



Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología

Revisión de tema

Menopausia y fisiopatología del riesgo cardiovascular.

[Menopause and physiopathology of cardiovascular risk]

Awad DV¹, Neyro JL²

1) Consejo de la Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Academia Nacional de Medicina de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

2) Servicio de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. España

RESUMEN.

La menopausia supone el cese de la actividad de los ovarios y con él la disminución drástica en la producción estrogénica. El déficit de estrógenos, presente desde la perimenopausia, tiene una influencia negativa en el endotelio vascular y produce disfunción del endotelio vascular que es el origen de la arteriosclerosis y de la enfermedad cardiovascular en última instancia. El análisis de los factores de riesgo cardiovascular puede dar luz sobre el incremento de la enfermedad cardiovascular que la evidencia científica señala como origen de enfermedad en la perimenopausia y periodos posteriores de la vida de la mujer. Durante la postmenopausia la disminución del efecto estrogénico conlleva a la resistencia periférica a la insulina, obesidad central (abdominal) y dislipemia y a otros factores de riesgo de enfermedad cardíaca y vascular.

Revisar los factores de riesgo cardiovascular durante el climaterio puede dar valor a la pesquisa de los mismos en la asistencia sanitaria diaria a mujeres durante su transición menopáusica. Este debe ser un objetivo prioritario de la asistencia ginecológica al climaterio.

ABSTRACT.

Menopause causes the cessation of the activity of the ovaries and with it the drastic decrease in estrogenic production. Estrogen deficiency, present from perimenopause, has a negative influence on the vascular endothelium and produces vascular endothelial dysfunction that is the origin of arteriosclerosis and ultimately cardiovascular disease. The analysis of cardiovascular risk factors can shed light on the increase in cardiovascular disease that the best scientific evidence reports as the origin of disease in perimenopause and later periods of a woman's life. During postmenopause, the decrease in the estrogenic effect leads to peripheral resistance to insulin, central obesity (abdominal) and dyslipidemia, and to other risk factors for heart and vascular disease.

Reviewing the cardiovascular risk factors during the climacteric can highlight the screening of them in the daily sanitary assistance to women during their menopausal transition. This should be a priority objective of gynecological assistance to the climacteric state.

Autor correspondiente: David Vásquez Awad

Email: vasconia12008@gmail.com

Palabras clave: Menopausia, Factor de riesgo, Riesgo cardiovascular, Transición menopáusica, Enfermedad cardiovascular.

Key words: Menopause, Risk factor, Cardiovascular risk, Menopausal transition, Cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión¹. No se entendería hoy abordar tópico o tema alguno en Medicina sin tener en cuenta el concepto de

“Riesgo” y, por ende, el concepto de “Factor de riesgo” (FR).

En términos conceptuales, el riesgo se constituye en una forma presente de describir el futuro, bajo el supuesto de que se puede decidir cuál sería el futuro deseable². Así, la idea de predicción no suele ser determinista, como podría sugerir el término, sino probabilista.

Las “predicciones” del riesgo (probabilidades) a partir de los conocimientos disponibles sobre las relaciones entre exposiciones/daños en la mayoría de las enfermedades, adquieren relevancia a posteriori, luego de la ocurrencia del daño. Esto confirmaría las relaciones de causalidad, aun cuando se desconozcan los mecanismos precisos de este proceso. El riesgo en epidemiología equivale a efecto, probabilidad de ocurrencia de una patología en una población determinada, expresado a través del indicador paradigmático de incidencia².

El concepto de “riesgo cardiovascular” (RCV) se refiere a la probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular (ECV) en un plazo determinado. Por lo tanto, en el cálculo del RCV se incluyen dos componentes distintos: las manifestaciones de ECV que incluyen la mortalidad cardiovascular, el conjunto de las complicaciones cardiovasculares letales y no letales, así como las complicaciones cardio-isquémicas (ya sean objetivas como el infarto agudo de miocardio o subjetivas como la angina de pecho), las cerebrovasculares u otras. Por otro, puede ser variable el lapso utilizado para el cómputo: 10 años (lo más habitual), 20 años o toda la vida³. Existen múltiples herramientas para estratificar el riesgo cardiovascular, siendo Framingham⁴ y SCORE⁵ las más populares y utilizadas.

En Latinoamérica y Caribe la esperanza de vida al nacer está aumentando en hombres y mujeres; para ellas era de 76,0 años en 2005 y 77,9 en 2013⁶. Por lo general, la mujer tiene una esperanza de vida mayor que el hombre. Globalmente, las principales causas de perder años de vida debido a una muerte prematura son la enfermedad coronaria, infecciones respiratorias y accidentes vasculares encefálicos (AVE), todas enfermedades no transmisibles (ENT)⁷.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen⁸: cardiopatía coronaria (CC), enfermedades

cerebrovasculares (ECV), arteriopatías periféricas (AP), cardiopatía reumática (CR), cardiopatías congénitas (CG) y trombosis venosas profundas y embolias pulmonares (TVP) (EP).

Es objetivo de esta revisión relacionar el incremento del RCV observado tras el periodo de la menopausia, analizar las características de esa relación en virtud de la verificación de cada uno de los FR relacionados con la ECV en la mujer y el efecto protector de la secreción de estrógenos por el ovario durante la vida fértil, así como establecer los parámetros que tales asociaciones pueden tener en el panorama general de la salud y la calidad de vida (CdV) de la mujer en este trascendental periodo de su vida.

MENOPAUSIA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

La menopausia es un momento fisiológico, natural en el ciclo vital femenino. Con ella se produce el cese de la función ovárica, la ausencia de ovulación y, por ende, la pérdida de estrógenos y progesterona. No por fisiológica, la menopausia está exenta de riesgos y desajustes a todo nivel, que generan una pérdida de la protección estrogénica y alrededor de los 50 años, el organismo femenino sufre una serie de alteraciones que conllevan a un aumento en todos los riesgos de la economía corporal.

El impacto que la menopausia tiene sobre el RCV ha sido bien estudiado^{9,10}. Hace muchos años se sabe que CC es poco frecuente en mujeres pre-menopáusicas, particularmente en ausencia de otros FR. Aunque se ha considerado que la menopausia quirúrgica podría ser de mayor riesgo que la natural, un estudio en mujeres posmenopáusicas sanas (entre 46 y 81 años) sin tratamiento, encontró que el grosor de la íntima-media de la arteria carótida, marcador subclínico de la arteriosclerosis, estaba positivamente asociado a años desde la menopausia, pero no con el tipo de menopausia sufrida^{9,10}. Así se ha dicho que “los hombres son de Marte y las mujeres son de Venus”; en menopausia, sí que es cierta esta diferencia. Una revisión al respecto resume bien estos aspectos¹¹.

Durante la postmenopausia la disminución del efecto estrogénico conlleva a la resistencia periférica a la insulina, obesidad central (abdominal) y dislipemia. Todos ellos están

involucrados de distinta manera en el metabolismo graso y de carbohidratos, así como la distribución del tejido graso, afectando la salud de la mujer durante la perimenopausia y condicionando factores de riesgo de ECV. En contraste, el declinar en su acción de otras hormonas (p.ej. tiroideas) es atribuido a la edad y no a la menopausia^{9,10}.

Los cambios hormonales propios de este estado contribuyen a aumentar la grasa visceral, más aún cuando esta situación está asociada al aumento de la ansiedad propio de esa etapa, así como al incremento del sedentarismo. Así mismo, se tienen datos que la hormona liberadora de tiotropina (TRH) reduce la cantidad de grasa visceral^{9,10}. Podríamos resumir los principales impactos que la menopausia tiene sobre el RCV en^{9,10}:

1. Resistencia a la insulina (RI): por sí misma condiciona un mayor aporte de triglicéridos por el hígado y un aclaramiento hepático más rápido de las lipoproteínas a alta densidad (HDLc). Es así la principal responsable del síndrome metabólico (SM) que aumenta su incidencia después de la menopausia disparando el RCV.

2. Dislipemias: el FR "lipoproteínas" para desarrollar una ECV exhibe diferencias entre varón y mujer; en esta última, deben recalcarse estas situaciones:

- Niveles bajos de HDLc y no elevados de LDLc predicen mejor el riesgo de EC.
- La Lipoproteína(a) es un determinante de ECV (angina o Infarto de miocardio) en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas menores de 66 años (odds ratio 5,1 y 2,4 respectivamente).
- Valores de Colesterol Total (CHOL) se relaciona mejor con ECV solo en mujeres premenopáusicas y a niveles muy elevados (>265 mg/dl)⁷.
- Niveles elevados de Triglicéridos por encima de 400 mg es un FR de ECV en mujeres mayores¹².

El relativo valor predictivo de los otros parámetros lipídicos fue evaluado en un análisis del Women Health Study sobre 15 600 mujeres sanas mayores de 45 años y seguidas por 10 años¹³. La relación Colesterol total (CHOL) / HDLc es el mejor valor predictivo de un evento coronario y ajustados por edad y otros parámetros los valores de posible riesgo fueron:

- CHOL / HDLc = HR3.81 (< 3,2 con media 2,8)
- Apoprotein B100 / HDLc = HR3,56 (< 1.4 con media 1,1)
- LDLc / HDLc = HR3,18 (< 1,8 con media 1,5)
- Apoprotein B100 / Apoprotein A-1 = HR 3,1 (< 0,54 con media 0,46).

3. Diabetes mellitus (DM) y sobre todo la Tipo 2 (DM2), es un factor predictor importante para ECV. El aumento del riesgo en pacientes diabéticos es mayor en el sexo femenino¹⁴. Ello se ilustra de manera importante en un meta-análisis de 37 estudios con cerca de 450.000 pacientes con DM2. El riesgo relativo (RR) de tener un evento mortal CV, en pacientes diabéticos es de 3,5 para mujeres y 2,1 para varones. Si a ello añadimos que la mujer en edad de climaterio y posterior a su menopausia pierde la protección cardiovascular de los estrógenos, podremos inferir que estas cifras de RR aumentan de manera exponencial¹⁵.

4. Hipertensión arterial (HTA): la menopausia se asocia al incremento de la presión arterial y a una disminución del descenso de la presión durante la noche. Esto es evidente si además la paciente presenta diabetes⁹. La prevalencia de HTA es de un 70% en mujeres por encima de los 70 años¹. Sus efectos secundarios no son tan evidentes en la mujer, pero aún así es un predictor de ECV⁹. En la post menopausia, es un FR de complicaciones coronarias. En la premenopausia, HTA condiciona 10 veces más el riesgo de mortalidad por ECV¹⁶. Estudios de la relación de la menopausia con HTA tienen datos conflictivos cuando se los ordena por edad. Sin embargo, se ha establecido que la menopausia condiciona una disfunción endotelial, inapropiada acción del sistema de renina-angiotensina y del sistema simpático, presencia de stress oxidativo y activación de mediadores inflamatorios¹⁷.

5. Obesidad: con la edad y más con la menopausia, el organismo femenino tiende a perder tejido muscular magro y ganar tejido adiposo, fundamentalmente a nivel abdominal por la redistribución de la grasa consecutiva al déficit estrogénico. El mayor sedentarismo en esta etapa de la vida, condiciona mayor acumulación de peso⁹. La obesidad como factor de riesgo de EC se demostró en el estudio de las enfermeras (Nurses Health Study)¹⁸ con 115 000

mujeres y 8 años de seguimiento: riesgo de Muerte por ECV 4,1 y Muerte por cualquier causa 2,2 en mujeres con índice de masa corporal (IMC) > 32 kg/mt². La obesidad central o abdominal (relación cintura/cadera por encima de 0,9) es mejor predictor que la simple obesidad, siendo la grasa visceral (gris) la más dañina metabólicamente. La distribución del tejido graso y la calidad del mismo tienen una influencia hormonal, donde los estrógenos juegan un papel fundamental por un lado y la testosterona condiciona la alternativa. Los andrógenos promueven la grasa visceral¹⁹. Durante el climaterio existe una pérdida de efecto estrogénico en la mujer y un mayor efecto androgénico a partir de las suprarrenales y en menor cantidad por el hiperinsulinismo. La mujer tiene mayor cantidad de tejido graso total y menor cantidad de grasa visceral, aspecto que se altera a partir del climaterio²⁰.

La Asociación Americana de Cardiología (AAC) recomienda tener un IMC menor de 25 y 89 cm como máximo de circunferencia de cintura²¹. En lo que respecta a las pérdidas bruscas de peso (con recuperaciones igualmente rápidas) un estudio demostró que, en un lapso de tiempo de 6 años, con 33 760 mujeres, el riesgo de ECV fue mayor (RR 1,67) en aquellas que subían y bajaban de peso continuamente probablemente por presentar menores cifras de HDL²².

6. Síndrome metabólico: la obesidad abdominal está relacionada con RI que a su vez se asocia con hiperinsulinemia, aterosclerosis, HTA y DM 2, conformando con tres o más factores de los cinco siguientes, el llamado Síndrome Metabólico (SM)²³:

- Glucemia en ayuno: > 100mg% (>5,6 mmol/lit) o uso de antidiabéticos orales.
- Circunferencia de la Cintura - Obesidad Central: valores de corte de acuerdo con las zonas geográficas donde se trabaje. (Latinoamérica Varones 94 cms, 102 en el resto del mundo; Mujeres 84 cms, 88 en otras latitudes)⁹
- Presión Sanguínea: > 130 mmHg presión sistólica; > 85 mmHg presión diastólica, o el uso de medicación antihipertensiva.
- Triglicéridos: > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/Lt)
- HDL colesterol: varones <40 mg/dl (< 1,0 mmol/lit); mujeres <50 mg/dl (< 1,3mmol/lit)

El SM está asociado con riesgo de ECV en el estudio de la NHANES III²⁴, que incluyó 15922 participantes; el 6,9% tenía historia de IM o ACV (OR=2,1). La diferencia entre sexos se pierde en los pacientes por encima de los 60 años. Esta diferencia toma en consideración los siguientes parámetros: a) Cifras de glicemia, b) distribución de la grasa corporal, c) tamaño y función de los adipocitos, d) regulación hormonal sobre el peso y la adiposidad, y e) efecto protector de los estrógenos²⁴.

7. Estilo de vida sedentario: en el sexo masculino, la vida sedentaria es responsable de un aumento del riesgo de ECV. Incluso siendo sanas y con peso normal las mujeres se benefician con la actividad física ligera a moderada^{9,10}.

8. Tabaquismo: fumar se ha asociado con un 50% de los factores para tener eventos coronarios en mujeres²⁵. El riesgo se eleva, aunque la fumadora sea social. Dejar de fumar parece asociarse con una disminución del riesgo de EC y en un estudio en mujeres fumadoras y con ECV que dejaron de hacerlo, se observó un RR de 3,6 en fumadoras y 1,2 en exfumadoras²⁶. Este beneficio aparece a los 2-3 años de haber suspendido el hábito.

9. Enfermedad renal crónica (ERC): se ha establecido que la Insuficiencia Renal Crónica es FR para ECV y no solo los estadios terminales, sino también los procesos moderados o incluso ligeros. Existen guías que establecen que ERC es FR²⁷. Las Sociedades Científicas Americanas de Nefrología y Cardiología, aprueban estas recomendaciones. El estudio más importante es el ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), sobre 15 000 mujeres; demostró que un descenso en la depuración de creatinina de 10 ml/min x m² de superficie corporal, se correlaciona con un aumento de 5% de mayor riesgo de ECV²⁸.

10. Alcoholismo: HTA es la principal complicación del consumo de alcohol en exceso, esto es, por encima de 2 raciones al día. Si bien el consumo moderado de alcohol protege al varón de ECV, en la mujer este dato no está claro. Un estudio de Estados Unidos (85 709 mujeres entre 34 y 59 años sin historia de ECV y luego de 12 años de seguimiento), encontró datos algo contradictorios, que transcribimos²⁹:

- RR 0,83 en bebedoras de 1 a 3 tragos por semana.
- RR 0,88 en bebedoras de 3 a 18 tragos por semana.
- RR 1,19 en bebedoras de más de 18 tragos por semana

En el llamado Estudio de las Enfermeras, dentro del grupo de mujeres por encima de 50 años, el consumo moderado de alcohol resultó sin embargo beneficioso¹⁸.

11. Marcadores de inflamación: la mujer a partir del periodo de transición menopáusica con marcadores sanguíneos de inflamación tiene mayor posibilidad de desarrollar ECV. Muchos de ellos son sencillos de controlar en analíticas convencionales e incluyen incluyen^{9,10}:

- (PCR) Proteína C Reactiva sensible
- Colesterol total y LDL-C
- Cifra de leucocitos en el hemograma
- Amiloide-A
- Inteleucina-6
- Microalbuminuria: refleja daño de la pared vascular (RR= 4,4)
- Alteración de factores de coagulación: Hiperfibrinogenemia
- Baja masa ósea u Osteoporosis: Incremento de 43% de riesgo de evento CV (especialmente importante desde el punto de vista clínico pues la terapia estrogénica aumenta la masa ósea)
- Hiperhomocistynemia
- Factores Psico-sociales

CONCLUSIÓN

Los estrógenos han demostrado ser cardioprotectores y reductores del RCV toda vez que la menopausia y el declive de aquellos ocasionan un incremento de los FR de ECV.

Todos los datos epidemiológicos registrados con la mejor evidencia científica apoyan que la menopausia conlleva per se un aumento del riesgo cardiovascular en lo referente a todas las ECV. Y es que el déficit de estrógenos, presente desde la perimenopausia, tiene una influencia negativa en el endotelio vascular y produce disfunción del endotelio^{17,30}, verdadero protagonista del RCV. Los ginecólogos, como médicos que realizan aproximaciones holísticas a sus pacientes debieran a partir de este momento del ciclo vital femenino, intensificar la

vigilancia, el control y la monitorización de los FR mencionados, hasta convertirlos en prioridad de todo el equipo de salud que acompaña a la mujer.

La mayoría de los FR mencionados en esta revisión son adecuadamente identificables mediante una buena historia clínica, una exploración general básica y unas determinaciones analíticas ni complejas ni extremadamente costosas, por lo que el compromiso con la pelea contra los FR de RCV debieran ser una de las tareas fundamentales de la ginecología al llegar el periodo de la transición menopáusica. Es un reto de la ginecología del siglo XXI minimizar la ECV en la mujer después de ocurrida su menopausia.

Para citaciones

Awad DV, Neyro JL, Menopausia y fisiopatología del riesgo cardiovascular., REVCOG. Octubre-diciembre 2018; 22(2): 37-42.

BIBLIOGRAFÍA.

1. En www.who.int/topics/risk_factors/es.
2. Almeida N, Castiel LD, Ayres JR. Riesgo: concepto básico de la epidemiología. Salud colectiva, Buenos Aires, septiembre-diciembre 2009; 5(3):323-344.
3. Alegría E, Alegría A, Alegría E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. Rev Esp Cardiol Supl. 2012; 12(C): 8-11
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998; 97: 1837-47.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al, SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003; 24: 987-1003.
6. Banco Mundial. Esperanza de vida al nacer, mujeres (años) En <http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.FE.IN/countries/>
7. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2014. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2014/en/
8. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Nota descriptiva: Enfermedades Cardiovasculares. Boletín 2014. En <http://www.who.int/es/news->

- room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
9. Espinoza MT. Impacto de la menopausia y manifestaciones clínicas - sistema cardiovascular. En "Menopausia, una visión clínica". Vásquez-Awad D, Palacios S. ISBN 978-958-46-8943-6. Ed. Kimpres, Bogotá DC, 2016.
 10. Menopausia, terapia de reemplazo hormonal y riesgo cardiovascular. Vásquez-Awad D. In press.
 11. Collins P, Webba CM, de Villiers T, et al. Cardiovascular risk assessment in women – an update. *Climacteric* 2016;19: 329–36.
 12. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*. 2003; 108 (14):1688.
 13. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114: 413–19 18. Kannel WB, Wilson PW.
 14. 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
 15. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22(7):1788.
 16. Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1987; 316 (18):1105.
 17. Barret-Connor E, Busch TL. Estrogens and coronary heart disease in women. *J Am Med Ass* 1991. 265(14):186118.
 18. Baer HJ1, Glynn RJ, Hu FB, et al. Risk factors for mortality in the nurses' health study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol*. 2011 Feb 1; 173 (3):319-29.
 19. Fax CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116:39-48.
 20. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, et al. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr*. 1993; 58:453-7.
 21. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011; 123 (11)1243.
 22. Folsom AL, French SA, Zheng W, et al. Weight Variability and mortality: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20 (8):704.
 23. Alberty KG; Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerotic Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009. 120; 1540-5.
 24. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109 (1);42.
 25. Williet WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987; 317 (21):1303.
 26. Rosenberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of myocardial infarction among women who stop smoking. *N Engl J Med*. 1990; 322 (4):213.
 27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39 (2 Suppl 1):S1.
 28. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jan 1; 41 (1):47-55.
 29. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women *N Engl J Med*. 1995; 332 (19):1245.
 30. Dessapt AL, Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012; 41 (7):13-9.