

Niveles de citoquinas pro inflamatorias en mujeres post menopáusica con síndrome metabólico.

Autores:

Peter Chedraui¹, Winston Jaramillo¹, Faustino R. Pérez-López², Gustavo S. Escobar¹, Nancy Morocho¹ and Luis Hidalgo¹

¹ *Instituto de Biomedicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Guayaquil, Ecuador*

² *Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Clínico de Zaragoza, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*

RESUMEN

Fundamento: La prevalencia del síndrome metabólico (SMET) y sus componentes aumentan significativamente después de la menopausia. Relacionado con un aumento del riesgo cardiovascular que puede explicarse en parte por un estado pro-inflamatorio.

Objetivo: Evaluar los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en suero en mujeres posmenopáusicas con y sin SMET.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles anidado donde se miden los niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucina 6 en mujeres postmenopáusicas, 45 con y 45 sin SMET. Los niveles de citoquinas se compararon para cada componente del SMET. Se evaluó las relaciones lineales entre los niveles de citoquinas y varias variables continuas incluyendo cada uno de los criterios diagnósticos SMET y síntomas de la menopausia.

Resultados: La edad media de todas las mujeres estudiadas fue de $55,1 \pm 7,3$. Un 63,3% de todas las mujeres tenían obesidad abdominal, hiperglucemia (15,6%), hipertrigliceridemia (58,9%), hipertensión (44,4%) y niveles altos de colesterol total (25,6%). Las mujeres con SMET tuvieron valores de IMC significativamente superiores, niveles mayores de obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipertensión y niveles bajos de HDL-C. Los niveles de citoquinas no fueron diferentes entre las mujeres con o sin SMET. Las mujeres con obesidad abdominal presentaron niveles mayores de IL-6. Aquellas con hipertensión mostraron niveles significativamente más elevados para ambas citoquinas. Los valores de las dos citoquinas se correlacionan positivamente con la edad y el tiempo de inicio de la menopausia. Si bien los niveles de IL-6 se correlacionan positivamente con los valores de circunferencia de la cintura, los niveles de FNT- α se correlacionan positivamente con los niveles de presión arterial tanto sistólica como diastólica. Se encontró una correlación positiva significativa entre el número de criterios positivos de SMET (0 a 5) y los niveles de ambas citoquinas.

Conclusión: En las mujeres posmenopáusicas los niveles de citoquinas se correlacionan

significativamente con la edad, el tiempo transcurrido desde la menopausia, la obesidad abdominal, la hipertensión y el número criterios diagnósticos positivos de SMET. Más investigación se justifica en este sentido.

Palabras claves: postmenopausia, síndrome metabólico, citoquinas, obesidad, hipertensión, interleucina 6, factor de necrosis tumoral α

ABSTRACT

Background: Prevalence of the metabolic syndrome (METS) and its components significantly increase after the menopause. Related increased cardiovascular risk may be partially explained by a pro-inflammatory state.

Objective: To assess pro-inflammatory cytokine serum levels in postmenopausal women with and without the METS.

Methods: Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) serum levels were measured in this nested case control study among postmenopausal women 45 with and 45 without the METS. Cytokine levels were compared for each component of the METS. Linear relationships were assessed between cytokine levels and several continuous variables including each diagnostic METS criteria and menopausal symptoms.

Results: Mean age of all studied women was 55.1 ± 7.3 . A 63.3% of all women had abdominal obesity, hyperglycemia (15.6%), high triglycerides (58.9%), hypertension (44.4%) and high total cholesterol levels (25.6%). Women with the METS had significantly higher BMI values, and higher rates of abdominal obesity, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hypertension and low HDL-C levels. Cytokine levels did not differ among women with or without the METS. Women with abdominal obesity displayed higher IL-6 levels. Those with hypertension showed significantly higher levels for both cytokines. Values of both cytokines positively correlated with age and time

since menopause. While IL-6 levels positively correlated with waist circumference values, TNF- α values positively correlated with both systolic and diastolic blood pressure levels. There was a significant positive correlation between the number of positive METS criteria (0 to 5) and both cytokine levels.

Conclusion: In postmenopausal women cytokine levels significantly correlated to age, time since the menopause, abdominal obesity, hypertension and the number of positive METS diagnostic criteria. More research is warranted in this regard.

Keywords: Postmenopause, metabolic syndrome, cytokines, obesity, hypertension, interleukin 6, tumor necrosis factor α

1. INTRODUCCIÓN

El riesgo cardiovascular en mujeres es actualmente un importante problema de salud. El aumento de la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia entre las mujeres (postmenopáusicas) de mediana edad y mayores. Estas entidades se agrupan bajo la definición del síndrome metabólico (SMET) [1]. El sistema vascular recibe muchas influencias endocrinas y metabólicas [2]. Incluso, entendiendo las acciones cruzadas simultáneas entre marcadores bioquímicos en obesidad, hipertensión y el SMET es difícil. El tejido adiposo es un órgano secretor activo que produce una variedad de moléculas conocidas como adipocitoquinas, incluyendo factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α), interleucina-6 (IL-6), leptina, adiponectina y resistina, que median muchos cambios metabólicos en el SMET. La obesidad se asocia frecuentemente con resistencia a la insulina y es la principal alteración metabólica vista en el SMET. La alteración de la función de la insulina parece ser el resultado de un estado de inflamación sistémica de bajo grado [3]. Por otro lado, las citoquinas secretadas por el tejido adiposo tienen un papel importante en la fisiopatología del SMET, actuando sobre señalización de la insulina, la fibrinólisis y la adhesión celular al endotelio [4].

La prevalencia del SMET aumenta después del inicio de la menopausia. En Ecuador ya se informó que 41,6% de las mujeres posmenopáusicas presentan SMET [5]. En diversos informes parecen indicar el hecho de que la secreción de citoquinas entre posmenopáusicas con SMET pueden ser alterados [6,7,8]. El objetivo del presente estudio fue evaluar los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en suero en mujeres posmenopáusicas con y sin SMET.

2. MÉTODOS

2.1 Diseño del estudio y los sujetos

Este fue un estudio de casos y controles anidado cuyo objetivo fue evaluar los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en suero de mujeres posmenopáusicas que habían participado en un programa de cribado de SMET llevado a cabo a partir del 1 de febrero del 2005 hasta 31 de marzo del 2005 en el Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Guayaquil Ecuador [9]. Por ello, las mujeres posmenopáusicas (amenorrea >1 año) 40 o más años de edad, que no reciban terapia hormonal (HT) y un útero intacto fueron reclutadas a través de anuncios en los periódicos. Las mujeres elegibles fueron invitadas a asistir al Instituto fueron informadas sobre el estudio, sus objetivos y se obtuvo el consentimiento escrito para la participación.

Las pacientes con su consentimiento y cumpliendo los criterios de inclusión se les pidió regresar después de un ayuno nocturno de 8 horas, entonces fueron registrados los datos socio-demográficos, la circunferencia de cintura y presión arterial. También se obtuvo una muestra de 10-15 ml de sangre venosa periférica para el análisis de glucosa en suero y perfil de lípidos. Las mujeres fueron asesoradas de acuerdo a los resultados y participaron en sesiones educativas de grupo, que tuvo como objetivo discutir temas relacionados con la menopausia, el SMET, sus determinantes de riesgo y el riesgo de problemas cardiovascular. La definición de raza mestiza,

residencia rural y los ingresos económicos bajos dentro de nuestra población ha sido descrita en detalle en otro artículo [5].

Los sujetos se definieron como sedentarios, si realizaban menos de 15 minutos de actividad física dos veces por semana [10]. Aquellos que toman drogas destinadas a disminuir los niveles de lípidos fueron excluidos del estudio. La presión arterial media se determinó después de un periodo de descanso de 10 minutos en posición sentada, se realizó dos determinaciones separadas con 10 minutos de diferencia. La circunferencia de cintura se midió en centímetros y se obtuvo en posición de decúbito supino. También se registro Peso (kg) y altura (m).

Se utilizó los criterios del ATP III para diagnosticar SMET cuando cumple tres o más de los cinco criterios determinantes de riesgo: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 88 cm), aumento de triglicéridos séricos (TG) (≥ 150 mg / dl), disminución de la lipoproteína de alta densidad colesterol (HDL-C) (<50 mg / dl), glucosa elevada en ayunas (≥ 110 mg / dl) e hipertensión ($\geq 130/85$ mmHg) [11]. Además, de ATP III se usó valores de corte para colesterol total (CT) y de lipoproteínas de baja densidad colesterol (LDL-C) considerados altos se fijaron en 240 y 160 mg/dl, respectivamente. Las mujeres que toman medicamentos orales hipoglucemiantes o antihipertensivos prescritos por un médico se consideraron como diabéticas o hipertensas independiente de los resultados en suero o la presión arterial. El índice de masa corporal (IMC) se calculó para cada sujeto como el peso (en kg) dividido por el cuadrado de la altura (en metros). La obesidad se definió como un $IMC \geq 30$ kg/m². [12].

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

2.2 Ensayos en suero

Las muestras de sangre extraídas de cada participante se centrifugaron a 5°C por 10 min a 3000 rev/min. Obteniéndose suero que fue decantado en alícuotas de 1,5 a 2 ml las cuales fueron

guardadas a -70°C hasta su análisis. TC, TG, LDL-C, HDL-C y los niveles de glucosa se analizan con un analizador fotométrico Hitachi 717 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania).

Las citoquinas IL-6 y FNT- α fueron analizadas por el método de quimioluminiscencia amplificada por enzimas con el analizador (Immulite 1000; Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA). La sensibilidad analítica fue de 1.6 and 2 pg/mL para IL-6 y FNT- α respectivamente.

2.3 Herramienta para la valoración de calidad de vida

Para esta investigación de calidad de vida se valoró con el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia, conocido por su sigla inglesa MENQOL, *Menopause Quality of Life*. (MENQOL) propuesto por (Hilditch et al.) en la Universidad de Toronto [13]. En su versión validada al español usada en una población latinoamericana Chilena por Blümel et al. [14]. Cabe mencionar que más del 50% de mujeres que participan en nuestro programa de detección de SMET eran de bajo perfil socio-económico, según lo descrito por estos últimos autores, para evitar errores en la clasificación de los síntomas, la información se recabó directamente por nuestros entrevistadores, en lugar de usar la auto-administración como en el instrumento original. El cuestionario se compone de 29 ítems agrupados en cuatro dominios: vasomotor, psicosocial, física y sexual. Cada ítem se puede comprobar cómo presente o no presente. En este último caso, el elemento se clasifica de 0 a 6 de acuerdo a su severidad. No estará disponible la puntuación total, más bien una puntuación media en cada dominio se genera de acuerdo a la respuesta de cada sujeto. La puntuación mayor dentro de cada dominio mayor es el deterioro de la calidad de vida. Las puntuaciones medias de dominio, así como los factores asociados a altos puntajes en cada una de los dominios del cuestionario se determinaron.

2.4 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando los programas SPSS (versión 10.0 para Windows, SPSS,

Chicago, IL, EE.UU.) y EPI-INFO 2000 con paquetes estadísticos (Centro para el Control de Enfermedades y Prevención, Atlanta, GA, EE.UU. / Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza). Los datos se presentan como media \pm desviación estándar, porcentajes, medianas y rangos intercuartiles. La prueba de Kolmogorov Smirnov fue utilizado para determinar la distribución normal. De acuerdo con esto, los datos continuos se compararon con la prueba T de Student no pareada (paramétricos) o el test de Wilcoxon de rangos (no paramétricos) para dos muestras relacionadas, la prueba de Mann-Whitney (no paramétrico) de dos independientes y la prueba de Kruskal Wallis (no paramétrica) para varias muestras independientes. Para comparar porcentajes se uso la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Además se utilizaron los coeficientes de correlación de Spearman o los de Pearson para determinar las relaciones lineales entre los niveles de citoquinas y varias variables continuas incluyendo cada criterio de diagnóstico del SMET. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

3. Resultados

Las características basales de las mujeres estudiadas se muestran en la Tabla 1. La media de edad de todas las mujeres estudiadas fue de $55,1 \pm 7,3$ años con el 46,7% son sedentarias. Un 63,3% de todas las mujeres tenían obesidad abdominal, hiperglucemia (15,6%), triglicéridos elevados (58,9%), hipertensión (44,4%) y niveles altos de CT (25,6%). Las mujeres con SMET tuvieron significativamente valores superiores de IMC, y las mayores tasas de obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, hipertensión y niveles bajos de HDL-C. Los niveles de citoquinas no fueron diferentes entre las mujeres con o sin SMET (Tabla 1).

Los niveles de citoquinas de acuerdo a los componentes del SMET se muestran en la Tabla 2. Las mujeres con obesidad abdominal mostraron un aumento en los niveles FNT- α y de IL-6, que sólo fue significativa para el segundo. Las mujeres con hipertensión muestran niveles significativamente más elevados para ambas citoquinas.

El coeficiente de correlación para los niveles de citoquinas y varias variables continuas se muestra en la Tabla 3. Los valores de las dos citoquinas se correlacionan positivamente con la edad y el tiempo desde la menopausia. Si bien los niveles de IL-6 se correlacionan positivamente con los valores de la circunferencia de cintura, los valores de FNT- α presentan una correlación positiva con los niveles de presión arterial sistólica como diastólica. Se encontró una correlación positiva significativa entre el número de criterios positivos del SMET (0 a 5) y los niveles de ambas citoquinas. No se observó correlación significativa entre las puntuaciones vasomotoras y psico-sociales y niveles de citoquinas.

4. Tablas

Tabla 1 Las características basales de las mujeres estudiadas

Parámetros	Todas n=90	SMET n=45	sin SMET n=45	Valor p*
Edad (años)	55.1 ± 7.3 [54, 9]	55.1 ± 7.4 [54, 9]	55.0 ± 7.4 [54, 9]	0.90 ^a
Tiempo desde inicio menopausia (años)	7.1 ± 6 [4.5, 8]	7.1 ± 6 [5, 8]	7.1 ± 6.0 [4, 7.5]	0.07 ^b
Mestizo (%)	81 (90.0)	41 (91.1)	40 (88.9)	0.72 ^c
Residencia Urbana (%)	81 (90.0)	39 (86.7)	42 (93.3)	0.29 ^c
Ingresos bajos (%)	53 (58.9)	26 (57.8)	27 (60.0)	0.83 ^c
Uso de Tabaco (%)	4 (4.4)	2 (4.4)	2 (4.4)	0.99 ^c
Historia de evento cardiovascular	3 (3.3)	3 (6.7)	0 (0.0)	0.31 ^d
Número de miembros de la familia (media)	3.9± 1.4 [4, 2]	3.9± 1.6 [4, 2]	4.0 ± 1.5 [4, 2]	0.71 ^a
Sedentarismo (%)	42 (46.7)	21 (46.7)	21 (46.7)	0.99 ^c
IMC media (Kg/m ²)	29.5± 4.5 [29.5, 22.7]	31.0 ± 4.6 [31.9, 5.7]	28.0 ± 4.0 [27.7, 5.8]	0.001 ^a
Obesidad abdominal > 88 cm (%)	57 (63.3)	41 (91.1)	16 (35.6)	0.0001 ^c
Glicemia ≥110 mg/dl (%)	14 (15.6)	14 (31.1)	0 (0.0)	0.0001 ^d
Triglicéridos ≥150 mg/dL (%)	53 (58.9)	37 (82.2)	16 (35.6)	0.0001 ^c
HDL-C <50 mg/dL (%)	55 (61.1)	39 (86.7)	16 (35.6)	0.0001 ^c
Presión arterial ≥ 130/85 mmHg (%)	40 (44.4)	27 (60.0)	13 (28.9)	0.003 ^c
Colesterol total ≥ 240 mg/dL (%)	23 (25.6)	13 (28.9)	10 (22.2)	0.46 ^c
LDL-C ≥ 160 mg/dL (%)	10 (11.1)	6 (13.3)	4 (8.9)	0.52 ^c
IL-6 (pg/mL)	3.4± 2.2 [2.4, 2.1]	3.8± 2.5 [3.0, 2.6]	3.0 ± 1.9 [2.0, 1.7]	0.06 ^b
TNF-α (pg/mL)	8.2± 3.0 [7.9, 3.0]	8.7± 3.9 [8.0, 3.0]	7.7 ± 1.9 [7.9, 2.7]	0.38 ^b

Los datos se presentan como media ± desviación estándar, porcentajes o [mediana, rango intercuartíl]; * Valor de p al comparar las mujeres con y sin el SMET obtenidos con la distribución t (de Student)^a, prueba de Wilcoxon^b, el test de chi-cuadrado^c o test exacto de Fisher^d IMC: índice de masa corporal; HDL-C: colesterol de lipoproteína de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 2 Niveles de citoquinas en función a los componentes del SMET

Parámetros	IL-6 (pg/mL)	FNT- α (pg/mL)
Obesidad Abdominal > 88 cm	3.7 ± 2.3 [3.3, 2.4]	8.4 ± 3.3 [8.1, 3.1]
Si n=57	3.0 ± 2.2 [2, 1]	7.9 ± 2.6 [7.5, 2.4]
No n=33	[p=0.01] ^a	[p=0.40] ^a
Glicemia ≥ 110 mg/dL	3.3 ± 2.8 [2, 1.6]	8.7 ± 4.5 [7.6, 3.8]
Si n=14	3.5 ± 2.1 [2.5, 2.3]	8.1 ± 2.8 [7.9, 3.0]
No n=76	[p=0.44] ^a	[p=0.80] ^a
Triglicéridos ≥150 mg/dL	3.4 ± 2.0 [2.3, 2.0]	8.3 ± 3.0 [8.1, 3.2]
Si n=53	3.5 ± 2.5 [2.4, 2.3]	8.0 ± 3.3 [7.5, 2.3]
No n=37	[p=0.76] ^a	[p=0.31] ^a
HDL-C <50 mg/dL	3.6 ± 2.4 [2.5, 2.4]	8.6 ± 3.4 [7.9, 3.0]
Si n=55	3.1 ± 2.0 [2.0, 1.9]	7.7 ± 2.4 [8.1, 2.7]
No n=35	[p=0.28] ^a	[p=0.26] ^a
Presión arterial ≥ 130/85 mm/Hg	3.8 ± 2.2 [3.1, 2.6]	9.0 ± 3.9 [8.2, 2.7]
Si n=40	3.1 ± 2.3 [2.0, 1.6]	7.6 ± 2.0 [7.5, 3.0]
No n=50	[p=0.01] ^a	[p=0.04] ^a
Numero de criterios diagnostico de SMET	3.6 ± 2.7 [2.5, 2.3]	8.6 ± 4.4 [7.6, 3.2]
3 n=26	4.5 ± 2.3 [4.1, 4.4]	8.7 ± 1.7 [8.8, 2.8]
4 n=15	2.9 ± 0.9 [2.9, 1.6]	10.0 ± 6.4 [8.6, 11.5]
5 n=4	[p=0.24] ^b	[p=0.40] ^b

Los datos se presentan como media ± desviación estándar, porcentajes, [mediana o rango intercuartil]; los valores p entre corchetes fueron calculados con la prueba de Mann Whitney^a o prueba de Kruskal Wallis^b

Tabla 3 Correlaciones entre los niveles de citoquinas y diversos parámetros continuos

	IL-6 (pg/mL)	FNT- α (pg/mL)
Edad (años)	0.24 (0.02)*	0.24 (0.02)
Tiempo desde inicio menopausia (años)	0.28 (0.01)	0.22 (0.03)
Obesidad abdominal (cm)	0.27 (0.02)	0.10 (0.40)
Índice de masa corporal (kg/m²)	0.11 (0.51)	0.10 (0.40)
Glicemia (mg/dL)	-0.05 (0.67)	-0.03 (0.80)
Triglicéridos (mg/dL)	-0.10 (0.40)	-0.02 (0.86)
HDL-C (mg/dL)	-0.20 (0.08)	-0.14 (0.19)
Presión arterial sistólica (mm/Hg)	0.13 (0.22)	0.22 (0.04)
Presión arterial diastólica (mm/Hg)	0.10 (0.41)	0.19 (0.04)
Numero de criterios de SMET(0 a 5)	0.27 (0.02)	0.22 (0.03)
Puntuación Vasomotor	0.14 (0.19)	0.13 (0.22)
Puntuación Psico-social	0.14 (0.18)	0.10 (0.34)

* En paréntesis valor *p*

5. Discusión

El SMET es un conjunto de diferentes factores que se han asociado al riesgo cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo, durante los últimos años las pruebas se han acumulado contra el valor del SMET para predecir evento cardiovascular [15]. Además, parece que los pacientes con SMET tienen un mayor riesgo de infarto de miocardio futuro que aquellos con diabetes o hipertensión aislada [15,16].

El Tercer Reporte del Panel de Expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) sobre la Detección, Evaluación, y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Elevado en Adultos (ATP III – Adult Treatment Panel III) diagnostica el SMET cuando cumple tres o más de los cinco criterios determinantes de riesgo: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 88 cm), triglicéridos séricos (TG) (≥ 150 mg / dl), lipoproteína de alta densidad colesterol (HDL-C) (<50 mg / dl), glicemia basal (≥ 110 mg / dl) e presión arterial ($\geq 130/85$ mmHg)

El incremento del riesgo varía según cuál de los componentes del síndrome son dominantes para un tema individual. La obesidad y la hipertensión son algunos de los grupos más frecuentes (tabla 1).

Los mecanismos que relaciona al SMET y la aterosclerosis no son claros ni uniformes. Además, no tiene una sola causa. La combinación de la obesidad visceral y de alta resistencia a la insulina alta es uno de las más negativas para el estado metabólico en las mujeres posmenopáusicas [17]. En el presente estudio se exploraron las relaciones entre dos citoquinas y los factores del SMET. No hemos encontrado diferencias significativas en la media de los niveles séricos de IL-6 y FNT- α entre las mujeres con SMET comparados con aquellas sin SMET. Sin embargo (tabla 2), el valor de la media del IL-6 en suero fueron significativamente mayores en asociación con la obesidad abdominal e hipertensión arterial en mujeres posmenopáusicas con SMET, y los valor de la media de FNT- α séricos fueron

significativamente mayores en mujeres con SMET, en comparación con las mujeres posmenopáusicas sin SMET . Nuestros resultados confirman algunos estudios previos asociando fibrinógeno, proteína C reactiva en suero, y citoquinas pro-inflamatorias con la obesidad central [18]. Los resultados también son similares a los reportados en las personas obesas de edad avanzada con SMET [19], aunque en personas de edad avanzada las diferencias también fueron significativamente diferentes en niveles de FNT- α y del Inhibidor del activador tisular del Plasminógeno (PAI-1) [20].

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
2. Haugen E. Pathophysiological role and clinical relevance of cytokines in hypertensive heart failure. A combined clinical and experimental study. http://gupea.ub.gu.se/dspace/bitstream/2077/7623/2/E._Haugen_spikblad.pdf
3. Festa A, D'Agostino RJ, Howard G, Mykkänen L, Russell PT, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-7.
4. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2000;21:697-738.
5. Sierra B, Hidalgo LA, Chedraui PA. Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas* 2005;51:236-245
6. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman ET. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril*. 2002;77:128-35.
7. Gustafson B. Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Apr 30;17(4):332-41.
8. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, Visser M, Houston DK, Nicklas BJ, Tyllavsky FA, Satterfield S, Goodpaster BH, Ferrucci L, Harris TB; for the Health ABC Study. Body Fat Distribution and Inflammation Among Obese Older Adults With and Without Metabolic Syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Apr 15.
9. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A.. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Aug;22(8):447-54.
10. Castelo-Branco C, Blumel JE, Roncagliolo ME, Haya J, Bolf D, Binfa L, Tacla X, Colondron M. Age, menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middle-aged Chilean women. *Maturitas* 2003;45:205-212.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *J Am Med Assoc* 2001;285:2486-2497.
12. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health (NIH). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication No. 98-4080. Bethesda (MD): NIH; 1998.
13. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996;24:161-75.
14. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000;34:17-23.
15. Mente A, Yusuf S, Islam S, et al. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction. A case-control study of 26 903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2390-2398.
16. Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 2002;89:28E-35E.
17. Piché ME, Weisnagel SJ, Corneau L, Nadeau A, Bergeron J, Lemieux S. Contribution of abdominal visceral obesity and insulin resistance to the cardiovascular risk profile of postmenopausal women. *Diabetes*. 2005 Mar;54(3):770-7.
18. Perry CD, Alekel DL, Ritland LM, Bhupathiraju SN, Stewart JW, Hanson LN, Matvienko OA, Kohut ML, Reddy MB, Van Loan MD, Genschel U. Centrally located body fat is related to inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):619-27.
19. Sergio Rueda Alfaro, Mateu Serra-Prat, Cristián Fernández Fernández, Elisabet Palomera, Manuel Puig Domingo. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en ancianos: resultados del Estudio de Envejecimiento de Mataró. *Medicina Clinica (Barc)*. 2008 Mar 15;130(9):327-31
20. Koster A, Stenholm S, Alley DE, Kim LJ, Simonsick EM, Kanaya AM, et al. Body Fat Distribution and Inflammation Among Obese Older Adults With and Without Metabolic Syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Apr 15. Online advance