ARTÍCULO DE REVISIÓN

Menopausia, riesgo cardiovascular y HDL

Recibido para publicación julio 7 de 2010. Revisado y aceptado agosto 15 de 2010

DAVID VÁSQUEZ AWAD*

Introducción

Con el aumento de la expectativa de vida que tan vertiginosamente se ha observado en el último siglo, el perfil epidemiológico de la salud y la enfermedad ha cambiado de una manera importante; enfrentándose, entonces, el equipo de salud a una serie de enfermedades que, durante milenios, sólo se presentaba de manera exótica habida cuenta de que los seres humanos morían en su gran mayoría de traumatismos, infecciones o como consecuencia de heridas de guerra. Es así como hasta hace apenas 100 años la expectativa de vida era de 50 años, mientras en la actualidad hay países que tienen un promedio de expectativa de vida de más de 80 años, siendo en Colombia de 72 años en los hombres y de 75 años en las mujeres[1], confirmándose el hecho de que siempre el género femenino tiene una expectativa de vida mayor, consecuencia –o compensación– quizá al hecho de que nacen más hombres que mujeres. En Colombia, al año 2005 existían 41 millones de habitantes, siendo el 48,6% hombres y el 51,4% mujeres[1]. En ese contexto, las enfermedades que más aportan a la morbimortalidad sufrieron y siguen sufriendo una modificación total, siendo las enfermedades malignas, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades reumatológicas las que más aportan a los padecimientos de los seres humanos en la actualidad; pero ninguna tiene la importancia desde el punto de vista epidemiológico que tienen las enfermedades cardiovasculares (ECV).

Las ECV son la mayor causa de muerte en el mundo en ambos sexos, son una muy importante causa de discapacidad y quizá la mayor responsable de los gastos en salud. La ateroesclerosis es una grave situación silenciosa que, paulatinamente, afecta, ocluye y destruye las arterias de toda la economía del organismo hasta producir una grave afectación o la muerte del individuo.

Por muchos años –y aún hoy en muchos círculos de opinión– se ha considerado que el hombre es más propenso a sufrir ECV que la mujer. Sin embargo, lo que todas las evidencias señalan es que a partir de principios de la década de los 80, el número de muertes por ECV en hombres empezó a decaer y la de mujeres empezó a aumentar, tendencia que todavía se mantiene. En la actualidad, según datos de la *American Heart Association* y la *American Stroke Association*, la ECV se presenta aproximadamente en un 20% a 30% más frecuentemente en mujeres que en hombres por encima de los 60 años. También es importante resaltar que, según datos de las mismas asociaciones científicas, entre los 20 y 39 años, la ECV es más común en hombres; entre los 40 y 59 años se igualan en frecuencia, pero por encima de los 60 años es más común en mujeres que en hombres; por encima de los 80 años, el 83% de los hombres y el 92% de las mujeres sufren ECV[44,45].

La enfermedad coronaria (EC) es la mayor causa de morbimortalidad de la mujer mayor en el mundo. A los 65 años, es responsable de más muertes que todas las enfermedades malignas juntas[2]. La curva de ascenso de las ECV se inicia en la mujer a los 50 años, coincidiendo

* Ginecólogo, epidemiólogo, especialista en Seguridad Social. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Presidente de la Asociación Colombiana de Menopausia.

con la edad de la menopausia y su prevalencia no deja de crecer hasta la muerte.

En Colombia, según datos del Ministerio de Salud del año 2002[3], la mortalidad de mujeres entre los 45 y 64 años fue de 23,59% entre EC y Accidente cerebrovascular (ACV), una cifra realmente importante si la comparamos, por ejemplo, con la mortalidad por cáncer de útero, 6,39% y de mama, 4,76%, en este mismo grupo etáreo. En mujeres de 65 ó más años, la suma de EC y ACV contribuyó en un 31,64% a la mortalidad global y si le sumamos el 6,65% que aportó la diabetes mellitus y el 6% de la hipertensión arterial, nos da una cifra de 44,29% de mortalidad debida a esas 4 enfermedades; es decir, casi la mitad de la mortalidad de las mujeres mayores de 65 años es de causa cardiovascular, cifra que debe llamar la atención y encender las alarmas entre todos los involucrados en la protección y el bienestar de las mujeres mayores. Este llamado de atención se hace aún más fuerte cuando se tiene en cuenta que los factores de riesgo cardiovascular son, en su gran mayoría, modificables, y es en ese cambio de hábitos y en la promoción de estilos de vida saludables donde está la herramienta que redundará en lograr revertir la tendencia tan desfavorable en el género femenino y en poder impactar los indicadores de salud.

Prevención del riesgo cardiovascular

Establecer el nivel de riesgo de ECV es vital para una estrategia clara y costo-efectiva con el ánimo de reducir la morbimortalidad por esta causa.

La Organización Mundial de la Salud divulgó un documento en 2004[4], y, por su parte, el *EU Council on Employment, Social Policy, Health, and Consumer Affairs*, en junio del mismo año y el *EU Heart Health Conference* divulgaron la Declaración de Luxemburgo el 29 de junio de 2005, la cual definió las características que son necesarias para una buena salud cardiovascular:

1. Evitar el cigarrillo.
2. Elección de alimentos saludables.
3. Evitar el sobrepeso.
4. Mantener la Tensión Arterial (TA) por debajo de 140/90 mmHg.
5. Mantener el colesterol total por debajo de 200 mg/dL.

Obligado es referirse a las *"European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive sumary"* , que fueron diseñadas y publicadas bajo el liderazgo de la *European Society of Cardiology*[5] así como a las Guías que las diferentes sociedades científicas norteamericanas involucradas en el tema publicaron en 2007 bajo el liderazgo de Lori Mosca[45]:

¿Cuáles son las prioridades para prevención de ECV en la práctica clínica?

1. Pacientes con ECV ateroesclerótica establecida.
2. Individuos asintomáticos en riesgo CV:
   a. Múltiples factores de riesgo que resultan en incremento del riesgo CV total (más de 5% de muerte por ECV en 10 años).
   b. Diabetes tipo II y tipo I con microalbuminuria.
   c. Incremento marcado de factores de riesgo simples, especialmente si están asociados a daño de órgano blanco.
3. Familiares cercanos de sujetos con ECV ateroesclerótica prematura o de aquellos con particular alto riesgo.

¿Cuáles son los objetivos de prevención CV?

1. Asistir a aquellos en bajo riesgo de ECV e inducirlos a mantener estilos de vida saludables y ayudar a aquellos que están en alto riesgo a reducirlo.
2. Lograr características de estilos de vida saludables:
   a. No fumar.
   b. Elegir alimentos saludables.
   c. Actividad física: al menos 30 minutos de actividad moderada al día.
   d. Índice de Masa Corporal (IMC) menor a 25 kg/m^2.
   e. TA menor de 140/90 mmHg.

f. Colesterol total menor a 190 mg/dL.

g. Colesterol LDL (C-LDL) menor de 115 mg/dL.

h. Glicemia menor de 110 mg/dL.

3. Lograr un control riguroso en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con diabetes o ECV establecida:

   a. TA menor de 130/80 mmHg o menos.

   b. Colesterol total de 175 mg/dL o menos.

   c. C-LDL de 100 mg/dL o menos.

   d. Glicemia menor de 110 mg /dL y HB glicosilada (HbA1c) menor de 6,5%.

4. Considerar farmacoterapia en pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con ECV establecida.

Lípidos y menopausia

En la premenopausia, las mujeres generalmente manejan niveles de C-LDL más bajos y de colesterol-HDL (C-HDL) más altos si se comparan con hombres de la misma edad, logrando consecuentemente menor riesgo CV. Después de la menopausia se incrementan los niveles de C-LDL, lipoproteína(a) –Lp(a)– (un marcador independiente de riesgo CV) y triglicéridos[6,7].

En el estudio *Women´s Health in the Lund Area (WHILA*), el cual incluyó 6908 mujeres, los niveles de C-HDL fueron significativamente más bajos en la postmenopausia que en la premenopausia[8].

Es importante anotar que en adolescentes y adultos jóvenes los niveles de C-LDL son similares en ambos sexos, pero en hombres disminuyen los niveles de C-HDL y en mujeres permanecen sin cambio; además, las partículas de C-HDL son mayores en mujeres que en hombres[9]. También es importante anotar –y quizá como consecuencia de lo anteriormente descrito– que en autopsias practicadas por razones distintas a adolescentes y adultos jóvenes, se ha observado una mayor incidencia de aterosclerosis coronaria en hombres que en mujeres[10].

Las mujeres tienden a tener mayores niveles de C-HDL que los hombres en todas las décadas de la vida. Aún las mujeres con ECV establecida tienen niveles mayores de 60 mg/dL (considerados protectores de ECV). En la época que cursan la mitad de su vida, las mujeres tienen menores niveles de C-LDL, colesterol-no HDL y colesterol total que los hombres. Sin embargo, al final de su vida las mujeres tienen estos niveles más altos que los hombres. Este cambio de niveles ocurre alrededor de la menopausia[11]. La Lp(a) tiende a permanecer constante en los hombres a lo largo de su vida mientras que en mujeres se observa un incremento a medida que se avanza en edad[12].

¿Qué sucede en la transición menopáusica que hace que el riesgo CV cambie y se invierta entre hombres y mujeres?

La respuesta: por supuesto, hay que buscarla en las hormonas esteroideas sexuales, estrógenos y progestinas. Es necesario, entonces, distinguir entre hormonas endógenas y exógenas. Las dosis, las vías de administración y el tipo de estrógeno exógeno tienen implicaciones claras en las consecuencias sobre los lípidos sanguíneos. Esta aseveración aplica, por ejemplo, para los anticonceptivos orales, que han sido ampliamente estudiados demostrándose en el famoso estudio Bogalusa que su uso incrementa los niveles de colesterol total (10%), triglicéridos (57%), colesterol VLDL (29%) y C-LDL (10%) una vez hechos los ajustes por edad, tiempo de seguimiento y niveles basales de lipoproteínas; los niveles de C-HDL no mostraron cambios significativos[13].

Se sabe que existen fluctuaciones en los niveles de lipoproteínas en las diferentes fases del ciclo menstrual[4] y que en el embarazo se presenta un incremento en los niveles de colesterol total, C-LDL, C-HDL y triglicéridos; en el puerperio estos niveles vuelven a la normalidad, pero las mujeres que han tenido partos tienden a manejar menores niveles de C-HDL que las nulíparas[15].

Múltiples estudios *seccionados cruzados* evidencian patrones adversos de niveles de lipoproteínas en la postmenopausia al compararse con la premenopausia. El colesterol total se incrementa en la postmenopausia, sea ésta natural o

quirúrgica[16]. El C-LDL muestra resultados variables en diversos estudios, aunque se sabe que las partículas de C-LDL se hacen más pequeñas y más densas después de la menopausia[17] y que esta alteración se observa muy tempranamente desde la transición menopáusica.

Los niveles postprandiales de lipoproteínas se han asociado con el riesgo CV. Las mujeres tienden a tener una respuesta postprandial más favorable que los hombres, especialmente las jóvenes[18]. Sin embargo, hay evidencia de mayores niveles lipídicos postprandiales en la post que en la premenopausia[19].

Todos estos cambios adversos de la postmenopausia han sido tradicionalmente atribuidos al hipoestrogenismo. En esa idea, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido esbozada como una herramienta para atenuar estas alteraciones. El estudio PEPI[20] –Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention– mostró que al administrar estrógenos conjugados equinos con o sin acetato de medroxiprogesterona se reducía el C-LDL en aproximadamente 15 mg/dL. La terapia de solo estrógeno resultó en incremento de C-HDL. Por el contrario, los niveles de triglicéridos se incrementaron en todas las formas de terapia en aproximadamente 10 mg/dL a 15 mg/dL. Se anota que las mujeres con hipertrigliceridemia pre-existente aumentan los niveles de este lípido al consumir TRH. En todas las formas de TRH se observó reducción de Lp(a) en un 20% a 25%. Importante resaltar que la terapia transdérmica podría tener mejor perfil sobre los lípidos habida cuenta de que reduce el colesterol total y el C-LDL sin afectar C-HDL ni triglicéridos, por lo que podría ser una buena opción en mujeres con hipertrigliceridemia[21].

A raíz del estudio WHI[22], se presenta ahora nueva evidencia que habla de que la TRH con solo estrógeno administrada de forma temprana reduce el riesgo CV. Un subgrupo de mujeres que tenían en la línea de base entre 50 y 59 años mostró reducción de infarto de miocardio o muerte CV al recibir estrógeno solo vs. placebo (Hazard ratio 0,63, 95% CI 0,36 - 1,08). Por otra parte, la revascularización coronaria fue menos frecuente en usuarias de TRH de solo estrógeno vs. placebo (Hazard ratio 0,55, 95% CI 0,35 - 0,68)[23].

HDL

Aunque la meta para reducir el riesgo CV en la población sigue centrada en la reducción del C-LDL, cada día adquiere mayor relevancia el impacto que los niveles reducidos de HDL pueden tener sobre la morbimortalidad CV, especialmente en la mujer postmenopáusica.

El estudio Framingham demostró que el C-LDL se incrementa progresivamente en las mujeres después de la transición menopáusica hasta sobrepasar el nivel promedio que exhiben los hombres, mientras el nivel de C-HDL se reduce aunque siempre se mantiene por encima del de los hombres. El riesgo de un C-HDL bajo fue mayor entre las mujeres que entre los hombres, como quiera que las mujeres que tenían un C-HDL en el cuartil más bajo tenían 6 a 7 veces más eventos coronarios que las que estaban en el cuartil más alto, aún después de ajustar edad, colesterol total, TA, IMC, diabetes, tabaquismo y TRH[24,25]. En un seguimiento de 26 años, el estudio Framingham analizó el riesgo coronario en relación con C-HDL para hombres y mujeres entre 50 y 90 años. Una alta relación fue importante entre las mujeres: un incremento de 1 mg/dL en el nivel de C-HDL estuvo asociado con una reducción del riesgo de 3% en las mujeres y sólo de 2% en hombres[26]. Un estudio de Miller y cols. reportó una asociación de C-HDL bajo y EC en hombres y mujeres; aproximadamente 2/3 de los hombres con EC tenían C-HDL menor de 35 mg/dL. En contraste, 80% de las mujeres con EC tenían concentraciones menores de 45 mg/dL[27].

¿Cuál es la importancia del C-HDL en la protección CV?

El C-HDL tiene actividad antiaterosclerótica y se conocen bien sus acciones[28]:

1. Inhibe la oxidación de C-LDL.
2. Induce los efectos antiinflamatorios; por ejemplo, se une y neutraliza el lipopolisacárido y endotoxina, inhibe la activación del complemento, reduce la inducción de la molécula de adhesión de células endoteliales vasculares y reduce la infiltración de macrófagos.

3. Tiene efectos antitrombóticos, incluyendo reducción de la activación/agregación plaquetaria y activación de los efectos anticoagulantes mediados por la proteína C y estimulación de la fibrinólisis.
4. Media el Transporte Reverso del Colesterol.
5. Tiene efecto antiaterotrombótico normalizando la función endotelial.

¿Cuáles son las medidas más aceptadas para aumentar el C-HDL?

1. El ejercicio aeróbico frecuente: puede aumentar el C-HDL en aproximadamente 5% a través de múltiples mecanismos. Los efectos óptimos se logran con cinco sesiones de 30 minutos de ejercicio aeróbico enérgico a la semana[29]. El mecanismo de acción se relaciona con aumento de Pre-beta HDL y del transporte reverso del colesterol, así como de lipoproteína lipasa (LPL) y de subpoblaciones ateroprotectoras.
2. Dejar de fumar: se ha demostrado en un estudio que aumenta el C-HDL en aproximadamente 0.1 mmol/L. El mecanismo de acción involucra el aumento de lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT) y del transporte reverso del colesterol y la disminución de las proteínas de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP).
3. Por lo general, la pérdida de peso aumenta el C-HDL cuando los pacientes tienen sobrepeso o son obesos[29] en aproximadamente 0,001 mmol/L por cada kg de peso reducido. El mecanismo de acción se fundamenta en el aumento de LCAT, del Transporte Reverso de Colesterol y la LPL.
4. El consumo de alcohol en cantidades moderadas (1-3 bebidas al día): puede aumentar el C-HDL hasta en un 12%. Sin embargo, las guías actuales sugieren no más de 2 bebidas al día para los varones y 1 para las mujeres, y a las personas que no beben no se les debe alentar que empiecen a hacerlo[29]. El mecanismo de acción del consumo de alcohol se basa en aumento de transportador A1 con cassette de unión a adenosina trifosfato (ABCA 1), apolipoproteína A1 (apo A-1) y paraoxonasa, además de reducción de CETP.
5. La dieta juega también un papel importante en al aumento de C-HDL.

Desde el punto de vista farmacológico se han usado diferentes terapias para aumentar C-HDL.

El *Heart Protection Study HPS*[30] y otros estudios, incluido un meta-análisis de cerca de 4000 mujeres[31], mostró que las estatinas reducen el riesgo de evento coronario mayor en un 29% en mujeres y en un 31% en hombres. Sin embargo, esta reducción del riesgo se relaciona más con una reducción del C-LDL, que puede llegar con estatinas a ser del 25%, que con aumento de C-HDL puede llegar a ser del 9%. Sin embargo, después de lograr un descenso de C-LDL, existe un riesgo residual inaceptablemente alto que puede ser de aproximadamente un 70%[32]. Si bien este dato es mayoritariamente obtenido de estudios en hombres, puede aplicarse también a las mujeres, especialmente a las postmenopáusicas.

Los fibratos, ampliamente usados en reducir los niveles de triglicéridos, lo cual logra hasta en un 20%-50%, y C-LDL en un 5%-20%[33,34], no han mostrado mayor eficacia en aumentar C-HDL, lo cual logra sólo en un rango de 10%-15%[34,35]. Así mismo, el ezetimibe, un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol, solo o mezclado con estatinas, ha mostrado eficacia en reducir C-LDL, aunque su efecto en aumentar C-HDL no ha sido de gran impacto[36].

El ácido nicotínico (niacina), fármaco disponible desde 1955, es el agente más efectivo actualmente disponible en aumentar C-HDL plasmático, siendo también muy eficaz en reducir triglicéridos y, en menor grado, C-LDL. Estas propiedades, sumadas al hecho de que es la única sustancia capaz de reducir Lp(a), le conferirían, en teoría, el título de ser, al menos para las mujeres postmenopáusicas, el hipolipemiante más completo. La niacina puede aumentar C-HDL por encima del 26%, reducir triglicéridos en un 29%-35% y C-LDL en 14%-17% a la dosis recomendada, que es de 2 g al día[37,38]. Adicionalmente, tiene la virtud de producir un efecto benéfico en las subclases de lipoproteínas, específicamente reduciendo el

número de partículas LDL aterogénicas densas y pequeñas e incrementando el número de partículas HDL2 grandes y cardioprotectoras[38]. Por todo lo anterior, la niacina es también una excelente opción en el síndrome metabólico (de creciente prevalencia en las mujeres postmenopáusicas).

Sus beneficios clínicos se demostraron en el *Coronary Drug Project*, estudio que involucró 8.341 hombres con antecedente de IAM. Al hacer una evaluación del estudio al cabo de 6 años, el grupo tratado con niacina redujo el IAM no fatal en 26% y el ACV en 24% al compararlo con placebo. A los 9 años de seguimiento, el grupo tratado mostró una reducción en la mortalidad estadísticamente significativa (11% vs. placebo, p < de 0,001)[41]. En el *HDL Atherosclerosis Treatment Study (HATS),* en 160 pacientes con ECV establecida, bajo C-HDL y aceptable C-LDL; el tratamiento combinado de simvastatina-niacina produjo a los 3 años una reducción del 90% en la frecuencia de eventos coronarios mayores, así como sustancial eficacia en el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico[40]. En el estudio Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER 2), se demostró que al administrar niacina de liberación prolongada a dosis de 1 g al día más simvastatina en pacientes con ECV conocida y niveles de C-HDL por debajo de 45 mg/dL, se reducía la progresión de la aterosclerosis, evaluada por espesor de la íntima media de la carótida, en un 68% a los 12 meses; la monoterapia con estatinas no detuvo esta progresión[43].

La dificultad de este compuesto está en su tolerabilidad, ya que se asocia con la aparición de rubefacción en un alto porcentaje de pacientes, aunque esta reacción disminuye con el tratamiento continuado. Un estudio de niacina reveló que sólo el 10% de los pacientes logran alcanzar una dosis de 1 g al día, que es la terapéutica[44]. Por esta razón, que atenta contra la adherencia de los pacientes al tratamiento, ha salido recientemente al mercado la mezcla de niacina 1 g con laropiprant, un bloqueador selectivo del receptor de prostaglandinas DP-1, localizado en las células epidérmicas de Langerhans, responsable del efecto secundario de la rubefacción. Esta combinación reduce la rubefacción a los 2 meses a una incidencia de menos del 10% en la combinación niacina 2 g – laropiprant 40 mg, sin afectar en manera alguna el efecto terapéutico del ácido nicotínico[43]. La combinación niacina/laropiprant demostró vs. placebo una alta eficacia sobre todos los parámetros lipídicos en el Estudio lípidos/rubefacción (Protocolo 020): reducción de 18.4% en C-LDL, un aumento de 20.0% en C-HDL y una reducción en los triglicéridos de 25.8%. La eficacia se demostró cuando se usó niacina/laropiprant ya sea como monoterapia o cuando se agregó a una estatinas. La coadministración de niacina/laropiprant más simvastatina fue superior a cualquiera de los componentes por separado. La eficacia modificadora de los lípidos de niacina/laropiprant fue consistente en todos los subgrupos definidos por género, edad, raza, tipo de estatinas, tipo de dislipidemia, estado glucémico y niveles iniciales de C-LDL, C-HDL y triglicéridos. Se observó una eficacia ligeramente mejorada, no significativa, en las mujeres y en los pacientes ⩾ 65 años de edad[45]. Por último, niacina/laropiprant 2 g/40 mg demostró eficacia duradera sobre los lípidos durante un estudio de extensión de un año[46]. Importante es anotar, además, que durante la primera semana de tratamiento el 69% de los pacientes que consumían la combinación niacina/laropiprant estuvieron libres de la rubefacción[46]. Es de esperarse que, finalmente, después de más de 50 años, podamos obtener las bondades de este excelente compuesto, ya sin los efectos secundarios que han limitado su uso.

Conclusión

Desde el punto de vista cardiovascular, las mujeres se comportan diferente de los hombres mayores de 50 años. Así como la incidencia de enfermedad cardiovascular en la población femenina se ha venido incrementando, así también se conocen cada día más los factores de riesgo, en su mayoría modificables, que se relacionan con esta situación, responsable del 50% de las muertes en las mujeres mayores.

Desde el punto de vista clínico, la circunferencia abdominal es el factor de riesgo más importante en las mujeres; desde el punto de vista paraclínico, la hiperlipidemia, especial-

mente los niveles de C-HDL por debajo de 40 mg/dL, es el factor de riesgo más importante.

La promoción de estilos de vida saludables, la detección temprana de los factores de riesgo y la intervención agresiva, son los puntos a tener en cuenta en el acompañamiento de la mujer en su etapa postmenopáusica con el ánimo de reducir el riesgo cardiovascular y, así, lograr un impacto de gran trascendencia en la salud pública.

Referencias

1. DANE. Censo general 2005.
2. Petersen S, et al. European cardiovascular disease statistics. London: British Heart Foundation. 2005.
3. Ministerio de Salud, República de Colombia. Indicadores básicos 2002.
4. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: *WHO*; 2004.
5. Task Force, Graham I, et al. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1-45.
6. Hall G, et al. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstrating healthy women. *Maturitas* 2002;41:177-185.
7. Jenner JL, et al. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation* 1993;87:1135-1141.
8. Nerbrand C, et al. Serum lipids and lipoproteins in relation to endogenous and exogenous female sex hormones. The Women's Health in the Lund Area (WHILE) Study. *Maturitas* 2004;48:161-169.
9. National Heart, Lung and Blood Institute. The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book: Volume 1-The Prevalence Study. Bethesda, MD: US Dept oh Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. *NIH Publication* No. 80-1527, July 1980.
10. McGill HC, et al. for The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374-379.
11. Gardner CD, et al. Population frequency distribution of non-high density lipoprotein cholesterol (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Am J Cardiol* 2000;86:299-304.
12. LaRosA JC. Lipoproteins and CAD risk in women. *J Myocardial Ischemia* 1001;3:35-42.
13. Greenlund, et al. Associations of oral contraceptive use with serum lipids and lipoproteins in young women: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 1997;7:561-567.
14. Gosland IF, et al. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions. *Am Heart J* 1997;114:1467-1503.
15. Van Stiphout WAHJ, et al. Serum lipids in young women before, during and after pregnancy. *Am J Epidemiol* 1987;126:922-928.
16. Van Beresteijn EGC, et al. Perimenopausal increase in serum colesterol: a 10-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1993; 137:383-392.
17. Carr MC, et al. Changes in LDL density across the menopausal transition. *J Invest Med* 2000;48:245-250.
18. Bittner V. Atherogenicity of postprandial lipoproteins and coronary heart disease. *Endocrinologist* 1994;4:359-372.
19. Van Beek AP, et al. Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:2737-2741.
20. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of postmenopausal estrogen or estrogen/progestin on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273: 199-208.
21. Orsy SJ, et al. Effects of long-term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clinic Proc* 1998;73:735-738.
22. Anderson GL, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
23. Hsia J, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166.357-365.