

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

104

RIESGO ATEROGÉNICO EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN OVÁRICA, COMPARACIÓN CON PACIENTES CON FUNCIÓN OVÁRICA NORMAL, EN LA QUINTA DÉCADA DE LA VIDA

RBA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. ALFREDO MONTAÑO TORRES



TUTOR
DR. HÉCTOR ALFREDO BAPTISTA GONZÁLEZ

205519

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2000

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EN MEMORIA DE MI PADRE, QUE CON SU GRAN DEDICACION FORMO EN MI EL MAS GRANDE EJEMPLO A SEGUIR, ASI COMO ALENTAR MI DESEO DE SEGUIR SIEMPRE ADELANTE

A MI MADRE; QUE INCONDICIONALMENTE SIEMPRE HA ESTADO PRESENTE EN TODO MOMENTO DE MI VIDA, BRINDANDO PALABRAS DE ALIENTO CON SABIOS CONSEJOS

A TI GABRIELA, POR EL ESFUERZO QUE JUNTOS HEMOS REALIZADO TODOS ESTOS AÑOS PARA SALIR ADELANTE Y AUNQUE EL CAMINO NO HA SIDO FACIL HEMOS SUPERADO EL RETO Y PERMANECIDO UNIDOS

A MIS HERMANOS, LORE, LILI Y ALEJANDRO, POR HABER COMPARTIDO CON USTEDES CADA FASE DE MI FORMACION PROFESIONAL Y SOBRE TODO POR HABER CREIDO EN MI.

AL DR. ORTIZ LUNA, POR SU AMISTAD Y GRAN E INVALUABLE APOYO PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A TODOS MIS COMPAÑEROS POR TODAS LAS EXPERIENCIAS QUE VIVIMOS JUNTOS Y POR HABERME BRINDADO SU APOYO EN LOS MOMENTOS DIFICILES.

ÍNDICE:

	PAGINA
I) INTRODUCCIÓN	4
II) JUSTIFICACIÓN.....	11
III) OBJETIVOS.....	11
IV) MATERIAL Y METODOS.....	12
V) RESULTADOS.....	20
VI) DISCUSIÓN.....	37
VII) CONCLUSIONES.....	39
VIII) BIBLIOGRAFÍA.....	40

INTRODUCCIÓN.

El riesgo de mortalidad por infarto de miocardio a los 50 años es de 1 mujer por 52 hombres; y aun así, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de mujeres en la sociedad moderna (estudio de Framingham) (1). El riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular crónica adquirida, aumenta rápidamente en las mujeres durante esta década y más aun si se asocian padecimientos como diabetes, hipertensión e insuficiencia vascular periférica (2).

Las crecientes demandas de atención a la salud en la población que llega a esta etapa con la incertidumbre del incremento de riesgo de enfermedad por el uso de hormonas anticonceptivas o para corregir trastornos menstruales limitan su utilización y se cuestiona su validez. Las guías para el manejo de la anticoncepción o terapia de reemplazo en esta etapa de la vida han sido publicadas por diferentes agrupaciones médicas. Sin embargo, debemos reconocer que la información es limitada acerca de los beneficios y riesgo reales de la utilización de hormonas y su justificación en la disfunción ovárica asociada a esta etapa, estas observaciones han sido basadas en estudios clínicos controlados, en estudios observacionales y de meta análisis documentándose un incremento en la trombosis venosa, con riesgo relativo (RR) de 4, en la trombosis pulmonar y en infarto de miocardio sobre todo en pacientes fumadoras con terapia anticonceptiva hormonal (3,4). Sin duda alguna, en los próximos años se recolectará más información al respecto, en base a estudios a largo plazo, pero mientras tanto hoy, la decisión de la terapia hormonal se basa en consideraciones individuales del usuario más que en la evaluación del comportamiento poblacional.

Los estudios a gran escala atribuyen entre 30-50 % de efecto cardioprotector de los estrógenos por su efecto favorable sobre el perfil de lípidos que es diferente entre mujeres y hombres, en las mujeres existe menor nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) y mayor de lipoproteína de alta densidad (HDL). Sin embargo con la falla ovárica natural se presenta un cambio desfavorable en el perfil de lípidos con aumento del LDL y disminución del HDL (4).

En un estudio de seguimiento durante siete años, llevado a cabo en Japón en un pequeño grupo de mujeres, se documentó que las concentraciones séricas de triglicéridos y el HDL-C, permanecen virtualmente sin cambios durante la perimenopausia, sin embargo, se observó que cuatro años antes y un año después de la menopausia hay cambios en las concentraciones séricas del colesterol total y LDL-C. Así se establece que por efecto de la menopausia se desarrolla un perfil de lípidos más aterogénico (5).

En un estudio controlado llevado a cabo en mujeres premenopáusicas en seguimiento durante cinco años, se sugiere que la actividad física regular y una dieta baja en colesterol y ácidos grasos saturados, además de limitar la ganancia de peso corporal y con ayuda conductual, en término de seis meses se observó un mejoría significativa en los niveles del colesterol total LDL, HDL, triglicéridos, presión arterial y glucemia (6).

Este lapso que comprende la transición de la mujer del estado reproductivo y fértil a la etapa marcada por la declinación de la función ovárica, Estos cambios condicionan efectos en la acción hormonal normal, por lo que también se le ha calificado como una endocrinopatía. En México se considera que las mujeres inician la menopausia a una edad media de 48.2 años, con una variación de 45 a 51 años (7). La edad de la menopausia no se encuentra influenciada por la raza, talla, gestaciones previas ni antecedentes de

haber utilizado hormonales orales como contraceptivo. Actualmente, en México existen más de 5 millones de mujeres con una edad alrededor de los 50 años (7).

Desde el período que precede a la menopausia ya podemos encontrar un grado variable de cambios somáticos y psicológicos que reflejan alteración en el funcionamiento cíclico normal del ovario. La irregularidad menstrual es el síntoma más importante en la gran mayoría de las mujeres en transición (8). Durante esta transición, los folículos ováricos se vuelven cada vez más resistentes a la estimulación de la hormona foliculoestimulante (FSH), por lo que se encuentran cifras séricas de esta hormona entre 10 y 40 UI/l en pacientes con ya cierto grado de disfunción ovárica. También, se observa una secreción insignificante de estrógenos por parte del ovario. Antes de la menopausia, las concentraciones de estradiol varían entre 50 a 300 pg/mL y después de esta las cifras de estradiol como de estrona pueden llegar a alcanzar hasta 100 pg/mL o menos (9,10). Aunque la mayor parte de estos estrógenos se deben a la conversión periférica por aromatización de androstenediona, conocido como andrógeno de origen suprarrenal primordialmente. La paciente entra también en un estado que puede llegar a experimentar emociones que varían desde la preocupación leve hasta la franca depresión. La idea de perder la capacidad de tener hijos, la pérdida de la juventud etc., puede influir de manera importante. La paciente puede llegar a presentar depresión, ansiedad, irritabilidad y bochornos, estos últimos relacionados a descargas de gonadotropinas junto a concentraciones bajas en estradiol (9).

Son varios mecanismos mediante los cuales los estrógenos protegen al corazón. El más importante parece ser el efecto de estos sobre el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas del suero. Se han propuesto como mecanismo el incremento del metabolismo hepático de las LDL así como una disminución del metabolismo de las HDL.

A nivel endotelial, se ha observado en estudios que los estrógenos parecen incrementar la síntesis de óxido nítrico, potente vasodilatador, además de disminuir la liberación de endotelina 1 y tromboxano A2 disminuyendo la vasoconstricción (11). Además se ha observado que los estrógenos tienen ciertas propiedades calcioantagonista además de reducir el tono simpático de los vasos sanguíneos, por lo que refuerza la acción vasodilatadora ya antes descrita (12).

Otro efecto benéfico de los estrógenos sobre los vasos sanguíneos en la protección contra la enfermedad cardiovascular, es que estos parecen ser antioxidantes que disminuyen la formación de peroxidación de los lípidos y de radicales libres, lo que puede disminuir la aterosclerosis al volver mínima la oxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad, inductor potente de la formación de placa en los vasos (11).

En las diferentes culturas está perfectamente establecido que los niveles altos de colesterol se encuentran asociados al incremento del riesgo cardiovascular y de muerte. Y es precisamente la enfermedad cardiovascular la que se incrementa tanto por la edad como por la falla ovárica. En esta época se ha estimado un incremento de cerca del 6% de este riesgo, siendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) responsables de la mayor parte de colesterol total plasmático y por lo tanto su incremento conduce a este riesgo. Con la falla ovárica, las LDL y las lipoproteínas de densidad intermedia se encuentran afectadas por receptores hepáticos, propiciando hacia una saturación lenta de estos receptores llevando a un incremento de las LDL con la consecuencia de una vida media prolongada, haciéndola más susceptible a modificaciones y por lo tanto a una mayor probabilidad de ser captadas intramuralmente en las arterias (2).

El riesgo aterogénico se ve incrementado ante la presencia de factores aparte del perfil lipídico de la paciente. Existen varios estudios controlados donde se demuestra una fuerte asociación en los niveles séricos de ferritina e infarto al miocardio por promover la formación de arteriosclerosis. La ferritina es una de las principales formas de almacenamiento del hierro y por tanto muy útil para medir las reservas de este metal en el organismo y aunque la ferritina se eleva en presencia de procesos infecciosos o enfermedad hepática además de ser influenciado por el hábito dietético y la genética de la paciente (13); Se ha visto que las cifras séricas de ferritina que superan los 200 ug/L, se asocia con un incremento de 2.2 mayor para el riesgo de infarto agudo al miocardio, comparado con pacientes cuyos niveles de ferritina sérica son menores a dicha cifra (14). El principal mecanismo al que se le atribuye esta acción, es que la ferritina ejerce un efecto nocivo oxidativo sobre todo en la peroxidación de las LDL, y las lipoproteínas oxidadas son quimioattractivos a monocitos, células musculares lisas y linfocitos T, las cuales son ávidamente tomadas para formar las células en espuma lo que contribuye en forma importante a la formación de ateromas (2 y 15). Se observa un ligero incremento en las reservas de ferritina en mujeres que se acercan o que están en la menopausia, probablemente por el cese de la pérdida mensual de la menstruación. Milman y cols. observaron que las mujeres cuya edad estaba entre los 30 a 40 años, presentaban cifras de ferritina entre 40 a 45 ug/L y después de los 50 años de 60 a 90 ug/L (16). Esto, además de la asociación de un estado de hemoconcentración y alteraciones de tipo inmunológico llevan a incrementar aun más el riesgo para enfermedad aterogénica.

SINTESIS DEL PROYECTO.

Mediante un modelo de estudio prospectivo, descriptivo, transversal, no experimental, se evaluaron a mujeres entre 40 y 50 años de edad promedio con disfunción ovárica y con función ovárica conservada efectuando el corte inmediatamente antes del inicio de la terapia hormonal.

Se determinaron las condiciones del metabolismo de lípidos, mediante la evaluación de un bloque de pruebas agrupadas de la siguiente manera: indicadores de la distribución de la grasa corporal (índice cintura cadera, índice de masa corporal, tensión arterial), índice aterogénico (HDL-colesterol, LDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos) así como la determinación de apoproteína A1, complementando con la toma de la tensión arterial en cada paciente para una valoración más completa del riesgo cardiovascular. Se evaluó el estado de riesgo trombofílico mediante la determinación de anticuerpos anticardiolipina, antinucleares así como de proteína C y de ferritina sérica. Se pretende describir los cambios clínicos y bioquímicos del metabolismo de lípidos y de riesgo trombofílico relacionado con la función ovárica normal y en la disfunción previa a la falla ovárica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es un hecho epidemiológico que las mujeres en la quinta década a partir de los cuarenta años que toman anticonceptivos tienen un incremento en la frecuencia de trombosis venosa, pulmonar y de infarto del miocardio con un riesgo relativo de 4 y si se asocia al tabaquismo y anticonceptivo en esta edad el incremento es de RR a 8. Antes de esta década, la utilización de anticonceptivos tiene menor probabilidad de sufrir enfermedad cardiovascular, y hace suponer que el cambio de la función ovárica influye importantemente en el riesgo aterogénico. La diferencia de morbilidad en la edad reproductiva y postmenopáusica ha sido claramente demostrada y la aparente protección parece deberse al efecto del benéfico de los

estrógenos en el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, a partir de los 40 años de edad, una vez que se inicia la etapa de transición y la falla ovárica, el riesgo de morbilidad es mayor se explicaría por disminución en los niveles de progesterona por ciclos menstruales con fase lútea corta o anovulación, incremento en los niveles de testosterona e inversión de la relación de estradiol y estrona, perdiéndose el efecto protector de los estrógenos sobre los lípidos. Los cambios clínicos y metabólicos que predomina en esta época son: incremento en el índice de masa corporal, disminución del índice cintura cadera y una elevación en los niveles del colesterol en un 30% así como 20% en los niveles de triglicéridos, con elevación de las LDL-colesterol y disminución de las HDL-colesterol. Consideramos importante establecer las características de riesgo aterogénico en esta década de la vida en pacientes con diferente función ovárica en el periodo de transición hacia la falla ovárica natural.

JUSTIFICACION.

Definir las condiciones del perfil de lípidos en las pacientes con función ovárica, normal y alterada en la quinta década de la vida. Estos resultados deberán permitir el establecer las bases para las acciones preventivas de la enfermedad vascular al considerar la relación de los cambios en los lípidos con la disfunción ovárica.

OBJETIVO

Describir las condiciones de las pacientes con disfunción ovárica en su perfil de lípidos, glucemia, índice de masa corporal y índice cintura cadera en la quinta década de la vida.

Describir los cambios en los indicadores aterogénicos asociados a la función ovárica.

HIPOTESIS

No es necesaria por tratarse de un estudio descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y DURACION

Instituto Nacional de Perinatología, en el Departamento de Hematología Perinatal en pacientes de la Cohorte de dicho departamento con seguimiento de estudio de ferritina sérica de las cuales se tomaron 54 pacientes de quienes se tenían determinación de perfil hormonal y perfil de lípidos.

UNIVERSO.

Esta integrada por pacientes de la quinta década de la vida con función ovárica normal y con disfunción ovárica con estudio de riesgo aterogénico y trombofílico del departamento de Hematología Perinatal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

54 pacientes en la quinta década de la vida divididos en dos grupos, con niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH) debajo de los 10 mUI/mL .

El segundo grupo pacientes, con niveles de hormona folículo estimulante entre 10 y 40 mui/mL.

Ambos grupos sin terapia hormonal, con estudios de laboratorio que incluyen perfil de lípidos y de riesgo trombofílico

DISEÑO DE ESTUDIO

Es una investigación de tipo observacional cuyo diseño es el de un estudio transversal y que es caracterizado por ser descriptivo y prospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Sin tratamiento hormonal.
- Mujeres en la quinta década de la vida.
- Edad menor a los 50 años.
- Hormona folículo estimulante menor de 40 mU/mL, con o sin trastornos menstruales.
- sin enfermedades renales, hepáticas severas o crónicas (criterio médico)
- pacientes con histerectomía con determinaciones de:
FSH: < 40mU/L

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Glucemia mayor de 126 mg/dL.
- Tiroidopatías.
- Enfermedad crónica degenerativa sin tratamiento.
- Sospecha de enfermedad maligna.
- Antecedente de enfermedad trombótica.
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.
- Tratamiento anticoagulante o antiagregante plaquetario.
- Menopausia.
- Ingesta de hormonales anticonceptivos o terapia de reemplazo hormonal en los últimos 6 meses.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos, o parámetros clínicos de índice de masa corporal ausentes.

VARIABLES DEPENDIENTES:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

- *Edad.
- *Índice de masa corporal (IMC).
- *Peso.
- *Talla.
- *Índice cintura cadera (ICC).
- *Tensión arterial sistólica (TAS).
- *Tensión arterial diastólica (TAD).

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- *Hormona folículo estimulante (FSH).
- *Hormonal luteinizante (LH).
- *Estradiol.
- *Colesterol Total.
- *HDL-colesterol.
- *LDL-colesterol.
- *Triglicéridos.
- *Glucemia.
- *Anticuerpos anticardiolipinas.
- *Proteína C.
- *Ferritina.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

*Edad:

Se refiere el número de años contabilizados desde el nacimiento

*Índice de masa corporal:

Se refiere a la expresión antropométrica del producto, obtenido de la división del peso corporal entre la talla elevado al cuadrado.

*Índice cintura cadera:

Se refiere al producto obtenido de la división entre la medida del perímetro de la cintura, en decúbito supino a medio centímetro por arriba de la cicatriz umbilical.

*Tensión arterial:

Se refiere al registro indirecto de la presión sistólica y diastólica registrada mediante el empleo de esfigmomanómetro.

Perfil de lípidos

*Colesterol total:

Componente esteroide de las membranas eucariotas, así como precursor de las hormonas esteroides, su gran insolubilidad lo puede hacer dañino.

*Lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C):

Transportador de ésteres de colesterol endógeno. Principal captador de glicerol liberado en el plasma y es considerado como protector por su acción anti-aterogénica.

*lipoproteína de baja densidad (LDL-C):

Principal transportador de colesterol en la sangre, asociado a riesgo aterogénico.

*Triglicéridos:

Forma de almacenamiento de ácidos grasos, que son ésteres de glicerol sin carga eléctrica.

*Ferritina:

Componente proteico y principal elemento almacenador del hierro.

*Apoproteína A1: Componente externo de las lipoproteínas, sobretodo HDL y quilomicrones, funciona como activador o inhibidor enzimático así como en el reconocimiento de receptores.

*Anticuerpos anticardiolipinas: Anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de paredes vasculares, presente en procesos de autoinmunidad.

*Anticuerpos antinucleares: Presencia de anticuerpos dirigidos contra componentes nucleares de células del propio organismo, presentes en procesos de autoinmunidad.

INTERPRETACIÓN DE LOS VALORES DE REFERENCIA.

Tradicionalmente, los valores de referencia se basan a los valores obtenidos en estudios de población, el intervalo se constituye por el 95 % de esta población. Para el caso de los lípidos en relación con aterogénesis, no es realmente cierto, pues los estudios epidemiológicos sobre mortalidad señalan que la cardiopatía aterosclerosa puede ocurrir en sujetos reportados con valores normales de los lípidos.

Por la anterior en panel de expertos del programa nacional de educación en colesterol de los Institutos Nacionales de Salud en EUA. Propuso clasificar a los pacientes en tres grupos, a saber: Ver tabla 1.

Tabla 1

VARIABLE	ACEPTABLE	LIMITROFE	ALTO
Colesterol total (mg/dL)	199 ó <	200-239	240 ó >
HDL (mg/dL)	>50	35-50	<35
LDL (mg/dL)	129 ó <	130-159	160 ó >
Triglicéridos (mg/dL)	199 ó <	200-499	500 ó >
Relación colesterol/HDL	<3	3-5	>5

Estratificación de los grupos de riesgo:

Para fines de análisis se establecerán dos niveles de riesgo aterogénico-trombótico, a saber:

NORMAL Y ALTERADO, únicamente (ver tabla 2).

Tabla 2. REFERENCIA DE VALORES PARA EL ESTUDIO.

•Variable	Valor normal	Valor anormal
•Estradiol	> 50 pg/mL	< 50 pg /mL
•Folículo estimulante (FSH)	< 10 mui/mL	>10 y < 40 mui/mL
•Hormona luteinizante (LH)	5 a 20 mUI/L	> 20mUI/L
•Glucosa	70 a 110 mg/dL	>110 mg/dL
•Colesterol	199 mg/dL ó menor	200 mg/dL ó mayor
•Lipoproteína de alta densidad (HDL)	>50 mg/dL	< 50 mg/dL
•Lipoproteína de baja densidad (LDL)	129 mg/dL ó menor	130 mg/dL ó mayor
•Triglicéridos	199 mg/dL ó menor	200 mg/dL ó mayor
•Índice de masa corporal (IMC)	19 a 25	> 26
•Tensión arterial sistólica (TAS)	<140 mmHg	140 mmHg ó mayor
•Tensión arterial diastólica (TAD)	<90 mmHg	90 mmHg ó mayor
•Ferritina sérica (FS)	20 y 199 ug/L	>200 ug/L (exceso)
•Ferritina sérica (FS)	20 y 199 ug/L	< 20 ug/L (deficiencia)
•Anticuerpos anticardiolipinas (ACA)	Negativo	Positivo
•Anticuerpos antinucleares (ANA)	Negativo	Positivo
•Apoproteína A1 (APO A1)	837mg/dl	> 838 mg/dl
•Índice cintura-cadera (ICC)	<0.8	>0.8
•Proteína C (PC)	> 0.65	<=0.65

RECOLECCION DE DATOS

De la cohorte de estudio de reserva de hierro, se seleccionaron las pacientes en la quinta década de la vida con alteración de la hormona foliculo estimulante entre 10 y 40 mui/mL, y 13 pacientes control con hormona foliculo estimulante menor de 10 mui/mL con sus reportes de lípidos, ferritina y anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos antinúcleo y proteína C. En ellos se cotejaron en una hoja de cálculo de Excel y se separaron por valores anormales de colesterol total independientemente del valor de triglicéridos, y lipoproteínas. A este grupo con nombre y número de expedientes se tomaron las referencias y de la base de datos personales se recopilaron las medidas somatométricas. Todos los datos fueron capturados en formato de Excel.

PLAN DE ANALISIS.

En los resultados basales, se aplicaron las medidas de tendencia central para las variables paramétricas para toda la población.

Para evaluar la distribución y homogeneidad entre los grupos 1 y 2 con función ovárica normal 13 y disfunción ovárica 41 (se aplicó las prueba de chi cuadrada así como U de Mann Whitney). Se evaluó el riesgo relativo de enfermedad o cambios en el perfil de lípidos y glucemia en ambos grupos.

Se empleó análisis de varianza para establecer las diferencias intergrupales para cada una de las variables dependientes.

Considerando al perfil de lípidos, y la glucemia como variables independientes se aplicó la prueba de análisis de pasos sucesivos.

Consentimiento escrito:

No es necesario por no existir riesgo alguno sobre los participantes, ya que se evaluarán los datos registrados en el expediente clínico.

Los estudios de laboratorio forman parte de la evaluación de las pacientes que acuden al instituto para su atención.

RESULTADOS

El grupo global de 56 pacientes se caracterizó por estar en la quinta década de la vida teniendo 50 años promedio con una desviación estándar de 7 años. Este grupo de pacientes tuvo 6 meses de amenorrea promedio encontrándose con trastornos menstruales caracterizados por opsomenorrea que es característico de la anovulación de esta década de la vida. Las pacientes tenían un promedio de 23 mui/mL de FSH, lo que las caracteriza con pacientes con disfunción ovárica, En esta década, las características somáticas son de un promedio de peso de 67kg con una talla de 1.54mts, que corresponde a un índice de masa corporal de 28.2. Con un índice de cintura cadera de 0.82 en promedio. Estas características somáticas describen a las pacientes con un franco sobre peso y con un incremento de la cintura sobre la cadera, con una distribución androide de la grasa corporal, así mismo, confiriendo un factor de riesgo más para enfermedad cardiovascular.

Las pacientes tenían en promedio 103 pg/mL de estradiol. La relación de hormona luteinizante es de 18 mui/mL. Esta relación entre hormona foliculoestimulante no esta invertido como el que caracteriza a un ovario poliquístico, pero al estar elevado tanto FSH como LH, están condicionando un hipoestrogenismo persistente.

Tabla 3.
Distribución de las variables en las 54 pacientes estudiadas.

Variable	Promedio	D.E.	mediana	mínimo	máximo
Edad	50	7.3	52	31	62
Amenorrea	5.5	7.1	3	0	35
Peso	67	12.2	64	46	9.8
Talla	1.54	0.05	1.54	1.42	1.66
IMC	28.2	5.0	27.8	19	38.1
TAS	122	15.3	120	90	150
TAD	79	10.05	80	60	100
Glucosa	88.5	10.4	86	70	113
Colesterol	223.6	49.5	225	121	342
Triglicérido	206	133	181	53	699
HDL	54.5	22.7	51	18	160
LDL	121	36	127	24	200
FSH	23.37	11.8	26.6	2.6	39.7
LH	18.9	14.2	73	3.3	73
Estradiol	103.9	106.4	68	20	44.4
ACA	3.7	4.66	2.3	0	22.8
FS	53.85	50	45	1.6	224
P C	1.19	0.23	1.21	0.66	1.78
Apo A1	175.8	34.5	175	122	260
Cintura	86.7	11.93	84.25	72	117
Cadera	105	10.8	101.5	86	135
ICC	0.82	0.057	0.82	0.73	1

La influencia sobre el sistema cardiovascular en estas características con estrógenos persistentes y con sobrepeso, con una distribución de la grasa hacia el abdomen se refleja en una tensión arterial media de 122/79 mmHg, que se considera normal. Glucemia en 88 mg/dL también dentro de los parámetros normales y con una evidente

dislipidemia, con colesterol total de 223 mg/dl en promedio e hipertrigliceridemia de 206mg/dl también en promedio. Sin embargo, las lipoproteínas de alta densidad y de baja densidad, a pesar de tener estas características, se encuentran en 64 y 121mg/dl respectivamente, lo que nos hace pensar que este grupo de pacientes en la etapa final reproductiva no ha desarrollado el perfil de riesgo aterogénico, Otros factores relacionados al riesgo de trombosis son la presencia de hemoconcentración con alteraciones de los niveles de ferritina sérica, que ejerce un efecto oxidativo de las lipoproteínas, principalmente la oxidación de las LDL, efecto que secundariamente produce liberación de radicales libres que pueden afectar el endotelio. En nuestro grupo general se encuentra el promedio de 63ug/l. de ferritina, que es razonablemente adecuado, ya que los ciclos menstruales y las pacientes han tenido oportunidad de recuperarse de la perdida hemática regular mensual, pero todavía sus concentraciones de ferritina no reflejan un riesgo importante, como lo serian niveles de ferritina por arriba de 200 ug/L. El promedio de anticardiolipinas que se pueden relacionar con síndrome antifosfolípidos y la presencia de proteína C y apolipoproteína A1, se encuentran dentro del promedio normal, sin reflejar un estado de hipercoagulabilidad.

Los resultados de presentan con dos tipos de análisis; la primera parte con una prueba no paramétrica recomendada para grupos menores de 30 valores numéricos, como es la prueba de U- de Mann Whitney, que es una prueba de comparación de medianas y utilizó los mínimos y los máximos como referencias; y el segundo tipo de comparación que haremos es con una prueba paramétrica de T de Student, que compara los promedios y las desviaciones estándar utilizados como referencias, manejando una "p" significativa menor al 0.05.

Para los 2 tipos de análisis, se comparan dos grupos, uno de 12 pacientes y otro de 42, que son pacientes con variables dependientes similares tanto para edad, peso, índice de masa corporal. Las variables independientes a analizar son: perfil de lípidos, tensión arterial y factores procoagulantes.

Lo que diferencia a ambos grupos es su perfil hormonal que refleja pacientes con función ovárica normal y niveles de estrógenos altos y persistentes de un segundo grupo con disfunción ovárica caracterizado por FSH y LH elevadas, pero por estrógenos bajos.

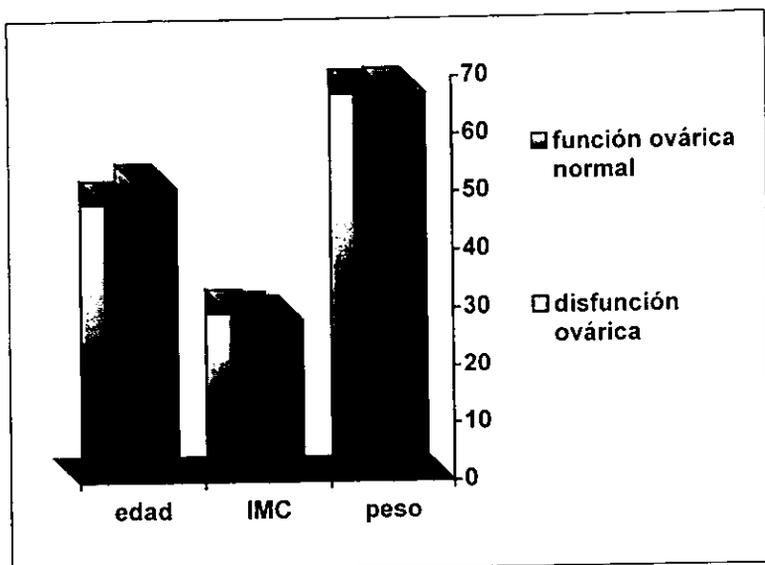
Lo que se pretende demostrar con este análisis es saber si esta diferencia en los niveles de estrógeno, sutil pero significativa tiene diferencias en la expresión del metabolismo de los lípidos y carbohidratos así como el estado procoagulante.

Tabla 4.

COMPARACION DE VARIABLES DEMOGRAFICAS Y SOMATOMETRICAS POR GRUPO DE ESTUDIO.			
VARIABLE	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=41)	Nivel de Significancia
EDAD	48	51	ns
(años)	(31-60)	(32-62)	
AMENORREA	2.3	6.4	0.04
(meses)	(0-10)	(0-35)	
IMC	29.2	28	ns
	(19-37.1)	(20.4-38.0)	
PESO	67	67.3	ns
(Kg)	(44-84.5)	(49.5-91.5)	
TAD	75	80	ns
(mmHg)	(60-90)	(60-100)	
TAS	117	123	ns
(mmHg)	(90-150)	(100-150)	

U de Mann-Whitney

Observamos que los grupos de edades no varió de forma importante. En el grupo I, tuvimos una media de edad de 48 años, con extremos entre los 31 y 60 años. En lo que respecta al grupo II, encontramos una media de edad de 51 años con rango entre los 32 y 62 años; por lo que en lo que a edad se refiere no se encontró diferencia significativa (Figura 1).



Los meses de amenorrea que se presentaron en ambos grupos mostró diferencia. Dentro del grupo I se encontró una media de amenorrea de 2.3 meses con límites entre 0 y hasta 10 meses. Para el grupo II, encontramos una media de 6.4 meses con rango o límites entre 0 y 35 meses. Por lo que se encuentra una diferencia significativa de 0.04, por lo que consideramos de impacto entre los dos grupos a esta variable.

Tampoco se encontró diferencia significativa entre los grupos en lo que a índice de masa corporal (IMC) se refiere. Dentro del grupo I se encontró un promedio de IMC de 29.2 (19 hasta 37) y en el grupo II de 28 (20.4 a 38), por lo que los podemos considerar similares, pero lo que llama la atención es que la gran mayoría de las integrantes de ambos grupos llegan a nuestro Hospital en franco sobrepeso y en ocasiones en obesidad.

En el peso de las pacientes de ambos grupos, no mostró una diferencia significativa, este fue para ambos grupos un peso medio de 67kgs.

Las cifras tensionales encontradas en ambos grupos mostraron similitud. Para la tensión arterial diastólica encontramos un promedio de 75.8mmHg para el grupo I así como 80 mmHg para el grupo II. En lo que corresponde a la tensión arterial sistólica, encontramos un promedio de 117mmHg para el grupo I como de 123 para el grupo II, no mostrando diferencia significativa.

Tabla 5.

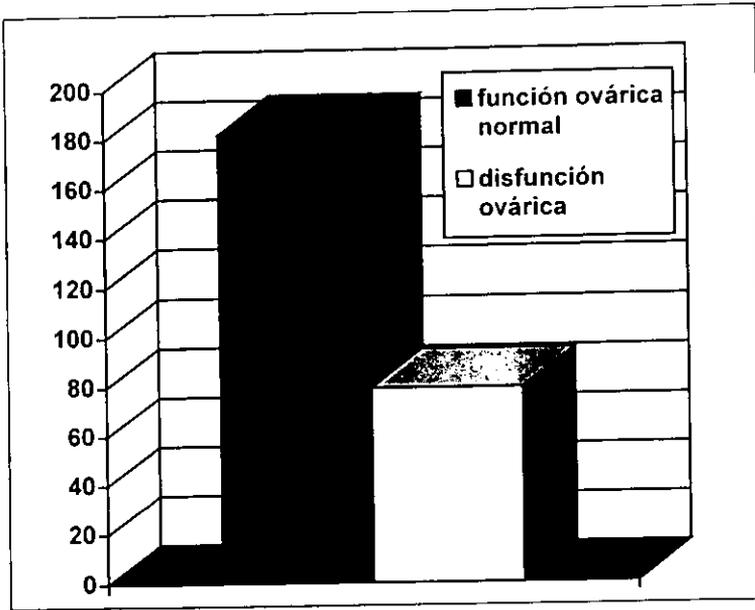
PERFIL HORMONAL DE ACUERDO A GRUPO DE ESTUDIO

VARIABLE	Grupo 1	Grupo 2	Nivel significancia
ESTRADIOL (pg/mL)	182 (20-444)	79 (20-340)	0.001
FSH (mUI/mL)	5.8 (2-8)	28 (11-39)	0.0001
LH (mUI/mL)	13 (3.3-73)	20 (4.1-66)	0.001

U de Mann- Whitney

(Ver cuadro siguiente).

Fig. 2.



Dentro de las determinaciones hormonales encontradas si se encontró diferencia significativa (0.001), pues la media en la determinación de estradiol (fig 2), para el grupo I fue de 182pg/ml, mientras que para el grupo II fue de 79pg/ml solamente y aunque este último resultado puede reflejar aun función ovárica presente, es clara la caída aproximadamente a la mitad de los niveles de estradiol del grupo I al II, por lo que se considera un elemento útil para valorar la función ovárica actual de la paciente. Las determinaciones de los niveles de la hormona foliculo estimulante (fig 3), resultaron con gran diferencia entre los dos grupos, con una media de 5.8 y 28mUI/ml para los grupos I y II respectivamente, lo que hace a esta variable

una herramienta útil también para la valoración del funcionamiento ovárico adecuado.

Las determinaciones de hormona luteinizante también marcó diferencia, desde de 13mUI/ml en el grupo I hasta un 20mUI/ml para el grupo II, con diferencia significativa de 0.001. Pareciera similar el comportamiento que muestra un Síndrome de Ovario Poliquístico

Fig: 3.

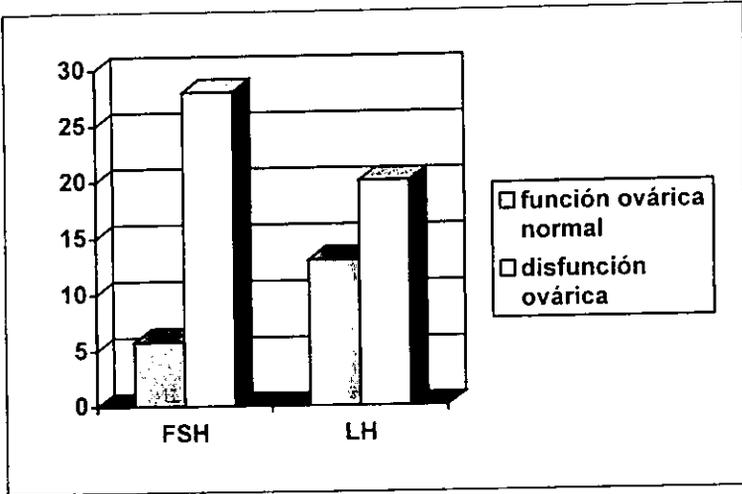


Tabla 6.

PERFIL METABOLICO POR GRUPO DE ESTUDIO

VARIABLE	Grupo 1	Grupo 2	Nivel de significancia
COLESTEROL TOTAL	229	223	ns
(mg/dL)	(135-275)	(212-342)	
HDL	51	55	ns
(mg/dL)	(35-73)	(18-160)	
LDL	137	116	ns
(mg/dL)	(88-180)	(24-200)	
TRIGLICERIDOS	189	211	ns
(mg/dL)	(64-317)	(53-699)	
APO A1	178	175	ns
(mg/dL)	(122-251)	(122-259)	
GLUCEMIA	91	87	ns
(mg/dL)	(78-105)	(70-113)	
PC	1.2	1.2	ns
(mg/dL)	(0.9-1.6)	(0.7-1,8)	
FS	30.6	68.9	0.04
(ug/L)	(1.6-30.6)	(2.5-135)	

U de Mann- Whitney

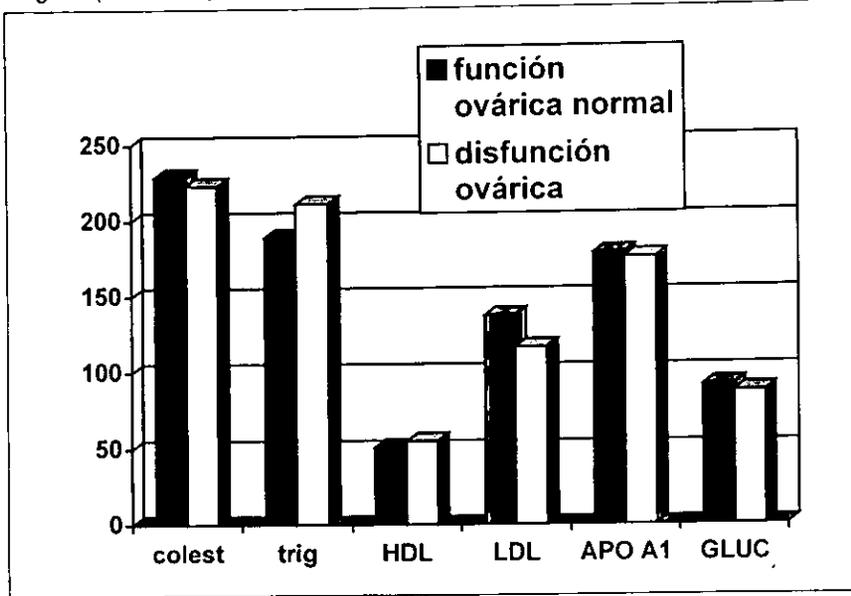
Dentro de los resultados del perfil metabólico lipídico efectuado no hubo diferencia entre los grupos en lo que respecta a las cifras de colesterol total. Con una media de 229mg/dl para el grupo I, como 223 mg para el grupo II. Lo que llama la atención es que ambos grupos se encuentran predominantemente en un estado de

hipercolesterolemia desde leve a moderada. Así mismo, dentro de los resultados de las determinaciones de niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL), asociada también a riesgo aterogénico, los niveles en ambos grupos fueron similares con una media de 137 mg/dL y 116mg/dl para el grupo I y II respectivamente, llamando la atención que el grupo I con función ovárica normal resultó con cifras más altas de LDL que el grupo con disfunción ovárica.

Las determinaciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), tampoco mostraron diferencia significativa, pues hubo una media de 51 y 55mg/dl para los grupos I y II respectivamente. Los niveles de triglicéridos resultaron en 189mg/dl y 211 mg/dl para los grupos I y II respectivamente.

Las cifras en lo que corresponde a las apolipoproteína (APO A1), no mostraron diferencias, por lo que esta variable como factor de riesgo aterogénico resulta casi igual en ambos grupos. Y por último en esta tabla, la glucosa, que mostró prácticamente todos los valores dentro de los límites permitidos, siendo 113mg/dl el valor mas elevado, que no es sospechoso para trastornos del metabolismo de los carbohidratos.

Fig. 4 (valores promedio del perfil de lípidos por grupo de estudio)



Variables de autoinmunidad y trombosis para riesgo trombofilico:

Dentro de los estudios que se efectuaron con el fin de valorar el riesgo trombofilico encontramos que no hubo diferencia significativa en los niveles de proteína C. Los niveles de ferritina sérica entre ambos grupos mostraron diferencia significativa, encontrando una reserva de hierro mayor en el segundo grupo.

El segundo tipo de análisis es con la prueba paramétrica de T de Student, en la que comparamos promedios y desviaciones estándar, analizando los grupos según su función ovárica normal o con disfunción relativa.

Tabla 7.

COMPARACION DE AMBOS GRUPOS (t y P)

VARIABLE	Grupo 1 n=13	Grupo 2 n=41	t*	P
Edad (años)	47.8 (7.5)	51.1 (7.1)	-1.40	0.895
FSH (mU/mL)	5.8 (2.1)	28.2 (8.1)	-16.15	<0.001
LH (mU/mL)	13.8 (20.1)	20.7 (11.9)	-1.50	0.217
Estradiol (pg/mL)	186.5 (159.5)	79.7 (71.2)	2.20	<0.001
Glucosa (mg/dL)	91.4 (9.9)	87.5 (10.5)	1.00	0.995
Colesterol (mg/dL)	229.6 (40.4)	223.1 (51.5)	0.14	0.377
HDL (mg/dL)	51.8 (13.0)	55.3 (24.7)	-0.43	0.430
LDL (mg/dL)	137 (31.1)	116.8 (36.1)	1.61	0.742
APO A1 (mg/dL)	178.8 (45.8)	175.1 (31.6)	0.32	0.52
Triglicérido s (mg/dL)	187.6 (83.6)	211.3 (143.1)	-0.50	0.348

PROMEDIO (ds)

*T de student.

COMPARACION DE AMBOS GRUPOS (t y P)

VARIABLE	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=41)	t *	P
IMC	29.2 (5.62)	27.8 (4.9)	0.79	0.582
Peso	67.0 (11.8)	67.2 (11.1)	-0.06	0.980
TAD	75.8 (9.0)	80 (10.2)	-1.26	0.872
TAS	117.5 (16.5)	123.2 (14.9)	-1.13	0.943
PC	1.23 (0.2)	1.17 (0.3)	0.79	0.332
FS	30.5 (30.6)	60.3 (52.5)	-1.87	0.294

PROMEDIO (ds)

*T de student

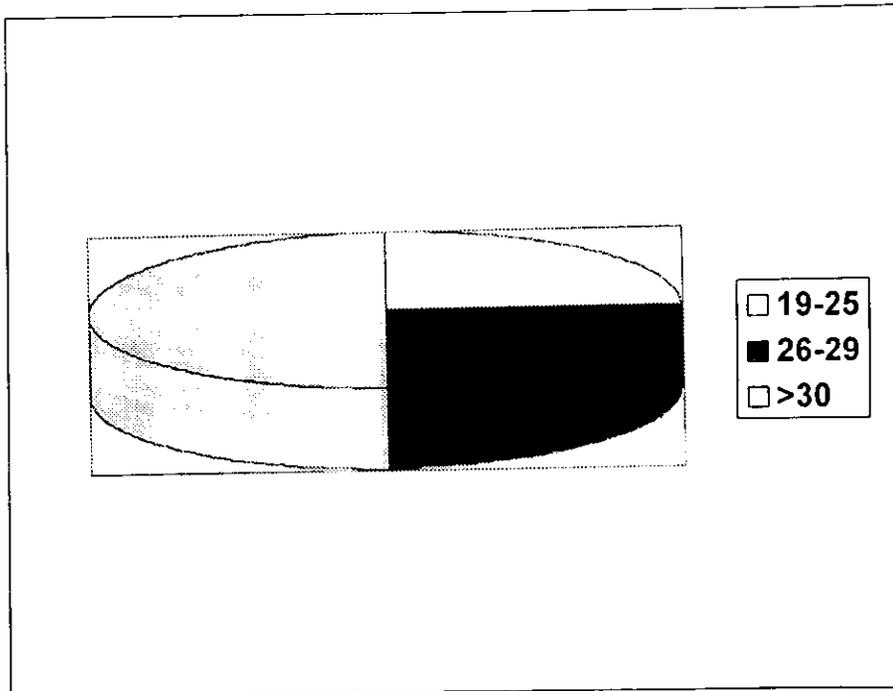
Un tercer tipo de análisis que efectuamos fue la descripción de valores anormales por grupos, en porcentajes cada uno. Considerando la frecuencia de los valores alterados, separando los valores numéricos en el grupo de normales y anormales. En esta consideración, podemos encontrar que en el índice de masa corporal sólo obtuvimos un 25% (para el grupo 1), y un 24%(grupo 2), de pacientes que si se encontraban dentro de un IMC aceptable mientras que un 51 y 41.8% para los grupos 1 y 2 respectivamente se encontraban en franca obesidad. (ver tabla y gráfica)

Tabla 8.

PORCENTAJES DE VALORES ALTERADOS POR GRUPO

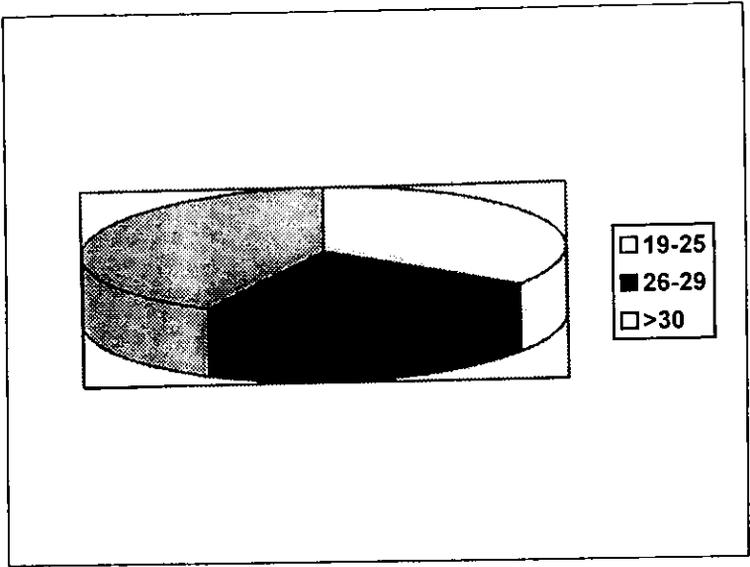
Variable		Grupo 1	Grupo 2
IMC	19-25	25%	34.8%
	26-29	25%	23.2%
	30 ó +	50%	41.8%

Figura 5.



índice de masa corporal
en función ovárica normal

Fig. 6.



Índice de masa corporal en disfunción ovárica

VALORES ANORMALES POR GRUPO (continuación).

Variable	Grupo 1 (n 13)	Grupo 2 (n 41)
TAS(>140)	16%	16.2%
TAD(>90)	8.3%	23.5%
GLUCOSA (>110)	0%	2.3%
COLESTEROL (>200)	83.3%	65.1%
TRIGLICERIDOS (>200)	25%	20%
HDL (<35)	0%	9.3%
LDL (131 a 159) limitrofes	25%	32.5%
LDL (>160), ALTO	50%	13.9%
LH (>20)	16.6%	37.2%
ESTRADIOL (<50)	25%	44.1%
FS (>200)	0%	6.9%
ACA	0%	6.9%
ANA	7.6%	13.9%

La presencia de hipertensión arterial se encontró en un 23% de las pacientes del segundo grupo a diferencia de un 8% del primer grupo. Así también, la hiperglucemia, en 2.3% de las pacientes del grupo 2 contra 0% del grupo 1; pero hay que recordar que el valor de glucosa mas elevado reportado fue sólo de 113mg/dl. Y tenemos pacientes con hipercolesterolemia en un 83% de las pacientes del grupo 1 y un 65% del grupo 2. Y así como hipertrigliceridemia en 25% de las pacientes con elevación de las lipoproteínas de baja densidad sin mostrar diferencia significativa entre los dos grupos, pero sin que deje de ser evidente de que ambos grupos tienen un porcentaje alto de dislipidemia.

Los valores anormales para ferritina, incluyendo las pacientes con reserva de hierro deficientes es del 65% y solamente un 6.9% con concentraciones anormalmente altas. Por el otro lado también tenemos un 7% de pacientes con anticardiolipinas y de 13% de presencia de anticuerpos antinucleares que reflejan probable fenómeno de hipercoagulabilidad o un proceso autoinmune no diagnosticado, sin dejar de mencionar que ninguna de las pacientes presentó alguna manifestación clínica que haga sospechar lo anterior.

DISCUSION.

De acuerdo a la literatura médica publicada, el riesgo aterogénico se ve afectado por múltiples variables. Estudios epidemiológicos en las pasadas 3 décadas han documentado la relación directa entre los hábitos, la dieta y el perfil de lípidos en el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (17). El índice de masa corporal (IMC), correlaciona el peso y tamaño estimando la composición corporal y su vinculación con factores de riesgo (18). Silverman y cols. Demostraron una marcada disminución del riesgo de enfermedad coronaria en mujeres cuyo IMC era de 21 o menor (19). En nuestra revisión, llamó la atención que aproximadamente el 50% de ambos grupos se encontraba en franca obesidad (IMC de 30 o mayor), además de tener cifras de colesterol promedio fuera de niveles o límites aceptables, y esto tanto en el grupo 1 como el grupo 2. En lo que respecta a los triglicéridos y lipoproteínas no se demostró diferencia significativa. Con lo anterior, podemos observar que las pacientes, independientemente de la edad, ya presentan con anterioridad un estado de riesgo muy importante para enfermedad aterogénica como lo son el sobrepeso, la obesidad y la hipercolesterolemia. Los resultados de la presente revisión guardan concordancia con los resultados del estudio de Nordbo y cols., Quién demostró que no hay una franca correlación entre los niveles de lípidos séricos en la mujer premenopáusicas (21).

Dentro del estado estrogénico, el promedio de ambos grupos mostró niveles de estradiol por arriba de los 50 pg/mL, pero el grupo 1 registró un nivel promedio de poco más del doble que el grupo 2. Esto hace pensar que probablemente, los niveles de estradiol por encima

de los 50pg/ml son suficientes para mantener cierta estabilidad en el metabolismo de las lipoproteínas.

Las diferencias de concentración de ferritina sérica, mostró una diferencia significativa, con un promedio de 30 y 68ug/l para el grupo 1 y 2 respectivamente, alcanzando los 200ug/l únicamente el 6.9% sólo del grupo 2, cifra no suficiente para corroborar los resultados de Salonen y cols. (14). Aunque hay que mencionar que los niveles de ferritina sérica pueden variar de región en región y aun no hay un criterio unificado, pero independientemente de los niveles de ferritina sérica hay que recordar que el riesgo se establece por la acción oxidativa sobre las LDL, así como la liberación de radicales libres (13 y 20).

En los resultados del perfil trombofílico, estado que puede agravar el riesgo para enfermedad aterogénica, así como de autoinmunidad, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, aunque si se presentaron anticuerpos anticardiolipinas en un 6.9% del grupo 2 así como un 7.6 y 13.9% de anticuerpos antinúcleo en los grupos 1 y 2 respectivamente, que haría pensar en la presencia de un probable proceso autoinmune mas no se reportaron manifestaciones clínicas que lo corroboren.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

- 1.- Las pacientes en la época final reproductiva se encuentran con sobre peso y una distribución de la grasa corporal del tipo androide prácticamente del 50%, lo que se asocia a riesgo para enfermedad cardiovascular.
- 2.- Las diferencias en la quinta década de la vida, en las pacientes con trastornos menstruales son, en cuanto a incremento de hormona folículo estimulante y disminución del nivel de estradiol, y clínicamente se manifiesta por meses de amenorrea.
- 3.- Estas pacientes tienen una dislipidemia de prácticamente el 50% de los casos en ambos grupos.
- 4.- El 7% de las pacientes presentan anticuerpos anticardiolipinas y un 13% del mismo presenta anticuerpos antinucleares, sin evidencia clínica de enfermedad autoinmune.
- 5.- La diferencia entre los dos grupos en cuanto a la amenorrea y concentraciones de ferritina sérica, es la correlación entre los niveles de hierro y el cese de la menstruación son evidente.
- 6.- Las diferencias somáticas y metabólicas no tienen significancia entre ambos grupos.
- 7.- No se observó una relación entre los niveles de estradiol y el perfil lipídico en lo que respecta a la mujer premenopaúsica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.-Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, Menopause and Coronary Heart Disease; The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-61.
- 2.-Douglas PS, Cardiovascular Health and Disease in Women, 1st ed. WB Saunders Company. 1993; pp:160-75.
- 3.-Lobo RA, Perimenopausia; en *Clinicas de Ginecología y Obstetricia* 1998; 4: 847-49.
- 4.-Share L., Hormones and The Heart in Health and Disease, 1st ed., Humana Press Inc. 1999; pp:53-63.
- 5.-Fukami K, Koike K, Hirota K, Yoshikawa H, Miyake A. Perimenopausal changes in serum lipids and lipoproteins: a 7-year longitudinal study. *Maturitas* 1995; 22:3 193-7.
- 6.- Meilahn EN, Kuller LH. Prevention of cardiovascular risk factor elevations in healthy premenopausal women. *Prev Med* 1995; 24:5 509-17
- 7.- Septién JM, Morfin JH, Clavello A, Marín A. Climaterio femenino, Programa de Actualización Continua en Ginecología y Obstetricia, Libro I Edit. Intersistemas, México D.F. 1997; pp 7-100.
- 8.- McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The Normal Menopause Transition, *Maturitas* 1992; 14:103-15.
- 9.- Hurd WW, Menopausia en *Ginecología de Novak*, 12^a.edición, Editorial McGraw Hill, México, 1997; pp 981-1011.
- 10.- Adhasi EY. The Climateric Ovary as a Functional Gonadotropin Driven Androgen Producing Gland, *Fertil Steril*.1994; 62: 20-7 .
- 11.- Grodstein F, Stampfer M, Epidemiology of Coronary Heart Disease and Estrogen Replacement in Postmenopausal Women, *Prog Cardiovasc Dis*.1995; 38: 199-210.
- 12.- Rosano GM, Panin AG, Oestrogens and The Heart, *Therapie* 1999; 54: 381-5.

- 13.- Solymoss LB, Marcil M, Gilfix BM, The Place of Ferritin Among Risk Factors Associated With Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease* 1994; 5: 231-35.
- 14.- Salonen JT, Nyyssonen K, Korhela H; High Stored Iron Levels are Associated With Excess Risk of Myocardial Infarction in Eastern Finnish Men. *Circulation* 1992; 86: 803-11.
- 15.- Balla G, Jacob HS, Eaton JW, Belcher JD; A Possible Physiological Mediator of Low Density Lipoprotein Oxidation and Endothelial Injury; *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1700-11.
- 16.- Milman N, Kirchhoff M, Relationship Between Serum Ferritin and Risk Factors for Ischaemic Heart Disease in 2235 Danes Aged 30-60 years. *J Intern Med.* 1999; 245: 423-33.
- 17.- Hazzard WR; Estrogen Replacement and Cardiovascular Disease: serum lipids and blood pressure effects. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1847-53.
- 18.- Micozzi MS, Albanes D, Jones Y; Correlations of Body Mass Indices with Weight, Stature and Body Composition in Men and Women in NHANES I y II. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44: 725-31.
- 19.- Silverman LS, Wing RR, Hansen DH; Prevention of Cardiovascular Risk Factor Elevations in Healthy Premenopausal Women. *Preventive Medicine* 1995; 24: 509-17.
- 20.- Salonen JT; The Role of Iron as a Cardiovascular Risk Factor. *Curr Op Lipidol.* 1993; 4: 277-82.
- 21.- Nordbo BL, Bonaq KH, Nordoy A, Serum Ferritin, Sex Hormones and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14: 857-61.