depressive symptoms, 27% had used any psychotropic medication in the previous month, and 18% had taken an antidepressant. Obesity, living in financially insecure housing, being a caregiver to another person, being a smoker, having VMS, having pelvic floor dysfunction, and having vaginal dryness during intercourse were positively and independently associated with moderate-to-severe depressive symptoms. On the other hand, being currently partnered and employed were associated with a lower likelihood of depressive symptoms<sup>(14)</sup>.

The number of individuals taking calcium supplementation worldwide is on the rise, especially with new pharmaceutical companies having calcium supplementation as their main business axis. Calcium is administered for the prevention and treatment of osteoporosis, and to a lesser extent for the prevention of fractures. But there is a growing body of evidence about the adverse effect of calcium supplementation on nonskeletal, especially cardiovascular health, which is a cause of concern. The mechanism is unclear, but a recent study<sup>(15)</sup> and available data associate calcium supplementation with cardiovascular mortality and all-cause mortality<sup>(16)</sup>.

On the other hand, we have to consider that a 2015 analysis published in *the British Medical Journal*<sup>(17)</sup> suggested that the influence of the pharmaceutical industry on the international diagnostic criteria and treatment thresholds for osteoporosis and low BMD may lead clinicians to overestimate fracture risk, thereby prescribing drugs for women and men who obtain little benefit from therapy.

The US Food and Drug Administration has cautioned that the use of bisphosphonates for over 5 years may be associated with more harms than benefits<sup>(18)</sup>, though it did not offer definitive guidance about when to discontinue these drugs temporarily or permanently. Based on the results of a

No hay mucho escrito sobre la nutrición en la mujer mayor. Lo que las mujeres y los médicos deberían conocer es que los grandes efectos del índice de masa corporal elevado (IMC) están representados por alrededor de 4 millones de muertes y 120 millones de años ajustados de vida por discapacidad en todo el mundo en el año 2015; y casi el 70% de las muertes relacionadas con IMC alto se debió a enfermedad cardiovascular y más del 60% de esas muertes ocurrieron en las personas obesas<sup>(12)</sup>.

Por otro lado, la pandemia mundial de inactividad física se ha asociado a 5,3 millones de muertes al año. Un estudio que utilizó el uso amplio de los *smartphones* iPhone de Apple con acelerometría incorporada (aplicación del Argus *smartphone* para Azumio) para medir 68 millones días de actividad física en 717 517 personas de 111 países en todo el mundo, encontró desigualdad en la distribución de la actividad en los países; la desigualdad resultó mejor predictor de prevalencia de obesidad en la población que el volumen de actividad media. La actividad disminuyó con el aumento de la edad y del IMC y fue menor en las mujeres que en los hombres<sup>(13)</sup>. Este estudio presenta un nuevo paradigma para los estudios de la actividad de la población y demostró que los *smartphones* pueden ofrecer nuevas perspectivas sobre comportamientos claves. Las mujeres podrían beneficiarse con intervenciones para promover la actividad física.

Varios trabajos han asociado los síntomas vasomotores con los síntomas depresivos. Un estudio transversal por encuestas a 1 534 mujeres mostró que 34% de las mujeres australianas de edad tenía síntomas vasomotores (SVM), 6% tenía síntomas depresivos moderados a severos, 27% había utilizado alguna medicación psicotrópica en el mes anterior y 18% había tomado un antidepressivo. La obesidad, el vivir en vivienda financieramente insegura, ser un cuidador de otra persona, ser fumador, tener SVM, disfunción del piso pélvico, y sequedad vaginal durante el coito se asociaron positiva e independientemente a síntomas depresivos moderados a severos. Sin embargo, tener pareja y empleo se asoció con un menor riesgo de síntomas depresivos<sup>(14)</sup>.

El número de individuos que toman suplementos de calcio en todo el mundo va en aumento, especialmente con las nuevas empresas farmacéuticas que tienen como negocio principal los



systematic review, the American College of Physicians - ACP concluded that the strongest evidence supports alendronate, risedronate, zoledronic acid and denosumab to reduce the risk for hip and vertebral fractures in women with osteoporosis. It also concluded that clinicians should prescribe drugs for 5 years to women with osteoporosis, and that they don't have to repeat BMD measurements during therapy<sup>(19)</sup>.

Interested in more news on prevention? Well, recent data provide the preliminary finding that sexual intimacy is associated with longer telomere length<sup>(20)</sup>.

A new world is yet to come because of scientific progress, especially in genetic treatment. Until then, women and men should consider that health depends on a healthy lifestyle. And medicines should not be the panacea, but a helpful resource to be used rationally.

## REFERENCES

1. Gartlehner G, Patel SV, Viswanathan M, Feltner C, Palmieri Weber R, Lee R, Mullican K, Boland E, Lux L, Lohr K. Prevention of chronic conditions: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis. Number 155. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Announcements/News/Item/menopausal-hormone-therapy-for-the-primary-prevention-of-chronic-conditions>.
2. Pacheco JC, Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol.* 1968 Jul;32(1):40-6.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321-33. doi:10.1001/jama.288.3.321.
4. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, et al; for the Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia. *Neurology.* 2012 Oct 30;79(18):1846-52. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f823.
5. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;19(3):257-71. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824b970a.
6. International Menopause Society. The Women's Health Initiative study and hormone therapy – what have we learned 10 years on? Embargo: 00.01 Central European Summer time, Tues 22nd May, 2012. <http://www.imsociety.org/manage/images/pdf/d57d2677e5b33514624c4709ae8246c8.pdf>.
7. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data. Life expectancy. [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_tables/situation\\_trends/en/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en/).
8. geoba.se The world: life expectancy (2018) – Yop 100+.

suplementos de calcio. El calcio se administra en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y en menor medida en la prevención de fracturas. Pero, existe una creciente evidencia de los efectos adversos de la suplementación de calcio sobre la salud en otros sistemas fuera del esqueleto, especialmente la salud cardiovascular, lo que es motivo de preocupación. El mecanismo no estaba claro, hasta que un estudio reciente<sup>(15)</sup> y los datos disponibles asocian a los suplementos de calcio con la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas<sup>(16)</sup>.

Por otro lado, tenemos que considerar que un análisis de 2015, publicado en el *British Medical Journal*<sup>(17)</sup>, sugiere que la influencia de la industria farmacéutica en los criterios diagnósticos internacionales y los umbrales de tratamiento para la osteoporosis y de la DMO baja puede llevar a los médicos a sobreestimar el riesgo de fractura, y prescribir a hombres y mujeres medicamentos que tienen poco beneficio.

Y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE UU ha advertido que el uso de los bisfosfonatos durante más de 5 años puede asociarse con más daños que beneficios<sup>(18)</sup>, aunque no ofreció orientación definitiva sobre cuándo suspender estos fármacos temporal o permanentemente. El tratamiento a largo plazo con un bisfosfonato (*Fosamax, Boniva, Reclast*) degrada los mecanismos de endurecimiento y resistencia a la fractura que contribuyen a un hueso sano, preparando el escenario de riesgo, raro pero catastrófico, de pacientes que desarrollan una fractura femoral atípica cuando el tratamiento con uno de estos agentes supera el límite recomendado de 3 a 5 años<sup>(19)</sup>. Basándose en los resultados de una revisión sistemática, el Colegio Americano de Médicos - ACP concluyó que la evidencia más fuerte apoya el uso de alendronato, risedronato, ácido zoledrónico y denosumab para reducir el riesgo de fracturas de cadera y vértebras en las mujeres con osteoporosis. Asimismo, sugirió que los médicos prescriban medicación para 5 años a las mujeres con osteoporosis, así como no solicitar medir la DMO durante el tratamiento<sup>(20)</sup>.

¿Más sobre prevención? Sí; información reciente proporciona datos preliminares de que la intimidad sexual está asociada con una longitud más larga de los telómeros<sup>(21)</sup>.



- <http://www.geoba.se/population.php?pc=world&type=015&year=2017&st=rank&asde=&page=2>.
9. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 1 Apr 2017;389(10076):1323-35. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32381-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32381-9).
  10. NIH News in Health. Can you lengthen your life? <https://newsinhealth.nih.gov/issue/jun2016/feature1>.
  11. Rappange DR, Brouwer WB, van Exel J. A long life in good health: subjective expectations regarding length and future health-related quality of life. *Eur J Health Econ*. 2016 Jun;17(5):577-89. doi: 10.1007/s10198-015-0701-1.
  12. The Global Burden of Disease 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New Engl J Med*. 2017;377:13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
  13. Althoff T, Sosis R, Hicks JL, King AC, Delp SL, Leskovec J. Large-scale physical activity data reveal worldwide activity inequality. *Letter Research. Nature*. 2017 20 Jul;547:336-52. doi:10.1038/nature23018.
  14. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor symptoms are associated with depressive symptoms in community-dwelling older women. *Menopause*. 2017 Jun 19; doi: 10.1097/GME.0000000000000938.
  15. Anderson JJB, Kruszka B, Delaney JAC, He K, Burke KL, Alonso A, Bild DE, Budoff M, Michos ED. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2016 Oct 2016;5:e003815. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003815>.
  16. Tamkeu AT, Agbor VN, Noubiap JJ. Calcium supplementation and cardiovascular risk: A rising concern. *J Clin Hypertens*. 2017;19:640-6. DOI: 10.1111/jch.13010.
  17. Jarvinen TL, Michaelsson K, Jokihara J, et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fractures. *BMJ*. 2015;350:h2088.
  18. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J Med*. 2012;366:2048-51.
  19. Ashley A, Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, Luengo EA, Saiyed R, Marty E, Lorich DG, Lane JM, Ritchie JR, Busse B, Donnelly E. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Nat Acad Sci USA*. doi: 10.1073/pnas.1704460114.
  20. Lin KW. Overestimating osteoporosis prevalence carries its own risks. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. June 07, 2017. <http://www.medscape.com/viewarticle/881016>.
  21. Cabeza de Baca T, Epel ES, Robles TF, Coccia M, Gilbert A, Puterman E, Prather AA. Sexual intimacy in couples is associated with longer telomere length. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jul;81:46-51. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.022.

Un mundo nuevo está por venir con los avances científicos, especialmente en el campo genético. Hasta entonces, las mujeres y los hombres deben considerar que la salud dependerá de un estilo de vida saludable. Y los medicamentos no deberían ser la panacea, pero servirán de ayuda siempre que sean necesarios.

