

Polimorfismos genéticos asociados a complicaciones crónicas de la menopausia

Dras. María Camila Jaramillo-Monsalve¹, Lina María Martínez Sánchez¹, Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo^{1}*

RESUMEN

La menopausia es una transición hormonal asociada a la senescencia ovárica, usualmente con presentación entre los 45 y 59 años de edad después de una disminución progresiva de la capacidad reproductiva, hasta el cese definitivo, marcado por la ausencia de períodos menstruales después de 12 meses consecutivos. Se caracteriza por un amplio y variado cuadro clínico, que incluye oleadas de calor (sofocos), dispareunia, trastornos del sueño, entre otros.

A pesar de las numerosas investigaciones no se tiene evidencia clara sobre un tratamiento que supere la efectividad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

Un campo que se ha convertido en blanco de actuales investigaciones, es el de los polimorfismos genéticos y su relación con las variaciones en la forma de presentación de las diferentes condiciones asociadas a la menopausia tales como: riesgo cardiovascular, osteoporosis y cáncer de mama.

Palabras clave: Menopausia. Climaterio. Estrógenos. Sofocos. Terapia de reemplazo de hormonas. Neoplasias de la mama. Polimorfismo genético.

SUMMARY

Menopause is a hormonal transition associated to ovarian senescence, usually presenting between 45 and 59 years after a progressive decrease in the reproductive capacity until termination, the menopause is marked by the absence of menstrual periods after 12 consecutive months. It is characterized by a broad clinical profile, including hot flashes (flushing), dyspareunia, sleep disorders, among others. Despite much research there is no clear evidence about a treatment which overcome the effectiveness of hormone replacement therapy (HRT). A field that has become the target of current research is the genetic polymorphisms and their relation to changes in the presentation of the different conditions associated with menopause such as cardiovascular risk, osteoporosis and breast cancer.

Key words: Menopause. Climateric. Estrogens. Hot flashes. Hormone replacement therapy. Breast neoplasms. Polymorphism. Genetic.

INTRODUCCIÓN

La menopausia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el cese permanente de la menstruación, tras un período de doce meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente patológica ni psicológica, se trata de una transición

hormonal que va desde ciclos regulares y predecibles hasta el último período menstrual, asociado con la senescencia ovárica (1). Las mujeres cuentan con una vida reproductiva en promedio de 36 años a partir de la menarquía hasta la menopausia (8,5-13 y 45-59 años respectivamente), esta comienza a disminuir progresivamente a una edad media de 38 años y concluye después de 10 años aproximadamente (2-4).

En países desarrollados se estima que aproximadamente el 15 % de la población corresponde a mujeres posmenopáusicas, a diferencia de las regiones menos desarrolladas donde se presume una tasa entre el 5 % y el 8 % (5). Para el año 2030

¹ Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia.

* Autor de contacto: Laura Isabel Jaramillo-Jaramillo. E-mail: laurajaramilloj94@gmail.com. Tel:+57(4)4936300. Ext: 854.

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

se calcula que incrementará a 1,2 billones en el mundo, presentándose un promedio de 47 millones de casos nuevos al año, esto como consecuencia del envejecimiento de la población (5).

La edad de la menopausia es naturalmente influenciada por la raza, los factores ambientales y fisiológicos, edad cronológica, edad de la madre en la menopausia y características del ciclo menstrual junto con factores externos como el tabaquismo, quimioterapia, cirugía ovárica y alteraciones endocrinas (3,6). Según la edad de presentación se puede clasificar en cuatro tipos: precoz (<40 años), temprana (40-45 años), fisiológica (46-50 años) y tardía (≥51 años) (1,3,5,7,8).

Durante la menopausia, los cambios endocrinos ováricos consecuencia de la alteración de la fisiología por el envejecimiento, ocasionan manifestaciones biológicas y psicológicas, con secuelas familiares e interferencias en las actividades diaria (9-11).

Definición. La transición a la menopausia (TM) o perimenopausia consiste en los cambios de los ciclos menstruales junto con variaciones hormonales, un período en el que la mujer experimenta cambios físicos y emocionales, como consecuencia del cese de la actividad folicular marcando el fin de la vida reproductiva (12-14). La TM es parte de un proceso conocido como climaterio, este es un acontecimiento fisiológico en donde ocurre una variedad de sucesos de manera simultánea en los diferentes órganos y sistemas, este se puede clasificar en diferentes estadios de acuerdo al tiempo: Perimenopausia, es definida como ciclos menstruales irregulares y se divide en temprana (≥ 3 meses) y tardía (3-11 meses)

(3,15,16). Menopausia, ya definida previamente. Posmenopausia, comprende el período después de 12 meses de amenorrea hasta la muerte (3,15,16).

Las primeras guías de clasificación de la edad reproductiva femenina del 2001: *Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW)* (Citado por Williams (1)). dividen la vida reproductiva y posreproductiva en varias etapas, tomando como punto de referencia el último período menstrual. Como se observa en el Cuadro 1 las 5 primeras etapas que anteceden al último período menstrual comprenden el período reproductivo y la transición menopáusica y las dos etapas posteriores a la posmenopausia (1).

Manifestaciones clínicas

En la menopausia, las mujeres experimentan variedad de síntomas asociados a los cambios hormonales, los cuales tienen repercusiones en la calidad de vida a lo largo de esta etapa y su intensidad varía de acuerdo a las condiciones propias de cada mujer.

Dentro de los síntomas más comunes que se presentan en el transcurso de esta etapa se incluyen:

Oleadas de calor, clasificado como uno de los síntomas predominantes y principal motivo de consulta ginecológica de las mujeres en la edad media (17,18). Estos consisten en una sensación repentina e intensa de calor interno acompañado de sudoración profusa y vasodilatación periférica. Son generados por pequeñas elevaciones de la temperatura corporal que sobrepasan los umbrales de autorregulación, los

Cuadro1
Etapas del ciclo ovárico

| Etapa: | Periodo menstrual final | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|------|---------|--|---------|--|----------------------|-----------|-----------------|--|
| | -5 | -4 | -3 | -2 | -1 | 0 | +1 | +2 | | |
| Terminología: | Reproductiva | | | Transición menopáusica | | | Postmenopausia | | | |
| | Temprana | Pico | Tardía | Temprana | Tardía* | | Temprana* | | Tardía | |
| Duración de la etapa: | Variable | | | Variable | | | a. 1 año | b. 4 años | Hasta la muerte | |
| Ciclos menstruales: | Variable a regular | | Regular | Duración variable de los ciclos (>7 días diferente de lo normal) | | ≥ 2 saltos en los ciclos y un intervalo de amenorrea (≥ 60 días) | Amenorrea x 12 meses | Ninguno | | |
| Endocrino: | FSH normal | | ↑FSH | ↑FSH | | | | ↑FSH | | |

↑ Aumento * Etapas caracterizadas por síntomas vasomotores

cuales encuentran reducidos debido a elevación de la actividad simpática central mediada por los receptores α_2 adrenérgicos (17,19).

Sequedad vaginal, el descenso de estrógenos durante esta etapa genera que el epitelio vaginal se adelgace, produciendo disminución de la capacidad de lubricación y dispareunia, además de afectar la transmisión de los impulsos nerviosos al clítoris y vagina, reduciendo el deseo sexual en la mujer (20-22).

Alteraciones del sueño, se encuentran principalmente relacionadas con las oleadas de calor y los síntomas de depresión y ansiedad, la frecuencia de este problema parece aumentar a medida que progresan a través de las etapas de la menopausia (23,24).

Cambios cognitivos, la mayoría de ellos están relacionados con problemas de la memoria, entre ellos se encuentran problemas para recordar las palabras y los números, dificultad para concentrarse, trastornos en la conducta cotidiana y olvido de eventos. Se empiezan a presentar fallas en el proceso de envío de información a los centros de almacenamiento de la memoria (21,25).

Cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, disforia, ansiedad y tendencias depresivas, son manifiesto de la ausencia de regulación de los estrógenos sobre los niveles de dopamina y serotonina, asimismo a causa de la capacidad reducida para mantener la homeostasis funcional en respuesta a los cambios impredecibles de estradiol y progesterona característicos de la menopausia (22,26,27).

En la posmenopausia, como resultado de la disminución de los niveles de estrógenos y la alteración en la relación estrógenos/andrógenos se presenta pérdida de cabello, aumento de la extensibilidad cutánea con disminución de la elasticidad, disminución de la capacidad para mantener el agua, resequedad, entre otros, conformando así cambios notablemente marcados en la piel y anexos que generan un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres que están atravesando el climaterio, situación que favorece la labilidad emocional (27,28).

Después de la menopausia, se acelera la actividad de los osteoclastos, situación que predispone a una pérdida rápida de hueso, esta condición con el tiempo conduce a una osteoporosis conocida como un proceso de "falla ósea" (28).

Igualmente es frecuente la aparición de artralgiás y mialgiás, consecuencia de la falta de actividad hormonal sobre los músculos y el tejido conectivo (3).

Finalmente, aunque no es una de las manifestaciones

más frecuentes, los síntomas cardiovasculares, asociados a un incremento de los niveles séricos de colesterol, el desarrollo de hipertensión, insulino-resistencia y ganancia de peso corporal, principalmente, posterior a la etapa del climaterio son consecuencia de la desregulación hormonal producto de la menopausia (29).

Tratamiento

El manejo de los síntomas vasomotores en las pacientes menopáusicas es un pilar fundamental para la mejoría de la calidad de vida. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos o estrógenos más progestina, ha sido a lo largo de los años el tratamiento más efectivo disponible para el manejo de los síntomas de la menopausia (30). Sin embargo, un estudio desarrollado por *Women's Health Initiative* (WHI), demostró que aunque la TRH disminuye efectivamente los síntomas vasomotores, los beneficios no superan los riesgos, tales como: mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), accidente cerebrovascular (ACV), cáncer de mama y colecistitis en mujeres mayores de 60 años (31-33). A pesar de ello, estudios realizados en mujeres entre los 50 y 59 años o con ≤ 10 años posmenopausia, demostraron que los efectos adversos eran mucho menores en mujeres jóvenes y los beneficios sobre la calidad de vida superaban los riesgos, contrario a lo que sucedía en la población ≥ 60 años o con > 10 años posmenopausia (34). Como resultado, el papel de la TRH se ha limitado al manejo de los síntomas posmenopáusicos con la mínima dosis y duración, la mayoría de los expertos recomiendan 5 años debido al aumento del riesgo de cáncer de mama (30,35).

La búsqueda de alternativas más eficaces para el control de los síntomas de la menopausia sigue siendo un reto. Se han estudiado los efectos de los fitoestrógenos en el manejo de síntomas, y se ha demostrado que se asocian a una disminución de las oleadas de calor, sin embargo, la mayoría de los estudios son limitados y no evalúan los efectos adversos de estos componentes vegetales (30).

Polimorfismos genéticos y menopausia

El ADN humano sufre variaciones alélicas normales en su secuencia que ocurren aproximadamente cada 500-1 000 nucleótidos, creando así una amplia gama de caracteres fenotípicos que podrían representar una ventaja cuando permiten que el individuo tenga mejores capacidades biológicas para adaptarse o ser

POLIMORFISMOS GENÉTICOS

resistente a ciertas condiciones, sin embargo, también podrían verse asociados a diferentes alteraciones en la fisiología del cuerpo humano y representar mayor susceptibilidad a una enfermedad (1,36,37). Un polimorfismo es considerado cuando estas variaciones alélicas tienen una frecuencia igual o superior al 1 %, los polimorfismos de nucleótidos sencillos son los más comunes y los más estudiados actualmente, ya que suelen ubicarse en regiones codificantes e inducir un cambio de un aminoácido afectando directamente la función de una proteína específica, o inducir variaciones genéticas que incrementen el riesgo o induzcan alguna enfermedad (36).

Esta situación se presenta comúnmente en genes que están implicados con proteínas que son enzimas o receptores relacionados con los diferentes procesos fisiológicos que ocurren durante la menopausia. Cuadro 2.

Las variaciones alélicas mencionadas han sido ampliamente estudiadas abordando diferentes campos, el riesgo cardiovascular y la osteoporosis son dos de estos, principalmente estudiados en mujeres posmenopáusicas ya que como se ha mencionado a lo largo del texto, esta etapa de la vida representa un riesgo elevado en estos dos aspectos, por tanto agregar a estas condiciones un polimorfismo que de igual

manera incrementa la susceptibilidad del individuo al desarrollo de estas alteraciones es potenciar el riesgo de esta persona (1).

Riesgo cardiovascular

La enfermedad coronaria es una patología multifactorial que afecta a ambos sexos, sin embargo, en mujeres premenopáusicas el riesgo es menor en comparación con los hombres de su misma edad, esta diferencia se debe probablemente al efecto protector antiaterogénico de los estrógenos; caso contrario a lo que sucede después de la menopausia, donde varios factores hormonales están involucrados en la elevación del riesgo (38,39).

La asociación de polimorfismos en genes hormonales con el incremento del riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas ha sido ampliamente estudiado. Entre ellos cabe resaltar la presencia de polimorfismos del gen CYP1B1 localizado en la región 2p21-22, este gen es expresado en las venas, útero, mama, ovarios, corazón, cerebro y otros órganos, y es encargado de catalizar diferentes reacciones, como la síntesis de colesterol y otros lípidos y esteroides incluyendo 17 α -estradiol (38). El polimorfismo Leu432 del alelo Val en este gen, se

Cuadro 2
Polimorfismos genéticos y su asociación con la menopausia

| Gen | Polimorfismo | Asociación en menopausia | Autor |
|--------------------|-------------------------------------|---|---|
| CYP19 | rs2470152 Tetranucleótidos | Riesgo de fracturas vertebrales | Koudu, 2012(49) |
| | rs6493497, rs7176005, rs1065779 | Menor frecuencia de osteoporosis Incremento de estrógenos circulantes y riesgo de cáncer de mama | Masi, 2001(50) Straume, 2012(51) Cai, 2008(52) Kuo, 2013(53) |
| | rs4646 | Larga supervivencia libre de cáncer de mama | Shao, 2015(38) |
| CYP1B1 | Leu432Val | Impacto negativo sobre el perfil lipídico y síntomas | Luptakova, 2012(54) |
| RA | Repeticiones CAG | Mayor severidad de enfermedad coronaria | Saltiki, 2011(40) Rajender, 2007(43) |
| RE α GSR | Pvull - Xball GSRint3 – GSRint10 | Riesgo de aterosclerosis Osteoporosis y aumento de estrés oxidativo | Rajender, 2007(43) Mlakar, 2012(45) |
| RE β | AluI (rs4986938, G/A1730) | Disminución de la DMO en espina lumbar | Currò, 2011(47) |
| COL1A1 | Sp1 | Disminución de la DMO | Mann, 2003(46) KurtSirin, 2014(55) |

Fuente: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Brandshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology, 2ª edición: www.accesmedicine.com.

asocia con impacto negativo sobre el perfil lipídico en las mujeres menopáusicas, evidenciando mayores niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y mayor índice aterogénico, además de asociarse a síntomas como hinchazón abdominal, sequedad vaginal y palpitaciones (39). Otro gen estudiado, corresponde al gen de receptor de andrógenos (RA), los polimorfismos en este gen están asociados a ligeras variaciones en la sensibilidad a los andrógenos (39). Este polimorfismo está ubicado en el exón 1 del RA y comprende un número variable de repeticiones CAG que codifican un tramo de poliglutamina de longitud variable, la longitud más corta de repeticiones se ha asociado con un aumento de la actividad de RA, y este a su vez con mayor severidad del evento cardiovascular en mujeres posmenopáusicas (39,40). Además de estos, se ha descrito que el gen del receptor de estrógenos α ($RE\alpha$), localizado en el brazo largo del cromosoma 6, juega un factor protector cardiovascular, por lo cual los polimorfismos de este gen pueden asociarse a mayor riesgo cardiovascular (41). Los polimorfismos más estudiados, incluyen Xball y PvuII, los cuales son causados por cambios en la secuencia de ADN de los nucleótidos individuales en intrones; estos polimorfismos están asociados al aumento de riesgo de aterosclerosis mujeres menopáusicas (42).

Osteoporosis y fracturas

La deficiencia de estrógenos es un factor de riesgo importante asociado con osteoporosis, disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y fracturas en las mujeres posmenopáusicas (41). Varios polimorfismos están asociados al desarrollo de esta complicación durante esta etapa de la vida. Entre estos, los polimorfismos de sustancias antioxidantes producidas por las células óseas, como la glutatión reductasa (GSR), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), están asociados con el desarrollo de osteoporosis (43). La función de estas enzimas es prevenir el estrés oxidativo neutralizando los radicales libres de oxígeno (ROS) y evitando la transformación de O_2^- en radicales de hidroxilo, ante las variantes genéticas que disminuyen su funcionamiento, el aumento de estrés oxidativo disminuye la formación de hueso mediante la modulación de la diferenciación y la supervivencia de los osteoblastos y a través de la estimulación de la resorción ósea (43,44).

Recientemente, con la identificación del receptor de estrógenos β ($RE\beta$), el cual es más abundante que el $RE\alpha$ en el hueso trabecular, se han encontrado

polimorfismos que contribuyen a una disminución de la densidad mineral ósea en la columna vertebral (45). La variante AluI (rs4986938, G/A1730) del gen $RE\beta$, localizado en el cromosoma 4, se ha asociado a la disminución de la DMO en la espina lumbar, en este estudio se sugiere que la detección de esta variante debería ser recomendada en las mujeres posmenopáusicas para la detección temprana de osteoporosis y evitar complicaciones futuras (45).

Otro factor a tener en cuenta es que la osteoporosis es desencadenada principalmente por la pérdida de calcio y degradación de colágeno (46). El gen de colágeno tipo 1 $\alpha 1$ codifica la cadena $\alpha 1$ del colágeno tipo 1, una de las proteínas más importante que compone al hueso, los polimorfismos en este gen, especialmente la variante Sp1, junto con factores de riesgo como historia familiar de osteoporosis y tabaquismo, se asocian a disminución de la DMO, y por tanto a alto riesgo de osteoporosis y fracturas (46,47).

Al igual que en cáncer de mama, los polimorfismos del gen de la aromatasas, especialmente la variante rs2470152 localizada en la región del promotor I.4, se asocia con un incremento de riesgo de fracturas vertebrales (48). Sin embargo, un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas en Italia, demostró que polimorfismos en el gen de la aromatasas, como la repetición simple de tetranucleótidos en el intrón 4 del gen, se asocia a menor frecuencia de osteoporosis (49).

CONCLUSIONES

La menopausia es una condición fisiológica cuya incidencia a causa del envejecimiento poblacional viene en constante aumento, estimándose un incremento aproximado de 47 millones de casos por año al 2030 (5); la importancia de estas cifras radica en el impacto que tiene esta etapa en los diferentes ámbitos de la vida de la mujer, ya que se pueden producir desde cambios leves y fácilmente llevaderos hasta manifestaciones que interfieren en el funcionamiento normal e incluso secuelas familiares y personales (9,10).

Dos importantes complicaciones derivadas de la menopausia son la osteoporosis secundaria a la "falla ósea" inducida por el desajuste hormonal y el incremento del riesgo cardiovascular asociado a cambios en el colesterol sérico, la PA, la resistencia a la insulina, entre otros (28,29). Estas dos complicaciones cobran una importancia mayor cuando además hay

presencia de polimorfismos genéticos que confieren un incremento aún mayor del riesgo de presentar dichas condiciones (36).

REFERENCIAS

- Menopausal Transition. En: Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, et al, editores. *Williams Gynecology*. 2 edición. Chapter 21. Nueva York. McGraw-Hill; 2012.p.555-580.
- Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*. 2011;124(3-4):229-236.
- Capote MI, Segredo AM, Gómez O. Climaterio y menopausia. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2011;27(4).
- Skjærvø GR, Røskaft E. Menopause: No support for an evolutionary explanation among historical Norwegians. *Exp Gerontol*. 2013;48(4):408-413.
- Shobeiri F, Nazari M. Age at Menopause and Its Main Predictors among Iranian Women. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(3):267-272.
- Steiner AZ, Baird DD, Kesner JS. Mother's menopausal age is associated with her daughter's early follicular phase urinary follicle-stimulating hormone level. *Menopause*. 2008;15(5):940-944.
- Hayatbakhsh MR, Clavarino A, Williams GM, Sina M, Najman JM. Cigarette smoking and age of menopause: A large prospective study. *Maturitas*. 2012;72(4):346-352.
- Perez E, Rojas I. Menopausia: panorama actual de manejo. *Revista Med*. 2011;19(1):56-65.
- Ulloque L, Carriazo SM, Monterrosa CA, Paternina A. Climaterio: oleadas de calor y otros síntomas en indígenas Zenúes colombianas. *Investig. Andina*. 2013;15(27):744-758.
- Archer D, Sturdee DW, Baber R, de Villiers T, Pines A, Freedman R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: Where are we now? *Climacteric*. 2011;14(5):515-528.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of post-menopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509-522.
- Rojas S, Lopera JS, Cardona J, Vargas N, Hormaza MP. Síndrome metabólico en la menopausia, conceptos clave. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(2):121-128.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159-1168.
- Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159-1168.
- Romero IM, Monterrosa A, Paternina A. Menopausia y etnias/razas: ¿hay diferencias en la presentación de los síntomas?. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2010;61(4):319-328.
- Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas*. 2013;75(1):94-100.
- Weber MT, Rubin LH, Maki PM. Cognition in perimenopause: The effect of transition stage. *Menopause*. 2013;20(5):511-517.
- Freeman EW. Hot flushes and the menopause: How long should they be expected to last? *Maturitas*. 2014;78(3):153-154.
- Prior JC, Hitchcock CL. The endocrinology of perimenopause: Need for a paradigm shift. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;3:474-86. Review.
- Lerchbaum E. Vitamin D and menopause--a narrative review. *Maturitas*. 2014;79(1):3-7.
- Nicolosi A, Laumann E, Glasser D, Moreira E Jr, Paik A, Gingell C. Sexual behavior and sexual dysfunction after age 40: The global study of sexual attitudes and behaviors. *Urology*. 2004;64(5):91-97.
- Serpa M, Ramírez E. Sexualidad y menopausia: un estudio en Bogotá (Colombia). *Rev Colomb Psiquiat*. 2009;38(1):85-98.
- Ghosh M, Rodriguez-Garcia M, Wira CR. The immune system in menopause: Pros and cons of hormone therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:171-175.
- Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: A SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):567-86. Review.
- Vivian-Taylor J, Hickey M. Menopause and depression: Is there a link? *Maturitas*. 2014;79(2):142-146.
- Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011;38(3):519-535. Review.
- Deecher D, Andree TH, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):3-17. Review.
- Yaar M, Gilchrist B. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K, editores. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill; 2012.
- Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: Screening, Prevention, and Management. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):587-606. Review.
- Mosca L, Mochari-Greenberger H, Dolor RJ, Newby LK, Robb KJ. Twelve-year follow-up of American women's awareness of cardiovascular disease risk and barriers to heart health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:120-127.
- Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: A meta-analysis and

- systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-269.
32. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
 33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;29(14):1701-1712.
 34. Yum SK, Kim T. Gaps in menopause knowledge. *J Menopausal Med*. 2014;20(2):47-51. doi: 10.6118/jmm.2014.20.2.47. Review.
 35. Bhupathiraju SN, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy and Chronic Disease Risk in the Women's Health Initiative: Is Timing Everything? *Endocr Pract*. 2014;20(11):1201-1213.
 36. Checa M. Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2007;20(3):213-221.
 37. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253.
 38. Shao X, Guo Y, Xu X, Zheng Y, Wang J, Chen Z, et al. The CYP19 RS4646 Polymorphism IS Related to the Prognosis of Stage I-II and Operable Stage III Breast Cancer. *PLoS One*. 2015;10(3).
 39. Luptáková L, Sivaková D, Srámeková D, Cvičelová M. The association of cytochrome P450 1B1 Leu432Val polymorphism with biological markers of health and menopausal symptoms in Slovak midlife women. *Menopause*. 2012;19(2):216-224.
 40. Saltiki K, Cimponeriu A, Garofalaki M, Sarika L, Papatoma A, Stamatelopoulos K, et al. Severity of coronary artery disease in postmenopausal women: Association with the androgen receptor gene (CAG)n repeat polymorphism. *Menopause*. 2011;18(11):1225-1231.
 41. Pedersen SB, Børglum JD, Møller-Pedersen T, Richelsen B: Effects of in vivo estrogen treatment on adipose tissue metabolism and nuclear estrogen receptor binding in isolated rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 1992;85:13-19.
 42. Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Seyhan MF, Isbir T, Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*. 2014;540(2):226-231.
 43. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl*. 2007;9:147-179.
 44. Malacara JM. Menopausia: Nuevas evidencias, nuevos enigmas. *Rev Endocrinol Nutr*. 2003;11(2):61-72.
 45. Mlakar SJ, Osredkar J, Prezelj J, Marc J. Antioxidant enzymes GSR, SOD1, SOD2, and CAT gene variants and bone mineral density values in postmenopausal women: A genetic association analysis. *Menopause*. 2012;19(3):368-376.
 46. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*. 2003;32(6):711-717.
 47. Currò M, Marinia H, Alibrandie A, Ferlazzo A, Condello S, Polito F, et al. The ESR2 AluI gene polymorphism is associated with bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011:413-417.
 48. Weil P. Chapter 39. Molecular Genetics, Recombinant DNA, & Genomic Technology. En: Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil P, editores. *Harper's Illustrated Biochemistry*, 29e. New York, NY: McGraw-Hill;2012. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=389&Sectionid=40142517>. Accessed April 21, 2015.
 49. Koudu Y, Onouchi T, Hosoi T, Horiuchi T. Association of CYP19 gene polymorphism with vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *Biochem Genet*. 2012;50(5-6):389-396.
 50. Masi L, Becherini L, Gennari L, Amedei A, Colli E, Falchetti A, et al. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: Distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):2263-2269.
 51. Straume AH, Knappskog S, Lønning PE. Effect of CYP19 rs6493497 and rs7176005 haplotype status on in vivo aromatase transcription, plasma and tissue estrogen levels in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2012;128(1-2):69-75.
 52. Cai H, Shu XO, Egan KM, Cai Q, Long JR, Gao YT, Zheng W. Association of genetic polymorphisms in CYP19A1 and blood levels of sex hormones among postmenopausal Chinese women. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(8):657-664.
 53. Kuo SH, Yang SY, Lien HC, Lo C, Lin CH, Lu YS, et al. CYP19 genetic polymorphism haplotype AASA is associated with a poor prognosis in premenopausal women with lymph node-negative, hormone receptor-positive breast cancer. *Biomed Res Int*. 2013.
 54. Luptáková L, Sivaková D, Srámeková D, Cvičelová M. The association of cytochrome P450 1B1 Leu432Val polymorphism with biological markers of health and menopausal symptoms in Slovak midlife women. *Menopause*. 2012; 19(2):216-224.
 55. Kurt-Sirin O, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Seyhan MF, Isbir T, Can A. Combined effects of collagen type I alpha1 (COL1A1) Sp1 polymorphism and osteoporosis risk factors on bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Gene*. 2014;540(2):226-231.