



Universidad de Jaén

Facultad de Ciencias
Experimentales

Posible vinculación de la menopausia con el desarrollo de patologías en la mujer mayor

Autor/a: Eloísa Sutil Sagrista

Grado en Biología

Jaén, junio 2024



CREA

Trabajo Fin de Grado

Posible vinculación de la menopausia con el desarrollo de patologías en la mujer mayor.

Firma:

Autor/a: Eloísa Sutil Sagrista

Jaén, junio 2024

Índice

Resumen	3
Abstract	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 Qué es la menopausia.	4
1.2. Síntomas asociados a la perimenopausia.....	6
1.2.1. Alteraciones vasomotoras.....	6
1.2.2. Alteraciones psicológicas.....	6
1.2.3. Alteraciones cutáneo-mucosas.....	7
1.3. Principales hormonas implicadas en la menopausia.....	7
1.3.1. Estrógenos. Funciones y tipos.....	7
1.3.1.1. Distribución y receptores.....	8
1.3.2. Progesterona. Funciones.....	9
1.3.2.1. Distribución y receptores.....	9
1.4. Principales patologías en la mujer mayor; enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.....	10
1.4.1. Enfermedades cardiovasculares.....	10
1.4.2. Enfermedades neurodegenerativas.....	10
2. HIPÓTESIS	12
3. OBJETIVO.....	12
4. METODOLOGÍA.....	12
5. RESULTADOS	13
5.1 Diagrama de flujo	13
5.2. Índice de impacto. Criterio de calidad de artículos seleccionados.....	15
5.3. Artículos seleccionados.....	15
5.4. Síntesis de resultados.....	23
6. DISCUSIÓN.....	25
7. CONCLUSIÓN.....	27
8. BIBLIOGRAFÍA.....	28

Resumen

La menopausia marca el final de la vida reproductiva de la mujer, desde un punto de vista biológico, ya que, en esta etapa se producen importantes cambios en las hormonas reproductivas afectando, principalmente, a los niveles de progesterona y estrógenos. La disminución de estas hormonas conlleva a su vez alteraciones fisiológicas y bioquímicas que pueden estar asociadas a distintas patologías. En el presente trabajo de fin de grado se analiza si existe una vinculación entre estos cambios que se producen durante la transición menopaúsica y el posible aumento del riesgo para de desarrollar tanto enfermedades cardiovasculares como enfermedades neurodegenerativas. Igualmente se evalúa el efecto de las terapias hormonales actuales sobre las enfermedades mencionadas.

Abstract

Menopause marks the end of a woman's reproductive life, from a biological point of view, during this stage significant changes occur in reproductive hormones, primarily affecting the levels of progesterone and estrogen. The decrease in these hormones leads to physiological and biochemical alterations that may be associated with some pathologies. This final project examines whether there is a link between these changes that occur during the menopausal transition and the possible increased risk of developing cardiovascular and neurodegenerative diseases. Additionally, the effect of hormone therapies is evaluated on the before mentioned diseases.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, estamos asistiendo a un aumento del envejecimiento en la población mundial, sobre todo en países desarrollados. Este cambio demográfico está impulsado por dos factores: el aumento de la esperanza de vida y la disminución de las tasas de natalidad, planteando en consecuencia diversos retos tanto en el contexto cultural, como socioeconómico y sanitario (Aburto et al., 2020).

Desde el punto de vista biológico, se ha avanzado significativamente en la comprensión de los mecanismos que conducen al envejecimiento. De hecho, se han identificado diferentes factores clave, tanto metabólicos como bioquímicos o celulares implicados en el envejecimiento (Campisi et al., 2019). Uno de los principales cambios en la mujer mayor son los hormonales, ya que tiene lugar la senescencia reproductiva, concluyendo con la menopausia. Éste es un proceso vital característico de todas las hembras de mamíferos, aunque los humanos son únicos, pues experimentan una esperanza de vida postreproductiva excepcionalmente larga, de aproximadamente un tercio de la vida total (Levine et al., 2016). Dentro de las poblaciones humanas, el inicio de la menopausia ha sido vinculado a una mayor susceptibilidad a la hora de desarrollar enfermedades relacionadas con la edad ya que, durante esta etapa, ocurren numerosos cambios neuroendocrinológicos que pueden llegar a afectar directamente o indirectamente en muchos aspectos a la salud de la mujer (Finch., 2014).

1.1 Qué es la menopausia.

La menopausia marca el final de la etapa reproductiva de una mujer cuando se mantiene en amenorrea durante 12 meses consecutivos sin que exista otra causa obvia (Ambikairajah et al., 2022). Suele ocurrir entre los 40 y 50 años, aunque la edad de la menopausia puede estar influenciada por diferentes factores como el índice de masa corporal (IMC), la dieta, el estilo de vida, el origen étnico o los problemas de salud (Talaulikar., 2022).

La menopausia no es un evento puntual si no que conlleva un proceso a largo plazo llamado transición menopáusica o perimenopausia que, según los criterios del Taller de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW) se puede resumir en 4 etapas (Harlow et al., 2012). STRAW se deriva de numerosos estudios mundiales sobre la transición menopáusica y tiene aspectos clínicamente aplicables. A lo largo

de la transición menopáusica se diferencian: la etapa reproductiva tardía, la transición menopáusica temprana, la transición menopáusica tardía y después del periodo final menstrual (FMP) (etapa 0), la posmenopausia temprana (Figura 1.1).

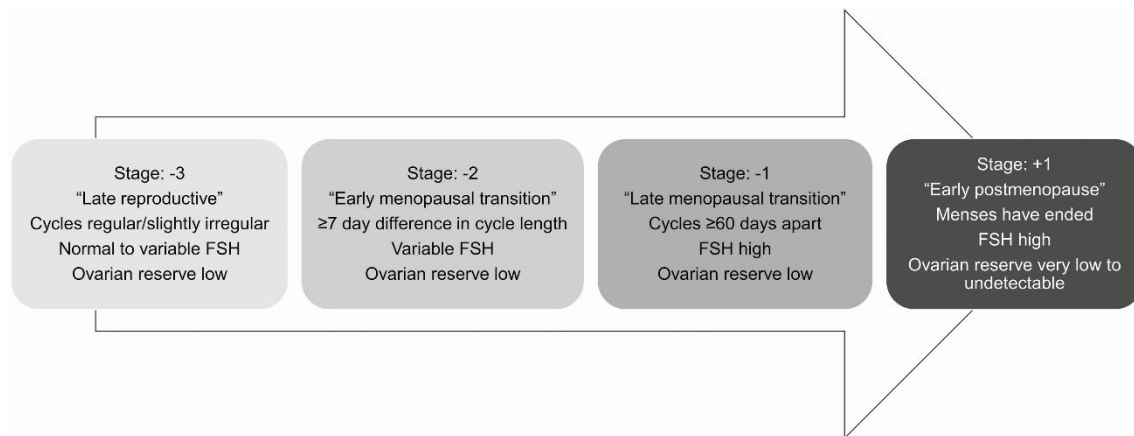


Figura 1.1. Etapas de la transición menopáusica (Santoro et al., 2021)

La etapa reproductiva tardía se caracteriza por una disminución de la reserva ovárica que comienza antes que los cambios manifiestos en el ciclo menstrual, durante la cual los cambios hormonales compensan la disminución del recuento de folículos para mantener el ciclo ovulatorio regular. En esta etapa los ciclos menstruales pueden ser normales o ligeramente irregulares (Harlow et al., 2012).

La siguiente etapa llamada transición menopáusica temprana se distingue cuando la mujer experimenta una diferencia de ≥ 7 días en la duración del ciclo de ciclos menstruales consecutivos. Aunque la duración de esta etapa es variable, las mujeres que ingresan a la transición menopáusica a una edad más temprana tienden a tener una duración más larga de la transición temprana y total (Paramsothy et al., 2017).

La transición menopáusica tardía ocurre cuando una mujer experimenta un intervalo de amenorrea ≥ 60 días, esta etapa tiene una duración más constante y dura aproximadamente de 1 a 3 años (Harlow et al., 2013). En esta etapa, los mecanismos compensatorios fallan y se observan fluctuaciones hormonales más marcadas como un aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) por encima de los valores premenopáusicos.

El ingreso en la última etapa posmenopáusica temprana se determina retrospectivamente, cuando han pasado 12 meses desde la última menstruación de

una mujer (Harlow et al., 2013). En esta etapa, la reserva ovárica es muy baja y casi indetectable mientras que los valores de la FSH y la hormona luteinizante (LH) muestran unos valores altos a diferencia de los estrógenos y progesterona que se verán disminuidos (Santoro et al., 2021). Estos cambios hormonales conducirán a numerosos cambios fisiológicos que pueden considerarse como factores de riesgo para desarrollar enfermedades en las mujeres a corto y largo plazo. De hecho, la disminución de hormonas sexuales vinculadas a la menopausia, como los estrógenos y progesterona (Zhu et al., 2023) están directamente asociadas con alteraciones en el metabolismo de glucosa, lípidos y otros sustratos energéticos, lo que podría aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como la obesidad, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

1.2. Síntomas asociados a la perimenopausia

1.2.1. Alteraciones vasomotoras

Durante la perimenopausia, las mujeres se ven afectadas por síntomas vasomotores como sofocos, sudoraciones nocturnas y palpitaciones entre otras. Los sofocos constituyen uno de los síntomas más comunes de la menopausia y se caracterizan por una brusca, repentina y transitoria sensación de calor en la cara, pecho y todo el cuerpo en general (Malik et al., 2022). Esta sensación va acompañada de rubor y sudor, seguida de una sensación de frío. Tanto la intensidad como la duración de estos síntomas puede variar de unas mujeres a otras entre varios segundos y/o minutos.

1.2.2. Alteraciones psicológicas

Las alteraciones vasomotoras como los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones en los patrones del sueño que pueden llegar a derivar en sensaciones de ansiedad, presión en la cabeza y el pecho, ahogo, náuseas, dificultad en la concentración o falta de memoria. Estos síntomas están directamente relacionados con alteraciones del ánimo y otras enfermedades como la depresión (Kundu & Acharya., 2023). Esta sintomatología descrita puede mantenerse durante 5 y 10 años y se vincula con la disminución de los valores séricos de estradiol (Malik et al., 2022).

Por otro lado, otros estudios sugieren que los cambios hormonales propios de la transición menopaúsica podrían influir a nivel cerebral a través de la función

hipotalámica y del hipocampo, ya que, las hormonas esteroideas afectan a la señalización de la serotonina y el GABA, que junto con la fluctuación de los opioides neuronales durante la menopausia se han asociado con depresión, irritabilidad y ansiedad (Alblooshi et al., 2023).

1.2.3. Alteraciones cutáneo-mucosas

La disminución de los estrógenos también conlleva una pérdida celular en la mucosa vaginal además de una pérdida de hidratación con lo que se produce sequedad vulvo-vaginal. En consecuencia, pueden aparecer alteraciones como son dispareunia, disuria, incontinencia urinaria, o una mayor predisposición a infecciones como cistitis o vaginitis (Santoro et al., 2015). La pérdida de hidratación también conlleva una disminución de las fibras de colágeno y fibras elásticas de la piel, lo que provoca que ésta sea más fina y débil, perdiendo elasticidad y firmeza (Finch., 2014).

1.3. Principales hormonas implicadas en la menopausia.

1.3.1. Estrógenos. Funciones y tipos.

Los estrógenos son las hormonas fundamentales en el mantenimiento de la homeostasis y metabolismo de la mujer (Rettberg et al., 2014). Son producidos en ovarios y en la placenta, y su estructura esteroidea de naturaleza no polar, les permite difundir a través de la membrana celular con relativa facilidad (Nilsson et al., 2001). Así los estrógenos son esenciales para regular diversos procesos fisiológicos de crecimiento, reproducción, desarrollo y diferenciación celular (Xiau & Liu, 2024).

Una de las funciones principales de los estrógenos es promover el desarrollo de los órganos reproductores femeninos, así como mantener también las características sexuales secundarias y regular el ciclo menstrual. Esta hormona también tiene un papel muy importante en la regulación del metabolismo, la formación del colágeno y la protección de los huesos (Finch., 2014).

En mujeres, existen tres tipos de estrógenos; el estradiol (E2), estriol (E3) y la estrona (E1) (Figura 1.3.1).

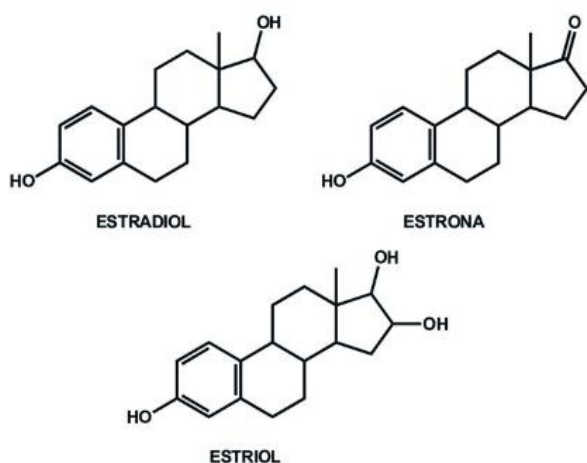


Figura 1.3.1. Estructuras químicas de E1, E2, E3 (Luciano et al., 2013)

El estradiol es la principal hormona estrogénica circulante en humanos que media las señales a través del núcleo intracelular, el plasma y los receptores de estrógeno asociados a la membrana. El estradiol es principalmente secretado por células de la granulosa del ovario en mujeres premenopáusicas (Thomas et al., 2013). Mientras que la estrona y el estriol son metabolitos que provienen del estradiol y son menos potentes que este.

La estrona es el único tipo de estrógeno que se produce después de la menopausia y se sintetiza principalmente en el tejido adiposo periférico mientras que el estriol se produce en la placenta de mujeres embarazadas (Figura 1.3.2).

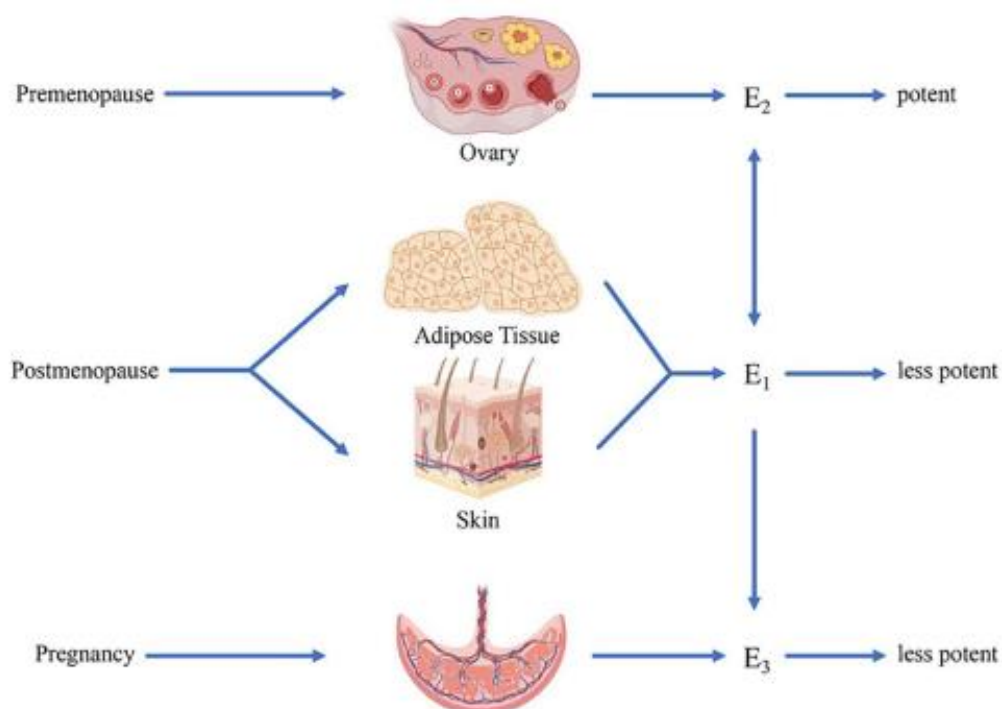


Figura 1.3.2. Representación de la biosíntesis del estradiol, estriol y estrona. (Zhu et al, 2023)

1.3.1.1. Distribución y receptores.

Los estrógenos pueden actuar a través de receptores intracelulares (los receptores a estrógenos, RE) que se comportan como factores de transcripción activados por unión a ligandos. Los RE se pueden dividir en dos tipos, el receptor de

estrógeno alfa (ER α) que se codifica en el brazo largo del cromosoma 6 (6q24-27) y el receptor de estrógeno beta (ER β) que se codifica en el brazo largo del cromosoma 14 (14q22-24) (Jia et al., 2015). El ER α se distribuye principalmente en la mama, el útero y la vagina y desempeña un papel dominante, mientras que el ER β actúa en el hipotálamo, el timo, el bazo, los pulmones y los ovarios. Se ha demostrado que, especialmente, la expresión de ER α tiene un impacto significativo en el gasto de energía, la sensibilidad a la insulina, la distribución de grasas, y en la aparición del síndrome metabólico (Hevener et al., 2015). El receptor beta de estrógeno, además de regular el metabolismo de la glucosa y lípidos de una manera opuesta a la que actúa el receptor alfa (Katzner et al., 2021), también es un componente clave de la respuesta inmune innata conocido como inflamasoma y participa en la regulación de la función mitocondrial neuronal, pudiendo tener un importante impacto en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (McCarthy & Raval., 2020).

1.3.2. Progesterona. Funciones.

La progesterona es la hormona responsable del desarrollo de caracteres sexuales secundarios en la mujer y es imprescindible para mantener el embarazo, ya que tiene efectos que equilibran a los estrógenos suprimiendo la proliferación endometrial e impulsan la transición del endometrio de la fase proliferativa a la secretora (Zhang & Whang., 2023). Actualmente también se han descubierto otras funciones como la protección contra el cáncer de ovario (Wu et al., 2023) o la regulación de la respuesta inmune en mujeres (Ávila et al., 2019).

1.3.2.1. Distribución y receptores.

La progesterona en los mamíferos es sintetizada principalmente por los ovarios, la placenta y las glándulas suprarrenales. Aun así, muchos estudios han demostrado el papel de la progesterona en los tejidos no reproductivos, como el cerebro, los huesos, el sistema inmunológico y el sistema cardiovascular (You et al., 2020).

El receptor de progesterona A (PR-A) y el receptor de progesterona B (PR-B) son los dos receptores de progesterona principales y están codificados por el mismo gen compartiendo elementos estructurales y funcionales. PR-B tiene una fuerte actividad transcripcional inducida por ligando, mientras que PR-A tiene una actividad débil, pero reprime la actividad transcripcional de PR-B (Zhang & Whang., 2023).

1.4. Principales patologías en la mujer mayor; enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

1.4.1. Enfermedades cardiovasculares.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte y morbilidad en todo el mundo y una patología relacionada con la edad tanto en hombres como en mujeres. Estas patologías son tres veces más frecuentes en hombres que en mujeres antes de la menopausia, aunque esta diferencia disminuye progresivamente después de la menopausia (Davezac et al., 2021). Existen múltiples factores asociados al envejecimiento que pueden aumentar el riesgo real de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas como el tabaquismo, las dislipidemias o diabetes mellitus tipo 2, pero las diferencias en los factores de riesgo de ECV entre hombres y mujeres también están atribuidos en gran medida a las hormonas sexuales y sus receptores asociados. En particular, los estrógenos, ejercen muchos efectos beneficiosos sobre la pared arterial, incluida la vasodilatación, la ateroprotección y la aceleración de la curación endotelial, que ayudan en la protección de enfermedades cardiovasculares. En consecuencia, la privación posmenopáusica de estrógenos puede estar relacionada con un mayor riesgo de ECV en las mujeres de edad avanzada. (Newson, 2018).

1.4.2. Enfermedades neurodegenerativas.

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen trastornos del movimiento, cognitivos y del comportamiento. Las enfermedades neurodegenerativas más comunes son la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia de cuerpos de Lewy (Cheng et al., 2021). Estas enfermedades se caracterizan por provocar un deterioro neurológico progresivo, que se acompaña de una disminución de la funcionalidad e independencia de la persona (Kurtishi et al., 2019). Existen varios factores que pueden contribuir a las diferencias entre sexos en las enfermedades neurodegenerativas como los procesos inmunoendocrinos y los cambios hormonales relacionados con la menopausia ya que, la disminución de estrógenos y progesterona pueden tener efectos significativos en el metabolismo cerebral. Los factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia también pueden estar relacionados y aumentar el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer (EA),

pues el flujo de 27-hidroxicolesterol (27OH) hacia el cerebro se ha considerado como el eslabón perdido entre la hipercolesterolemia y la EA ya que se une a los receptores de estrógeno y actúa como un inhibidor de la acción de la ER en la vasculatura reduciendo de esta manera el exceso de colesterol circulatorio (Maioli et al., 2021).

Por otra parte, la disfunción mitocondrial y la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñarían un papel causal importante en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas. Los estrógenos son hormonas que pueden actuar como antioxidantes, por esta razón una disminución de estos niveles hormonales puede a su vez reducir la eliminación de radicales libres (Sumien et al., 2021).

En la transición menopáusica, la insuficiencia ovárica también se asocia con la liberación de vesículas extracelulares que contienen inflammasomas, que pueden ser responsables de una inflamación sistémica de bajo grado. Esta inflamación de bajo grado puede comprometer la barrera hematoencefálica, haciendo que el cerebro pudiera ser más susceptible a la inflamación y, en consecuencia, al proceso neurodegenerativo (McCarthy & Raval., 2020) (Figura 1.4).

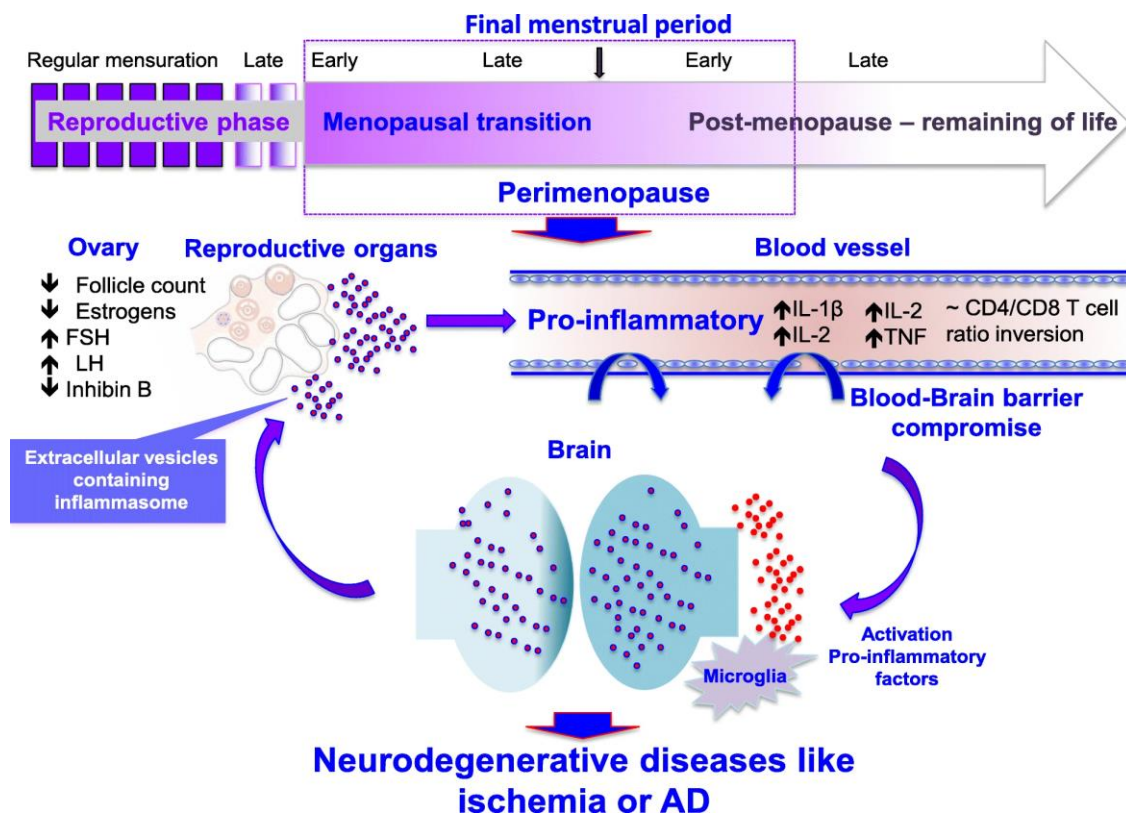


Figura 1.4. Impacto inmunoendocrino en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (McCarthy & Raval., 2020).

2. HIPÓTESIS

La menopausia, un proceso fisiológico natural en la mujer, conlleva una serie de cambios hormonales, bioquímicos y fisiológicos que aumentan la susceptibilidad a padecer enfermedades neurodegenerativas y/o enfermedades cardiovasculares.

3. OBJETIVO

El objetivo general de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre los posibles vínculos de la menopausia con la aparición de determinadas patologías en la mujer mayor.

Los objetivos específicos pueden dividirse en:

- Conocer los cambios bioquímicos y fisiológicos, determinados por las alteraciones hormonales de la menopausia, que puedan estar asociados a enfermedades cardiovasculares y enfermedades neurodegenerativas.
- Analizar la influencia de las terapias hormonales durante la transición menopaúsica.

4. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo los objetivos de la investigación que se han planteado anteriormente se ha realizado una revisión bibliográfica desde enero hasta mayo de 2024 sobre los efectos fisiológicos y bioquímicos de la menopausia en relación con el envejecimiento en las mujeres y el desarrollo de enfermedades asociadas. Para la localización de artículos científicos, revisiones y estudios originales se han utilizado diferentes bases de datos científicas reconocidas como, Google Scholar, Scopus y MEDLINE (utilizando como motor de búsqueda Pubmed). En los motores de búsqueda se han empleado una serie de palabras clave unidas por los operadores booleanos “AND” y “OR” (Tabla 1).

A la hora de seleccionar los resultados se han tenido en cuenta una serie de criterios de inclusión:

- Artículos publicados desde 2018 hasta la actualidad*.
- Completos y de libre acceso.
- Principalmente redactados en inglés y español.
- Estudios llevados a cabo en mujeres.

*Nota: se han incluido artículos anteriores ya que son relevantes para el contexto del estudio.

Español	Operadores booleanos	Inglés
estrógenos	“AND” “OR”	estrogens
menopausia		menopause
Enfermedades neurodegenerativas		Neurodegenerative diseases
Terapia hormonal		Hormonal therapy
Enfermedades cardiovasculares		Cardiovascular diseases
Progesterona		Progesterone

Tabla 1. Palabras clave empleadas en la búsqueda.

5. RESULTADOS

5.1 Diagrama de flujo

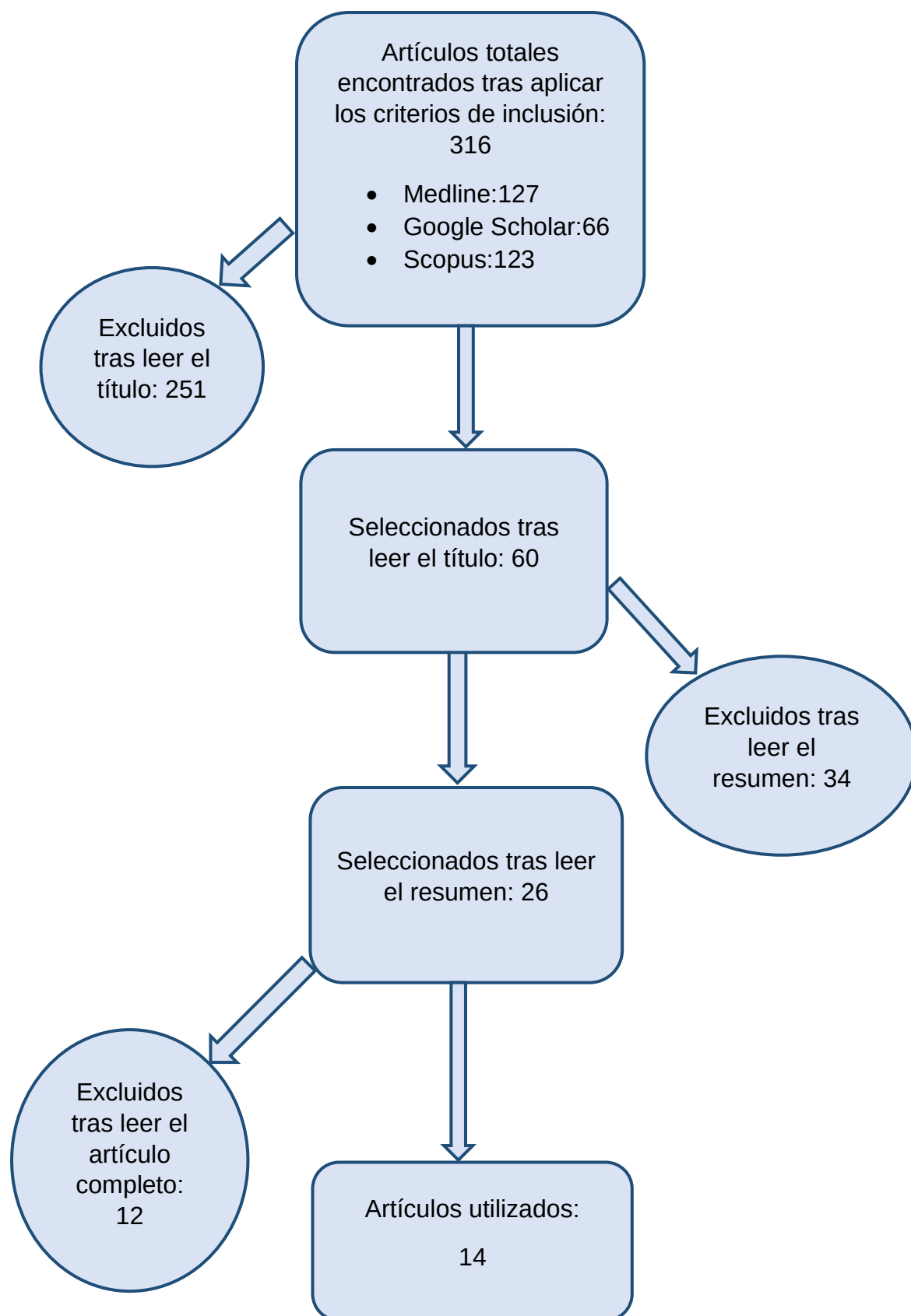


Figura 5.1. Diagrama de flujo.

Tras la búsqueda en las diferentes bases de datos y aplicar los criterios de inclusión se han encontrado más de 300 artículos de los cuales, tras leer el título se descartaron 251 y tras leer el resumen se descartaron otros 34. Tras una lectura completa de los artículos restantes se seleccionaron 14 (Figura 5.1).

5.2. Índice de impacto. Criterio de calidad de artículos seleccionados.

Según el factor de impacto de Journal Citation Reports (JRC), de los 14 artículos seleccionados para los resultados, 9 de ellos pertenecen al primer cuartil (65%), 4 al segundo cuartil (28%) y 1 al tercer cuartil (6%) (Figura 5.2). Estos artículos se encuentran en diferentes revistas conocidas como; Journal of clinical Endocrinology and Metabolism, Journal of the American Heart Association, Maturitas o International Journal of Molecular Sciences.

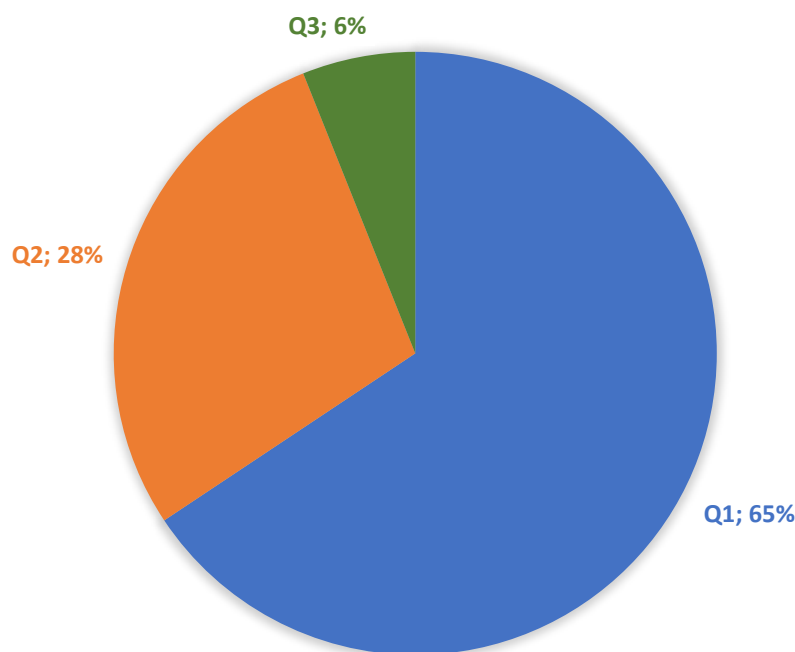


Figura 5.2. Índice de impacto según JCR de artículos seleccionados.

5.3. Artículos seleccionados.

En la siguiente tabla se muestra una breve descripción de los artículos que han sido seleccionados:

Título y autor	Año	Diseño	Objetivo	Conclusiones	Cuartil de revista
“Menopause causes metabolic and cognitive impairments in a chronic cerebral hypoperfusion model of vascular contributions to cognitive impairment and dementia” Gannon et al.	2023	Estudio experimental	Determinar si la menopausia empeora el deterioro cognitivo vascular y la demencia.	El modelo de menopausia con insuficiencia ovárica acelerada causó deterioro metabólico y déficits cognitivos en un modelo de VCID.	Q1
“Risks and benefits of hormone therapy after menopause for cognitive decline and dementia.” Rocca et al.	2024	Revisión bibliográfica	Observar si la terapia hormonal tiene efectos positivos o negativos en el cerebro.	No se pueden hacer recomendaciones que respalden el uso de TH específicamente para prevenir la demencia.	Q1

“From Menopause to Neurodegeneration—Molecular Basis and Potential Therapy” Cheng et al.	2021	Revisión Bibliográfica	Revisar los impactos de la menopausia en enfermedades neurodegenerativas, centrándose en los cambios hormonales esteroideos y sus posibles efectos terapéuticos.	Existe una asociación en la disminución del estrógeno, la progesterona, el IGF-1 y sus vías de señalización con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.	Q1
“The peri-menopause in a woman’s life: a systemic inflammatory phase that enables	2020	Revisión Bibliográfica	Observar cómo influyen los cambios hormonales de la	La disminución de estrógenos durante la menopausia provoca un estado inflamatorio sistémico que	Q1

later neurodegenerative disease” McCarthy & Raval.			menopausia en el sistema inmunoendocrino y desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.	compromete el papel del ER- β en la protección del cerebro.	
“Estrogen receptors and the aging brain” Maioli et al.	2021	Revisión Bibliográfica	Revisar la función que desempeñan los receptores de estrógenos en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y Parkinson.	La pérdida de receptores beta de estrógenos está asociada con el agotamiento neuronal, y su activación es efectiva para reducir los niveles de beta amiloide.	Q1
“Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Relation to Menopause.” Kim & Wellons.	2023	Revisión Bibliográfica	Revisar el papel de las hormonas sexuales durante la menopausia y su relación con	La menopausia precoz predice un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque si este riesgo está mediado por cambios en las hormonas sexuales o	Q2

			las enfermedades cardiovasculares.	por precursores genéticos y ambientales no está establecido.	
"Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world." Khoudary.	2020	Revisión bibliográfica	Revisar estudios de diferentes partes del mundo para comprobar si hay una relación directa entre la edad de inicio de la menopausia y riesgo de enfermedad cardiovascular.	Existe una relación entre una edad temprana de inicio de la menopausia y el riesgo de ECV pero no se puede determinar la causa porque hay más factores que contribuyen.	Q1
"Sex Hormone Regulation of Proteins Modulating Mitochondrial Metabolism, Dynamics and Inter-Organellar Cross Talk in	2021	Revisión bibliográfica	Ver como los estrógenos ofrecen una señalización cardioprotectora asociada a las mitocondrias.	E2 produce una disminución de ROS y aumenta las proteínas antioxidantes, incluida la superóxido dismutasa 1 (SOD1), la superóxido dismutasa 2	Q2

Cardiovascular Disease.” Lynch et al.				(SOD2) y la glutatión peroxidasa (GPx).	
“G protein-coupled estrogen receptor 1: a novel target to treat cardiovascular disease in a sex-specific manner?” Dinh et al.	2021	Revisión bibliográfica	Buscar alternativas que puedan prevenir el riesgo de enfermedad cardiovascular cuando se administra la terapia hormonal	Se pueden usar fármacos moduladores de receptor 1 de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) para promover la protección cardiovascular y evitar los efectos secundarios tradicionales de la terapia de reemplazo de estrógenos.	Q1
“Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled	2020	Revisión bibliográfica	Cómo varía el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) según el	En comparación con la menopausia natural entre los 50 y 54 años, las mujeres con menopausia quirúrgica antes de los 35 tenían mayor riesgo	Q1

analysis of individual data from 10 international studies.” Zhu et al.			tipo y la edad de la menopausia.	de ECV que aquellas con menopausia natural.	
“A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases.” Kim et al.	2020	Revisión sistemática	Evaluar la asociación entre la terapia hormonal menopáusica y la enfermedad cardiovascular.	La terapia hormonal tiene efectos beneficiosos con respecto a las enfermedades cardiovasculares pero también se asoció con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular	Q2
“Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation)” Khan et al.	2018	Revisión bibliográfica	Identificar la influencia de la menopausia en el envejecimiento vascular	Se mostró un cambio menopáusico significativo en la rigidez de la aorta. Los cambios en la rigidez arterial en mujeres es un factor importante que aumenta el riesgo en enfermedades cardiovasculares	Q3

“Menopausal Vasomotor Symptoms and Risk of Incident Cardiovascular Disease Events in SWAN.” Thurston et al.	2021	Revisión bibliográfica	Identificar si existe una relación entre los síntomas vasomotores menopáusicos y un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares	los VMS frecuentes o persistentes durante la mediana edad se asocian con un aumento del riesgo de 50% a 77% de futuros eventos de ECV	Q2
“Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery.” Shufelt et al.	2021	Revisión bibliográfica	Observar cómo afecta la terapia hormonal en las enfermedades cardiovasculares	La terapia hormonal no se recomienda para la prevención primaria o secundaria de las ECV. El efecto de la terapia hormonal depende de otros muchos factores como la dosis, la duración o la vía de administración.	Q1

Tabla 2. Breve descripción de los artículos seleccionados

5.4. Síntesis de resultados.

Gannon et al. llegaron a la conclusión en 2023, que el modelo de menopausia con insuficiencia ovárica acelerada causó deterioro metabólico y déficits cognitivos en un modelo de ratón, aunque no se llegó a identificar el mecanismo subyacente. A su vez también observaron que el cerebro posmenopáusico todavía expresaba receptores de estrógenos en niveles normales (premenopáusicos).

McCarthy & Raval en 2020 determinaron que la disminución de estrógenos provoca un aumento de citoquinas proinflamatorias sistémicas derivadas de los tejidos reproductivos, alteración en el perfil inmunológico celular, mayor disponibilidad de proteínas inflamatorias en el sistema nervioso central (SNC) y la creación de un microambiente proinflamatorio que hace que el cerebro sea más susceptible a factores estresantes isquémicos y de otro tipo. Estos procesos comprometen al receptor beta de estrógeno en su función de protección del cerebro y aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. En relación con este tema, el estudio de Malioli et al. describe como en cerebros femeninos con EA se detectaron niveles reducidos de ER β en la corteza frontal en comparación con controles de la misma edad, y a su vez, se demostró que la pérdida de ER β altera el potencial y la función de la membrana mitocondrial. En un modelo de EA de ratones, el tratamiento a largo plazo con ER β mejoró la memoria de reconocimiento espacial, atenuó la formación de placa beta-amiloide (A β), prolongó la supervivencia y promovió la salud física en ratones.

El estudio de Kim & Wellons, de 2023, explica cómo la disminución de los niveles de E2 en mujeres menopaúsicas están asociados con un aumento de la circunferencia de la cadera y un aumento de colesterol (LDL). Aunque no está claro si los cambios relativamente rápidos en el perfil lipídico y los cambios más graduales en otros factores de riesgo se traducen en aumentos significativos en el riesgo cardiovascular. También concluyeron que el estradiol exógeno no debe emplearse únicamente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares pues no se ha demostrado que reduzca la incidencia de padecer estas enfermedades, además, puede tener efectos adversos.

Lynch et al. en 2021, determinaron que los estrógenos pueden regular directamente la biogénesis mitocondrial, producir una disminución de especies

reactivas de oxígeno (ROS) y aumentar las proteínas antioxidantes. De esta manera se preserva la viabilidad celular y se ofrece una protección cardiovascular

Zhu et al. en 2020 observaron que la menopausia quirúrgica más temprana (<45 años) plantea un riesgo adicional de mayor incidencia de ECV, en comparación con mujeres con menopausia natural a la misma edad, y este riesgo aumenta con la menor edad de la menopausia. El uso de terapia hormonal redujo el riesgo de ECV en mujeres con menopausia quirúrgica temprana, aunque no eliminó el riesgo excesivo.

Khan et al. en 2018 comprobaron que las mujeres posmenopáusicas mostraron una mayor calcificación de la arteria coronaria y unos mayores niveles de colesterol total, el LDL-C y apolipoproteína B que mujeres premenopáusicas.

Según Thurston et al. los síntomas vasomotores menstruales (VMS) representan un nuevo factor de riesgo de ECV específico para las mujeres, ya que los VMS pueden señalar a las mujeres en riesgo de futuros eventos de ECV más allá de los identificados sobre la base de los factores de riesgo de ECV tradicionales. Estos hallazgos subrayan que las mujeres con VMS frecuente o persistente merecen especial atención para la reducción y prevención del riesgo de ECV.

Kim et al. en 2020 concluyeron que la terapia hormonal tiene efectos beneficiosos con respecto a las enfermedades cardiovasculares, pero también se asoció con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular. También destacan que un factor a tener en cuenta es la vía de administración, ya que se puede asociar con los resultados de ECV. La terapia hormonal (TH) oral se relacionó con un mayor riesgo de eventos trombóticos y accidentes cerebrovasculares, mientras que la TH transdérmica y vaginal fueron comparativamente más seguras que la TH oral. Finalmente concluyeron que la TH todavía no se recomienda para la prevención de enfermedades crónicas; sin embargo, puede tener efectos beneficiosos con respecto a las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad en mujeres posmenopáusicas con síntomas menopáusicos graves. Otro estudio llevado a cabo por Shufelt et al. en 2021 puso en evidencia que los estrógenos transdérmicos tienen menos efecto sobre la coagulación y la inflamación, así como un menor riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular que los estrógenos orales. Los efectos clínicos de las hormonas no dependieron sistemáticamente de la dosis. De esta manera, concluyeron que, aunque la TH sigue

teniendo un papel importante en el tratamiento de la menopausia, no se recomienda para la prevención primaria o secundaria de las ECV. Diferentes formulaciones, dosis y vías de administración de TH tienen diferentes efectos sobre los marcadores cardiometabólicos y los riesgos de eventos clínicos de ECV.

Rocca et al. en 2024 determinaron que para la mayoría de las mujeres que pasan por la menopausia en el rango de edad normal, entre los 45 y los 54 años, la TH se puede utilizar en la dosis adecuada durante el tiempo necesario para controlar los síntomas vasomotores, así como para la prevención de la pérdida ósea, sin embargo, no se pueden hacer recomendaciones que respalden el uso de TH específicamente para prevenir la demencia, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas vasomotores, ya que hay evidencia que asocia la terapia hormonal con un mayor riesgo de demencia. Además, los efectos pueden variar según el tipo, dosis, vía y duración de la administración de estrógenos y por el uso concomitante de progestágenos.

6. DISCUSIÓN

En relación a los resultados obtenidos podemos destacar que una disminución en hormonas reproductivas como la progesterona y, mayoritariamente, de estrógeno, está directamente relacionada a un mayor riesgo de aparición de enfermedades neurodegenerativas. En relación con el primer objetivo específico, este riesgo se asocia principalmente a los receptores beta estrogénicos situados en el tejido cerebral que, según el estudio de McCarthy & Raval, se pueden ver comprometidos a causa de aumento de citoquinas proinflamatorias causado por la propia disminución de niveles de estrógeno. Esta situación crea un microambiente proinflamatorio que hace que el cerebro sea más susceptible a factores estresantes isquémicos y a enfermedades neurodegenerativas. De hecho, se determinó que la unión del ligando a ER β promueve la función de las mitocondrias neuronales y también se comprobó que el cerebro de rata hembra de un modelo de enfermedad de Alzheimer presentaba menos receptores beta estrogénicos que cerebros de ratas sanas, así como un aumento de la proteína beta amiloide, por lo que observaron una pérdida en la función de la membrana mitocondrial de dichas ratas (Malioli et al., 2021)

Sin embargo, en un estudio más reciente de Gannon et al. en 2023, observaron que los cerebros posmenopáusicos sí que expresaban los mismos valores de

receptores que los cerebros premenopáusicos, pero estos se encontraban, en gran medida, desactivados. Actualmente esta es una posible vía de estudio, la activación estos receptores para así poder revertir los efectos asociados a la pérdida de estrógenos, lo cual es importante también para reducir los niveles de beta amiloide (principal proteína precursora de enfermedad de Alzheimer).

En los artículos revisados sobre la correlación entre la menopausia y las enfermedades cardiovasculares concluyen mayoritariamente que, los estrógenos tienen una función protectora muy importante sobre el sistema cardiovascular. Aun así, en ningún artículo se propone una relación directa y causal entre la menopausia y un aumento de riesgo en padecer dichas enfermedades, si no que muestran cómo se desarrollan múltiples factores que indirectamente sí que conllevan a un aumento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

En varios estudios se describe como la disminución de estrógenos está asociada a unos mayores niveles de colesterol total, de LDL-C y apolipoproteína B, así como una mayor calcificación y rigidez arterial. Esta serie de factores, a largo plazo puede conllevar el desarrollo de arterioesclerosis y, en consecuencia, aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, hay estudios, como el llevado a cabo por Lynch et al. en 2021, que analizan como los estrógenos E2 producen una disminución de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumentan las proteínas antioxidantes, incluida la superóxido dismutasa 1, la superóxido dismutasa 2 y la glutatión peroxidasa. Por lo tanto, cuando ocurre una disminución de estrógenos se produce un estrés oxidativo que termina afectando a células del sistema cardiovascular.

En relación a las terapias hormonales, casi todos los artículos muestran que la administración de progestágenos y estrógenos son beneficiosas a la hora de tratar síntomas vasomotores y clínicos en la mujer mayor, pero no son recomendados para prevenir únicamente las enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas. Existen evidencias de que sí que pueden ser beneficiosos para estas enfermedades determinadas, pero también pueden aumentar el riesgo de padecer otras patologías como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidentes cerebrovasculares (Kim et al., 2020). Además, se deben tener en cuenta otros factores como la dosis, la vía, la duración del tratamiento o la etapa menopáusica en la que se encuentra la

mujer. Todos los artículos empleados coinciden en que la vía de administración más segura para evitar las patologías antes descritas es, la vía transdérmica y vaginal, en contraposición a la vía oral. La terapia hormonal puede tener efectos beneficiosos, neutrales o dañinos tanto en el sistema nervioso como en el sistema cardiovascular.

Para finalizar, indicar que, en otro estudio llevado a cabo por Dinh et al. en 2021, se propone el uso del receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) que se expresa ampliamente en los tejidos del sistema cardiovascular en ambos sexos y se plantea como solución para promover la protección cardiovascular y evitar las patologías secundarias tradicionales de la terapia de reemplazo de estrógenos que están mediados por el receptor de estrógeno α y el receptor de estrógeno β .

7. CONCLUSIÓN

Los estudios revisados muestran que, efectivamente, existe una relación significativa entre la disminución de hormonas reproductivas, así como la aparición de síntomas vasomotores en la menopausia y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, aunque no se existe una relación causal directa con la menopausia, sí que se observa como la reducción de estrógenos está asociada con factores como niveles elevados de colesterol LDL, mayor rigidez arterial y un incremento en la aparición de especies ROS, que incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Por otra parte, la influencia de los receptores beta estrogénicos en el metabolismo cerebral y la conexión con el aumento de citoquinas proinflamatorias, facilita el ambiente propicio para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

La terapia hormonal se muestra efectiva para aliviar síntomas vasomotores y clínicos de la transición menopaúsica, pero no se recomienda exclusivamente para la prevención de enfermedades cardiovasculares o neurodegenerativas debido a los posibles riesgos asociados, como trombosis venosa profunda o accidentes cerebrovasculares.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aburto, J. M., Villavicencio, F., Basellini, U., Kjærgaard, S., & Vaupel, J. W. (2020). Dynamics of life expectancy and life span equality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(10), 5250–5259.
- Alblooshi, S., Taylor, M., & Gill, N. (2023). Does menopause elevate the risk for developing depression and anxiety? Results from a systematic review. *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 31(2), 165–173.
- Ambikairajah, A., Walsh, E., & Cherbuin, N. (2022). A review of menopause nomenclature. *Reproductive Health*, 19(1).
- Avila, A. V., Bussetti, J. A., Devalle, M. L., Murano, M. S., Sabatini, M. A., Wargon, V., Chuluyan, E., & Kozak, A. (2019). Linfocitos B, estrógenos y progesterona. *Bioquímica y Patología Clínica*, 83(2), 36-43.
- Barth, C., & de Lange, A.-M. G. (2020). Towards an understanding of women's brain aging: the immunology of pregnancy and menopause. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 58(100850), 100850.
- Beigh, S. H., & Jain, S. (2012). Prevalence of metabolic syndrome and gender differences. *Bioinformation*, 8(13), 613–616.
- Bromberger, J. T., Matthews, K. A., Kuller, L. H., Wing, R. R., Meilahn, E. N., & Plantinga, P. (1997). Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 145(2), 124–133.
- Campisi, J., Kapahi, P., Lithgow, G. J., Melov, S., Newman, J. C., & Verdin, E. (2019). From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183–192.
- Cheng, Y.-J., Lin, C.-H., & Lane, H.-Y. (2021). From menopause to neurodegeneration—molecular basis and potential therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8654.

- Davezac, M., Buscato, M., Zahreddine, R., Lacolley, P., Henrion, D., Lenfant, F., Arnal, J.-F., & Fontaine, C. (2021). Estrogen receptor and vascular aging. *Frontiers in Aging, 2*.
- Dinh, Q. N., Vinh, A., Arumugam, T. V., Drummond, G. R., & Sobey, C. G. (2021). G protein-coupled estrogen receptor 1: a novel target to treat cardiovascular disease in a sex-specific manner? *British Journal of Pharmacology, 178*(19), 3849–3863.
- El Khoudary, S. R. (2020). Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world. *Maturitas, 141*, 33–38.
- Erdélyi, A., Pálfi, E., Túű, L., Nas, K., Szűcs, Z., Török, M., Jakab, A., & Várbiro, S. (2023). The importance of nutrition in menopause and perimenopause-a review. *Nutrients, 16*(1), 27.
- Finch, C. E. (2014). The menopause and aging, a comparative perspective. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 142*, 132–141.
- Gannon, O. J., Naik, J. S., Riccio, D., Mansour, F. M., Abi-Ghanem, C., Salinero, A. E., Kelly, R. D., Brooks, H. L., & Zuloaga, K. L. (2023). Menopause causes metabolic and cognitive impairments in a chronic cerebral hypoperfusion model of vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Biology of Sex Differences, 14*(1).
- Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., Sherman, S., Sluss, P. M., de Villiers, T. J., & for the Straw +10 Collaborative Group. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society, 15*(2), 105–114.
- Hevener, A. L., Clegg, D. J., & Mauvais-Jarvis, F. (2015). Impaired estrogen receptor action in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology, 418*(Pt 3), 306–321.
- Jia, M., Dahlman-Wright, K., & Gustafsson, J.-Å. (2015). Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism, 29*(4), 557–568.

- Khan, Z. A., Janssen, I., Mazzealli, J. K., Powell, L. H., Dumasius, A., Everson-Rose, S. A., Barinas-Mitchell, E., Matthews, K., El Khoudary, S. R., Weinstock, P. J., & Hollenberg, S. M. (2018). Serial studies in subclinical atherosclerosis during menopausal transition (from the study of women's health across the nation). *The American Journal of Cardiology*, 122(7), 1161–1168.
- Kim, C., & Wellons, M. (2023). Sex hormones and cardiovascular disease in relation to menopause. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 52(2), 195–210.
- Kim, J.-E., Chang, J.-H., Jeong, M.-J., Choi, J., Park, J., Baek, C., Shin, A., Park, S. M., Kang, D., & Choi, J.-Y. (2020). A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Scientific Reports*, 10(1), 1–13.
- Kundu, S., & Acharya, S. S. (2023). Linkage of premature and early menopause with psychosocial well-being: a moderated multiple mediation approach. *BMC Psychology*, 11(1).
- Kurtishi, A., Rosen, B., Patil, K. S., Alves, G. W., & Møller, S. G. (2019). Cellular proteostasis in neurodegeneration. *Molecular Neurobiology*, 56(5), 3676–3689.
- Lanari, C., Wargon, V., Rojas, P., & Molinolo, A. A. (2012). Antiprogestins in breast cancer treatment: are we ready? *Endocrine-Related Cancer*, 19(3), R35–R50.
- Levine, M. E., Lu, A. T., Chen, B. H., Hernandez, D. G., Singleton, A. B., Ferrucci, L., Bandinelli, S., Salfati, E., Manson, J. E., Quach, A., Kusters, C. D. J., Kuh, D., Wong, A., Teschendorff, A. E., Widschwendter, M., Ritz, B. R., Absher, D., Assimes, T. L., & Horvath, S. (2016). Menopause accelerates biological aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(33), 9327–9332.
- Lynch, S., Boyett, J. E., Smith, M. R., & Giordano-Mooga, S. (2021). Sex hormone regulation of proteins modulating mitochondrial metabolism, dynamics and inter-organellar cross talk in cardiovascular disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8.
- Maioli, S., Leander, K., Nilsson, P., & Nalvarte, I. (2021). Estrogen receptors and the aging brain. *Essays in Biochemistry*, 65(6), 913–925.

- Malik, R., Pokeria, C., & Singh, S. (2022). Correlation of menopausal symptoms with serum estradiol: A study in urban Indian postmenopausal women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 72(4), 322–329.
- McCarthy, M., & Raval, A. P. (2020). The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1).
- Newson, L. (2018). Menopause and cardiovascular disease. *Post Reproductive Health*, 24(1), 44–49.
- Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., Enmark, E., Pettersson, K., Warner, M., & Gustafsson, J.-Å. (2001). Mechanisms of estrogen action. *Physiological Reviews*, 81(4), 1535–1565.
- Paramsothy, P., Harlow, S. D., Nan, B., Greendale, G. A., Santoro, N., Crawford, S. L., Gold, E. B., Tepper, P. G., & Randolph, J. F. (2017). Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause (New York, N.Y.)*, 24(2), 142–149.
- Rettberg, J. R., Yao, J., & Brinton, R. D. (2014). Estrogen: A master regulator of bioenergetic systems in the brain and body. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(1), 8–30.
- Rocca, W. A., Kantarci, K., & Faubion, S. S. (2024). Risks and benefits of hormone therapy after menopause for cognitive decline and dementia: A conceptual review. *Maturitas*, 184(108003), 108003.
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal symptoms and their management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 497–515.
- Santoro, N., Rocca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. (2021). The menopause transition: Signs, symptoms, and management options. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(1), 1–15.

- Shufelt, C. L., & Manson, J. E. (2021). Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease: The role of formulation, dose, and route of delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(5), 1245–1254.
- Sumien, N., Cunningham, J. T., Davis, D. L., Engelland, R., Fadeyibi, O., Farmer, G. E., Mabry, S., Mensah-Kane, P., Trinh, O. T. P., Vann, P. H., Wilson, E. N., & Cunningham, R. L. (2021). Neurodegenerative disease: Roles for sex, hormones, and oxidative stress. *Endocrinology*, 162(11).
- Talaulikar, V. (2022). Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 81, 3–7.
- Thomas, M. P., & Potter, B. V. L. (2013). The structural biology of oestrogen metabolism. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 27–49.
- Thurston, R. C., Aslanidou Vlachos, H. E., Derby, C. A., Jackson, E. A., Brooks, M. M., Matthews, K. A., Harlow, S., Joffe, H., & El Khoudary, S. R. (2021). Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident Cardiovascular disease events in SWAN. *Journal of the American Heart Association*, 10(3).
- Wu, N., Zhang, X., Wang, Z., Zhang, X., Fang, C., Li, H., Zhu, M., Wang, Y., Liao, Q., Chu, T.-Y., & Wang, J. (2023). Progesterone prevents HGSOC by promoting precancerous cell pyroptosis via inducing fibroblast paracrine. *iScience*, 26(4).
- Xiao, Z., & Liu, H. (2024). The estrogen receptor and metabolism. *Women's Health (London, England)*, 20.
- You, Y., Tan, W., Guo, Y., Luo, M., Shang, F.-F., Xia, Y., & Luo, S. (2020). Progesterone promotes endothelial nitric oxide synthase expression through enhancing nuclear progesterone receptor-SP-1 formation. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 319(2).
- Zhang, P., & Wang, G. (2023). Progesterone resistance in endometriosis: Current evidence and putative mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 6992.
- Zhu, D., Chung, H.-F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Brunner, E. J., Kuh, D., Greenwood, D. C., Hardy, R., Cade, J. E., Giles, G. G., Bruinsma, F., Demakakos, P.,

Simonsen, M. K., Sandin, S., Weiderpass, E., & Mishra, G. D. (2020). Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 35(8), 1933–1943.

Zhu, J., Zhou, Y., Jin, B., & Shu, J. (2023). Role of estrogen in the regulation of central and peripheral energy homeostasis: from a menopausal perspective. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 14.