Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención

Sonia Kunstmann^{1 2}; Renatta de Grazia³; Daniela Gainza²

1) Cardiólogo, Clínica Las Condes

2) Médico, Facultad Medicina Universidad de los Andes

3) Interna de Medicina, Facultad Medicina Pontificia Universidad Católica

Recibido el 5 de junio 2012 / Aceptado el 4 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 142- 147

Atherosclerosis in women: risk factors and its prevention

Heart Disease is the leading cause of death among women in Chile. It appears at younger ages than most people think and the risk increases during aging.

Although mortality has declined in men in recent years, women have increased. Cardiovascular risk factors, including menopause, are critical in atherogenesis, and explained 90% of heart attacks in women, and greater morbimortality.

Cardiovascular risk factors, differently affect men and women. In turn, mortality from cardiovascular disease increases with the number of risk factors, which increase after menopause, especially obesity, hyper-

tension and dyslipidemia, which could be associated with metabolic factors mediated by hormonal changes. Framingham tables underestimate the risk of women classified as 90% of women at low risk and very few at high risk before age 70. The recommendations are appropriate management of cardiovascular risk factors to prevent atherosclerosis, with a thorough individual risk assessment to identify women at risk. Hormone replacement therapy is not indicated as cardiovascular prevention.

Key words: Women, Cardiovascular prevention, atherosclerosis.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son la principal causa de muerte entre las mujeres chilenas, y en la mayoría de los países industrializados. Aparece a edades tempranas y el riesgo aumenta durante la madurez.

Históricamente la enfermedad coronaria se ha considerado enfermedad de hombres, y la salud de la mujer se ha conceptualizado en términos de enfermedades del bikini, enfocándose en mamas y aparato reproductivo. Si bien la mortalidad CV ha disminuido en hombres

Correspondencia:

Dra. Sonia Kunstmann Ferretti
Cardiólogo Clínica Las Condes
Prof. Asociado Universidad de los Andes
Cel: 92320487 Fono: 2430701
skunstmann@clinalascondes.cl

en los últimos años, en la mujer ha aumentado ^{1,2}. Los factores de riesgo (F de R) CV, incluida la posmenopausia como F de R CV, son fundamentales en la aterogénesis, y explican más del 90% de los Infartos de Miocardio en mujeres, y su mayor morbimortalidad ³. El inicio de los síntomas de enfermedad coronaria en la mujer están desplazados cerca de diez años respecto del hombre. A pesar de esta diferencia, hoy en USA mueren más mujeres que hombres por enfermedad CV, y más de 9.000 mujeres menores de 45 años, sufren de infarto del miocardio anualmente en ese país. En Chile, el 26% de los infartos son en mujeres, y una de cada 4 tiene menos de 59 años, mientras que la mortalidad intra-hospitalaria por infarto en Chile es de 7,9% en el hombre, y de 15,8% en la mujer ².

La mujer con infarto del miocardio tiene mayor letalidad que el hombre de la misma edad, tanto durante el primer año de infarto (25% en hombres versus 38% en mujeres), como en relación a la cirugía de revascularización miocárdica: el doble que los hombres de igual edad ⁴. Sin embargo, las mujeres tienen con mayor frecuencia angina inestable, y es más frecuente encontrar isquemia microvascular, más que obstrucción de arterias coronarias principales ⁵. Las placas Ateroscleróticas en la mujer son más difusas, comprometen vasos más pequeños y hay más isquemia microvascular.

Posiblemente uno de los pilares en la prevención de la aterosclerosis es que los individuos conozcan y tomen conciencia de las consecuencias de los F de R CV. En Chile, el estudio RICAR ^{6,7}, en 12.500 personas sanas de la Región Metropolitana, (6.320 mujeres), con nivel educacional mayoritariamente técnico o universitario, mostró que había poco conocimiento respecto a los F de R CV y sus consecuencias. Solo el 41% de ellas conocía su presión arterial, 27% conocía su colesterol, y 22% conocía su glicemia ⁸. Resultados similares a los obtenidos en USA, en que menos del 50% de las mujeres conocían sus F de R o sabían que la enfermedad cardíaca era su principal causa de muerte.

Factores de riesgo clásicos de Aterosclerosis en la mujer

Los F de R CV afectan en forma diferente a hombres y mujeres ⁶. Sabemos que más del 80% de las mujeres de

edad media, tienen 1 o más F de R CV, tanto en Chile como en otros países ^{6,9}. A su vez, la mortalidad por enfermedad CV aumenta según el número de F de R CV. Después de la menopausia aumenta la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia, mediados por el cambio hormonal ⁹, con el consiguiente mayor riesgo CV.

Diabetes: La mujer diabética tiene un riesgo CV 3 veces mayor que aquellas no diabéticas ¹⁰ y mayor mortalidad por enfermedad coronaria comparado con los hombres ¹¹. Hoy se considera la Diabetes gestacional como F de R CV ya que el 50 a 70% de los casos desarrollaran diabetes en el futuro.

Hipertensión Arterial: La hipertensión arterial, es un F de R de Insuficiencia cardíaca, es la principal causa de accidentes cerebrovasculares y predispone a la aterosclerosis, por lo que su buen manejo toma gran importancia, especialmente si se asocia a otros F de R. ¹².

Tabaquismo: El impacto del tabaco en la enfermedad aterosclerótica es mayor en la mujer que en el hombre. No solo predispone a la ateromatosis sino también a los cuadros tromboticos vasculares.

Dislipidemia: La mitad de la población femenina en Chile tiene dislipidemia, similar a lo que ocurre en países como China (53% de prevalencia de dislipidemia). Después de la 5ª década de la vida, las mujeres, tienen mayores niveles plasmáticos de Colesterol total que los hombres ¹³ y menores de colesterol HDL asociado a la menopausia ^{14,15}. Por otra parte, la hipertrigliceridemia es un potente factor de riesgo independiente en la mujer.

Obesidad: La obesidad abdominal, frecuente en la mujer, es uno de los pilares del diagnóstico de Síndrome Metabólico, habitualmente se asocia a alteraciones hormonales y se asocia a mayor riesgo y mayor mortalidad CV ^{16,17,18}. Si bien aun no existe consenso de cual es la circunferencia de cintura adecuada en población chilena y latinoamericana, bajo la cual exista menor riesgo CV, las recomendaciones internacionales dan cifras que van entre 80 y 88 cms en mujeres. La prevalencia de obesidad es de aproximadamente un tercio de las mujeres, incluyendo el 7% de aquellas con índice masa corporal > 40 kg/m².

Menopausia: La menopausia marca el inicio de un conjunto de cambios en la mujer que se asocian a un

aumento en los F de R CV favorecedores de enfermedades CV, los que impactan de manera diferente en las mujeres que en los hombres.⁹ Durante el período fértil la mujer está más protegida de las enfermedades ateroscleróticas, con una proporción de 1:3 respecto del hombre, lo que no ocurre después de la menopausia⁸. Los F de R más frecuentes en la posmenopausia son la obesidad, especialmente central, el sedentarismo, la hipertensión arterial, la resistencia insulínica y un perfil lipídico más aterogénico, con aumento de triglicéridos, colesterol LDL pequeño y denso, incremento de ApoB y reducción de HDL. También se produce aumento del riesgo de trombosis por elevación de homocisteína, Lp(a), PAI-1 y fibrinógeno.

La interrupción del ciclo ovulatorio con déficit estrogénico, se asocia a mayor riesgo CV. A su vez, el síndrome de ovario poliquístico también se asocia a F de R CV, diabetes mellitus y más eventos CV adversos en la post-menopausia.

Estratificación de riesgo CV de la mujer

Las tablas de evaluación de riesgo CV habitualmente utilizadas, cuantifican y predicen el riesgo de tener un evento CV en los próximos 10 años, para poder intervenir preventivamente. Las tablas de Framingham subestiman el riesgo de las mujeres, ya que clasifica al 90% de las mujeres en riesgo bajo, y muy pocas en riesgo alto antes de los 70 años. Estas tablas son mejores para estratificar el riesgo poblacional más que el riesgo individual, de ahí la importancia de contar con tablas propias, con datos locales, para la estimación de riesgo individual, lo que en Chile esta hoy en etapa de validación (FONIS SA09I222, S Kunstmann et al, en ejecución).

El panel de expertos de las últimas Guías Internacionales de prevención CV para la mujer, opina que un riesgo >20% a 10 años, identifica a mujeres en alto riesgo, sin embargo un porcentaje de riesgo menor no es suficiente para asegurar que una mujer está en riesgo bajo. Incluso, la presencia de un solo factor de riesgo a los 50 años de edad se asocia a mayor riesgo CV y menor supervivencia¹⁰. Aquellas con 1 o más F de R, o con enfermedad ateromatosa subclínica, tienen un amplio rango de riesgo CV, es así como una mujer asintomática con calcificaciones coronarias o con aumento del grosor de Intima-Media carotídeo, puede tener un nivel bajo de riesgo absoluto según la Tabla de Framingham, pero puede estar en alto riesgo de un futuro evento clínico CV.

Tabla 1: Clasificación de Riesgo CV en la Mujer

GRADO DE RIESGO	CRITERIO
RIESGO MÁXIMO	
	Enfermedad coronaria Enfermedad cerebrovascular Enf Vascular periférica Aneurisma de Aorta Abdominal Insuficiencia Renal Cr Diabetes Mellitus Riesgo de Framingham >20% a 10 años
RIESGO ALTO	
	Tabaquismo Sedentarismo Obesidad central Dieta no saludable Historia familiar Enf CV precoz (<55 años ♂ y <65 ♀) Hipertensión arterial Dislipidemia Enfermedad vascular subclínica Síndrome metabólico Test de Esfuerzo alterado
RIESGO ÓPTIMO	
	Riesgo de Framingham <10% a 10 años y sin factores de riesgo

Para la prevención, se debería tomar en consideración la anamnesis, la historia familiar, estilo de vida, estratificación de riesgo y eventualmente su condición genética, para decidir qué tan agresiva serán nuestras medidas preventivas.

Se han buscado nuevos elementos, como el Score de calcio coronario, la Proteína C Reactiva (PCR), que permitan mejorar la estratificación, para poder identificar mujeres en riesgo de sufrir un evento CV^{19,20}. Las mujeres tienen niveles plasmáticos de PCR más altos que los hombres, los estrógenos estimulan la síntesis de PCR por parte del hígado¹⁹, y además es concordante con la mayor frecuencia de enfermedades inflamatorias y autoinmunes de la mujer, como artritis reumatoidea o Lupus eritematoso sistémico²⁰. Por otra parte, sabemos que el tejido graso es muy importante en la producción de citoquinas inflamatorias, Interleuquina 6, y Factor de necrosis tumoral α , que incrementan la producción de PCR en el hígado. Estas citoquinas se relacionan con mayor riesgo de aterosclerosis y enfermedad CV. El riesgo de un evento CV aumenta proporcionalmente con el aumento de la PCR, observándose sinergismo con los otros factores de riesgo CV para acelerar la enfermedad isquémica en la mujer²¹. Sin

Tabla 2: Recomendaciones para la Prevención CV en la mujer	
TABAQUISMO	La mujer no debe fumar. Para suspender puede utilizar programas antitabaco y terapia farmacológica.
ACTIVIDAD FÍSICA	Debe acumular mínimo 30 minutos de ejercicio moderado, diariamente. Si además requiere reducir de peso, deberá acumular 60 a 90 minutos de ejercicios diarios.
DIETA	Debe consumir dieta rica en frutas, granos, verduras y fibras. Pescado 2 veces/sem. Colesterol <300mg/día, grasas saturadas, <10% de ingesta calórica, reducción de sal a <2,3 g/día. Trans-ácidos lo menos posible, e ingesta de alcohol moderado (1x/día).
PESO	Mantener peso en rangos saludable con IMC entre 18,5 y 24,9 kg/m ² y circunferencia de cintura < 88 cm, mediante balance entre ingesta y ejercicio.
PRESIÓN ARTERIAL	Lograr PA < 120/80 mmHg; si es > 140/90 se indica farmacoterapia, en caso de Diabetes o Insuf renal lograr cifras de 130/80 mmhg.
LÍPIDOS	Lograr Col LDL <100 mg/dl, Col HDL >50 mg/dl, TG < 150 mg/dl y Col No-HDL <130 mg/dl. Se usaran fármacos (estatinas), además de dieta y ejercicio, en caso de mujeres de alto riesgo, siendo optativo llegar a Col LDL <70 mg/dl en mujeres de aun mayor riesgo. Solo en riesgo óptimo puede aceptarse Col LDL hasta 130mg/dl. Para subir Col HDL se puede utilizar Niacina o fibratos.
DIABETES MELLITUS	Lograr HbA1c <7% con dieta y/o fármacos
ASPIRINA	Se utiliza en mujeres de riesgo máximo y en aquellas > 65 años con PA controlada y en presencia de otros F de R y con menor riesgo de hemorragia digestiva.
BETA BLOQUEO	En mujeres post síndrome coronario agudo, post infarto o con disfunción ventricular izquierda con o sin insuficiencia cardíaca
INHIBIDORES DE ENZIMA CONVERTIDORA IECA	En mujeres post Infarto, en Insuficiencia cardíaca, en FE<40%, en Diabetes M. Puede sustituirse por bloqueador de AT2.
BETA BLOQUEO	Usar en mujeres post infarto sin Insuf renal o hiperkalemia

embargo, existe controversia respecto a si la elevación de la PCR es efecto del proceso aterogénico o es factor predisponente. Otros marcadores de inflamación, incluida PCR, también se asocian a síndrome metabólico, diabetes tipo 2, e insuficiencia cardíaca ²².

Existen oportunidades únicas en la vida de la mujer, como el embarazo o la menopausia, que el equipo médico no debería dejar pasar para identificar mujeres en riesgo CV. La preeclampsia/eclampsia puede ser un indicador de riesgo CV, ya que las mujeres que lo presentan son más proclives a desarrollar Hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares ²³. También la diabetes gestacional, o la detección de hipertensión, dislipidemia

o síndrome metabólico en estos periodos, definen un riesgo CV más alto, lo que debería ponernos en alerta para el manejo más agresivo de los F de R CV ¹⁴.

Las recomendaciones en prevención cardiovascular en la mujer se detallan en la Tabla 2.

Estrógenos y enfermedad Ateroesclerótica

En la edad fértil femenina, los estrógenos tienen efectos cardioprotectores, a través de su efecto benéfico sobre el perfil lipídico, el aumento del HDL, la disminución del LDL, y su efecto benéfico sobre la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina. También producen vasodilatación mediada por aumento de óxido nítrico, modifican el metabolismo de las prostaglandinas, incrementan las prostaciclina, disminuyen el tromboxano, e inhiben la endotelina I. Es posible que la disminución de los estrógenos durante la menopausia, explique parte del aumento del riesgo CV de la mujer en esta etapa ^{24,25}.

A pesar de los efectos beneficiosos de los estrógenos endógenos y de antiguos datos de estudios observacionales que indicaban que el tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en la mujer post-menopausica otorgaba protección CV, resultados más recientes de ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados en prevención primaria y secundaria, con TRH oral, han demostrado más riesgos que beneficios CV ^{24,26,27,28}, sin embargo, aun persiste controversia al respecto.

Los estudios prospectivos y randomizados HERS, de prevención secundaria ^{28,29}, y WHI en prevención primaria, no confirmaron estos nuevos datos. Un re-análisis reciente del estudio HERS concluyó que las mujeres que recibieron estatinas no mostraron aumento de la mortalidad coronaria, en contraste con aquellas sin estatinas ²⁹.

El aumento de eventos CV, con la TRH en mujeres menopáusicas mayores, se relacionaría con efectos proinflamatorios y/o trombogénicos. El análisis de 2 grandes estudios (HOPE y el Menopause Study Group), que incluyeron más de 4.000 mujeres menopáusicas jóvenes, mostró baja incidencia de eventos coronarios o vasculares en el primer año de TRH, sin embargo, la tasa de embolia pulmonar aumentó ligeramente. También los datos del estudio observacional Nurse's Health Study, mostró que las mujeres que iniciaron TRH precoz posmenopausia, tuvieron un riesgo CV significativamente menor que aquellas que iniciaron la TRH 10 años posmenopausia. ^{27,28}.

Es posible plantear que la THR podría proteger el sistema cardiovascular de la mujer más joven, que inicia la THR en la perimenopausia precoz. Por el contrario,

en mujeres más añosas, podría desestabilizar las placas ateromatosas de las arterias coronarias, que ya estaban constituidas al momento de iniciar la TRH.³⁰

El estudio ESTHER, mostró que la TRH vía transdérmica no provocaba riesgo adicional de trombosis venosa, en mujeres con mutación protrombótica³¹. El riesgo de trombo-embolismo venoso, es menos probable en TRH con estrógenos solos que en TRH con estrógenos/progestágenos³², y el riesgo es menor aún utilizando la vía transdérmica. En 2004, en función de los datos obtenidos a partir del WHI, las recomendaciones de la FDA para los síntomas menopáusicos eran que la TRH debía prescribirse en la menor dosis efectiva y por el período más breve posible.

El American Heart Association en el año 2004, indicó que no se debía utilizar TRH a base de estrógenos más progestágenos, como prevención de enfermedades cardiovasculares.

El tiempo transcurrido desde la menopausia y el grado de aterosclerosis al momento de inicio de la TRH, influyen en el efecto CV de los estrógenos, por lo que aun se requiere de estudios y análisis al respecto, para aclarar si la TRH iniciado más precozmente en la menopausia pudiera conferir alguna protección CV.

Un meta-análisis del año 2006 de 23 estudios randomizados prospectivos, que incluyó 39.049 mujeres, con TRH y eventos CV, mostró que la TRH reducía el riesgo de eventos coronarios en las mujeres más jóvenes, pero no en mujeres mayores³³. En estas últimas, la TRH aumentó el riesgo de eventos CV durante el primer año y los redujo después de dos años. Estos resultados si bien son excitantes, no nos permiten usar la TRH como estrategia de prevención cardiovascular en la mujer postmenopáusica, y deben ser usadas aquellas estrategias CV probadamente eficaces, como la aspirina y las estatinas.

Referencias:

1. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics. 2003 Update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002. Available at http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1040391091015HDS_Stats_03.pdf
2. CORBALÁN R, NAZZAL C, PRIETO JC, CHÁVEZ E, LANAS F, LAMICH R, et al. Reducción de la Mortalidad por Infarto del Miocardio en Hospitales Chilenos. Rev. Med. de Chile 2002; 130: 368-378.
3. KUNSTMANN S. Salud Cardiovascular en la mujer. Rev. Médica Clínica Las Condes 2007;18:173-175.
4. GU D, GUPTA A, MUNTNER P, HU S, DUAN X, CHEN J, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factor clustering among the adult population of China: Results from the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (InterAsia) Circulation 2005;112:658-665
5. WENGER NK. Coronary heart disease: The female heart is vulnerable. Prog Cardiovasc Dis. 2003; 46:199-229.
6. WIZEMANN TM, PARDUE ML Eds. Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter? Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences. Board on Health Sciences Policy. Institute of Medicine, Washington DC: National Academy Press 2001
7. KUNSTMANN S, LIRA MT, GUARDA E. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: Proyecto RICAR. Estudio de Prevención de Riesgo Cardiovascular, Soc Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Revista Chilena de Cardiología 2004; 23:13-20.
8. LIRA MT, KUNSTMANN S, CABALLERO E. Cardiovascular Risk Factors in Primary Prevention: Knowledge, Attitude, Awareness and stage of behaviour change in 12.500 Chilean People. Circulation 2004; 109: (on line)
9. WENGER N. CHD in women: clinical characteristics, gender differences and outcome improvement. Menopause Management 2001; 10: 26-29.
10. KANAYA AM, GRADY D, BARRET-CONNOR E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Intern Med 2002;162:1737-45.
11. BARRET-CONNOR EL, COHN BA, WINGGARD DL, EDELSTEIN SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. JAMA 1991; 265:627-31.
12. KUNSTMANN S, LIRA MT, CORBALAN R. High blood Pressure and Diabetes Play an Important Role in the Develop-

- ment and Prognosis of Myocardial Infarction in Women. *Atherosclerosis* 2006; 7:3.
13. SHAW LJ, BAIREY MERZ CN, PEPINE CJ, REIS SE, BITTNER V, KELSEY SF, et al. For the WISE investigators. Ischemic heart disease in women: insight from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part I: sex differences in traditional novel risk factors, symptom evaluation and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4-20.
14. LERNER DJ, KANNEL WB. Patterns of coronary artery disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:894-904.
15. KUNSTMANN S, GAINZA D. Dislipidemia en la mujer: Diagnostico, clasificación y manejo. *Rev Medica Clínica Las Condes*, 2009; 20:47-52.
16. MCTIGUE K, LARSON JC, VALOSKY A. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006; 296:79-86.
17. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle age men. *JAMA* 2002;288: 2709-16
18. KUNSTMANN S, GAINZA D. Enfermedad Cardiovascular en la Mujer y su relación con la menopausia. *Rev Médica Clínica Las Condes*, 2009; 20:39-45..
19. LLOYD-JONES DM, LEIP EP, LARSON MG. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age *Circulation* 2006;113:791-798
20. COOK NR, BURING JE, RIDKE PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction model for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
21. WONG ND, PIO J, VALENCIA R, THAKAL G. Distribution of C reactive and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001; 4:109-14
22. RIDKE PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. C-reactive protein, metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14719 initially healthy America women. *Circulation* 2003;107: 391-7
23. WILSON BJ, WATSON MS, PRESCOTT GJ. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study *BMJ* 2003;326:845-852
24. GENAZZANI A, GAMBACCIANI M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. *International Menopause Society Expert Workshop. Climateric* 2000; 3: 233-240.
25. MENDELSON M, KARAS R. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340: 1801-11.
26. ARTEAGA E. Riesgo cardiovascular en el Climaterio. En: *Consenso en Climaterio 2001. Una recomendación fundamentada*. Eds. E Arteaga, P Contreras y O González. Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio. Editorial Bywaters, Santiago 2001 pp 61-73.
27. HULLEY S, GRADY D, BUSH T. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group.. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998; 280:605-13.
28. GRADY D, HERRINGTON D, BITTNER V., for HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
29. HERRINGTON DM, VITTINGHOFF E, LIN F. Statin therapy cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105:2962-7.
30. GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health*. 2006;15:35-44.
31. STRACZEK C, OGER E, DE JONAGE-CANONICO MBY, PLU-BUREAU G, CONARD J, MEYER G., for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group.. *Circulation*. 2005;112:3495-3500
32. DOUKETIS J. Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice? *Curr Opin Hematol*. 2005;12:395-400.
33. SALPETER SR, WALSH JME, GREYBER E, SALPETER EE. Brief Report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older woman. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2006; 21:363-6.