

Riesgo cardiovascular en mujeres españolas de 45-68 años: el papel de la ferritina

Cardiovascular risk in Spanish women between 45 and 68 years of age: the role of ferritin

E. Custodio, C. Bernis, A. Barroso, P. Montero, C. Varea

Unidad de Antropología, Dpto. de Biología. Universidad Autónoma de Madrid. 28008-Madrid

Dirección para correspondencia: Estefanía Custodio Cerezales. Syracuse University, Center in Spain. Miguel Angel, 8, despacho 203, 28010 Madrid. E-mail: estefaniacustodio@yahoo.com

Palabras clave: Factores de riesgo cardiovascular, envejecimiento, menopausia, obesidad, colesterol, triglicéridos, glucosa, ferritina, síndrome X.

Key Words: factors of cardiovascular risk, ageing, menopause, obesity, cholesterol, triglycerides, glucose, ferritin and X Syndrom.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de muerte en España y en los países occidentales en general. Entre los principales factores de riesgo cardiovascular se encuentran la hipercolesterolemia, la hiperglucemia y la hipertensión arterial. Estos factores de riesgo se han asociado a lo largo del tiempo y por distintos autores con tres patrones de variación: envejecimiento cronológico, envejecimiento reproductor (menopausia), adiposidad y grasa visceral. En este estudio se valora la variabilidad de los indicadores convencionales de riesgo cardiovascular (colesterol, triglicéridos, glucosa y presiones sanguíneas) y el de la ferritina, cuyo papel como factor de riesgo cardiovascular ha sido repetidamente sugerido (Klipstein-Grobush *et al*, 1999, Meyers *et al* 2002) si bien no hay datos sobre población normal que demuestren una variación continua de la ferritina con la edad, la pérdida de función ovárica, la adiposidad y el cambio en peso.

Se ha estudiado la variación de estos indicadores en función de los patrones de variación mencionados en una muestra de 600 mujeres de Alcobendas. Los resultados muestran que: a) colesterol y ferritina presentan un comportamiento similar en cuanto a los tres niveles de variación se refiere, estando su variación asociada principalmente con el envejecimiento reproductor, b) los valores de glucosa y triglicéridos presentan un comportamiento parecido, y deben su variación, principalmente, a los cambios en adiposidad global y a su acumulación visceral, c) el aumento de los valores de estos cuatro indicadores presenta una clara asociación con el incremento del índice cintura

cadera lo que parece un indicio de que todos ellos forman parte de un complejo proceso relacionado con la obesidad visceral, ya identificado como Síndrome Metabólico o Síndrome X y d) de los 6 factores de riesgo analizados, la ferritina y el colesterol son los únicos que presentan diferencias significativas para todos los grupos de edad entre mujeres pre y postmenopausicas, presentando una estrecha asociación entre ellas.

Abstract

Cardiovascular diseases are one of the main death causes in Spain and in western countries in general. The main risk factors for cardiovascular diseases are hipercholesterolaemia, hiperglycaemia and high blood pressure. These risk factors have been associated with three axes of variation: chronological aging, reproductive aging (menopause) and global and visceral obesity. This study evaluates the levels of the traditionally accepted indicators of cardiovascular risk (triglycerides, cholesterol and glucose). It also evaluates the levels of ferritin, which role as a cardiovascular risk indicator has been already suggested by several authors (Klipstein-Grobush *et al*, 1999, Meyers *et al* 2002). However, there is no data that proves its continual variation in relation to age, loss of ovarian function adiposity and change in weight, in a normal population.

The variation of these indicators along the three axes mentioned above are examined in a sample of 600 women from Alcobendas (Madrid).

The results suggest that a) cholesterol and ferritin have a similar pattern of variation related to the three axes examined, and its variation is mostly associated with reproductive aging. b) glucose and triglycerides also show a similar pattern along the three axes of variation being its variation mainly related to global and visceral adiposity. c) the increase of this four indicators is associated with the increase in the waist to hip ratio suggesting that they all take part in the complex metabolic process identified as X Syndrome and d) from the six factors analysed only ferritin and cholesterol present significant differences between pre and postmenopausal women in all age groups.

Introducción

El origen multifactorial de las enfermedades cardiovasculares, determina que además de los factores de riesgo convencional (colesterol, triglicéridos y glucosa y presiones sanguíneas) nuevos factores de riesgo relacionados con la formación de trombos como la ferritina, (Klag *et al*,1993; Beck-Nielsen H., 1990) se han añadido a la lista, si bien los mecanismos a través de los cuales actúa, son todavía mal comprendidos. A pesar de que los procesos de coagulación son complejos y solo parcialmente comprendidos (Samsioe, 1998), la ferritina podría tener algún papel asociado a la acción aterogénica de algunas lipoproteínas dependientes de la presencia de hierro (Fernández, 1995; Satoh *et al*, 2002).

La relación directa entre los niveles de hierro y las enfermedades cardiovasculares ha sido sugerida por algunos autores (Oshaug *et al* ,1995; Williams *et al*, 2002) ha sido cuestionada por otros (Rauramaa, 1994; Sullivan, 1996), si bien independientemente del mecanismo, en los últimos años parece existir un mayor acuerdo sobre el papel de la ferritina como indicador de riesgo cardiovascular (Samsioe, 1998; van der Graaf *et al*, 1997).

En este trabajo estimamos la variabilidad que presentan los indicadores de riesgo cardiovascular con tres grandes grupos de factores: el envejecimiento general, medido por la edad cronológica, el envejecimiento reproductor (edad fisiológica) , medido por el estado menopáusico y los niveles de FSH, y la cantidad de la adiposidad total y su distribución , medidas por los perímetros de cintura y cadera y los pliegues grasos (tricipital, subescapular y suprailíaco).

Así, es un hecho que hay una mayor prevalencia de accidentes cardiovasculares en personas de más edad. Además, en los países desarrollados los hombres presentan valores más altos de riesgo cardiovascular que las mujeres para todos los grupos de edad, aunque la diferencia es más importante en edades jóvenes. A partir de los 45-50 años la diferencia se minimiza (Bush, 1990).

Algunos autores mantienen que esta diferencia es debida a diferencias hormonales, concretamente a los niveles de estrógenos a los que se asocian características protectoras respecto a las enfermedades cardiovasculares (Sacks *et al.*, 1990). En esta misma línea, se ha sugerido que las mujeres postmenopáusicas tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que las premenopáusicas (Kannel *et al.*, 1978; Mathews *et al.*, 1989) y que la edad de menopausia es un indicador independiente de riesgo cardiovascular (van der Graaf *et al.*, 1997), si bien la relación directa entre menopausia y riesgo cardiovascular requiere más datos (WHO, 1996).

El aumento y la redistribución de la adiposidad que sufren las mujeres de los países occidentales a lo largo del ciclo vital también se considera un factor importante de riesgo cardiovascular, ya que está demostrado que las mujeres obesas (con IMC >30) presentan mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Manson *et al.*, 1990) y más concretamente aquellas mujeres que presentan altos índices de grasa abdominal profunda y subcutánea (Valez *et al.*, 1992; van Pelt *et al.* 2001).

La resistencia a la insulina resultante del aumento de adiposidad total y especialmente de la abdominal, se ha identificado como la base del llamado Síndrome Metabólico (MES) o Síndrome X (Riccardi, 1994; Larsson *et al.*, 1984), si bien la evaluación conjunta de todos las variables implicadas requiere métodos estadísticos complejos y ha dado lugar a resultados contradictorios. Por todo ello es importante identificar la importancia relativa de los factores que contribuyen al MES y su secuencia de acción. Recientemente Anderson *et al.* (2001) han sugerido que el MES es el resultado de múltiples factores asociados a la adiposidad y no una etiología única.

En este estudio se analiza la relación existente entre los indicadores de riesgo cardiovascular convencionales (colesterol, triglicéridos y glucosa) y los tres grupos de factores considerados: edad cronológica; envejecimiento reproductor; niveles y distribución de adiposidad. Además, se evalúa la relación de la ferritina con todos estos indicadores y su papel como factor de riesgo cardiovascular.

Muestra

La muestra transversal analizada corresponde a 600 mujeres con edades comprendidas entre los 45 y los 65 años residentes en el municipio de Alcobendas (Madrid) para las que se dispone de los indicadores de RCV y hormonales utilizados en este trabajo. En el presente estudio se excluyen aquellas mujeres que han sido ooforectomizadas y/o histerectomizadas (102, 9.8%).

Esta muestra forma parte de un estudio más amplio de 1.037 mujeres en ese mismo rango de edad que participan en la Campaña de Prevención Ginecológica organizada por la Concejalía de Salud del Ayuntamiento de esta localidad que ha invitado a todas las mujeres de ese rango de edad a participar en el proyecto. Este programa se realiza mediante convenios de colaboración entre el Ayuntamiento, la Comunidad Autónoma de Madrid y la Universidad Autónoma de Madrid.

En la muestra predominan las mujeres de niveles socioeconómicos desfavorecidos; las características generales de las mujeres de la muestras han sido descritos en Barroso *et al.* (1999), Bernis *et al.* (1999, 1998a y 1998b).

Metodología

Trabajo de campo y antropometría

Dos veces por semana un autobús lleva a las mujeres al Hospital de Cantoblanco (perteneciente a la CAM). En este hospital se realizan las extracciones y el equipo de Antropología de la UAM realiza una amplia encuesta personal y toma las medidas antropométricas.

La encuesta engloba información general acerca de la historia menstrual y reproductora, hábitos de vida, enfermedades diagnosticadas y percepción de la salud, así como cuestionarios nutricionales y se cubre en unos 30-35 minutos por mujer. A cada mujer se le realiza además una revisión ginecológica, que incluye citología, ecografía y mamografía; además, se les extrae sangre para análisis rutinario, bioquímico y hormonal. Todas las participantes firman su consentimiento informado.

Las medidas antropométricas se realizan siempre a la misma hora. Las mujeres son medidas con antropómetro Siber, pesadas en balanza de precisión descalzas y con el mínimo de ropa, y se

les pregunta además su peso prerreproductor (tres años más tarde un 10 % de las mujeres elegidas al azar fueron preguntadas por el mismo conjunto de variables que en la primera encuesta para contrastar la fiabilidad de los datos y en el caso del peso prerreproductor, la correlación del peso referido en las dos ocasiones es de 0.861 y las diferencias entre ambos pesos -valorados por t de student para medias pareadas- no son significativos). También se les miden los pliegues tricípital, subescapular y suprailíaco así como los perímetros de cintura y cadera, además de otras variables antropométricas y fisiológicas descritas en Bernis *et al.* (1998a y 1998b).

El peso ganado se calcula a partir del valor referido por las mujeres cuando se casaron (Bernis *et al.*, 1998 b).

El grado de funcionalidad ovárica viene medido por el tiempo transcurrido desde la última regla.

Metodología de laboratorio

Las extracciones y los análisis se han realizado en el laboratorio del Hospital de Cantoblanco, Madrid.

Las extracciones se realizan a primera hora de la mañana y en ayunas. Con el fin de evitar sesgos en el análisis hormonal, a las mujeres premenopáusicas se les realiza la extracción entre los días 18 y 22 del ciclo. Para la valoración del peso y de la composición corporal no se ha tenido en cuenta la variación durante el ciclo menstrual ya que son mujeres en general de pesos muy elevados para su talla y se trata de valorar si las de mayor peso, IMC, e ICC tienen más riesgo que las de menos peso, menor IMC, e ICC, y esto se mantiene siempre independientemente de las oscilaciones en gramos del peso a lo largo del ciclo.

Para el análisis bioquímico del colesterol, triglicéridos y glucosa de las extracciones de sangre se ha utilizado un analizador químico Hitachi 717.

Las determinaciones de colesterol total y de triglicéridos en suero se han efectuado mediante el test enzimométrico TWIN Triglicéridos GPO-PAP/ Colesterol CHOD/PAP (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, Alemania).

La determinación de glucosa en suero ha sido realizada mediante el método de hexocinasa Gluco-quant Glucosa/HK (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, Alemania)

Las determinaciones de ferritina y de folitropina en suero se han efectuado mediante sendos tests inmunoenzimométricos, AIA-PACK FER y AIA-PACK FSH respectivamente (Toso Corporation, Tokio, Japón).

Variables incluidas en el análisis

Colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina todas ellas con distribuciones muy asimétricas se utilizan como variables dependientes y se consideran los siguientes valores de riesgo cardiovascular para cada uno de los indicadores: colesterol total >240 mg/dL = hipercolesterolemia (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995), triglicéridos > 150 mg/dL = hipertrigliceridemia (Sociedad Española de Química Clínica, SEQC), glucosa >110 mg/dL = hiperglucemia (SEQC) y ferritina >81 ng/mL = hipersideremia (SEQC).

La edad cronológica, la tensión arterial sistólica y diastólica, los indicadores de adiposidad y los de envejecimiento reproductor se utilizan como variables independientes.

Los indicadores de adiposidad y distribución de grasa utilizados son: Índice de Masa Corporal, Índice Cintura Cadera, y el Peso ganado a lo largo del ciclo vital. Los puntos de corte utilizados para estimar el perfil de riesgo cardiovascular son: (IMC: 27,1-29,9 = sobrepeso e IMC >30 = obesidad; Garrow, 1990), (Índice Cintura Cadera ICC >0.85; Larson *et al.*, 1984) Peso ganado a lo largo del ciclo vital (Peso ganado > 20; Hamm *et al.*, 1998).

Como indicadores de envejecimiento reproductor utilizamos: a) grado de funcionalidad ovárica medido por el tiempo transcurrido desde la última regla: < 2 meses = premenopausia, entre 3 y 11 meses = perimenopausia y > 12 meses postmenopausia y b) la concentración de la hormona folitropina en suero.

Las tensiones arteriales sistólica y diastólica se utilizan como variables independientes siendo los valores de riesgo cardiovascular PAS >=15 y PAD >=9.5.

Para la categorización de todas las variables excepto edad cronológica y grado de funcionalidad ovárica se ha recurrido a los valores intercuartílicos (descritos en Custodio, 2000).

En función de la edad cronológica se han realizado cuatro categorías: mujeres con edad comprendida entre 1) 45 y 50 años 2) 50 y 55 años, 3) 55 y 60 años, y 4) mayores de 60 y en función del grado de funcionalidad ovárica tres categorías, mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas o postmenopáusicas tal como se ha descrito anteriormente.

Análisis estadísticos

En una primera parte del estudio se realiza un estudio descriptivo de la población en el que se incluyen las variables independientes categorizadas (edad, IMC, ICC, Peso ganado, concentración FSH, tiempo transcurrido desde última regla, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica). Las variables dependientes (colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina) se describen en función de sus valores medianos y utilizando tests no paramétricos (Kruskal-Wallis y Mann-Whitney).

En una segunda parte del análisis se valoran las variables independientes que mejor explican la variabilidad de los indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular mediante un análisis de varianza múltiple (MANOVA). En este análisis se incluyen además de todas las variables independientes anteriormente descritas la tensión arterial sistólica y la diastólica, debidamente categorizadas (descrito en Custodio, 2000). Los análisis de correspondencias proporcionan una herramienta para describir simultáneamente la asociación entre variables categóricas y sus categorías. Los tests estadísticos correspondientes para comparar categorías dentro de una misma variable y asociación entre variables, se recogen en las tablas correspondientes.

Los cálculos se han hecho utilizando el programa estadístico SPSS, versión 7.5 para Windows.

Resultados

I: Variabilidad poblacional de los factores de riesgo cardiovascular: colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina. Niveles de variación: edad cronológica, envejecimiento reproductor y adiposidad.

La Tabla 1 recoge los porcentajes de mujeres que, en cada grupo de edad considerado y en el total de la muestra, tienen valores considerados de riesgo cardiovascular para tres de los cuatro indicadores bioquímicos considerados: colesterol, triglicéridos y glucosa, así como para las medidas antropométricas: IMC, ICC, peso ganado, y la prevalencia de mujeres, pre, peri y postmenopáusicas.

Indicadores	Grupos de edad								Total	
	45-49 años		50-54 años		55-59 años		>60 años		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Hipercolesterolemia	48	24.4	63	36	56	45.5	47	44.8	214	35.7
Hipertrigliceridemia	24	12.2	16	9.1	27	22.0	25	23.8	92	15.3
Hiperglucemia	21	10.7	26	14.9	39	31.7	32	30.5	118	19.7
Obesidad	38	19.3	45	25.7	39	31.7	46	43.8	168	28
>20 kg ganados	48	24.4	54	30.9	41	33.3	46	43.8	189	31.5
Cintura/Cadera >0.85	45	23.0	48	27.9	55	45.5	42	41.2	190	31.7
Total	197	100	175	100	123	100	105	100	600	100

Tabla 1. Prevalencia de hipercolesterolemia (concentración de colesterol en suero igual o superior a 240 mg/dL), de hipertrigliceridemia (concentración de triglicéridos en suero igual o superior a 150 mg/dL), de hiperglucemia (concentración de glucosa en suero igual o superior a 110 mg/dL), de obesidad (Índice de Masa Corporal igual o superior a 30), de elevado peso ganado (más de 20 kilos) y de obesidad visceral (Índice Cintura Cadera superior a 0,85).

Table 1. Prevalence of hipercholesterolaemia (cholesterol serum concentration equal or higher than 240 mg/dL), hipertriglyceridaemia (triglycerides serum concentration equal or higher than 150 mg/dL), hyperglycaemia (glucose serum concentration equal or higher than 110 mg/dL), obesity (Body Mass Index equal or higher than 30), more than 20 kgs gained, and visceral obesity (Waist Hip Ratio higher than 0.85).

Se observa que en el conjunto de la muestra hay un alto porcentaje de mujeres que presentan hipercolestolemia (35,7 %) y valores de riesgo cardiovascular para el peso ganado y el ICC (31,5% y 31,7% respectivamente) y un porcentaje algo menor obesidad (28 %), hiperglucemia (19,7%) e hipertrigliceridemia (15,3%)

También se observa para todos los indicadores de riesgo considerados un aumento de la prevalencia de un grupo de edad al siguiente. La prevalencia de todos ellos es el doble o casi el doble en las mujeres mayores de 60 años frente a las mujeres más jóvenes de la muestra.

El aumento tanto de las concentraciones de los indicadores bioquímicos de riesgo cardiovascular como de las medidas antropométricas utilizadas como indicadores de adiposidad ha sido relacionado con el envejecimiento reproductor. En la Tabla 2 vemos como se distribuye la muestra total de mujeres respecto al envejecimiento reproductor medido por el grado de funcionalidad ovárica. Se observa que el grupo de mujeres postmenopáusicas (58,5 % del total de la muestra) se distribuye de forma más o menos homogénea entre los tres últimos grupos de edad, (n=101, n=115 y n=105 respectivamente) y se encuentra también presente en el grupo de mujeres más jóvenes (n=30). En cambio, el grupo de mujeres premenopáusicas (31,55 del total de la muestra) se encuentra mayoritariamente representado en el grupo de mujeres más jóvenes (n=149) y en el siguiente grupo de edad (n=39), apareciendo sólo un caso en el grupo de mujeres entre 55 y 60 años y ninguno en las mujeres mayores de 60 años.

Grado de funcionalidad ovárica	Grupos de edad								Total	
	45-49		50-54		55-59		>60		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Premenopausia	149	75	39	22.3	1	0.81	0	0	189	31.5
Perimenopausia	18	9.1	35	20	7	5.7	0	0	60	10
Postmenopausia	30	15.2	101	57.8	115	93.5	105	100	351	59.1
Total	197	100	175	100	123	100	105	100	600	100

Tabla 2. Prevalencia de mujeres premenopáusicas (<2 meses desde la última regla), perimenopáusicas (entre 2 meses y 1 año desde la última regla) y postmenopáusicas (< 1 año desde última regla).

Table 2. Prevalence of premenopausal women (<2 months since last menstrual period), perimenopausal (between 2 months and 1 year since last menstrual period) and postmenopausal (< 1 year since last menstrual period).

Las Tablas 3 y 4 recogen los valores medianos de las concentraciones en sangre de los indicadores bioquímicos estudiados y de las medidas antropométricas respectivamente, para el total de mujeres de nuestra muestra divididas por grupos de edad y separadas entre las premenopáusicas (No Menopausia) y las postmenopáusicas (Menopausia Natural). Se observa que los valores de todos los indicadores (bioquímicos y medidas antropométricas) son significativamente más altos en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas para el total de la muestra, pero al hacer el estudio por grupos de edad se observa que de todos ellos, sólo el colesterol y la ferritina presentan diferencias significativas entre las mujeres postmenopáusicas y las premenopáusicas dentro de un mismo grupo de edad.

Los valores de colesterol son significativamente más altos en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas tanto en el primer grupo de edad (45-50 años) como en el tercero (50-55 años).

En cuanto a los valores de ferritina, los de las mujeres postmenopáusicas son significativamente más altos que los de las premenopáusicas para todos los grupos de edad excepto en el cuarto (más de 60 años) en el que no hay mujeres premenopáusicas para comparar.

Grupos de edad	Indicador	No Menopausia		Menopausia Natural		Mann-Whitney	
		Mediana	N	Mediana	N	Z	p
45-49 años	colesterol (mg/dL)	211.00	167	231.00	30	-2.931	0.003*
	triglicéridos (mg/dL)	83.00	167	84.00	30	-0.383	0.702
	glucosa (mg/dL)	99.00	167	99.50	30	-0.658	0.511
	ferritina (mg/dL)	17.00	167	69.50	30	-5.913	0.000*
50-55 años	colesterol (mg/dL)	227.50	74	230.00	101	-0.604	-0.546
	triglicéridos (mg/dL)	89.50	74	88.00	101	-0.237	-0.813
	glucosa (mg/dL)	99.00	74	99.00	101	-1.037	0.300
	ferritina (mg/dL)	25.50	74	49.00	101	-4.863	0.000*
55-59 años	colesterol (mg/dL)	267.00	8	235.00	115	-2.062	0.039*
	triglicéridos (mg/dL)	106.50	8	93.00	115	-1.159	0.246
	glucosa (mg/dL)	103.00	8	103.00	115	-0.544	0.587
	ferritina (mg/dL)	35.00	8	68.50	114	-2.415	0.016*
>= 60 años	colesterol (mg/dL)		0	234.00	105		
	triglicéridos (mg/dL)		0	111.00	105		
	glucosa (mg/dL)		0	103.00	105		
	ferritina (mg/dL)		0	75.50	104		
Total	colesterol (mg/dL)	215.00	249	233.00	351	-5.176	0.000
	triglicéridos (mg/dL)	85.00	249	92.00	351	-3.129	0.002
	glucosa (mg/dL)	99.00	249	102.00	351	-4.542	0.000
	ferritina (mg/dL)	19.00	249	66.00	349	-13.418	0.000

Tabla 3. Valores medianos de los factores hematológicos de riesgo cardiovascular: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucosa (mg/dL) y ferritina (ng/dL) para los grupos de edad (1-4) y los grupos de envejecimiento reproductor (No Menopausia y Menopausia Natural) considerados. La última columna recoge los resultados del test no paramétrico Mann-Whitney. (*) Diferencias significativas entre el grupo de mujeres premenopáusicas y el de postmenopáusicas para la variable y el grupo de edad considerado.

Table 3. Mean values of blood risk factors of cardiovascular diseases: cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), glucose (mg/dL) and ferritin (ng/dL) for the considered age groups (1-4) and reproductive aging groups (No Menopause and Natural Menopause). In the last column are the results of the Mann-Whitney test.

(*) Significant differences between the groups of premenopausal and postmenopausal women for the variable and age group considered.

Grupos de edad	Indicador	No Menopausia		Menopausia Natural		Mann-Whitney	
		Mediana	N	Mediana	N	Z	p
45-49 años	FSH (mU/mL)	7.00	167	112.50	30	-7.776	0.000*
	IMC	26.56	167	26.41	30	-0.273	0.758
	Peso ganado (kg)	12.50	167	10	30	-0.414	0.679
	ICC	0.81	167	0.81	29	-1.075	0.000*
50-55 años	FSH (mU/mL)	70.00	74	101.3	101	-5.997	0.000*
	IMC	28.18	74	27.17	101	-0.971	0.332
	Peso ganado (kg)	12.25	74	14.00	101	-1.201	0.230
	ICC	0.81	73	0.82	99	-0.065	0.948
55-59 años	FSH (mU/mL)	72.50	8	88.00	115	-1.164	0.244
	IMC	29.50	8	28.29	115	-1.477	0.140
	Peso ganado (kg)	24.75	8	15.00	115	-1.719	0.086
	ICC	0.84	8	0.84	113	-0.506	0.613
>= 60 años	FSH (mU/mL)	-	0	101.3	105		
	IMC	-	0	27.17	105		
	Peso ganado (kg)	-	0	14.00	105		
	ICC	-	0	0.82	105		
Total	FSH (mU/mL)	10	249	90.00	351	-14.731	0.000*
	IMC	27.06	249	28.22	351	-3.408	0.001*
	Peso ganado (kg)	12.50	249	15.00	351	-2.277	0.023*
	ICC	0.81	249	0.83	351	-4.416	0.000*

Tabla 4. Valores medianos de FSH (concentración de folitropina en sangre), IMC (Índice de Masa Corporal), Peso ganado e ICC (Índice Cintura Cadera) para los grupos de edad (1-4), y los grupos de envejecimiento reproductor (No Menopausia y Menopausia Natural) considerados. La última columna recoge los resultados del test no paramétrico Mann-Whitney. (*) Diferencia significativa entre el grupo de mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas para la variable y el grupo de edad considerados.

Table 4. Mean values of FSH (folitropine blood concentration), BMI (Body Mass Index), Weight gained and WHR (waist hip ratio for the considered age groups (1-4) and the reproductive aging groups (No Menopause and Natural Menopause). In the last column are the results of the non-parametric Mann-Whitney test. (*) Significant differences between the groups of premenopausal and postmenopausal women for the variable and age group considered.

Con el objeto de analizar cómo se relacionan entre sí todas las variables escogidas, se ha realizado un análisis de correspondencias múltiples en el que se han incluido todos los indicadores bioquímicos (colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina), los indicadores de adiposidad (IMC, ICC, Peso Ganado), los de envejecimiento reproductor (grado de funcionalidad ovárica y concentración de FSH) y la edad cronológica, todas ellas categorizadas tal como se ha descrito en el apartado anterior.

En los Cuadros 1, 2 y 3 están recogidos los resultados detallados del análisis de correspondencias múltiples, y en la Figura 1 están representadas las categorías de todas las variables en función de las coordenadas para la Dimensión 1 y la Dimensión 2. La contribución del primer factor (Dimensión 1) al modelo es del 33,93 %, siendo la variable de más peso el grado de funcionalidad ovárica (0,659), seguida de cerca por la edad (0,620), la FSH (0,559) y la ferritina (0,449). El segundo factor (Dimensión 2) contribuye con un 20,77 %, y las variables que definen más su variabilidad son: el Peso ganado (0,382), la FSH (0,359) y el IMC (0,331).

	Frecuencias marginales			
	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4
ICC	147	148	149	147
Colesterol	155	153	150	143
Ferritina	153	148	150	147
FSH	150	157	143	150
Glucosa	172	129	164	135
IMC	150	150	151	149
Peso ganado	156	158	138	148
Triglicéridos	150	150	154	146
Edad	107	175	123	105
Funcionalidad ovárica	189	60	351	105

Cuadro 1. Resultado del análisis de correspondencias múltiple. Frecuencias marginales de las categorías 1-4 de las variables incluidas en el análisis: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucosa (mg/dL), ferritina (ng/mL), FSH (mUI/mL), IMC (Índice de Masa Corporal), ICC (Índice Cintura Cadera), Peso ganado (kg), edad cronológica y grado de funcionalidad ovárica.

Dimensión	Valor propio
1	0,3393
2	0,2077

Cuadro 2. Resultado del análisis de correspondencias múltiples. Valores propios para las dimensiones 1 y 2. Resultado del análisis de correspondencias múltiples. Resultado del análisis de correspondencias múltiples. Variables incluidas en el análisis: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucosa (mg/dL), ferritina (ng/mL), FSH (mUI/mL), IMC (Índice de Masa Corporal), ICC (Índice Cintura Cadera), Peso ganado (kg), edad cronológica y grado de funcionalidad ovárica.

Variable	Dimensiones	
	1	2
ICC	0,188	0,189
Colesterol	0,186	0,045
Ferritina	0,449	0,094
FSH	0,559	0,359
Glucosa	0,168	0,136
IMC	0,214	0,331
Peso ganado	0,148	0,382
Triglicéridos	0,202	0,192
Edad	0,620	0,178
Funcionalidad ovárica	0,659	0,170

Cuadro 3. Resultado del análisis de correspondencias múltiples. Peso relativo de cada una de las variables dentro de cada dimensión. Variables incluidas en el análisis: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucosa (mg/dL), ferritina (ng/mL), FSH (mUI/mL), IMC (Índice de Masa Corporal), ICC (Índice Cintura Cadera), Peso ganado (kg), edad cronológica y grado de funcionalidad ovárica.

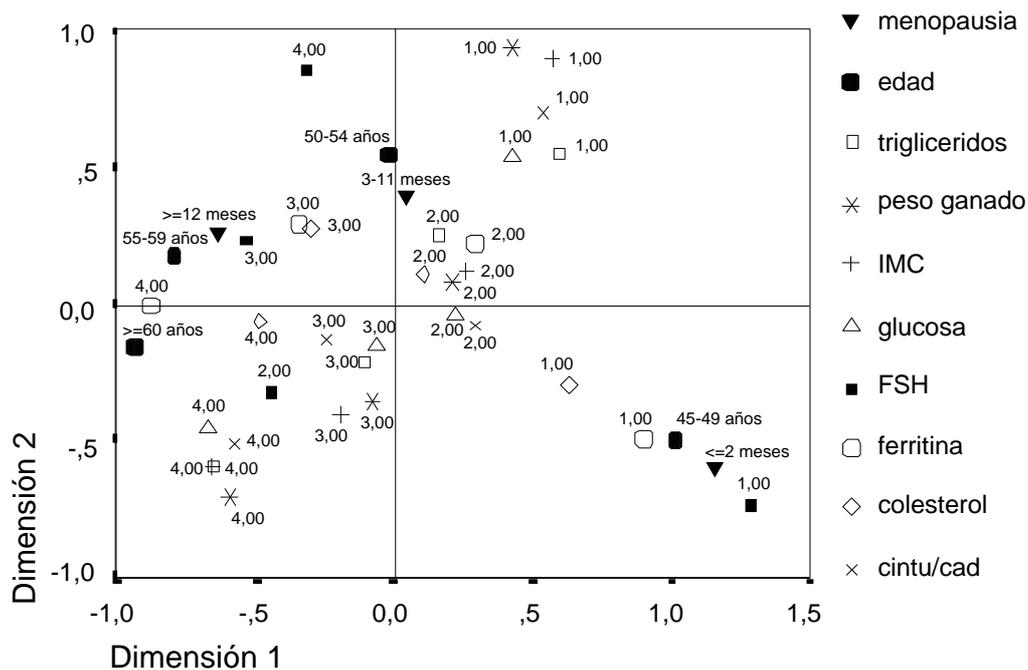


Figura 1. Resultado de Análisis de correspondencias múltiples en el que se han incluido las siguientes variables, cuyas categorías se describen en Material y Métodos: edad cronológica, menopausia, FSH, IMC, ICC, Peso ganado, colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina.

Figure 1. Results of the Multidimensional scaling including the following variables: age, menopause, FSH, BMI, WHR, Gained weight, colesterol, triglicerydes, glucose and ferritine.

En la figura se observa que los subconjuntos de categorías formados, agrupan por un lado las concentraciones más bajas de colesterol y de ferritina con las mujeres más jóvenes, en estado premenopáusico y con los niveles de FSH más bajos y a las mujeres más mayores, en estado postmenopáusico con las concentraciones más altas de colesterol y ferritina y niveles medio-altos de FSH. Por otro lado aparecen otro tipo de subconjuntos de categorías totalmente distintos, que asocian a las mujeres con menor densidad de tejido graso tanto global como visceral con las concentraciones más bajas de glucosa y triglicéridos y los niveles más altos de FSH; y como contraparte a las mujeres con mayor densidad de tejido graso (global y visceral) con los valores más altos de glucosa y triglicéridos y con los valores medio-bajos de FSH.

II. Edad cronológica, envejecimiento reproductor, adiposidad y factores de riesgo cardiovascular.

Para valorar qué indicadores tienen mayor peso en los factores de riesgo cardiovascular se han realizado análisis de regresión múltiple sobre la concentración de colesterol, de triglicéridos, de glucosa y de ferritina en sangre, introduciéndose como variables explicativas la edad, concentración de FSH, IMC, Peso ganado e ICC, y obteniéndose resultados similares a los descritos en el apartado anterior. Los cuadros detallados de resultados se encuentran en el estudio original (Custodio, 2000).

Respecto al colesterol, el modelo sólo explica un 9,6% de su variación y la única variable explicativa, con signo positivo, es la concentración de FSH. La edad presenta un valor próximo a la significación ($p=0,068$).

El resultado de los triglicéridos da un modelo con algo más de poder predictivo ($R^2=18,4\%$), siendo las variables explicativas el ICC ($p=0,000$), seguido de la edad ($p=0,018$) y el peso ganado ($p=0,022$).

En el caso de la glucosa el modelo explica el 10,1%, y las variables explicativas son ICC ($p=0,000$), edad ($p=0,003$) y peso ganado ($p=0,017$).

Respecto a la ferritina el modelo explica más que en el resto de los indicadores, ($R^2=28,7\%$) y aparecen como variables explicativas: edad ($p=0,000$), FSH ($p=0,000$) e ICC ($p=0,004$).

Con el objeto de incluir en el análisis la funcionalidad ovárica (variable categórica) se realiza un análisis de varianza de dos vías (MANOVA) tomando como variables dependientes los indicadores bioquímicos, como factores la edad y el grado de funcionalidad ovárica y como covariables la concentración de FSH y los indicadores, utilizados en este trabajo, de adiposidad global (IMC y Peso ganado) y visceral (ICC) y las tensiones sistólica y diastólica categorizadas. Los mismos análisis se han realizado separadamente para mujeres con y sin medicación antihipertensiva, obteniéndose los mismos resultados en cuanto a variables predictivas, aunque con mayor explicabilidad de la variabilidad en las que toman medicamentos (Bernis, sin publicar).

En los resultados (detallados en Custodio, 2000) se observa que la edad por sí sola no explica la variación en las concentraciones de colesterol en sangre ($F= 1,453$, $Sig.=0,226$), pero la combinación de los efectos de edad y grado de funcionalidad ovárica, sí ($F=2,715$, $Sig.= 0,029$). La concentración de FSH también contribuye de manera significativa a esta variación ($F= 12,512$, $Sig.=0,000$). Entre todas ellas explican un 12,2% de su variación. ($Alfa= 0,05$, $R^2=0,122$).

En cuanto a los niveles de triglicéridos sólo las covariables ICC ($F= 52,627$, $Sig.=0,000$), Peso ganado ($F=3,478$, $Sig.=0,063$) y Tensión arterial sistólica ($F=4,899$, $Sig.=0,027$) explican de manera significativa el 22,4% de su variación ($Alfa=0,05$, $R^2=0,224$).

En el caso de la glucosa el modelo explica sólo el 11,8 % ($Alfa=0,05$, $R^2=0,118$) de la variabilidad, y son las mismas covariables que en los triglicéridos las que explican la variación: ICC ($F= 10,387$, $Sig.=0,001$), Peso ganado ($F= 6,349$, $Sig.=0,012$), y tensión arterial sistólica ($F= 10,466$, $Sig.=0,001$).

La ferritina es el único factor de riesgo cuya variación está explicada en parte ($Alfa=0,05$, $R^2=0,345$) por uno de los factores considerados, el grado de funcionalidad ovárica ($F=10,243$, $Sig.=0,000$). La covariable ICC también influye en la variación de este indicador ($F=8,400$, $Sig.=0,004$).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con la tendencia de la población general española en cuanto al incremento de los factores de riesgo con la edad y su mayor prevalencia en los grupos de más edad (Banegas *et al.*, 1993). Las mujeres de nuestra muestra pertenecen a un sector económico desfavorecido, presentan un elevado IMC medio y han engordado como media unos 14,5 kg durante su etapa reproductora, presentando un elevado perfil de riesgo cardiovascular (Barroso, 2003). Diferentes estudios confirman para España la influencia de factores socioedemográficos en la prevalencia de obesidad (Aranceta *et al.*, 2001). Al considerar conjuntamente los efectos de adiposidad, distribución de grasa, cambio en peso y edad fisiológica, no se encuentran efectos de la edad sobre los diferentes factores de riesgo considerados, con la que están significativamente correlacionados.

También es interesante destacar el distinto comportamiento que presentan los indicadores bioquímicos respecto a los 3 grupos de factores considerados. El colesterol y la ferritina presentan diferencias significativas entre mujeres de igual edad y distinto grado de envejecimiento reproductor pero su variación no viene explicada por los cambios de adiposidad global (IMC y Peso ganado). En cambio, el incremento en las concentraciones de glucosa y triglicéridos sí está asociado al IMC y al peso ganado pero no presenta ninguna variación en relación con el envejecimiento reproductor. El incremento del ICC, indicador de obesidad visceral, es el único que se asocia con el aumento de los valores de riesgo cardiovascular en los cuatro indicadores colesterol, triglicéridos, glucosa y ferritina.

Respecto a los valores de colesterol y ferritina, la tendencia general es que sean más altos en las mujeres postmenopáusicas que en las premenopáusicas. En el caso del colesterol esta tendencia se invierte en el grupo de mujeres de 55 a 59 años pero la diferencia no es significativa.

Los niveles de colesterol más altos en mujeres postmenopáusicas se asocia con el descenso de estrógenos consecuencia del envejecimiento ovárico (Psaty *et al.*, 1993; Rijpkema *et al.*, 1990). Esta teoría concuerda con nuestros resultados ya que el aumento del colesterol se asocia también positivamente con el aumento de la hormona foliculo estimulante (FSH) y esta hormona, dado su

mecanismo de regulación feed-back negativo con los niveles de estrógenos, presenta una correlación inversa con los niveles de estrógenos (Mac Naughton *et al.*, 1996).

En mujeres postmenopáusicas la ausencia de menstruación aumenta significativamente su capacidad de aumentar sus reservas de Fe en forma de ferritina (indicador de las reservas de hierro disponibles) (Berge *et al.*, 1994).

Las concentraciones de la hormona folículo estimulante FSH han sido utilizadas como indicador complementario del envejecimiento reproductor, ya que la FSH es una hormona gonadotrópica que juega un importante papel en este proceso (Yen, 1990). Su concentración empieza a incrementarse algunos años antes de la menopausia, continúa incrementándose durante varios años después y seguidamente disminuye (MacKinlay, 1996). En los resultados de nuestro estudio se observa este mismo patrón de variación de la FSH. Nuestros resultados sugieren que los cambios de FSH afectan únicamente a las concentraciones de ferritina y de colesterol, independientemente de edad y adiposidad.

Respecto al tercer nivel de variación, la adiposidad (término ampliamente utilizado en toda la bibliografía sobre el tema, referido a la grasa subcutánea), la global y más concretamente la visceral, aumenta con la edad en mujeres de mediana edad de países desarrollados (Sowers *et al.*, 1996; Ishida *et al.*, 1997). Las mujeres de nuestra muestra han aumentado sus niveles de adiposidad, tanto de peso como de IMC e ICC a lo largo del ciclo vital mucho más que la media de mujeres occidentales (Bernis *et al.*, 1998b), por lo que proporcionan una muestra ideal para observar su relación con los demás factores de riesgo cardiovascular.

Algunos autores consideran no solo el aumento global de adiposidad y su acumulación visceral, sino también el aumento de peso como factores de riesgo cardiovascular (Manson *et al.*, 1990), aunque muchos otros abogan por la diferenciación de una obesidad visceral como auténtica responsable del incremento de riesgo cardiovascular (Hartz *et al.*, 1984; Fujioka *et al.*, 1987; van Pelt *et al.*, 2001).

Nuestros resultados sugieren que el IMC y el Peso Ganado se asocian al aumento del riesgo cardiovascular sólo en glucosa y triglicéridos y no en ferritina y colesterol.

En cuanto a la obesidad visceral, es el único nivel de variación que afecta de manera conjunta a los cuatro factores de riesgo. El Síndrome X es un proceso metabólico que relaciona la obesidad visceral con el aumento de concentraciones de glucosa y lípidos (colesterol y triglicéridos) y el aumento de otros factores de riesgo como son la tensión arterial sistólica y diastólica (Mayer-Davies *et al.*, 1997) a través de la resistencia a la insulina. Nuestros resultados coinciden con los de Anderson *et al.* (2001) y sugieren la posibilidad de que los indicadores de riesgo aquí estudiados estén relacionados a través del aumento de la grasa abdominal, dada la relación entre el aumento del ICC y el incremento en las concentraciones de todos ellos, incluido la ferritina. Aunque hasta el momento los valores de la ferritina no han sido valorados en relación con el Síndrome X, este estudio apunta hacia una relación de este indicador en todo el proceso, no sólo por la relación que presenta su variación con el ICC, si no también por la correlación positiva que presenta con el colesterol en todos los niveles de variación. Relación que ha sido encontrada por otros autores (Klipstein-Grobush *et al.*, 1999).

Esta correlación también implica un aumento del riesgo cardiovascular dada la coexistencia de altas concentraciones de ferritina y colesterol en suero y a la capacidad de la ferritina de potenciar el efecto aterógeno del colesterol (Fernández, 1995). Estos hechos confirmarían a la ferritina como factor de riesgo cardiovascular a tener en cuenta en los estudios de riesgo cardiovascular.

Agradecimientos. Agradecemos el apoyo institucional constante recibido del Hospital Cantoblanco, así como la colaboración eficaz y desinteresada de los servicios de extracción y de ginecología y al laboratorio de análisis. Igualmente agradecemos el apoyo recibido de la Consejería de Salud del Ayuntamiento de Alcobendas. Este trabajo ha sido subvencionado con los proyectos FIS 94/0372 y FIS 97/0487.

Bibliografía

- Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN, Cockram CS, Lee Zsk, Thomas GN Tomlinson B 2001, Factor análisis of the metabolic síndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int. Journal of obesity* 25: 1782-1788.
- Aranceta J Perez-rodrigo C, Serra-Majem L, Ribas L, Quiles-Izquierdo J, Vioque J, Foz M 2001. *European Journal of Clinical Nutrition*. 55: 430-435
- Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J y Juane R., 1993, Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub*, 64:419-445.
- Barroso A, Bernis C, Varea C, Montero P, Arias S, González B., 1999. Envejecimiento ovárico, composición corporal y cambios en peso en mujeres de Alcobendas (Madrid). Comunicación. XI Congreso de la Sociedad Española de Antropología Biológica. Santiago de Compostela.
- Barroso A (2003). Envejecimiento reproductor en mujeres españolas desde una perspectiva ecológica y de ciclo vital. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid
- Beck-Nielsen H., 1990. Impairment of glucose tolerance: Mechanism of action and impact on the cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol*, 163:292-5.
- Berge LN, Bonaa KH, Nordoy A., 1994. Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women. *Arterioscler Thromb*, 14:857-861.
- Bernis C, Montero P, Varea C, Arias S, González M, Barroso A, González B. 1998 a. Obesity and cardiovascular risk factors in perimenopausal Spanish women. *Maturitas*. (En prensa)
- Bernis C, Varea C, Montero P, Arias S, Barroso A, González B. 1998 b. Obesity and body fat distribution in Spanish women aged 45-65. *American Journal of Human Biology* (en prensa).
- Bernis C, Varea C, Arias S, Montero P, Barroso A, González B., 1999. Hipertensión, obesidad y menopausia en mujeres españolas mayores de 45 años. Comunicación. XI Congreso de la Sociedad Española de Antropología Biológica. Santiago de Compostela.
- Bush TL, 1990. The Epidemiology of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. En *Multidisciplinary perspectives on menopause*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592:263-271.
- Custodio E., Junio 2000. Factores de riesgo cardiovascular en mujeres españolas de 45 a 65 años: aproximación antropológica. Proyecto de investigación tutelada-Título de Estudios Avanzados. Universidad Autónoma de Madrid
- Fernández Real J. M., 1995. El hierro como factor de riesgo cardiovascular. Interacción con los factores de riesgo clásicos. *Medicina Clínica (Barc)*, 105:617-619.
- Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K y Tarui S., 1987. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism*, January 1987; 36:54-59.
- Garrow J., 1990. Body composition for the investigation of obesity. En S. Yasumura, J. Harrison, K.G. McNeill, A. Woodhead y F. Dilamian Eds. *Body composition studies*: 183-190. Plenum Press, NY. Citado en Bernis *et al.* 1998b.
- Guraya S.S., 1985. *Biology of ovarian follicles in mammals*. New York. Springer-Verlag.
- Hamm P, Shekelle RB, Stamler J., 1995. Large fluctuations in body weight during young adulthood and twenty-five years risk of coronary death in man. *Am J Epidemiology*.
- Hartz A, Rupley DC, Rimm A, 1984 The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *American J. Of Epidemiology*. 19: 71-80
- Ishida Y, Kanehisa H, Carroll JF, Pollock ML, Graves JE, Ganzarella L., 1997. Distribution of subcutaneous fat and muscle thickness in young and middle-aged women. *American Journal of Human Biology*, 9:247-255.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM., 1978. Menopause and coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*, 89: no 2.
- Kiechl St, Gerstenbrand F, Egger G, Mair A, Jarosch E, Willeit J., 1993. Serum ferritin is a strong predictor of carotid atherosclerosis. *Can J Neurol Sci*, 20 Supl 4:22.
- Klag MJ, Ford DE, Mead LA., 1993. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med.*, 20 Supl 4:22.

- Klipstein-Grobush K, Froster J, Grobde DE, Lindemans UJ, Boeing H, Hofman A, Whitteman J., 1999. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69:1231-1236.
- Larson y Kissebah, 1984. Citado en Bernis *et al.* 1998^a.
- Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G., 1984. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *British Medical Journal*; 288:1401-1404.
- MacKinlay SM., 1996. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, 23:113-127.
- MacNaughton J, 1992. Age related changes in follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical endocrinology*, 36: 339-345. Citado en WHO 1996.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH., 1990. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *The New England Journal of Medicine*. March 1990, 882-889.
- Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Felsey SF, Caggiula AW, Wing RR., 1989. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New England journal of medicine*, 321:641-646.
- Mayer -Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, Carmichael S, Vitolins MZ, Rewers MJ, Haffner SM, Ayad MF, Bergman RN, Karter AJ., 1997. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr*, 65:79-87.
- Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE 2002. A historical cohort study of the effect of lowering body Iron through blood donation incidence cardiovascular events. *Transfusión* 42,9:1135-1139.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995. Indicadores de Salud: Tercera evaluación en España del programa regional europeo Salud para todos. Secretaría General Técnica Centro de Publicaciones.
- Oshaug A, Bugge KH, Bjornnes CH, Borch-Johnsen B, Neslein I-L., 1995. Associations between serum ferritin and cardiovascular risk factors in healthy young men. A cross sectional study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 49:430-438.
- Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, Siscovick DS, Koepsell TD, Wahl PW, Longstreth WT, Weiss NS, Wagner EH, Prentice R, Furberg CD., 1993. A review of the association of estrogens and progestins with cardiovascular disease in postmenopausal women. *Archives of internal medicine*, 153: 1421-1427.
- Rauramaa R, Väisänen S, Mercuri M, Rankinen T, Penttila I, Bond MG., 1994. Association of risk factors and body iron status to carotid atherosclerosis in middle-aged Eastern Finnish men. *European Heart Journal*, 15:1020-1027.
- Riccardi G., 1994. Metabolic abnormalities associated with obesity. En *Nutrition in a Sustainable Environment*. Eds. ML Wahlqvist, AS Truswell, R Smith and P Nestel, p. 245-247.
- Rijpkema, A.H.M., van der Sanden A.A. and Ruijs A.H.C., 1990. Effects of post-menopausal oestrogen-progestogen replacement therapy on serum lipids and lipoproteins: a review. *Maturitas*, 12; 259-285.
- Sacks FM, Walsh BW., 1990. The Effects of Reproductive Hormones on Serum Lipoproteins: Unresolved Issues in Biology and Clinical Practice. En *Multidisciplinary perspectives on menopause*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 592:272-285.
- Samsioe G 1998 Cardiovascular disease in postmenopausal women. *Maturitas* 30 :11-18
- Satoh T., Tokunaga O., 2002. *Virchows Archiv an International Journal of Pathology*, 440(4):410-7.
- Sowers M.F., 1996. Longitudinal changes in body composition in women approaching the mid life. *Annals of Human Biology*, vol. 23. no 3, 253-265.
- Sullivan JL., 1996. Letter to the Editor: Interactions of serum ferritin with traditional cardiovascular risk factors. Comment on: Oshaug *et al* 1995. *European Journal of Clinical Nutrition*, 50: 329:330.
- Valez R, Seidell JC, Ahn YI , Weiss KM., 1992. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A cross-population study. *Int J Obes*, 16:77-82.

- Van der Graaf Y, Kleijn MJJ, van der Show T 1997 Menopause and cardiovascular disease. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.* 18: 113-120
- Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, Ehsani AA, Kohrt WM, 2001. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int. Journal of Obesity* 25: 1183-1188
- WHO. 1996. Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report 8, series 866.
- Yen SSC, 1990. Clinical endocrinology of reproduction. En E-E Baulieu y PA Kelly Eds. *Hormones*. New York: Chapman y Hall, pp. 445-481.