Manejo del riesgo Cardiovascular en mujeres Menopáusicas*

M. ROSANO1, C. VITALE1, A. TULLI1

RESUMEN

El control de la presión sanguínea y la prevención de la intolerancia a la glucosa son los factores primarios del incrementado aumento de los riesgos cardiovasculares en las mujeres menopáusicas. Este riesgo prominente puede explicarse parcialmente por el síndrome metabólico –un precursor de la diabetes tipo 2 en la cual el sistema renina-angiotensina-aldosterona juega un papel importante. Una vez aparece la diabetes, el riesgo cardiovascular es considerablemente mayor en las mujeres posmenopáusicas que en los hombres, especialmente si también está presente la pretensión. Un riesgo adicional, la ganancia de peso, es común en las mujeres posmenopáusicas no tratadas con terapia de reemplazo hormonal. El control riguroso de la presión arterial ha mostrado ser particularmente benéfico en mujeres con síndrome metabólico; una reducción en la presión sanguínea puede reducir la tasa de mortalidad por ACV isquémico. La administración de terapia hormonal también puede reducir la probabilidad de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) en las mujeres posmenopáusicas; por lo tanto la terapia debe iniciarse temprano en la transición menopáusica para maximizar la protección cardiovascular. Por lo tanto, una terapia de reemplazo que idealmente pueda mejorar la hipertensión, prevenir la ganancia de peso y controlar los triglicéridos séricos ofrece un avance importante en el manejo del riesgo cardiovascular durante la menopausia.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, factores de riesgo, menopausia, hipertensión, terapia de reemplazo hormonal.

ABSTRACT

Blood pressure control and prevention of glucose intolerance are primary factors in overcoming the increased cardiovascular risks in menopausal women. This heightened risk may partially be explained by the metabolic syndrome –a precursor of type 2 diabetes– in which the renin-angiotensin-aldosterone system may play a pivotal role. Once diabetes occurs, the cardiovascular risk is considerably greater in postmenopausal women than in men –especially if hypertension is also present. An additional risk factor, weight gain, is common in postmenopausal women not treated with hormone replacement therapy. Rigorous control of blood pressure has been shown to be particularly beneficial in women with metabolic syndrome; a reduction in blood pressure can reduce the mortality rate of ischemic stroke. The administration of hormone replacement therapy can also reduce the likelihood of coronary heart disease in postmenopausal women; therefore therapy should be started early in the menopausal transition to maximize cardiovascular protection. As such, an ideal hormone replacement therapy that can overcome hypertension, prevent body weight gain and control serum triglycerides offers an important advance in cardiovascular risk management during the menopause.

Key words: cardiovascular disease, risk factors, menopause, hypertension, hormone replacement therapy.

Introducción

En mujeres premenopáusicas por debajo de los 40 años la posibilidad de enfermedad cardiovascular es baja1. El estudio Framingham Heart reveló que hay un aumento gradual en la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular en las edades entre 40 y 55 años en las mujeres premenopáusicas, que se incrementó significantemente en las mujeres posmenopáusicas de todos los grupos de edad.

Además a cualquier edad, la incidencia de ECV fue significantemente mayor en las mujeres postmenopáusicas comparadas con las mujeres premenopáusicas, sugiriendo que el cese de la función ovárica y la consecuente deficiencia de hormonas ováricas exacerban el impacto de los factores del riesgo cardiovascular 2,3.

Riesgo cardiovascular en hombres y mujeres

La importancia de diferentes factores de riesgo en los eventos cardiovasculares puede variar de acuerdo al género. Basados en los datos de poblaciones heterogéneas, los niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos son ampliamente conocidos como factores de riesgo.

El estudio Framingham Heart, por ejemplo, mostró que el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria, ECC, aumentó directamente en relación con los niveles del colesterol de alta y baja densidad en hombres y en mujeres (Figura 1a) 4.

Por el contrario, la concentración de triglicéridos fue independiente relacionada con el riesgo cardiovascular en mujeres de todas las edades, pero no alcanzó significancia estadística en los hombres (Figura 1b) 5.

La dislipidemia, aunque contributoria, parece no ser el factor de riesgo más importante en las mujeres. La Trombolisis en el Infarto del Miocardio (TIMI) registro III, un estudio observacional, para establecer la historia natural de la angina inestable o infarto del miocardio de no onda Q, encontró que los factores de riesgo más prevalentes entre mujeres fueron la hipertensión y la diabetes mellitus 6.

En el pasado, el manejo de la enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas se ha basado en la experiencia ganada en los hombres, lo que es claramente inapropiado. La respuesta al tratamiento también varía de acuerdo al género.

El estudio The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) fue diseñado primariamente para medir si un nuevo tratamiento antihipertensivo era más efectivo que un régimen más viejo en la prevención primaria de la ECC en pacientes hipertensos con concentración de colesterol promedio o más bajo que el promedio7.

El estudio también midió la actividad de la disminución de los lípidos y los efectos fueron comparados con hombres y mujeres. Se encontró que el atorvastatin confiere considerables beneficios en hombres (RR 0.59; IC 95%, 0.44-0.77), pero no en mujeres (RR 1.10; IC 95% 0.57-2.12)8. Considerando la población en general, en pacientes que estaban recibiendo atorvastatin, hubo 100 IM no fatales u otros eventos cardiovasculares en contraposición de 154 en las que recibían placebo.

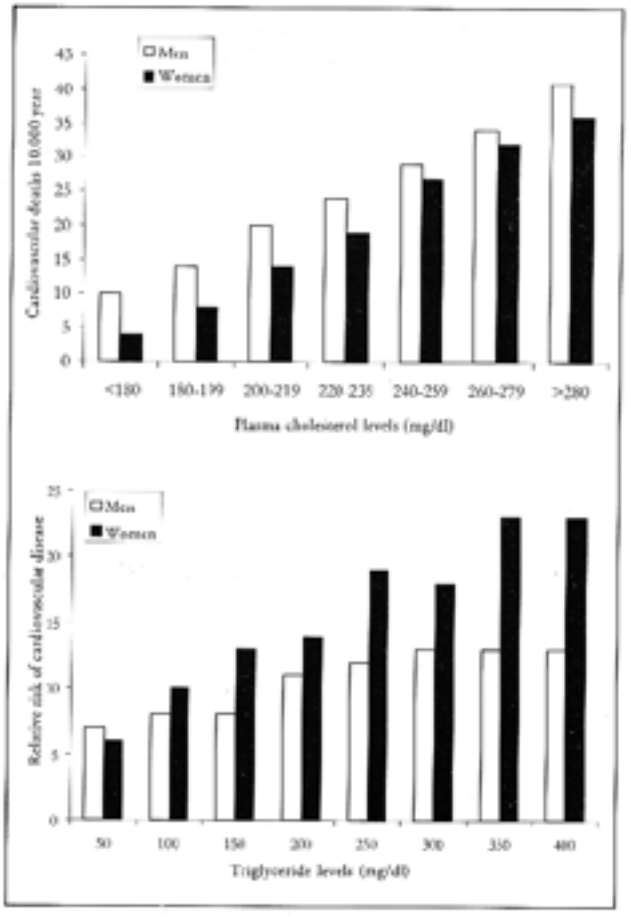


Figura 1. Impacto del colesterol y triglicéridos en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres

Los efectos benéficos de la estatina observados en la población general determinaron que el brazo de disminución de los lípidos en el estudio ASCOT fuera suspendido prematuramente.

El síndrome metabólico en mujeres menopáusicas

El síndrome metabólico es una constelación de factores de riesgo cardiovascular y anomalías metabólicas que incluye hipertensión, obesidad de distribución central, dislipidemia y cambios mentales en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina.

Otros factores contribuyentes incluyen aumento del tono simpático, disfunción endotelial e inflamación vascular. Aunque la definición de síndrome metabólico es actualmente sujeta a discusión 9, la propuesta más recientemente por la Diabetes Federation indica que el síndrome metabólico aumenta la posibilidad de diabetes cinco veces y la muerte por enfermedad cardiovascular tres veces 10.

Después de la menopausia, las mujeres aumentan la tendencia a mostrar signos de síndrome metabólico, el cual puede explicar parcialmente el aumento del riesgo cardiovascular. La ganancia de peso es común en mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal 11.

En particular, la menopausia está asociada con un aumento acelerado de la obesidad visceral, resultando en un aumento de la relación cintura-cadera en oposición a las cantidades aumentadas subcutáneamente (Figura 2).

Las mujeres posmenopáusicas, por lo tanto, tienen una distribución de grasa que es más típicamente observada en hombres obesos. A su vez, el sobrepeso u obesidad con un índice de masa corporal (IMC) en el rango de 27-35 kg/m2 afecta adversamente la resistencia a la insulina 12.

Después de ajustar para IMC, baja sensibilidad a la insulina es asociada con un alto cintura /cadera.Un IMC aumentado también la presión sanguínea, en particular la presión sistólica (PS), siendo el efecto más pronunciado en mujeres que en hombres12.

Este aumento que tiene un impacto clínico significativo en la PS más que en la presión diastolita (PD), es mirado ahora como un predictor importante de resultados cardiovasculares adversos13.

La menopausia per se aumenta la resistencia a la insulina14 y la situación se exacerba por aumento del IMC y la presión sanguínea. Los mecanismos responsables de este aumento en la resistencia a la insulina y la interrelación con otros elementos del síndrome metabólico no se conocen exactamente, pero el sistema renina - angiotensina aldosterona puede jugar un papel importante 15.

El síndrome metabólico es un precursor de la diabetes tipo 2 y del aumento del riesgo cardiovascular 16.

Una vez se desarrolla la diabetes, el riesgo cardiovascular es mayor en mujeres que en hombres: entre hombres, la presencia de diabetes dobla el riesgo de ECV, mientras que en mujeres el riesgo se aumenta tres veces17. El estudio Framingham Heart siguió sujetos entre edades de 35 y 64 años con diabetes 18. Entre esta población, las tasas ajustadas por edad de la enfermedad cardiovascular total, enfermedad cardiaca congestiva, falla cardiaca y claudicación intermitente fueron encontradas con mayor índice en mujeres que en hombres.

La hipertensión, otro importante riesgo cardiovascular, aumenta con la edad en hombres y mujeres 19. Sin embargo, aquí, de nuevo, hay una clara diferencia de género: las mujeres desarrollan presión sanguínea alta, particularmente hipertensión sistólica, y un aumento de las tasas cuando se hacen más viejas (Figura 3).

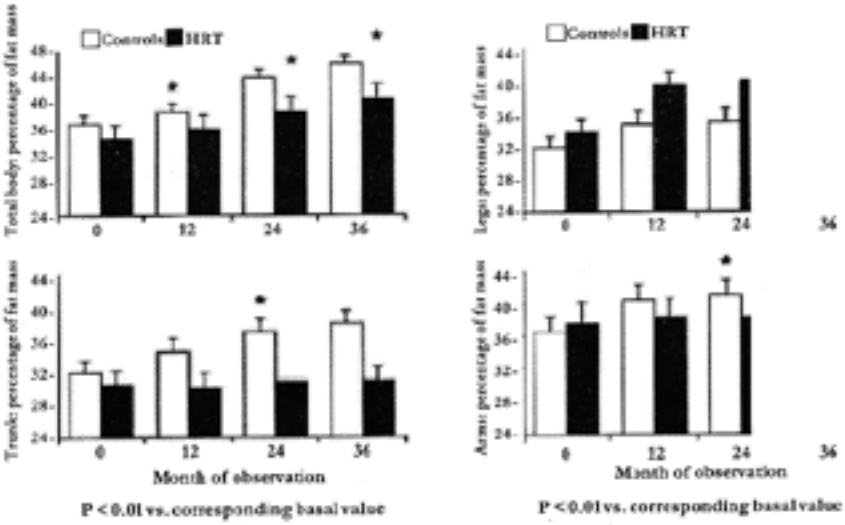


Figura 2. Efectos de la deficiencia de hormonas en la distribución de la grasa corporal. Tomado de Gambacciani M. et al. *Maturitas* 2001; 39: 125-132.

Este aumento de la presión sanguínea relacionado con la edad se exagera en la menopausia, con un aumento de la prevalencia de tres veces en mujeres entre 65 y 74 años comparadas con las mujeres entre 45 y 54 años20. Una clara medida de la extensión de la hipertensión en mujeres posmenopáusicas ha sido dada por el Women´s Health Initiative 21.

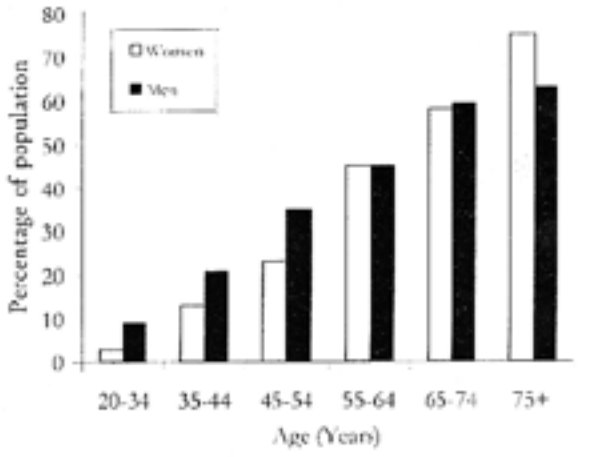


Figura 3. Prevalencia de hipertensión en hombres y mujeres de acuerdo a la edad[20]. Reproducido con permiso de *J Human Hipertensión* 2000; 14: 691-704.

Los datos basales fueron recogidos en 98.705 mujeres, entre 50 y 79 años de edad, de quienes el 37.8% tenían hipertensión [definida como SBP (Presión Sistólica) 140 mmHg y/0 DBP (Presión diastólica) 90 mmHg o que recibían medicación para la presión alta].

Manejo del riesgo Cardiovascular en mujeres Menopáusicas*

A pesar que el 64.3% estaban siendo tratadas con drogas antihipertensivas, la presión sanguínea fue controlada en solo el 36.1% de la población hipertensa, con más bajas tasas de control en el grupo de población más viejo, el cual está en mayor riesgo de enfermedad cardiaca.

Los hallazgos del estudio Prospective Studies Collaboration demostraron el efecto nocivo de un aumento de la PS de tan poco como 2 mmHg22. Si están presentes hipertensión y diabetes, hay un mayor riesgo de mortalidad en mujeres que en hombres. El estudio Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) ha evaluado el riesgo relativo de todas las causas y mortalidad cardiovascular en hombres normo e hipertensos y mujeres con y sin hipertensión (Tabla 1) 23.

Importancia del control de la presión Sanguínea

El control agresivo de la presión sanguínea está bien reconocido como benéfico en término de reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares. El control riguroso de la presión sanguínea ha mostrado ser particularmente benéfico en las mujeres. Reciente publicación de resultados del estudio ASCOT mostró que la amlodipina más perindopril logró reducciones mayores en la presión sanguínea que el atenolol más un diurético.

El control superior de la presión sanguínea se reflejó en una significante reducción del riesgo de un evento cardiovascular en mujeres24. Un control riguroso de la presión sanguínea es especialmente ventajoso en mujeres con síndrome metabólico25.

El control de la PS a 130 mmHg, como ha sido propuesto por la mayoría de las guías recientes del Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure26, redujo la incidencia de enfermedad cardiaca coronaria, ECC, en un 12.5% en mujeres.

El control adicional de la SBP a 120 mmHg no resultó en ventaja posterior para hombres, en quienes la disminución de la incidencia se redujo en 45.2% en mujeres25.

Una reducción en la presión sanguínea también tuvo un impacto positivo en la tasa de mortalidad por ACV. El Prospective Studies Collaboration, usando los datos de 12.7 millones de personas año a riesgo, demostró una fuerte relación directa entre la mortalidad por ACV y las PS y PD22.

Aun una pequeña reducción en la presión sanguínea puede mejorar el pronóstico: una reducción de 2 mmHg en una PS usual se calculó que resultaba en un 10% de menor mortalidad por ACV. Los autores del reporte concluyen que esta aparente menor reducción en la presión sanguínea podría evitar grandes números absolutos de muertes prematuras y ACVs incapacitantes.

Por el contrario, la ganancia de 11- 20 kg en la edad adulta aumenta el riesgo de ACV isquémico de 1.69 a 2.52 veces27. Por lo tanto evitar la obesidad es también importante en la prevención de la enfermedad cerebrovascular.

Efecto de la terapia de reemplazo Hormonal en el riesgo Cardiovascular

Los estrógenos aumentan la síntesis de angiotensinogeno por el hígado28. La consecuente estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona lleva a un aumento en la producción de angiotensina I y II.

La angiotensina II tiene numerosas acciones patofisioló-

gicas que resultan en un aumento de la presión sanguínea, y también estimula la producción de aldosterona. La aldosterona por su parte actúa sobre los riñones aumentando la retención de sodio y agua, conllevando síntomas de un aumento del volumen plasmático, elevación de la presión sanguínea y retención de agua, tales como edema y aumento de peso.

La progestina drosperinona se deriva de la espironolactona y por lo tanto difiere de otras progestinas clásicas, que muestran actividad mineralocorticoide. La drosperinona muestra actividad antimineralocorticoide y por lo tanto puede reversar la retención de sal y agua y consecuentemente reduce la presión sanguínea como también previene el edema y la ganancia de peso (Figura. 4) 29.

Impacto del cambio de Estilo de vida

La intervención en la dieta y el ejercicio puede hacer una contribución en la prevención de diabetes tipo 2. El estudio Finís Diabetes Prevention puso una meta de reducción de peso del 5%, una reducción de 30% de ingesta en grasas totales, un 10% de reducción en grasas saturadas y la realización de ejercicio moderado durante 30 minutos por día.

En sujetos con trastorno de la glucosa, después de cuatro años, estas medidas resultaron en que la incidencia de un nuevo inicio de diabetes fue del 11% en el grupo intervenido y 23% en el grupo control, representando una reducción del 5% en la incidencia con la adherencia a un estilo de vida más saludable 30.

Cambios en el estilo de vida, en especial modificación de la dieta, pueden ayudar al control de la presión sanguínea. El estudio Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) comparó una dieta rica en vegetales, frutas y productos lácteos bajos en grasa con un control de dieta típica de la ingesta en EE.UU. en personas con y sin hipertensión.

También dentro de la dieta asignada, los sujetos del estudio comieron alimentos con niveles altos, intermedios y bajos en sodio por 30 días consecutivos en orden aleatorio 31. Tanto en hombres como en mujeres, los cambios en la ingesta de sodio de niveles altos a intermedios redujeron la PS con el control y con la dieta de DASH. Además, la dieta de DASH dio considerables beneficios antihipertensivos, asociando con una significante PS más baja en cada nivel de sodio; la diferencia fue mayor para el consumo más alto de sodio que para los más bajos.

Cuando se comparó con el control de dieta con alimentos con sodio alto, la dieta DASH con alimentos bajos en sodio redujo la PS en un 7.1 mmHg en sujetos normotensos y en un 11.5 mmHg en el subgrupo de hipertensos.

Importancia del control estricto de la presión Sanguínea en asocio con el control de la Glucosa

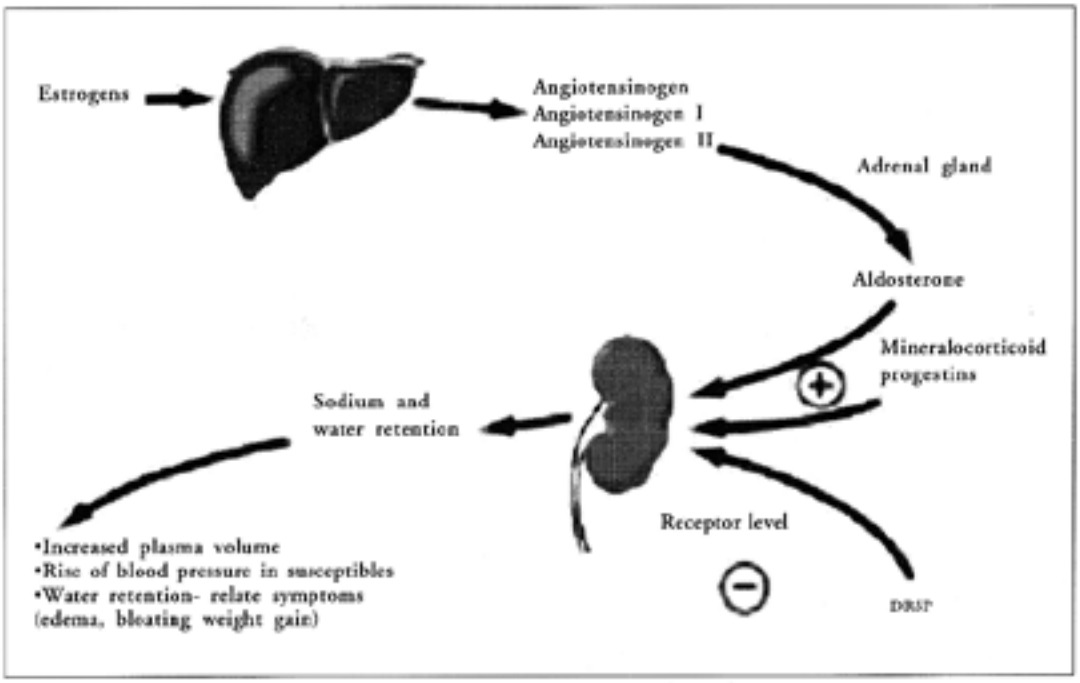


Figura 4. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal en el sistema Renina angiotensina aldosterona. DRSP, drosperinona[25]

El estudio UK Prospective Diabetes demostró la importancia del control estricto de la glucosa (Tabla 1) con riguroso control de la presión sanguínea en pacientes con diabetes tipo 232. El control intenso de la glucosa sanguínea (glucosa en ayunas 56 mmol/L) disminuye el riesgo de cualquier resultado vascular relacionado con la diabetes en un 12% y de muerte en un 10%.

En pacientes con estricto control de la presión sanguínea (promedio de PS/PD en el seguimiento, 144/82 mmHg), la reducción de cualquier resultado dependiente de la diabetes fue de 24% y la muerte relacionada con la diabetes fue 32% comparado con la incidencia en un período de nueve años de observación en el grupo con menor control estricto de la presión sanguínea (promedio PS/PD 154/87 mmHg).

Estrategias para controlar la presión sanguínea

La meta presión sanguínea es dependiente de la presencia de factores de riesgo e influirá si es o no necesaria la intervención farmacológica en adición a los cambios en el estilo de vida. El uso de tratamiento antihipertensivo es dependiente también de lo aumentada que esté la presión sanguínea.

De acuerdo a las guías del 2003 de la European Society of Hypertension-European Society of Cardiology, la presión sanguínea puede ser dividida en cinco categorías: normal (PS 120-129 mmHg o PD 80-84 mmHg); alta normal (PS 130-139 mmHg o PD 85-89 mmHg); hipertensión Grado 1 (PS 140-159 mmHG o PD 90-99 mmHg); Grado 2 (PS 160-179 mmHg o PD 100-109 mmHg); y Grado 3 (PS 180 mmHg o PD 110 mmHg)33.

A menos que hayan factores de riesgo adicionales, los agentes antihipertensivos no son normalmente recomendados para sujetos con presión sanguínea normal o normal alta. Si hay factores de riesgo adicionales, se recomiendan cambios en el estilo de vida, y si hay tres factores de riesgo, el tratamiento antihipertensivo debe implementarse también.

Para pacientes hipertensos, además de los cambios en el estilo de vida pueden ser requeridos inmediatamente (si la hipertensión es grado 2 o 3 o si otros factores de riesgo están presentes) o después de que el impacto del aumento del estilo de vida haya sido evaluado (si no hay factores de riesgo presentes).

Eficacia de otras intervenciones farmacológicas

Al momento no hay evidencia concluyente de que la vitamina E o la aspirina confiera protección cardiovascular en mujeres menopáusicas. La evaluación más reciente fue realizada en EUA entre 1992 y 2004 en 39.876 mujeres aparentemente sanas de 45 años de edad, en el estudio Women´s Health Intiative34.

Las mujeres fueron asignadas por aleatorización a vitamina E o placebo y aspirina o placebo, usando un diseño factorial 262, y se siguieron por un promedio de 10.1 años. Este estudio a gran escala encontró que la administración de vitamina E o aspirina no resultó en ningún efecto significante sobre la incidencia del primer evento cardiovascular mayor, el cual fue definido como un IM no fatal, un ACV no fatal o muerte cardiovascular.

Efecto de la edad en el riesgo Cardiovascular

Estudios observacionales, con excepción del estudio original de Framingham Heart 35, han mostrado consistentemente que la terapia hormonal no está asociada a aumento del riesgo cardiovascular 36-40. Sin embargo, un reanálisis de los datos del framingham de acuerdo a la edad de los sujetos reveló que la terapia de reemplazo hormonal solo tenía efecto detrimental sobre los resultados cardiovasculares de las mujeres más viejas (especialmente aquellas entre 70 y 79 años) 41.

En contraste, el reanálisis mostró que, en mujeres entre 50 y 59 años, la posibilidad de ECC fue significativamente menor por la administración de terapia de reemplazo hormonal. Además, se encontró que, en esas mujeres posmenopáusicas más jóvenes, los estrógenos equinos conjugados no tenían efectos negativos sobre la incidencia de ACV.

Estos datos enfatizan así la importancia de la iniciación temprana de la terapia de reemplazo hormonal para alcanzar los mayores beneficios en términos de protección cardiovascular. Estos hallazgos se refuerzan por un reciente metaanálisis publicado que establece que la mortalidad total está significativamente reducida en mujeres de 60 años con terapia de reemplazo hormonal 42.

Conclusiones

La terapia de reemplazo hormonal puede conferir considerables beneficios. Debido a la deficiencia de hormonas ováricas, la menopausia se asoció con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los tradicionales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tienen impactos diferentes en hombres y mujeres. En mujeres menopáusicas, el control de la

presión sanguínea y la prevención de la intolerancia a la glucosa son factores claves para superar el aumento de los factores de riesgo cardiovascular.

Para minimizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular, la terapia de reemplazo hormonal debe iniciarse pronto después de la menopausia. Los beneficios pueden optimizarse si la terapia de reemplazo hormonal previene el aumento de la presión sanguínea y la terapia ideal debería superar la hipertensión, prevenir la ganancia de peso y controlar los triglicéridos.

En mujeres que estaban recibiendo una combinación de 17 beta estradiol/ drosperinona, no se observaron cambios, ó disminución leve del peso, en contraste con mujeres que estaban recibiendo 17 beta estradiol solo, quienes tienden a ganar peso 43.

Además la combinación 17 beta estradiol/drosperinona puede neutralizar el aumento de triglicéridos por los estrógenos 43. La drosperinona puede también reducir el riesgo de que las mujeres desarrollen hipertensión como resultado de la terapia de reemplazo hormonal; indudablemente, la drosperinona reduce la presión sanguínea en mujeres con hipertensión tratada y no tratada 44, 45.

Estas combinaciones características ofrecen un avance importante en la terapia de reemplazo hormonal, con el potencial de disminución de la posibilidad de enfermedad cardiovascular. No conflicto de interés No fuente de fondos

Referencias

1. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. Ann Intern Med 1976; 85: 447-452.
2. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. Prog Cardiovasc Dis 1995; 38: 199-210.
3. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? Ann N Y Acad Sci 2003; 997: 35-357.
4. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. Am J Cardiol 1980; 46: 649-654.
5. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992; 2: 23-28.
6. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Qwave myocardial infarction: The TIMI III registry. JAMA 1996; 275: 1104-1112.
7. Sever PS, Dahlöf f B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. J Hypertens 2001; 19: 1139-1147.
8. Sever PS, Dahlöf f B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli Climacteric 25 Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149-1158.
9. Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. Am J Med Sci 2005; 330: 269-272.
10. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndromedefinition.pdf. Accessed 2 February 2006.
11. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. Maturitas 2001; 39: 125-132.
12. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. Metabolism 1995; 44(Suppl 3): 15-17.
13. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. Hypertens Res 2005; 28: 385-407.
14. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, et al. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. J Soc Gynecol Investig 1994; 1: 150-154.
15. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. Int J Clin Pract 2004; 58(Suppl 139): 13-19.
16. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome.

Lancet 2005; 365: 1415-1428.
17. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham Heart Study. Circulation 1979; 59: 8-13.
18. Wilson PWF, Kannel WB. Epidemiology of hyperglycemia and atherosclerosis. In Ruderman N, ed. Hyperglycemia, Diabetes, and Vascular Disease. New York: Oxford University Press, 1992; 21-29.
19. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988- 2000. JAMA 2003; 290: 199-206.
20. Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women. J Hum Hypertens 2000; 14: 691-704.
21. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-789.
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-1913.
23. Hu G; DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. Diabetologia 2003; 46: 608-617.
24. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendro-flumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
25. Wong ND, Pio JR, Franklin SS, L'Italien GJ, Kamath TV, Williams GR. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with themetabolic syndrome. Am J Cardiol 2003; 91: 1421-1426.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
27. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 21): 5-9.
28. Tewksbury DA. Angiotensinogen. Fed Proc 1983; 42: 2724-2728.
29. Sitruk-Ware R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. Climacteric 2005; 8(Suppl 3): 4-12.
30. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344: 1343-1350
31. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344: 3-10.
32. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-713.
33. Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053.
34. Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 56-65. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli 26 Climacteric.
35. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: The Framingham Study. N Engl J Med 1985; 313: 1038-1043.
36. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. N Engl J Med 1985; 313: 1044-1049.
37. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 75: 1102-1109.
38. Falkeborn M, Persson I, Adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 821-828.
39. Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al. The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens

and progestins in postmenopausal women. Arch Intern Med 1994; 154: 1333-1339.

40. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong CP, Zheng W, Potter JD. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. Am J Public Health 1995; 85: 1128- 1132.
41. Petitti DB, Perlman JA, Sidney S. Noncontraceptive estrogens and mortality: longterm follow-up of women in the Walnut Creek Study. Obstet Gynecol 1987; 70: 289- 293.
42. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. J Gen Intern Med 2004; 19: 791-804.
43. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, doubleblind, multicenter trial. Menopause 2005; 12: 716-727.
44. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/ 17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2005; 18: 797-804.
45. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. Circulation 2005; 112: 1979-1984. Care of cardiovascular risk in the menopause Rosano, Vitale and Tulli Climacteric 27.0