

¿Puede disminuirse el riesgo cardiovascular en la postmenopausia?

Letsy Osses Donoso,¹ Macarena Ramos Vásquez,¹ Susana Becker Troncoso,¹ Dr. Miguel Ángel Pantoja Monsalves²

(1) Interna de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco

(2) Médico Ginecoobstetra, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco

RESUMEN

Menopausia se define como el cese permanente de la menstruación y se produce por la disfunción ovárica propia de la culminación de la vida fértil de la mujer. Hoy en día cerca de un tercio del ciclo vital femenino ocurre en situación de hipoestrogenismo. La enfermedad cardiovascular (ECV) es causa importante de morbimortalidad en este grupo de pacientes.

La terapia de reemplazo hormonal podría disminuir el riesgo cardiovascular en algunas mujeres dependiendo de la edad a la que se inicie y de la presencia de enfermedad aterosclerótica ya establecida, sin embargo no se recomienda su uso rutinario debido a sus potenciales efectos adversos. Las modificaciones en el estilo de vida han demostrado ser determinantes en la progresión del daño vascular, ya que si bien la deprivación estrogénica juega un rol importante en el desarrollo de la ECV, ésta se produce en mayor medida por el aumento de los factores de riesgo cardiovascular relacionados con la edad.

Actualmente existe un mayor porcentaje de mujeres en esta etapa del ciclo reproductivo, lo que asociado al cambio de estilo de vida, ha aumentado considerablemente los factores de riesgo cardiovascular. Dada la evidencia, la TRH no debe ser iniciada con el propósito de prevención primaria ni secundaria de estos eventos. Además, el número de años transcurridos entre la menopausia y el inicio de la TRH es importante, pues mientras mayor sea este período existen más posibilidades de daño establecido.

PALABRAS CLAVE: Menopausia, Terapia de Reemplazo Hormonal, Riesgo Cardiovascular

ABSTRACT

Menopause is the permanent cessation of menstruation caused by the characteristic ovarian dysfunction of women's fertile life culmination. One third of the women life cycle occurs in hypoestrogenism situation. The cardiovascular disease (CVD) is an important cause of morbidity and mortality in those patients.

Hormone replacement therapy may reduce cardiovascular risk in some women which depends on the age when the therapy starts and atherosclerotic disease presence. However, the routine use of this therapy is not recommended due to its potential adverse effects. Lifestyle changes have proven to be determinant in the vascular damage progression, because even though estrogen deprivation plays an important role in the CVD development, that disease is most commonly caused by cardiovascular risk factors related with age.

Nowadays, there is a higher percentage of women in this stage of the reproductive cycle, which is associated with lifestyle changes, has greatly increased cardiovascular risk factors. Based on the evidence, HRT should not be initiated for primary or secondary prevention purposes. Moreover, the years between menopause and HRT beginning are important; due to higher that time years there are more possibilities of damage established

KEY WORDS: Menopause, Hormone Replacement Therapy, Cardiovascular Risk

INTRODUCCIÓN

La menopausia (del griego *mens*, que significa "mes", y *pausi*, "cesación")¹ se define como el cese permanente de la menstruación. Su correlato fisiológico es la declinación de la secreción de estrógenos dada por la por la disminución de la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas en relación a la disfunción y disminución folicular. Es parte universal e irreversible del proceso de envejecimiento del aparato reproductivo de la mujer.

La perimenopausia, entonces, comprende el periodo previo a la menopausia. Comienza, usualmente, 5 a 10 años antes de ésta. Es en estos años previos donde se

manifiestan síntomas vasomotores, urogenitales e irregularidades menstruales.

La edad de presentación promedio de la menopausia se ha mantenido estable entre los 50 a 51 años, cuando se presenta antes de los 40 años, se considera menopausia precoz o falla ovárica prematura. Los síntomas asociados comienzan a manifestarse entre los 45,5 y 47,5 años.^{2,3,4}

Para los años 2010-2015, la esperanza de vida al nacer de la mujer chilena es de 82,2 años,⁵ por lo que se mantiene en una condición de hipoestrogenismo aproximadamente

un tercio del ciclo vital, con las consecuencias que esto conlleva.

El año 2010 se estimaba que, a nivel mundial, la población femenina mayor de 50 años es de 749.471.447,⁶ lo que implica que cerca de un 10.9% de la población mundial total es susceptible a los cambios asociados a esta condición y para el 2030 se estima que 47 millones de mujeres se encontraran viviendo este proceso cada año.⁷

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en hombres y mujeres postmenopáusicas. Es un proceso crónico y de etiología multifactorial. Las principales causas de muerte de la población en estudio son enfermedad coronaria y accidente vascular encefálico.⁸

El descenso en los niveles de estrógenos ha demostrado ser uno de los factores causales de ECV en la mujer por diversos mecanismos (plausibles desde un punto de vista biológico). La información disponible indica que por cada año de retraso de la menopausia existe un 2% de disminución de la mortalidad por causa cardiovascular; por otro lado, mujeres con menopausia precoz tienen una esperanza de vida menor a aquellas que alcanzan la menopausia después de los 55 años, lo que apoya los efectos protectores de los estrógenos en la mujer.^{9, 10, 11}

Un factor de riesgo es la característica o elemento medible que tiene una relación causal con un aumento de frecuencia de una enfermedad y constituye un factor predictivo independiente y significativo del riesgo de contraer una enfermedad.¹²

Es bien sabido que de la prevalencia y acumulación de los factores de riesgo depende la incidencia de las enfermedades cardiovasculares; vale decir, a mayor número de factores de riesgo, mayor probabilidad de padecer un evento cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión de la bibliografía a partir de una búsqueda sistemática de trabajos científicos en la base de datos MEDLINE. Se utilizaron para la búsqueda los conceptos Menopausia y Factores de riesgo cardiovascular. Se limitó la búsqueda a aquellos estudios realizados en humanos de sexo femenino de 45 o más años. Para el análisis se descartaron aquellos cuyo idioma difiriera del español o inglés, no tuvieran su resumen y que no fuera posible obtener el artículo a texto completo. Así se obtuvo un total de 342 artículos. Para facilitar la lectura, fueron seleccionados en primera instancia sólo

revisiones, con lo que el volumen de artículos se redujo a 30. Se estudiaron aquellos que tenían relación directa al tema en estudio, así como algunas de sus referencias, con lo que el número de artículos estudiados fue de 20, la mayoría de los cuales se citan en las referencias.

RESULTADOS

Según los trabajos analizados, existen diversos factores que influyen en el riesgo cardiovascular en la postmenopausia.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

La principal utilidad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es tratar los síntomas vasomotores que provoca la fluctuación de estrógenos durante el periodo perimenopáusico, así como la reducción de riesgo de embarazo no deseado y de alto riesgo, irregularidades menstruales y preservación de la masa ósea.¹³

Sin embargo, diversos estudios han analizado tanto los efectos benéficos como deletéreos del uso de TRH y las conclusiones deben ser tomadas en cuenta al momento de elegir una terapia para una paciente en particular.

Según un metaanálisis realizado por Salpeter et al el año 2004,¹⁴ en el cual se revisaron 30 estudios que incluían un total de 26.708 pacientes, la reducción del riesgo cardiovascular en relación a la TRH, depende de la edad de inicio de ésta.

Podemos considerar que existen dos grupos de estudio en las mujeres posmenopáusicas, aquellas menores de 60 años versus mayores de 60.

Según este estudio, en el grupo de mujeres menores de 60 y de edad promedio de 54, la TRH se asoció a una disminución de la mortalidad total de un 39%. En el grupo mayor, cuya edad promedio eran 66 años, la TRH no se asoció a un cambio en la mortalidad.

Estos resultados, pueden explicar las discrepancias vistas entre algunos grandes estudios. El estudio NHS (*Nurses' Health Study*), fue un estudio de cohorte que siguió a 121.700 mujeres menores de 55 durante 20 años. El estudio WHI (*Women's Health Initiative*), fue un estudio de 5 años, de 16.000 mujeres, cuya edad promedio era 63 años. En ambos estudios la TRH se asoció a incremento similar en la tasa de cáncer mamario, accidente vascular encefálico y tromboembolismo pulmonar y a la vez, reducciones similares en la incidencia de cáncer colorrectal y fractura de cadera. Sin embargo, NHS encontró reducciones significativas en los eventos

cardiovasculares y mortalidad total, mientras que WHI demostró un aumento de los eventos cardiovasculares, aunque sin cambios en las tasas de mortalidad.

Tabla 1. Principales diferencias entre NHS y WHI

	NHS	WHI
Edad de inicio	52 años	63 años
Tiempo desde inicio de menopausia	1,5 años	12 años
Síntomas vasomotores	(+)	(-)
Formulación TRH*	Diversa	EEC: 0,625mg/día AMP: 2,5mg/día
Tiempo de uso TRH	Prolongado	Breve

*EEC: Estrógenos equinos conjugados, AMP: Acetato de medroxiprogesterona

Tanto el estudio NHS como el metaanálisis de Salpeter et al,¹⁴ entregan evidencia sobre el beneficio de la TRH si es iniciado precozmente después de la menopausia.¹⁵

Los efectos benéficos asociados al uso de TRH, son más bien metabólicos. Aumento de las HDL, reducción de las LDL, Lp(a), homocisteína, fibrinógeno, antígeno inhibidor del activador del plasminógeno, factores intrínsecos de la coagulación, glicemia, peso, niveles de insulina, incidencia de Diabetes Mellitus, también aumento en los niveles de óxido nítrico, reducción de la norepinefina plasmática,

actividad de la renina plasmática y endotelina. Estos cambios endoteliales se asocian a vasodilatación, reducción de la presión arterial aumento del flujo y rendimiento cardiaco. Se piensa, que los estrógenos tienen un rol de protección cardiovascular, en las mujeres premenopáusicas, y que el riesgo de aterosclerosis comienza a elevarse luego de ésta. Todo esto hace pensar que la TRH podría tener utilidad en la prevención primaria de ECV.

Desde otro punto de vista, el estudio WHI no demostró beneficios de la TRH en la mortalidad, lo mismo afirma Salpeter et al. Sin embargo, los resultados eran sugerentes aunque no significativos en la disminución de los eventos cardiovasculares en aquellas que iniciaban TRH precozmente después de la menopausia.

Esto indica que aún en mujeres sanas existe una progresión evidente del daño endovascular en aquellas pacientes que no recibieron TRH en forma precoz y que una vez instalada la aterosclerosis, la TRH no tiene la capacidad de revertir el proceso, sino incluso puede tener efectos protrombóticos durante el primer año.

En las Figuras 1 y 2 se observan los resultados del estudio de Salpeter et al, mostrando las distintas OR para mortalidad total en función de la edad de inicio de la TRH.¹⁴

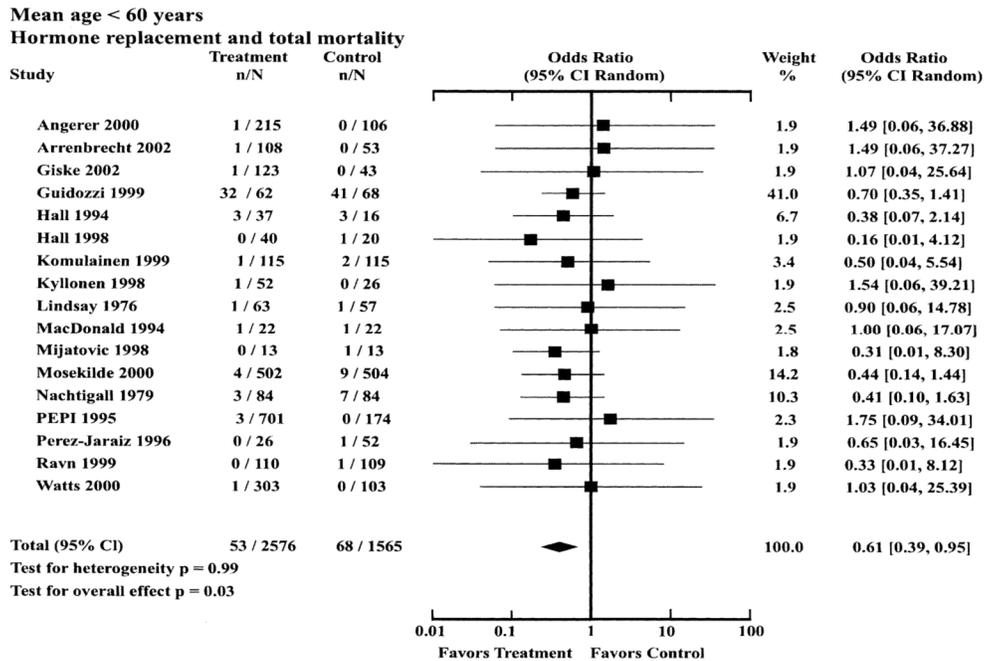


Figura 1. OR de mortalidad total asociada a TRH. Estudios en mujeres de edad media <60 años

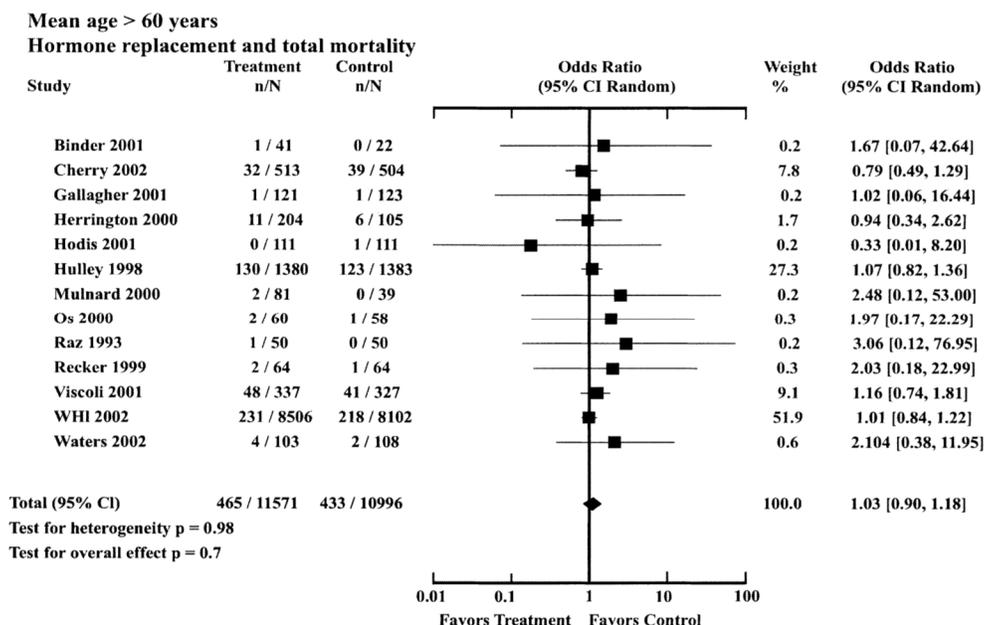


Figura 2. OR de mortalidad total asociada a TRH. Estudios en mujeres de edad media >60 años.

MODIFICACIONES AL ESTILO DE VIDA

A pesar del rol protector del sistema cardiovascular que cumplen los estrógenos, tanto en el metabolismo lipídico como en la vasodilatación del endotelio vascular, en las mujeres postmenopáusicas el aumento de riesgo cardiovascular está asociado en mayor grado al incremento de la prevalencia de factores de riesgo que aumenta con la edad que a la deprivación estrogénica.

El médico, al enfrentarse a una mujer menopáusica debe hacer una evaluación del riesgo cardiovascular, basándose en la clasificación de la *American Heart Association* (AHA), con el fin de establecer un plan de prevención individualizado.

La clasificación del riesgo cardiovascular de la AHA, basada en las Tablas de Framingham, se concentra en tres categorías: riesgo alto, en riesgo, riesgo óptimo.¹⁹

Las mujeres en la categoría “riesgo alto”, que se asocia a una probabilidad de desarrollar ECV estimada a 10 años mayor al 20%, tienen una o más de las siguientes condiciones:

- Enfermedad coronaria establecida
- Enfermedad cerebro-vascular
- Enfermedad arterial periférica
- Aneurisma aórtico abdominal
- Enfermedad renal crónica
- Diabetes Mellitus

Las pacientes que se encuentran en la categoría “en riesgo”, tienen una probabilidad de desarrollar ECV a 10 años superior al 10%, y presentan uno o más de los siguientes factores de riesgo:

- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Dislipidemia
- Dieta deficiente
- Inactividad física
- Obesidad central
- Antecedentes familiares en línea directa de ECV prematura (<65 años en mujeres y <55 años en hombres)
- Evidencia de ECV subclínica (ej.: Calcificación coronaria, Síndrome Metabólico)
- Estrés psicosocial o laboral
- Enfermedad sistémica autoinmune
- Antecedente de preeclampsia, diabetes gestacional, o hipertensión inducida por el embarazo

Las mujeres en la categoría de riesgo “óptimo” presentan una probabilidad de desarrollar ECV a 10 años menor al 10%, tienen un estilo de vida saludable y no tienen factores de riesgo adicionales.

En ausencia de estudios nacionales, se han propuesto mecanismos matemáticos que modifican la función de riesgo coronario de Framingham, a partir de la prevalencia

de los factores de riesgo de ECV y la incidencia de eventos coronarios locales. Investigadores de la Universidad de Talca realizaron el año 2006 dicha adaptación para la población chilena de 35 a 74 años.²⁰ Estas tablas permiten estimar el riesgo de padecer un episodio coronario en personas sin antecedentes de ECV previa, en un periodo

de 10 años, según la presencia o ausencia de factores de riesgos mayores: edad, nivel de presión arterial, colesterol total, diabetes mellitus, tabaquismo y colesterol HDL, según se observa en la Figura 3, para la población femenina.²⁰

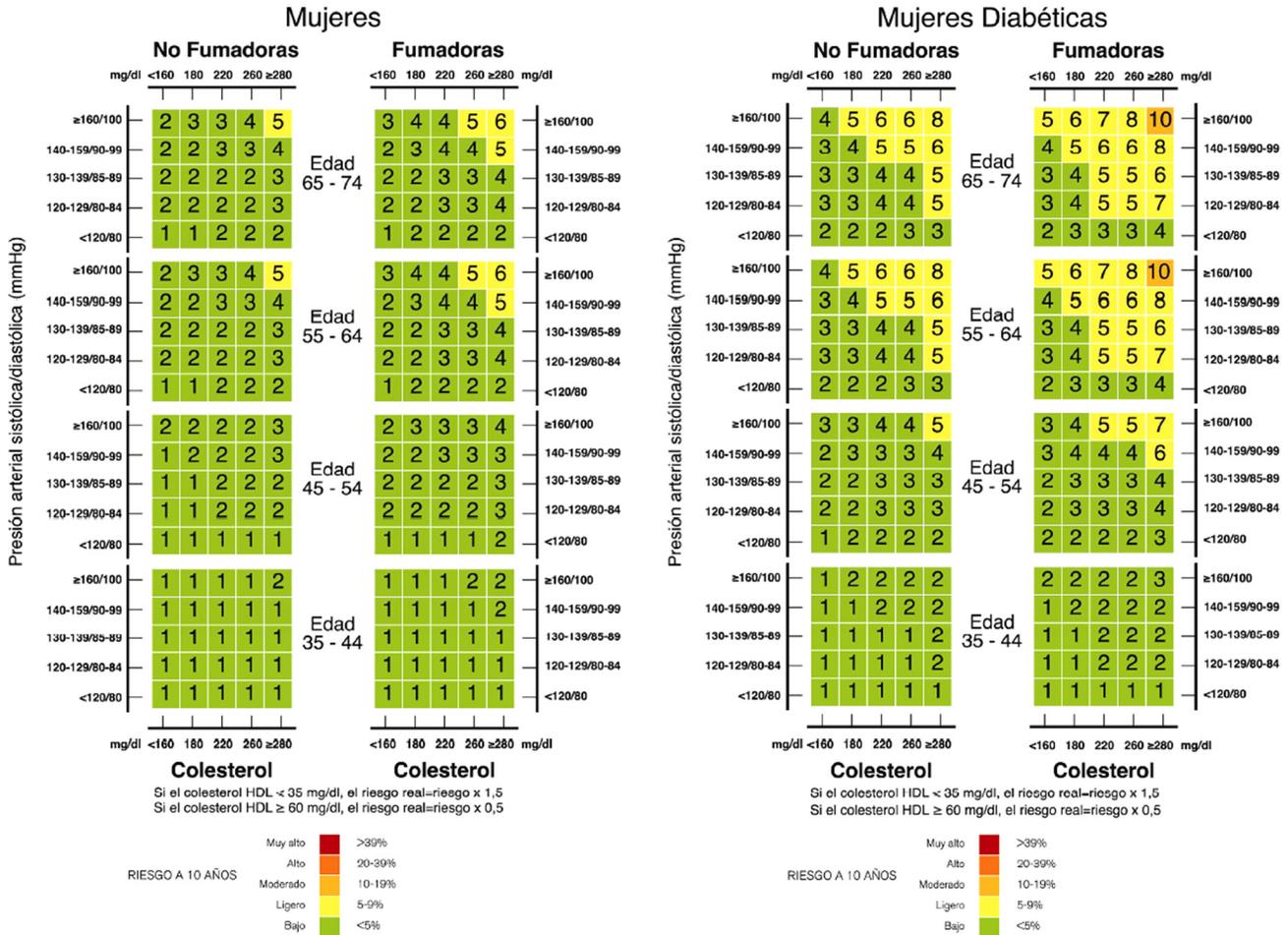


Figura 3. Tabla de estimación de riesgo coronario a 10 años en mujeres diabéticas y no diabéticas de 35 a 74 años para la población chilena.

Para cada mujer y dada su condición particular de factores de riesgo, tras haber estratificado su riesgo global, deberá aplicarse la meta apropiada, según se detalla a continuación.

Para el manejo de la hipertensión arterial se debe alcanzar las siguientes metas:

- Cifras de tensión arterial inferiores a 140/90 mmHg.
- En diabéticas o nefrópatas la meta deberá ser menor de 130/80 mmHg

La hipertensión sistólica es un predictor mayor para daño de órgano blanco.

Las metas a lograr con relación a los valores de Glicemia, deben ser en lo posible:

- Mantener un nivel sanguíneo en ayunas inferior a 100 mg/dL
- En mujeres diabéticas, concentraciones menores a 130 mg/dL y tener una hemoglobina glicosilada inferior a 7,0%.

Las metas para los Lípidos séricos deberán ser:

- LDLc inferior a 160 mg/dL en mujeres clasificadas con "Riesgo óptimo".
- LDLc inferior a 130 mg/dL en mujeres clasificadas "En Riesgo".
- LDLc menor a 100 mg/dL para aquellas clasificadas en "Riesgo Alto".
- LDLc menor a 70 mg/dL para mujeres post-infarto que cursen con diabetes o síndrome metabólico o que sean fumadoras.
- Colesterol HDL idealmente deberá ser mayor a 50 mg/dL
- Niveles de triglicéridos por debajo de 150 mg/dL.

Según el estudio WHI, el colesterol HDL en niveles bajos para las mujeres es un factor de riesgo más determinante que tener colesterol LDL elevado.

Desde la perimenopausia se deben involucrar acciones terapéuticas positivas y recomendar:^{21,22}

- Cese del hábito tabáquico
- Hacer ejercicio físico de intensidad moderada diariamente un mínimo de 30 minutos
- Mejorar la dieta, aumentando el contenido de fibra, verduras y frutas y aconsejando disminuir al máximo el consumo de grasas saturadas y margarinas sólidas.
- Uso de grasas mono y poli insaturadas, especialmente el omega-3.
- En mujeres mayores de 65 años se recomienda el uso diario de aspirina en dosis bajas (75 a 325 mg/día), ya que ha demostrado una disminución de eventos cardiovasculares en base a la reducción de AVE isquémico e infarto de miocardio.
- Aquellas menores de 65 años, con factores de riesgo para AVE tales como obesidad, diabetes, sedentarismo, etc. se beneficiarán de recibir Ácido Acetilsalicílico en bajas dosis.²³

El manejo de la mujer menopáusica debe ser interdisciplinario y contar con la detección temprana de factores de riesgo y la derivación oportuna a otros especialistas para un manejo integral sobre la base de una intervención completa intentando lograr así los mejores resultados.²⁴

DISCUSIÓN

Hoy en día, por el cambio demográfico, sumado al aumento de la expectativa de vida, existe un mayor porcentaje de mujeres menopáusicas. Además de esto, los cambios en el estilo de vida, sobre todo en países

desarrollados y en vías de desarrollo han llevado a un aumento considerable de los factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad, el sedentarismo, malos hábitos alimenticios, entre otros.

El riesgo cardiovascular en mujeres, se mantiene relativamente bajo durante toda la vida fértil en comparación a la población masculina. Este riesgo se iguala al momento de agotarse el estímulo estrogénico en la mujer luego de la menopausia. Dada esta situación, es posible deducir que el hipoestrogenismo tendría un rol causal preponderante en el riesgo cardiovascular femenino. Sin embargo, el aumento de riesgo cardiovascular está asociado además, y en mayor medida, al incremento de la prevalencia de factores de riesgo que aumenta con la edad, y no sólo al hipoestrogenismo.

Dada la evidencia, la TRH no debe ser iniciada con el propósito de prevenir la enfermedad cardiovascular o cerebrovascular en pacientes sin historia de estas patologías (prevención primaria), ni menos en aquellas pacientes con historia de eventos cardiovasculares previos (prevención secundaria). En aquellas pacientes en que se decide utilizar TRH, por sintomatología propia del climaterio, es necesario informar a la paciente sobre los beneficios y riesgos no cardiovasculares (por ejemplo, cáncer de mama) y que sea ella quien tome la decisión.²⁵

El número de años transcurridos entre la menopausia y el inicio de la TRH es importante, pues a mayor edad existe más posibilidades de daño endotelial y aterosclerosis establecida.^{26,27,28,29} Si durante la TRH se desarrolla un evento cardiovascular, debe considerarse discontinuar la TRH e iniciar trombotoprofilaxis cuando corresponda, además evaluar el manejo conjunto con cardiólogo y el uso de fármacos hipolipemiantes, antihipertensivos y otros.³⁰

Para una óptima salud cardiovascular en la postmenopáusica, son claves las modificaciones en el estilo de vida, incluido el cese del hábito tabáquico, actividad física regular, reducción del peso corporal y alimentación saludable; además controlar factores de riesgo mayores como presión arterial y dislipidemias a través de cambios en el estilo de vida y fármacos cuando proceda.³¹

En conclusión, es posible señalar que según la evidencia actual, la forma más efectiva de reducir el impacto de la enfermedad cardiovascular en la salud de la mujer es poner énfasis desde la infancia y a través de la vida en la nutrición, ejercicio físico regular, evitar el cigarrillo, prevención de obesidad, detección temprana y tratamiento de la hipertensión arterial, dislipidemia,

diabetes mellitus, y otros factores que contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular.

La TRH sólo debe utilizarse en caso de sintomatología severa del climaterio no tratable con otras medidas, farmacológicas o no farmacológicas. Actualmente no se

recomienda la TRH a largo plazo para prevenir el desarrollo de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, y debe evitarse tal indicación.

Rev Estud Med Sur 2012; 8(1):12-18

REFERENCIAS

- Real Academia Española. Diccionario de la lengua española (22ª ed.). 2001. Disponible en <http://www.rae.es>
- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. Jan 1992;14(2):103-15.
- Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids*. Jun 2011;76(7):627-35.
- Santoro N, Randolph JF. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Sep 2011;38(3):455-66.
- Ministerio de Salud, Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Esperanza de Vida al Nacer 1950 – 2025. Disponible en <http://goo.gl/Bp6Ts>
- US Department of Commerce. World Midyear Population by Age and Sex for 2010. Disponible en <http://www.census.gov>
- Hill K: The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23:113-27.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, et al. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. Oct 1976;85(4):447-52.
- Van der Schouw YT, Van der Graf Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC, Banga JD. Age at natural menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-18.
- Sun L, Tan L, Yang F, Luo Y, et al. Meta-analysis suggests that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause* 2012;19(2):126-32.
- Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-62.
- O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61:299-310.
- Urdaneta J, Cepeda M, Guerra M. et al. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(1): 17–34
- Salpeter S, Walsh J, Greyber E, Ormiston R, Salpeter E. Mortality Associated with Hormone Replacement. *J Gen Intern Med*. 2004;19(7):791-804.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu LL, Barad D, Barnabei V et al. Postmenopausal Hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-1477
- Mendelson M, Lobo R. Cardiovascular health and the menopause - an approach for gynecologists: an overview. *Climacteric* 2006; 9(Suppl 1):1 – 5
- US Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med*. 2002;137:834-9.
- Kim C, Edelstein SL, Crandall JP, et al. Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Menopause*. Aug 2011;18(8):857-68
- Stahl RJ. The American Heart Association's Guidelines for Women. *Women's Health*. EBSCO Publishing. 2008. Disponible en <http://googlydBEV>
- Proyecto FONIS SA06-20065. Tablas de Framingham para la estimación de riesgo coronario a 10 años adaptadas a la población chilena. Disponible en <http://goo.gl/eChxR>
- López A, González R. Actualización en menopausia: abordaje desde atención primaria. *Rev Valencia Med Fam* 2008;15:4-9.
- Triviño Z, Stieповich J, Merino J. Factores predictores de conductas promotoras de salud en mujeres peri-post-menopáusicas de Cali, Colombia. *Colombia Médica* 2007;38(4):395-407.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306 – 313
- Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Update ractical recommendations for hormone replacement therapy in the peri-and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108-23
- Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, et al. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause*. Sep 2011;18(9):943-50
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA Erratum* (2008) 299:1426] 2007;297:1465-1477.
- Wagner JD, Clarkson TB. The applicability of hormonal effects on atherosclerosis in animals to heart disease in postmenopausal women. *Semin Reprod Med*. May 2005;23(2):149-56.
- Williams JK, Anthony MS, Herrington DM. Interactive effects of soy protein and estradiol on coronary artery reactivity in atherosclerotic ovariectomized monkeys. *Menopause* 2001;8(5):307-13
- Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med*. Jun 21 2007;356(25):2591-602.
- Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, Horellou MH, Canonico M, Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. May 2011;18(5):488-93
- Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93.